

(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 1	
C 12Q 1/6876 (2018.01)	C 12Q	1/6876 Z N A Z
C 12Q 1/02 (2006.01)	C 12Q	1/02
C 12Q 1/686 (2018.01)	C 12Q	1/686 Z
C 12Q 1/6874 (2018.01)	C 12Q	1/6874 Z
C 12Q 1/6869 (2018.01)	C 12Q	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)	(73) 特許権者 506137147 エーザイ・アール・アンド・ティー・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
(86) (22) 出願日	平成28年8月30日(2016.8.30)	(74) 代理人 100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(65) 公表番号	特表2018-525994 (P2018-525994A)	(74) 代理人 100128381 弁理士 清水 義憲
(43) 公表日	平成30年9月13日(2018.9.13)	(74) 代理人 100126653 弁理士 木元 克輔
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/049490	(74) 代理人 100211199 弁理士 原田 さやか
(87) 國際公開番号	W02017/040526	(72) 発明者 ユー, リーファ 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
(87) 國際公開日	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)	

(54) 【発明の名称】ネオモルフィックSF3B1変異体に関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、SF3B1調節化合物を含む組成物であつて、患者からの試料が、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101、配列番号160及び配列番号230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41、配列番号61、配列番号101、配列番号160及び配列番号230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、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单球性白血病、急性单球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髓異形成症候群、及び多発性骨髓腫から選択され、並びに / 又は、

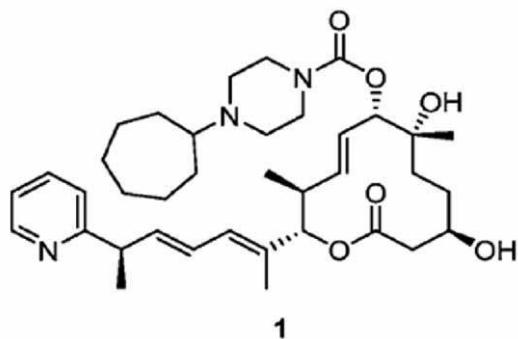
固形腫瘍が、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、及び腎がんから選択される、請求項 6 の組成物。

**【請求項 8】**

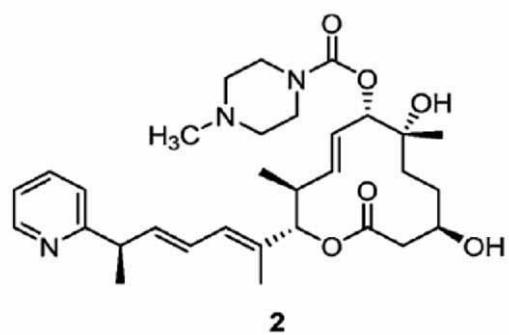
S F 3 B 1 調節化合物が、プラジエノライド又はプラジエノライド類似体を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

**【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

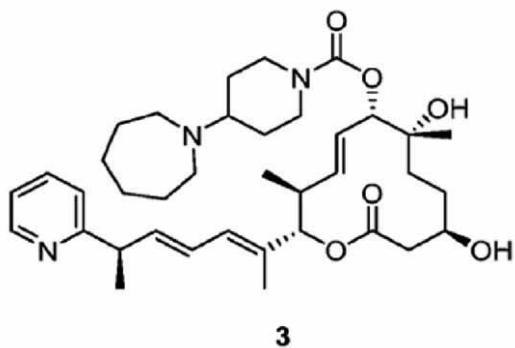
20

20

20

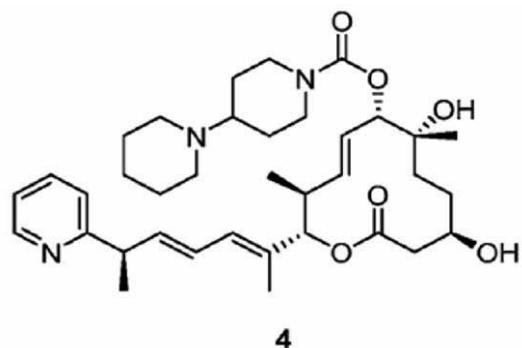
30

40



10

の化合物、及び式 4 :

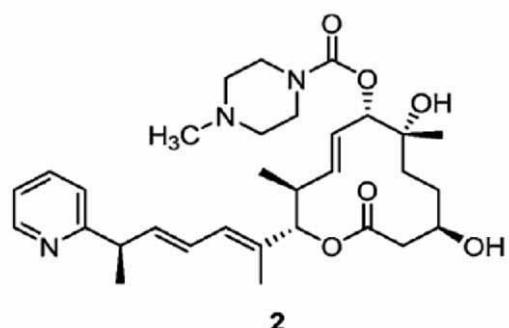


20

の化合物から選択される、請求項 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】

1 つ又は複数のスプライスバリエントの発現を、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 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 から選択される 1 つ又は複数のスプライスバリエ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エ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エントの発現を決定することが、前記試料を、前記 1 つ

40

50

又は複数のスプライスバリアント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アントへの結合を検出することとを含む、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S F 3 B 1変異が、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、Q 6 9 8\_K 7 0 0 del ins Q、K 7 0 0 E、K 7 0 0 V 7 0 1 del ins N、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、及びD 7 8 1 N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アントを発現する、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、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单球性白血病、急性单球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髓異形成症候群、及び多発性骨髓腫から選択され、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、腎臓がん、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アントの発現レベルを、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) S F 3 B 1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アントの発現レベルを決定すること、並びに

b) S F 3 B 1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アント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アント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アントの発現レベルを決定することが、核酸バーコーディング、R T - P C R、マイクロアレイ、核酸シークエンシング、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アント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、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单球性白血病、急性单球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髓異形成症候群、及び多発性骨髓腫から選択され、並びに / 又は、

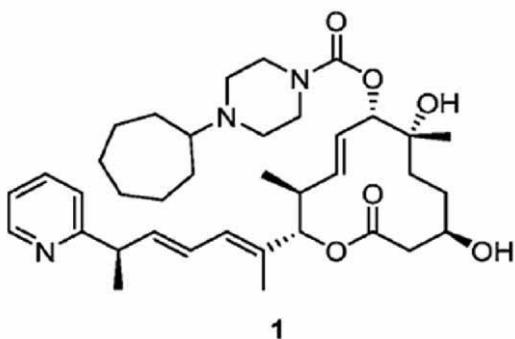
固形腫瘍が、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、脾臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、及び腎がんから選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

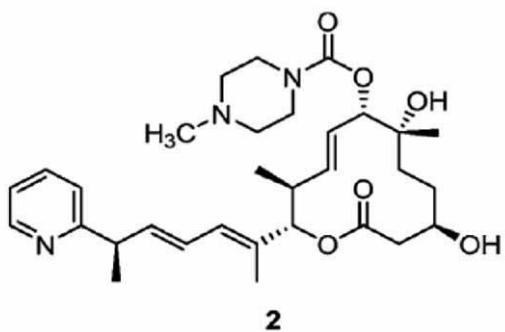
S F 3 B 1 調節化合物が、プラジエノライド又はプラジエノライド類似体を含む、請求項 1 9 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【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 :



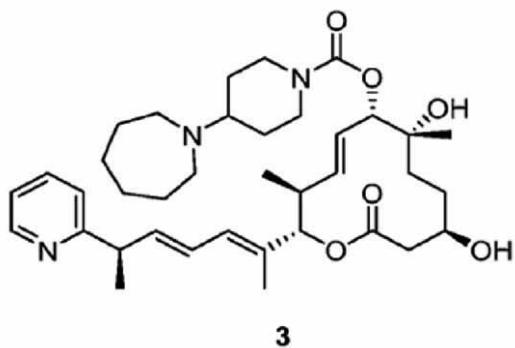
の化合物、式 3 :

10

20

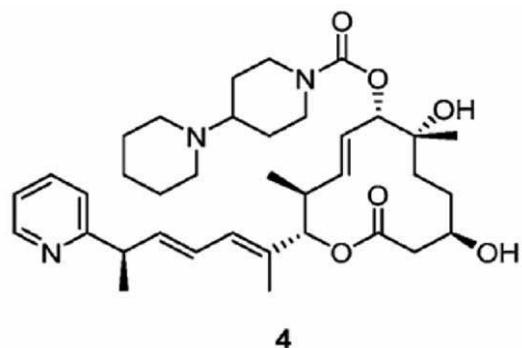
30

40



10

の化合物、及び式 4 :

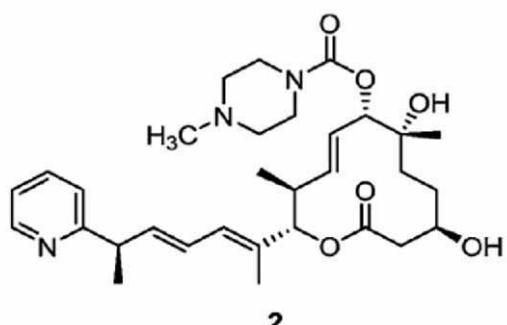


20

の化合物から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

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 ~ 2 7 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】

【0 0 0 1】

[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 R N A スプライシングの結果、m R N A 前駆体からイントロン配列が除去されて成熟 m R N A が生成される。R N A 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。

【0 0 0 2】

50

[004] S F 3 B 1 は、 R N A スプライシングに関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関与する 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。

10

【 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ント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、スプライスバリエント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、スプライスバリエントの量を測定して、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。

20

【 0 0 0 5 】

[007] 種々の実施形態は、生体試料中の表 1 の 1 ~ 790 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ント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ント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ント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、

30

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ント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ント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 ~ 790 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ントを検出する方法は、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 ~ 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、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。

40

【 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、

50

c) 表1の1～790行目から選択される1種又は複数種のスプライスバリアント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。

【0009】

[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SF3B1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1～790行目から選択される1種又は複数種のスプライスバリアントの発現レベルを測定するステップをさらに含む。

【0010】

[012]一部の実施形態では、ネオモルフィック変異体SF3B1タンパク質は、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。一部の実施形態では、ネオモルフィック変異体SF3B1タンパク質は、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から選択される。

【0011】

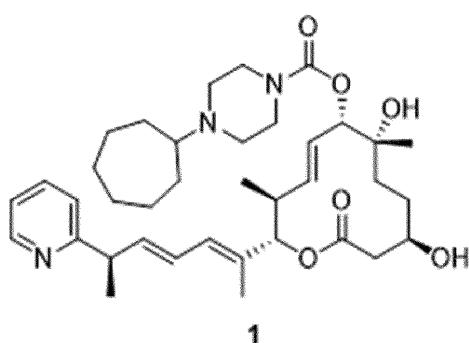
[013]一部の実施形態では、核酸バーコーディング(例えば、ナノストリング(NanoString)(登録商標))、RT-PCR、マイクロアレイ、核酸シーケンシング、ナノ粒子プローブ(例えば、スマートフレア(SmartFlare)(商標))、及びin situハイブリダイゼーション(例えば、RNAスコープ(RNAscope)(登録商標))から選択される、核酸を数量化するためのアッセイを使用して1種又は複数種のスプライスバリアントの発現レベルを測定するステップを含む。

【0012】

[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アント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アントRNAのコピー数を測定することを含む。

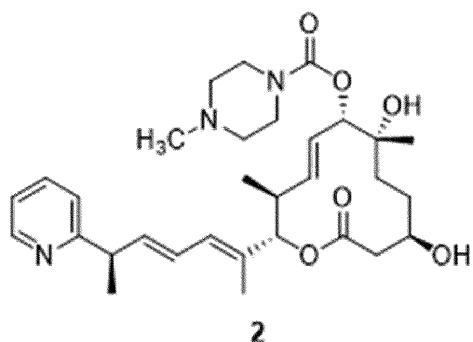
【0013】

[015]さらなる実施形態では、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。さらなる実施形態では、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、E7107、式1：【化1】



の化合物、式 2 :

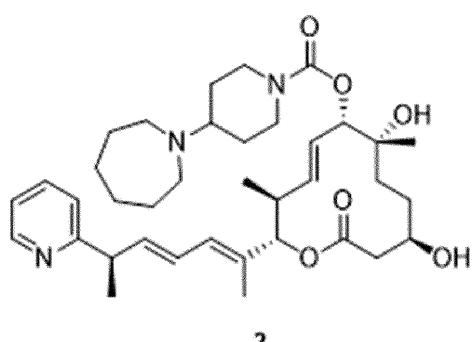
【化 2】



10

の化合物、式 3 :

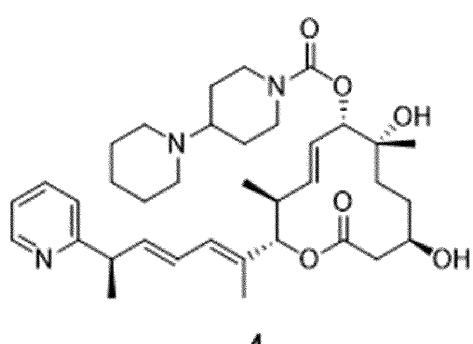
【化 3】



20

の化合物、又は式 4 :

【化 4】



30

の化合物から選択される。

40

【0014】

[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。

【0015】

[017]さらなる実施形態では、標的細胞は、固体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、膵臓細胞、肺細胞、又は皮膚細胞である。

【0016】

50

[018]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。

#### 【0017】

[019]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、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SFB1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、  
a) ネオモルフィック変異体SFB1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ントを、ネオモルフィック変異体SFB1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。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0021】

【図1】代替ス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、種々のがんにわたって正常にス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】SFB1タンパク質及び対応するSFB1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、肺がん同質遺伝子細胞株、肺がん同質遺伝子細胞株、及びNa1m-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ント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5】293FT細胞におけるSFB1タンパク質の過剰発現を確認するウエスタンプ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SFB1(SFB1<sup>WT</sup>)又は変異体SFB1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ント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SFB1タンパク質の過剰発現を確認するウエスタンプロット画像のセットである。

10

20

30

40

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<sup>WT</sup>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ントのレベルを示すグラフである。

【図9A】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プロット画像のセットである。

【図9B】全てのSF3B1対立遺伝子（SF3B1<sup>PAN</sup>）又はSF3B1<sup>WT</sup>又は変異体SF3B1（SF3B1<sup>MUT</sup>）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±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<sup>PAN</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータ、SF3B1<sup>WT</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータ、及びSF3B1<sup>MUT</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータを示す。

【図10A】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プロット画像のセットである。

【図10B】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±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<sup>PAN</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータ、SF3B1<sup>WT</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータ、及びSF3B1<sup>MUT</sup>対立遺伝子特異的qPCRデータを示す。

【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11A）及びPanc 10.05細胞（図11B）におけるスプライスバリエント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。

【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14A）及びPanc 10.05細胞（図14B）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15A）FlagタグSF3B1<sup>WT</sup>又はSF3B1<sup>K700E</sup>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15B）Na1m-6（SF3B1<sup>WT</sup>）細胞及びNa1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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±SDとして示されている、n=2。

【図16A】放射標識されたE7107類似体の、SF3B1<sup>WT</sup>（丸、左側のパネル）又はSF3B1<sup>K700E</sup>（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16B】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Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>細胞（左側のパネル）及びNa1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>細胞（左側のパネル）及びNa1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>

10

20

30

40

50

<sup>E</sup> 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 C O A S Y (三角形) 及び Z D H H C 1 6 (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 16 B）における q P C R データは、平均 ± S D 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、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞における、細胞を E 7 1 0 7 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アントのレベルを示すグラフのセットである。データは、 D M S O のみでの処理からの倍率変化として表されている。

【図 18】R N A - S e q 解析によって測定された、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞における、細胞を E 7 1 0 7 を用いて 6 時間にわたって処理した後の、スプライスバリアントのレベルを示すグラフのセットである。

【図 19】R N A - S e q 解析によって測定された、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞における、細胞を、グラフの上に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アントのレベルを示すグラフのセットである。

【図 20】R N A の q P C R によって測定された、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞における、細胞を E 7 1 0 7 で処理した後の種々の時間におけるスプライスバリアントのレベルを示すグラフのセットである。データは、平均 ± S D として示されている (n = 3)。図 20 の上のパネルは、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞（左側のパネル）及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞（右側のパネル）における、 E 7 1 0 7 で処理した後のある特定の時間において検出された E I F 4 A 1 m R N A 前駆体（四角）及び S L C 2 5 A 1 9 成熟 R N A (逆三角形) のレベルを示す。図 20 の下のパネルは、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 細胞（左側のパネル）及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 細胞（右側のパネル）における、 E 7 1 0 7 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 C O A S Y (三角形) 及び Z D H H C 1 6 (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 E 7 1 0 7 の濃度を示す (μ g / m l, [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 E 7 1 0 7 で処置した後のある特定の時点における、 N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> K 異種移植腫瘍及び N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 異種移植腫瘍における標準スプライスバリアント及び異常スプライスバリアント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 E 7 1 0 7 で処置した後のある特定の時点における、 P a n c 0 5 . 0 4 異種移植腫瘍における標準スプライスバリアント及び異常スプライスバリアント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】E 7 1 0 7 で処置した後の N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 異種移植マウスにおける腫瘍体積（平均 ± S E M 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 = 1 0 の動物）。E 7 1 0 7 で処置した動物について、逆三角形 = 1 . 2 5 m g / k g 、三角形 = 2 . 5 m g / k g 、及び四角 = 5 m g / k g 。

【図 24】E 7 1 0 7 で処置した後の N a 1 m - 6 S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0</sup> E 異種移植マウスの動物 1 0 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。E 7 1 0 7 で処置した動物について、破線 = 1 . 2 5 m g / k g 、灰色の線 = 2 . 5 m g / k g 、及び点線 = 5 m g / k g 。

【図25】分析によって測定された、10nMのE7107で6時間にわたって処置した後のSF3B1<sup>WT</sup>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ント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ントの量を測定し、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ントの少なくとも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ントである。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ント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ントの差次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ントの発現に関連しない。

【0025】

[051]「スプライスバリエント」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ントを野生型、又は「標準」バリエントと称することができる。これらのスプライスバリ

10

20

30

40

50

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。標準スライスバリアントとは異なり、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ライスバリアントを「異常」スライスバリアントと称することができる。異常スライスバリアントは、或いは、「正常でない」又は「非標準」スライスバリアント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ライスバリアントを有し、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ライスバリアントのレベルは、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、異常スライスバリアントは、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 変異体を有する細胞において差次的に発現するスライスバリアントであり、それにより、後者の細胞の異常スライスバリアントのレベルは、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、ある特定の異常スライスバリアント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ライスバリアントは、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、異常スライスバリアントを発現しない可能性がある、又は異常スライスバリアントをより低いレベルで発現する可能性がある。ある特定の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ライスバリアント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。10 20

#### 【 0 0 2 6 】

[052] 「評価すること (evaluating)」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ライスバリアント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ライスバリアント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。30

#### 【 0 0 2 7 】

[053] 「1つの (a)」、「1つの (an)」又は「その (the)」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 (comprising)」という用語と併せて使用される場合、「1つの (one)」を意味し得るが、「1つ又は複数の (one or more)」、「少なくとも1つの (at least one)」、及び「1つ又は2つ以上の (one or more than one)」の意味とも一致する。「又は (or)」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 (and / or)」を意味するものと包括的に読み取られるべきである。40

#### 【 0 0 2 8 】

##### スライスバリアント

[054] 本発明のスライスバリアントは表 1 に列挙されている。表 1 には、各標準 (「WT」) 及び異常 (「A b .」) ス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中点になる)。「Avg WT %」及び「Avg Ab . %」の列には、それぞれ、共有されるスライス部位を利用する全てのスライス

バリアントの総計数に対して表される標準 (W T) 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。「 $\log_2$  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  $\log_2$  が提示されている（実施例 1 を参照されたい）。「F D R 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 inc1.」は、ディフア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、「M e 1.」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 <sub>2</sub> 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- 2 708509	chr16: 708344- 708524	CGGGCCCGCATC ATCCGGGAGAG CACTGTGTTCCA GCTGCC (3)	CGGGCCCGCATC ATCCGGGAGCT GCCCGGTGTC ACCCTGA (4)	0	51	5.70	2.38E-07	3'ss	Br.
3	chr3: 50380021- 3 50380348	chr3: 50380000- 50380348	CTGGAGCCGGC GGGAAAGGAGTG TGCTGGTTCCTC TCCCCA (5)	CTGGAGCCGGC GGGAAAGGAGGC AAGCTGCAGCA GTTCGAG (6)	0	51	5.70	2.19E-07	3'ss	Br.
4	chr19: 57908542- 4 57909780	chr19: 57908542- 57909797	GGCCCCTTTGTG CTCACTAGCATT TCTGTTCTGACA GGTT (7)	GGCCCCTTTGTG CTCACTAGGTC TTGGCATGGAG CTGAG (8)	0	48	5.61	2.32E-06	3'ss	Br.
5	chr2: 97285513- 5 97297048	chr2: 97285499- 97297048	TGGGAGGAGCA TGTCAACAGAGT TTCCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGAGCA TGTCAACAGAGA ATGGGCC (10)	0	47	5.58	7.79E-07	3'ss	Br.
6	chr19: 23545541- 6 23556543	chr19: 23545527- 23556543	GATGGTGGATG AACCCACAGTT TTTTTTTTCAGG TATAT (11)	GATGGTGGATG AACCCACAGGT ATATGTCCTCAT TTTCCT (12)	0	46	5.55	1.10E-05	3'ss	Br.
7	chr10: 99214556- 7 99215395	chr10: 99214556- 99215416	TACCTCTGGTTC CTGTGCACTTCT CGCCCCCTTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTTC CTGTGCACTTCT GTGGCACTTGC CCTGG (14)	0	46	5.55	3.63E-09	3'ss	Br.
8	chr18: 683395- 8 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- 9 40714373	chr17: 40714237- 40714629	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCATTG CCCCTCCCCAG GATTTC (17)	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCAGC CCCCCCAGCAT GCGCGTA (18)	0	44	5.49	1.50E-07	エクソン包含	Br.
10	chr5: 139815842- 10 139818078	chr5: 139815842- 139818045	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGCTT TTGCAGATCTG AGGTA (19)	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGGAA TTGGCAATTGT CAACT (20)	0	41	5.39	4.86E-09	3'ss	Br.
11	chr1: 245246990- 11 245288006	chr1: 245246990- 245250546	CAAGTATATGAC TGAAGAAGATC CTGAATCCAGC AAAAC (21)	CAAGTATATGAC TGAAGAAGGTG AGCCTTTTCTC AAGAG (22)	0	39	5.32	1.31E-10	3'ss	Br.
12	chr3: 9960293- 12 9962150	chr3: 9960293- 9962174	TGCAGTTGGTC AGTCTGTGCCTT CCTCACCCCTCT CCTC (23)	TGCAGTTGGTC AGTCTGTGGC TCTGTGTTATAT GACTG (24)	0	36	5.21	9.63E-09	3'ss	Br.
13	chr1: 101458310- 13 101460665	chr1: 101458296- 101460665	TCTTTGGAAAT CTAATCAATTTC CTGCCTATAGG GGAAG (25)	TCTTTGGAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	29	4.91	3.27E-07	3'ss	Br.
14	chr7: 94157562- 14 94162500	chr7: 94157562- 94162516	GTATCAAAGTGT GGACTGAGATT GTCTTCCCTTGT GATT (27)	GTATCAAAGTGT GGACTGAGGAT TCCATTGCAAAG CCACAA (28)	0	28	4.86	5.02E-05	3'ss	Br.
15	chr20: 62701988- 15 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTCACAGGT GCAGAC (29)	AGAAACTGCACC TACACACAGGT GCAGACCCGCA GCTCTGA (30)	0	27	4.81	1.50E-07	3'ss	Br.
16	chr17: 71198039- 16 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GGAGCACTGCA GTTGTGAAATCA TTACTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCACTGCA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr17: 7131030- 7131295	chr17: 7131102- 7131295	CTATTTCACTCT CCCCCGAACT ATCCAGTTCT CCTCC (33)	CTATTTCACTCT CCCCCGAAATG AGCCCATCCAG CCAATT (34)	0	25	4.70	5.99E-08	3'ss	Br.
18	chr20: 35282126- 35284762	chr20: 35282104- 35284762	TTTGCAGGGAAAT GGGCTACATCC CCTTGTTCTCT GTTAC (35)	TTTGCAGGGAAAT GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	25	4.70	2.72E-07	3'ss	Br.
19	chr2: 232196609- 232209660	chr2: 232196609- 232209686	TGACCAACGGAG TACCTGGGGCC CCTTTTCTCTTT CCTTC (37)	TGACCAACGGAG TACCTGGGGAT CATGACCAACA CGGGGAA (38)	0	25	4.70	1.61E-06	3'ss	Br.
20	chr17: 62574712- 62576906	chr17: 62574694- 62576906	AGACCTACCAG AAGGCTATGTGT TTATAATTTAC AGAA (39)	AGACCTACCAG AAGGCTATGAA CAGAGGACAAC GCAACAA (40)	0	24	4.64	7.16E-06	3'ss	Br.
21	chr12: 105601825- 105601935	chr12: 105601807- 105601935	ATTTGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTT AGAG (41)	ATTTGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGCGA (42)	0	23	4.58	8.14E-08	3'ss	Br.
22	chr12: 53836517- 53837270	chr12: 53836517- 53837174	CATGTGGAATC CCAATGCCGGC CCCTGTCTCTT CCCCCA (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 CCCCCA (45)	CTGGGAGGTGG CATTCAAAGGT CTTCAGAGGTG TTCCCTG (46)	0	22	4.52	2.76E-08	3'ss	Br.
24	chr11: 71939542- 71939690	chr11: 71939542- 71939770	GGATGACGGGG ATGCCCTAGTC CTTTACAGCTGC ATCGT (47)	GGATGACGGGG ATGCCCTAGAT GGGGAGGATGA GAAGCCC (48)	0	21	4.46	4.61E-08	3'ss	Br.
25	chr20: 34144042- 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCCCTCAC CCCAGGT (49)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	21	4.46	2.63E-08	3'ss	Br.
26	chr6: 31919381- 31919565	chr6: 31919381- 31919651	AGAGAAAGTCGT TTTCATTCAAGTC AGCTAAAGACAC AAGCAG (51)	AGAGAAAGTCGT TTTCATTCAAGTT GGTTGAAATCAG CTGGGG (52)	2	64	4.44	2.91E-10	3'ss	Br.
27	chr1: 179835004- 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTCAAACAG TAAACGAGTTT ATCATTACAGG TATG (53)	TCACTCAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATTC CCAGA (54)	0	20	4.39	9.99E-07	3'ss	Br.
28	chr1: 52880319- 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCAAA AGGAGAAAGCT GACCAGTCTTT CTACA (55)	CGATCTCCAAA AGGAGAAAGCCC CTCCCTCGCC GAGAAA (56)	0	20	4.39	1.35E-09	3'ss	Br.
29	chr8: 38095145- 38095624	chr8: 38095145- 38095606	TTATTTACACA ATCCAAAGCCA GTTGCAGGGTC TGATGA (57)	TTATTTACACA ATCCAAAGCTTA TGTTGCATTACC AGCC (58)	0	20	4.39	1.49E-09	3'ss	Br.
30	chr19: 14031735- 14034130	chr19: 14031735- 14034145	TGCCCTGTGGAC AGTTAGAACATCA AACCAGAGGTGT GTCTTTCTCCC CCCA (61)	TGCCCTGTGGAC ATCACCAAGGCT ATCACCAAGGT GCCGCCTGCC CTGTCAA (60)	0	19	4.32	2.37E-05	3'ss	Br.
31	chr14: 74358911- 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAACATCA AACCAGAGGTGT GTCTTTCTCCC CCCA (61)	AGTTAGAACATCA AACCAGAGGTGT GTCTTTCTCCC CCCA (61)	0	18	4.25	1.65E-10	3'ss	Br.
32	chr19: 45314603- 45315482	chr19: 45314603- 45315419	ATATGCTGGAAT GGTTCCCTGTCA CAATGCACGAC ACCCG (63)	ATATGCTGGAAT GGTTCCCTGTACC GACCGCTCGGG AGCTCG (64)	0	18	4.25	8.07E-08	3'ss	Br.
33	chr1: 212515622- 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATTG TACAACAGGTCTT CTTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATTG TACAACAGCTCC TGGAGCTTTTG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
34	chr9: 125759640- 125760854	chr9: 125759640- 125760875	AAATGAAGAAC TCCTAAAGCTC TCTCTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAC TCCTAAAGATAA AGTCCTGTTAT GACC (68)	0	18	4.25	1.31E-10	3'ss	Br.
35	chr11: 4104212- 4104471	chr11: 4104212- 4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATTCT CTTTCCTCTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	0	17	4.17	1.35E-06	3'ss	Br.
36	chr12: 113346629- 113348840	chr12: 113346629- 113348855	GCCTGCCTTG ATGCCCTGGATT TTGCCCCAACAA GGTCAAG (71)	GCCTGCCTTG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	0	17	4.17	3.58E-07	3'ss	Br.
37	chr17: 78188582- 78188831	chr17: 78188564- 78188831	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC CTCTCTCCGC CCAGGC (73)	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC ATCATCGGGAA GAAGCAC (74)	0	17	4.17	4.19E-04	3'ss	Br.
38	chr20: 45354963- 45355453	chr20: 45354963- 45355502	CTCCCTTGGTT TGGGCCAGGCC CAAGGCTCCAC CACAGC (75)	CTCCCTTGGTT TGGGCCAGTGA CCTGGCTTGTC CTCAGC (76)	0	17	4.17	2.67E-07	3'ss	Br.
39	chr12: 116413154- 116413319	chr12: 116413118- 116413319	AATATTGCTTTA CCAAACAGGGA CCCCTTCCCCCTT CCCCCA (77)	AATATTGCTTTA CCAAACAGGTC ACGGAGGAGTA AAGTAT (78)	0	16	4.09	2.79E-07	3'ss	Br.
40	chr14: 71059726- 71060012	chr14: 71059705- 71060012	CAGTTATAAAC TTAGTGTAGTT TATTTTCTTTTA CAA (79)	CAGTTATAAAC TTAGTGTCTTA CTGCAGTGCAT GGTAT (80)	0	16	4.09	4.46E-07	3'ss	Br.
41	chr16: 30012851- 30016688	chr16: 30012851- 30016541	GCCTGCCCGG AAACTCAAGATG TTCAGCGATGC AGGTAG (81)	GCCTGCCCGG AAACTCAAGATG GCGGTGGGACC CCCCGA (82)	0	15	4.00	7.77E-06	3'ss	Br.
42	chr17: 57148329- 57153007	chr17: 57148308- 57153007	TTCAGGAGGTG GAGCACCAAGAT AATTTTTTCTT CACACA (83)	TTCAGGAGGTG GAGCACCAAGT GCGGTCTGTGA GTAAGAG (84)	0	15	4.00	3.26E-05	3'ss	Br.
43	chr16: 1402307- 1411686	chr16: 1402307- 1411743	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGTCT TTGCAAGACAGG TTCTGT (85)	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGGA CCCGTGCATCT CTTCCGA (86)	0	14	3.91	3.01E-07	3'ss	Br.
44	chr3: 196792335- 196792578	chr3: 196792319- 196792578	ATTTGGATCCTG TGTTCTCTTT TTTCTGTTAAAG ATAC (87)	ATTTGGATCCTG TGTTCTCTATAC AACTAGACAAA ACGA (88)	0	14	3.91	8.71E-07	3'ss	Br.
45	chr14: 75356052- 75356580	chr14: 75356052- 75356599	AGATGTCAGGT GGGGAGAAAGCC TTTGATTGTCTT TTTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGGAGAAAGCT GTGGAGACAC AGTTGCA (90)	0	13	3.81	1.55E-05	3'ss	Br.
46	chr18: 33605641- 33606862	chr18: 33573263- 33606862	AGAAAGAGCAT AAATTGGAAATA TTGGACATGGG CGTATC (91)	AGAAAGAGCAT AAATTGGAAAGA GTACAAAGCGCA 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 AACTACAAACAA GAAGAGCCTGC AAGTGA (94)	0	13	3.81	6.10E-07	3'ss	Br.
48	chr6: 10723474- 10724788	chr6: 10723474- 10724802	CCGGGGCCCTTC GTGAGACCGCT GTTTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCCCTTC GTGAGACCGCT GTAGTCT (96)	3	51	3.70	1.35E-09	3'ss	Br.
49	chr2: 132288400- 132289210	chr2: 132288400- 132289236	CAAGTCACATTC TAATTCAAGGGTC TGACTTGCAGC CAACT (97)	CAAGTCACATTC TAATTCAAGGGCAA GGCCAGGCCAGC AGCCC (98)	0	12	3.70	5.71E-03	3'ss	Br.
50	chr2: 170669034- 170671986	chr2: 170669016- 170671986	CAAGATAGATAT TATAGCAGGTG GCTTTTGTTTA CAGAA (99)	CAAGATAGATAT TATAGCAGAAGT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr15: 59209219- 59224554	chr15: 59209198- 59224554	GAAACCAACTAA AGGCAAAGCCC ATTTCCCTCTT TCGCA (101)	GAAACCAACTAA AGGCAAAGGTAA AAAACATGAG CAGAT (102)	1	24	3.64	4.30E-09	3'ss	Br.
	chr11: 57100545- 57100908	chr11: 57100623- 57100908	GGGGACAGTGA AATTGGTGGCA AGAATGAGGTG ACATG (103)	GGGGACAGTGA AATTGGTGGG CAGCTGCTTCC TTTGAC (104)	0	11	3.58	5.99E-08	3'ss	Br.
	chr1: 35871069- 35873587	chr1: 35871069- 35873608	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGAT GTTTCTACCTT TCCACA (105)	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGTC CGCTCTATCAAG CTGAAG (106)	0	11	3.58	3.15E-07	3'ss	Br.
	chr2: 22004485- 220044888	chr2: 22004485- 220044831	GAGGAGCCACA CTCTGACAGATA CCTGGCTGAGA GCTGGC (107)	GAGGAGCCACA CTCTGACAGTG AGGGTGCAGGG TCAGGGC (108)	0	11	3.58	2.22E-07	3'ss	Br.
	chr5: 150411955- 150413168	chr5: 150411944- 150413168	ACTCGCGCTC TTCCATCTGTT TGTCGAGCCG GAATAC (109)	ACTCGCGCTC TTCCATCTGCG GAATACACCTG GCGTCT (110)	0	11	3.58	7.04E-07	3'ss	Br.
	chrX: 47059013- 47059808	chrX: 47059013- 47060292	ACTTCCCTTAGTG GTTTCCAGGTTG CCAGGGCACTG CAGCT (111)	ACTTCCCTTAGTG GTTTCCAGGTG GTGGTGCAC CAACAC (112)	0	11	3.58	7.37E-07	3'ss	Br.
	chrX: 47059943- 47060292	chrX: 47059013- 47060292	GTCTTGAGAATT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (113)	GTCTTGAGAATT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	11	3.58	6.70E-06	5'ss	Br.
	chr20: 330007- 330259	chr20: 330007- 330281	TCCAGAGCCCA CAGTCCCAGCT GCACCTTACCT GCTCCCC (114)	TCCAGAGCCCA CAGTCCCAGGG GTCCCATGATGC CGAGCTG (115)	2	34	3.54	4.87E-09	3'ss	Br.
	chr18: 224200- 224923	chr18: 224179- 224923	CCAAGTTTGTG AAAGAAAGGTGA TGTTTGTTCAC GACA (116)	CCAAGTTTGTG AAAGAAAGAACATCAGATACAAA CCTA (117)	1	22	3.52	1.96E-05	3'ss	Br.
	chr11: 47195466- 47196565	chr11: 47195391- 47196565	TCTTCACAGAAC ACACTCAAGTG CTTGTAGGTCTT GGTGC (118)	TCTTCACAGAAC ACACTCAACCC CCTGCCTGGGA TGCGCC (119)	0	10	3.46	2.99E-08	3'ss	Br.
	chr12: 56604352- 56606779	chr12: 56604352- 56607741	GAGAAGCTCAC GATTACCGAGC ACCTCATTGTGA ACATGC (119)	TCTTGGAGGAG CCAGTACAGGC ACCTCATTGTGA ACATGC (120)	0	10	3.46	4.11E-02	エクソノ包含	Br.
	chr14: 23237380- 23238985	chr14: 23237380- 23238999	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATTT GTATTTCCAGG TACAG (121)	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATGTA CAGTCTTGGCC GCTGC (122)	0	10	3.46	3.25E-08	3'ss	Br.
	chr17: 34942628- 34943454	chr17: 34942628- 34943426	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGGTAATCGAG AGAAC (123)	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGAAGCTTGGAGACTG (124)	0	10	3.46	2.49E-05	3'ss	Br.
	chr1: 145581564- 145583935	chr1: 145581564- 145583914	GAATCTCTTATC ATTGATGGTTCC TGTTCAGATTGT GATG (125)	GAATCTCTTATC ATTGATGGTTTA TTATGGAGATT CTTA (126)	0	10	3.46	2.93E-06	3'ss	Br.
	chr5: 869519- 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (127)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (128)	1	20	3.39	6.76E-06	3'ss	Br.
	chr12: 107378993- 107380746	chr12: 107379003- 107380746	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGGG AACTGACAAGAT CACATT (130)	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGTT TATTGCAGGGAA ACTGACA (131)	7	79	3.32	1.30E-08	3'ss	Br.
	chr7: 8261028- 8267267	chr7: 8261028- 8268230	TCCAGCCTGGG CGACAGAAGTC TTGTCTCAAGAA GAAAAC (132)	CTATCAAAGAG GATATGTTCTT GTCTCAAAGAG AAAAC (133)	1	19	3.32	4.35E-08	エクソノ包含	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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr10: 5497081- 68 5498027	chr10: 5497081- 5498049	TGCGGAGCAAG AGTGGACATCG TTTGTTCCCAT TTCTCC (134)	TGCGGAGCAAG AGTGGACATAAA CTTTACATTTTC CTGTT (135)	0	9	3.32	1.37E-04	3'ss	Br.
	chr11: 64900740- 69 64900940	chr11: 64900723- 64900940	AGTCAGGCCCG AGCATGGCACC TCTCCCCACTCC TAGGTC (136)	AGTCAGGCCCG AGCATGGCAGT CCTGTACATCCA GGCCCTT (137)	0	9	3.32	4.66E-07	3'ss	Br.
	chr19: 5595521- 70 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGGTC CAAGAGAGATT TGGTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGGTC CAAGAGAGAAG CTCCAAGAGTC AGGATCG (139)	0	9	3.32	1.49E-09	3'ss	Br.
	chr22: 39064137- 71 39066874	chr22: 39064137- 39066888	CTCTCTCCAAAC TGCAATTCTCATC TCGCCCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAAAC TGCAATTCTTTGG ATCGATCAACCC GGGGA (141)	0	9	3.32	8.58E-06	3'ss	Br.
	chr9: 125023777- 72 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCAAGCCGA ACCGACGAGAC ATTGATGGAAAG CAGAAAC (142)	CACCAAGCCGA GGCCACGAGACT TTTCATAGACAT TGATGG (143)	2	28	3.27	2.13E-08	3'ss	Br.
	chr15: 25207356- 73 25212175	chr15: 25207356- 25213078	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT AGTGACTGTCA GGAGGA (144)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	1	18	3.25	5.94E-09	エクソン包含	Br.
	chr9: 35813153- 74 35813262	chr9: 35813142- 35813262	GGGAGATGGAT ACCGACTTGTCA CAATTTCACTGTA TCAACAG (146)	GGGAGATGGAT ACCGACTTGTCA ATCAACAGATGG GAAGCTG (147)	3	35	3.17	6.19E-08	3'ss	Br.
	chr6: 31602334- 75 31602574	chr6: 31602334- 31602529	AGGATGTGGCT GGCACAGAAAGT GTCATCAGGTC CCTGCAG (148)	AGGATGTGGCT GGCACAGAAAT GAGTCAGTCTG CAAGTGG (149)	1	17	3.17	5.18E-06	3'ss	Br.
	chr11: 125442465- 76 125445146	chr11: 125442465- 125445158	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGACC TTTTCTATAGGG AATCAA (150)	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	0	8	3.17	6.00E-04	3'ss	Br.
	chr13: 113915073- 77 113917776	chr13: 113915073- 113917800	AGCTGAATTTC CAGTAAAGGGG GGTTTTATTCTT CTTT (152)	AGCTGAATTTC CAGTAAAGCCT GGAGATTGGAAA AAGAG (153)	0	8	3.17	1.20E-06	3'ss	Br.
	chr16: 14966186- 78 14968874	chr16: 14966186- 14968892	GATGTCACTGT GACTATCAAGG GCCGTCTTCTT CTAGGT (154)	GATGTCACTGT GACTATCAAGTC TTCCATCGACAG TGAAC (155)	0	8	3.17	4.76E-02	3'ss	Br.
	chr2: 178096758- 79 178097119	chr2: 178096736- 178097119	TATCCATTCTCG AGTTACAGTATA AACTTCCCTTC ATGC (156)	TATCCATTCTCG AGTTACAGTGTCTC TTAATATTGAAA ATGA (157)	0	8	3.17	2.22E-07	3'ss	Br.
	chrX: 153699660- 80 153699819	chrX: 153699660- 153699830	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGG TCCCAACAGGT ATTATCG (158)	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGT ATTATCGAGACA TTGCAA (159)	0	8	3.17	2.14E-05	3'ss	Br.
	chr19: 9728842- 81 9730107	chr19: 9728855- 9730107	AGCCATTATT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTG (160)	AGCCATTATT GTCCCGTGGGT TTTTTCAGGG AACCA (161)	3	31	3.00	7.42E-06	3'ss	Br.
	chr1: 185056772- 82 185060696	chr1: 185056772- 185060710	AGTTACAACGAA CACCTCAGTGA CTCTTTACAGG AGGCA (162)	AGTTACAACGAA CACCTCAGGAG GCAATAACAGAT GGCTT (163)	2	23	3.00	8.51E-06	3'ss	Br.
	chr15: 25212299- 83 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TCACACAGGATA ATTTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (164)	TCACACAGGATA ATTTGAAAGTGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	1	15	3.00	3.25E-08	エクソン包含	Br.
	chr11: 62648919- 84 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGGCGGGCA ACCTGGGGCC CCCATTTCAGGT CTGAAG (165)	CGGGCGGGCA ACCTGGGGGT CTGAAGGGCG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
85	chr11: 64877395- 64877934	chr11: 64877395- 64877953	CCACCGCCATC GACGTGAGTA CCTCTTTTACCA CCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGAGGT GGGGCTCCTGT ACGAAGA (168)	0	7	3.00	4.87E-09	3'ss	Br.
86	chr19: 41084118- 41084353	chr19: 41084118- 41084367	CTATGGGCTCA CTCCCTGGTC CTCCCTGGCA GTTCG (169)	CTATGGGCTCA CTCCCTGGTC GTGGCCTGCAG CTTCGA (170)	0	7	3.00	1.24E-03	3'ss	Br.
87	chr1: 35917392- 35919157	chr1: 35917377- 35919157	TATCTCTGGAA AAAACACATTTC TTTTTTGAGG GGAC (171)	TATCTCTGGAA AAAACACAGGG ACCTGATGGGG TGCGAC (172)	0	7	3.00	3.66E-06	3'ss	Br.
88	chr22: 50966161- 50966940	chr22: 50966146- 50966940	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGGG GATGTCGACC AGATGCA (173)	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGAT GCAAGTGCAGC TGGACCA (174)	0	7	3.00	1.95E-06	3'ss	Br.
89	chr9: 139837449- 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGGC CCCCGCCCCGC GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGATC TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	0	7	3.00	8.14E-08	3'ss	Br.
90	chr1: 3548881- 3549961	chr1: 3548902- 3549961	CCCGAGCTCAG AGAGTAATTCT CCTTACAGACAC TGAAA (177)	CCCGAGCTCAG AGAGTAATATG AGATGCCCTCT GTCCA (178)	4	38	2.96	2.79E-08	3'ss	Br.
91	chr19: 55776746- 55777253	chr19: 55776757- 55777253	GTGCTTGGAGC CCTGTGAGAC TTTCCGCAGGG TGTGCG (179)	GTGCTTGGAGC CCTGTGAGCC TGGTGAACAGAC TTTCCGC (180)	3	29	2.91	3.56E-07	3'ss	Br.
92	chr1: 39332671- 39338689	chr1: 3933282- 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 CCTGTGAGAC GCTGCC (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	CTGAACTTGG GCCTGAATGAT TTGTTGGACC CCGAATA (185)	CTGAACTTGG GCCTGAATGGC TCCGAGCTCT TCCAGTG (186)	3	28	2.86	7.09E-06	3'ss	Br.
95	chr11: 3697619- 3697738	chr11: 3697606- 3697738	AGATCGCCTGG CTCAGTCAGTT 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 TGAGTGAACAT TTCTCCCCCTT TTTAG (189)	GGAGGTGGACC TGAGTGAACCA CCCAACTGTC AGCTAAC (190)	0	6	2.81	1.25E-06	3'ss	Br.
97	chr12: 72315234- 72316743	chr12: 72315234- 72316762	TACAGATGGTAA AATGCAAGTTTG ATTTTCATATC CAGG (191)	TACAGATGGTAA AATGCAAGGAAT TGCCACAAAGCA GTCTG (192)	0	6	2.81	8.19E-07	3'ss	Br.
98	chr16: 685022- 685280	chr16: 684956- 685280	CCCTGCTCATCA CCTACGGGCT GTCCCAAGGCTC TCTGGG (193)	CCCTGCTCATCA CCTACGGGCC TATGCCATCAAT GGGAA (194)	0	6	2.81	5.11E-07	3'ss	Br.
99	chr1: 155630724- 155631097	chr1: 155630704- 155631097	GGCTCCCATCT CTGCACTTATAA GTTAAAGAGT GTTCTCATTTCC AATAG (195)	GGCTCCCATCT CTGCACTTATAA GTTAAAGGCC AGTCTGCCATC CATCCA (196)	0	6	2.81	3.43E-04	3'ss	Br.
100	chr1: 47108988- 47110832	chr1: 47108973- 47110832	CTGCACTTATAA ATATTCAGTGT CCACCTTGCA GACCCG (197)	CTGCACTTATAA ATATTCAGACCC GAGGGGAAGCT GCAGC (198)	0	6	2.81	1.50E-06	3'ss	Br.
101	chr22: 36627480- 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGTAT TTCCAGGACCA AGTGAG (199)	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGAG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr6: 31919565- 31919651 102	chr6: 31919381- 31919651	CCCTAGTCTGAT TCCCTTAGTTG GTGTAATCAGT GGGG (201)	AGAGAAAGTCGT TTCATTAAGTT GGTGTAATCAG CTGGGG (52)	0	6	2.81	6.01E-04	5'ss	Br.
	chr1: 19480448- 19481411 103	chr1: 19480433- 19481411	TCCCACTAAC ATCAAAGTTT GTTGCTGCACT TCCA (202)	TTCCCCATCAAC ATCAAAGTTCC AATGGTGGCAG TAAGA (203)	3	26	2.75	6.26E-07	3'ss	Br.
	chr11: 67161081- 67161193 104	chr11: 67161081- 67161161	CCAGCTGCATT GCAAGTTCGGA CTGTGAGTCCTC TGCAAGC (204)	CCAGCTGCATT GCAAGTTCGGG GTGCGGAAGAC TCACAAAC (205)	4	32	2.72	6.93E-04	3'ss	Br.
	chr12: 120934019- 120934204 105	chr12: 120934019- 120934218	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGC CTTGCCCCACTA GGTAACC (206)	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGTA ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	6	41	2.58	1.26E-09	3'ss	Br.
	chr14: 75348719- 75352288 106	chr14: 75349327- 75352288	CGGCTCCGGCC TTCCAGAAGGG GTCTCCATTATGC CAGGG (208)	AGGGAGACGTT TTCCAGAAGGG CCCTGCCTGGG GTCTCCATTATGC CAGGG (209)	2	17	2.58	1.96E-05	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr1: 23398690- 23399766 107	chr1: 23398690- 23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTC CTTGTTCCTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	11	2.58	1.14E-07	3'ss	Br.
	chr11: 44957237- 44958353 108	chr11: 44957213- 44958353	CTACGGCGGTG CCCTCCTCACCC CCCCCTTCATCC CCCGCC (212)	CTACGGCGGTG CCCTCCTCACG ATCTCCCTGATC ATGTGG (213)	0	5	2.58	1.09E-07	3'ss	Br.
	chr12: 57494682- 57496072 109	chr12: 57493873- 57496072	CCTGGTCCGAG TTCAACAAGATG AGGAATCTGAT GCTCAG (214)	CCTGGTCCGAG TTCAACAAGGA GATCCTGCTGG GCGTGG (215)	0	5	2.58	9.89E-04	エクソン包含	Br.
	chr16: 15129410- 15129852 110	chr16: 15129410- 15129872	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGTC TGTCTGCCCTT CTGTAG (216)	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGC CAGAACGCTTT AAAAGG (217)	0	5	2.58	1.04E-07	3'ss	Br.
	chr17: 41164294- 41164946 111	chr17: 41164294- 41165063	GGGACTCCCCC AAAGACAAGCTT TTCTTCAGTAA ATGTA (218)	GGGACTCCCCC AAAGACAAGCTT CCCATTTCAGT GCCCAA (219)	0	5	2.58	9.75E-05	3'ss	Br.
	chr17: 61511981- 61512446 112	chr17: 61511955- 61512446	GCACTGCTGTT CAACCTCGGCT TCTCCCTTCCTC TCACCC (220)	GCACTGCTGTT CAACCTCGGG GCAAGTATAGC GCATTTG (221)	0	5	2.58	1.25E-05	3'ss	Br.
	chr19: 2247021- 2247564 113	chr19: 2247021- 2247592	ACGAGACCATT GCCTTCAGGA GCCCTCTCTGT CCCCCCGC (222)	ACGAGACCATT GCCTTCAGGT GCCGAGCAGAG AGATCGA (223)	0	5	2.58	1.71E-05	3'ss	Br.
	chr21: 38570326- 38572514 114	chr21: 38570326- 38572532	AAGATGTCCT GTGAGGATTGT GTGTTGTTCC ACAGGC (224)	AAGATGTCCT GTGAGGATTGC ACTGGGTGCAA GTTCCTG (225)	0	5	2.58	5.11E-07	3'ss	Br.
	chr6: 31919381- 31919551 115	chr6: 31919381- 31919651	AGAGAAAGTCGT TTCAATCAACT GATTCTTTAGG TCAGC (226)	AGAGAAAGTCGT TTCAATCAAGTT GGTGTAATCAG CTGGGG (52)	0	5	2.58	2.67E-07	3'ss	Br.
	chrX: 48751114- 48751182 116	chrX: 48751100- 48751182	AGCCCCAGCACT TCCGAAATGTCT CCCCTCTCCAG CGCCCC (227)	AGCCCCAGCACT TCCGAAATGCG CCCCAATTCCCT GGAGGAC (228)	0	5	2.58	5.15E-07	3'ss	Br.
	chr17: 40714505- 40714629 117	chr17: 40714237- 40714629	CCCTCCCCCGG CTCCCTGCGC CTGGGCAGCAT GGCCGTA (229)	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCAGC CTGGGCAGCAT GGCCGTA (18)	2	16	2.50	3.35E-04	エクソン包含	Br.
	chr15: 25213229- 25219533 118	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCAAAGCA AAAACCAAGCCTT CCCCTAGGTCTT CAGA (230)	TGATTCAAAGCA AAAACCAAGGCT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr2: 132288400- 119 132289224	chr2: 132288400- 132289236	CAAGTCCATCTCTAATTCAAGCCAACTCTCAAGGCAAGGCC (232)	CAAGTCCATCTCTAATTCAAGGCAAAGCCAGGCCAGCCC (98)	2	15	2.42	6.24E-03	3'ss	Br.
	chr7: 8267481- 120 8268230	chr7: 8261028- 8268230	CTATCAAAGAGGATATGTTTATTAGGAGGCCAAGGCA (233)	CTATCAAAGAGGATATGTTCTTGTCTCAAGAAGAAAAC (133)	2	15	2.42	9.00E-05	エクソノ包含	Br.
	chr3: 148759467- 121 148759952	chr3: 148759455- 148759952	GTCTTCCAATGGCCCCTCAGCCTTTCTCTAGGAAATGAT (234)	GTCTTCCAATGGCCCCTCAGGAAATGATACACCTGAAAGA (235)	7	41	2.39	2.38E-07	3'ss	Br.
	chr8: 144873910- 122 144874045	chr8: 144873610- 144874045	GCACCTCCCCGGGACGCCCTGCCCTTGCTGGAAGAAGGTT (236)	GCACCTCCCCGGGACGCCCTGCCCTGGAGACTTGTGAGGA (237)	4	25	2.38	3.96E-02	エクソノ包含	Br.
	chr17: 3828735- 123 3831533	chr17: 3828735- 3831956	TGGACCCCAAGACACACCCGGAAAGATGAGCAAGAGTGA (238)	TGCCCCGAACCCACACGGAAACATGCAAGAAAGATGAGCCAAGTGA (239)	1	9	2.32	5.71E-03	エクソノ包含	Br.
	chr11: 66040546- 124 66043274	chr11: 66039931- 66043274	TCTGTGTTCCCATCGCACAGGAACTCTACGCCAACGTTGAA (240)	TGTATGACGTCACTGACAGGAACTCTACGCCAACGTTGAA (241)	0	4	2.32	2.08E-03	5'ss	Br.
	chr12: 15272132- 125 15273996	chr12: 15264351- 15273996	GGAATATGATCCACCCCTCGTACTCTCAAGAGGATGGCA (242)	GGAATATGATCCACCCCTCGAATCAACCTACCGAACACAA (243)	0	4	2.32	6.10E-04	3'ss	Br.
	chr16: 313774- 126 313996	chr16: 313774- 314014	GAACTGGCACCGACAGACAGTGTCCCCCTCCCTGCCAGAT (244)	GAACTGGCACCGACAGACAGATCCTGTCTCTGGACCTGG (245)	0	4	2.32	1.02E-06	3'ss	Br.
	chr19: 44116292- 127 44118380	chr19: 44112259- 44118380	TGATGAAGACCTTTCCCCAGATCTTAGGTGAAGACATG (246)	TGATGAAGACCTTTCCCCAGATCTTGGAGAGCAGCCGAGCATTCCTGTAT (247)	0	4	2.32	1.48E-03	3'ss	Br.
	chr1: 228335400- 128 228336058	chr1: 228335400- 228336071	CCAGGCCGACA TGGAGAGCAGCCCACCCACAGGCAAGGA (248)	CCAGGCCGACA TGGAGAGCAGCAAGGAGCCCGCCTGTT (249)	0	4	2.32	4.27E-07	3'ss	Br.
	chr20: 34144042- 129 34144761	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTTCTCTGTGACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTTACTGAGGACAAATCAGTT (50)	0	4	2.32	5.15E-07	3'ss	Br.
	chr2: 198267783- 130 198268308	chr2: 198267759- 198268308	TTCGTCCATATG TGCATAAAGCTTCTCTCTTTCTCTTT (251)	TTCGTCCATATG TGCATAAAGATTC TCGTGGTCATTG AACC (252)	0	4	2.32	2.38E-03	3'ss	Br.
	chr3: 47969840- 131 47981988	chr3: 47969840- 48019354	AGGGATGCCAAGGGTAGTGGGTCTCCAACGTAAATTCCTCT (253)	AGGGAGGCCAGTACTAACAGGCTCTCCAACGTAAATTCCTCT (254)	0	4	2.32	8.01E-04	5'ss	Br.
	chr4: 38907482- 132 38910197	chr4: 38907482- 38910212	CCAATGTGGTTCAAAACACATTATCTCATCTGCAGGGTA (255)	CCAATGTGGTTCAAAACACAGGTAAAGTGTCTTAACTGG (256)	0	4	2.32	1.00E-05	3'ss	Br.
	chr7: 94227316- 133 94228086	chr7: 94218044- 94228086	CCATTGATGCAACGCGAGCAATGGAGTTTCGCTCTGTTG (257)	CCATTGATGCAACGCGAGCAATGGAGTTTCGCTCTGTTG (258)	0	4	2.32	7.45E-03	エクソノ包含	Br.
	chr8: 17873340- 134 17882869	chr8: 17872349- 17882869	GCTGCATCTGGAGGTCTGGAGCAGAACATCTGTAATAT (259)	GCTGCATCTGGAGGTCTGGAGCAGAACATCTGTAATAT (260)	0	4	2.32	6.84E-03	5'ss	Br.
	chr17: 73518592- 135 73519333	chr17: 73518292- 73519333	ACAAGGACACAGAAAACAAGCCTTCCACACAGGCCCTGC (261)	ACAAGGACACAGAAAACAAGCTGGAGCACCGCTGCACCTC (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
136	chr16: 47495337- 47497792	chr16: 47495337- 47497809	AGCTCGGACCA AGCGCTCAGTT TAAAATTGCTAT AGCTT (263)	AGCTCGGACCA AGCGCTCAGCT TAGCCTCGGAC GCTTATG (264)	9	48	2.29	1.29E-03	3'ss	Br.
137	chr6: 91269953- 91271340	chr6: 91269933- 91271340	AGGGGGCTCTT TATATAATGTTT GTGCCCTTCCTTT CGCAG (265)	AGGGGGCTCTT TATATAATGTC TGCAATGGTGT GAACCA (266)	6	32	2.24	3.39E-03	3'ss	Br.
138	chr15: 41130464- 41130740	chr15: 41128480- 41130740	GCCCCCAACTG AGAAGCTGGGC TGGAGTGCTGT GGCACAA (267)	GCCCCCAACTG AGAAGCTGGTG CCCTTGTTGTG GTGGAAG (268)	2	13	2.22	4.76E-03	エクソン包含	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	GGCGGCCCGCC CGGGCTCCAGG AAATGGCAACT GCTGACAG (273)	GGCGGCCCGCG CGGGCTCCAGG GCCATGAAGCC CCCAGGAG (274)	2	11	2.00	3.29E-02	エクソン包含	Br.
142	chr11: 2993509- 2997253	chr11: 2993473- 2997253	CCTTCAGCTAC ATCGAAACGCAAT GAGGATGTTGT ATTTC (275)	CCTTCAGCTAC ATCGAAACTTA CCTAAAGCAGTA AAAA (276)	1	7	2.00	1.25E-04	3'ss	Br.
143	chr10: 69583150- 69597691	chr10: 69583150- 69597691	CTTTTCTCTTCT TTTTATAGGTTG AACAAATCTGG CAGA (277)	GATGTGATGAA CTATCTCGGTT GAACAAATCCTG GCAGA (278)	0	3	2.00	2.72E-03	5'ss	Br.
144	chr11: 66053068- 66053171	chr11: 66053007- 66053171	GCACTGGGCAT TCAGAAAAGTCT CTCTTCCTCACC CCTGC (279)	GCACTGGGCAT TCAGAAAAGGTT CTCCCCGGAGG TGCTGG (280)	0	3	2.00	1.28E-07	3'ss	Br.
145	chr11: 77090454- 77090938	chr11: 77090433- 77090938	CTGTACACAGGG GAGTTTACGTCT TGCAATGTCCTC TTACA (281)	CTGTACACAGGG GAGTTTACGGG AATGCCAGAGC AGTGGGC (282)	0	3	2.00	2.18E-03	3'ss	Br.
146	chr12: 57032980- 57033763	chr12: 57033091- 57033763	GGGTGCAAAGG ATCCCTGCAGCC ATTCCAGGTTGC TGAGGT (283)	GGGTGCAAAGG ATCCCTGCAGGA CTACAAATCCCT CCAGGA (284)	0	3	2.00	2.66E-07	3'ss	Br.
147	chr12: 58109976- 58110164	chr12: 58109976- 58110194	GGCACCCAAA AGATGGCAGAT CAGTCTCTCCT GTTCTC (285)	GGCACCCAAA AGATGGCAGGT CGAGGCCGAC CAAGGAT (286)	0	3	2.00	9.82E-07	3'ss	Br.
148	chr17: 16344444- 16344670	chr17: 16344444- 16344681	GCATCTCAGCC CAAGAGAAAGTT CTTTCAGGTTA TATTC (287)	GCATCTCAGCC CAAGAGAAAGGT TATATCCCAGA 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 TGCAAGGT GTGCACCCAGC TGCAGGT (291)	CTACACAGAGC TGCAAGGT CTGTCCTCAAATG GGCTAC (292)	0	3	2.00	8.14E-08	3'ss	Br.
151	chr2: 101622533- 101635459	chr2: 101622533- 101622811	ACCTGTTACAC TTTCAAAATTTC TGTGCTAACAG TGTT (293)	ACCTGTTACAC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr2: 26437445- 152 26437921	chr2: 26437430- 26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAAACA TTTTATTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAAAAAT TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	3	2.00	3.82E-06	3'ss	Br.
	chr3: 101401353- 153 101401614	chr3: 101401336- 101401614	CAACGAGAACAA AGCTATCAGTTA CTTTTACCCAC AGGGC (297)	CAACGAGAACAA AGCTATCAGGG CTGCTAAAGGAA GCAAAAAA (298)	0	3	2.00	2.29E-07	3'ss	Br.
	chr5: 177576859- 154 177577888	chr5: 177576839- 177577888	TCTATATCCCCCT CTAAGACGCAC TTCTTTCCCCCTC TGTAG (299)	TCTATATCCCCCT CTAAGACGGAC CTGGGTGCAGC CGCAGG (300)	0	3	2.00	1.27E-06	3'ss	Br.
	chr6: 31506716- 155 31506923	chr6: 31506632- 31506923	TGGAGGCCAGTT ACTGGGCAGGT GTGTGTTTGTGA CAGTCA (301)	TGGAGGCCAGTT ACTGGGCAGGT GTCTGTACTGGT GATGTG (302)	0	3	2.00	9.28E-04	3'ss	Br.
	chrX: 129771378- 156 129790554	chrX: 129771384- 129790554	AAAAGAAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAC CTCTG (303)	AAAAGAAACTGA GGAATCAGCTAC CTTGAAACAGG CAGAA (304)	13	54	1.97	1.08E-05	3'ss	Br.
	chrX: 135758876- 157 135761693	chrX: 135760115- 135761693	CAGCACTAGGT TATAAAGAGGAA 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.
	chr6: 31936315- 158 31936399	chr6: 31936315- 31936462	GCCCCCGTTT CCTGCCAGCC CTTGTCCTCACT GCACCCC (307)	GCCCCCGTTT CCTGCCAGTA CCTGAAGCTGC GGGAGCG (308)	4	18	1.93	9.28E-05	3'ss	Br.
	chr2: 97757449- 159 97760437	chr2: 97757449- 97760599	TCTGATGCTGGT GTCTGG (309)	TATAGCAGGCT CTGATGCTGGT GTCTGG (310)	10	40	1.90	4.22E-03	5'ss	Br.
	chr19: 6731065- 160 6731209	chr19: 6731122- 6731209	AGTGGCAGTGG CTGTACCAAGCC CACAGGAAACA ACCCGTA (311)	AGTGGCAGTGG CTGTACCAAGCT CTTGGTGAGG GCTCCAC (312)	6	25	1.89	2.97E-03	3'ss	Br.
	chr16: 54954250- 161 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGTT CTCTTGTAGGAT GCCACT (313)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTA GAAATT (314)	4	16	1.77	5.02E-05	3'ss	Br.
	chr2: 27260760- 162 27261013	chr2: 27260570- 27261013	CCAAGAGACAG CACATTCACTC CTGAGCAGCT GACTGA (184)	CCCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCAGCC TGACTGA (184)	4	16	1.77	3.39E-06	エクソン包含	Br.
	chr10: 75290593- 163 75294357	chr10: 75290593- 75296026	TCAGAGCAGTC GGGACACAGGA CACCTGACTGAT AGTGA (316)	TCAGAGCAGTC AAGATTTCAGGA CACCTGACTGAT AGTGA (317)	10	35	1.71	1.55E-02	5'ss	Br.
	chr1: 155278867- 164 155279833	chr1: 155278867- 155279854	CTGTTGTGTCCT GTTTTGAAGAGC CCTTTGCTCCTC CCTCA (318)	CTGTTGTGTCCT GTTTTGAAGAAAT AAACCGGAGAC AGAATT (319)	19	63	1.68	5.06E-05	3'ss	Br.
	chr16: 630972- 165 632882	chr16: 632309- 632882	CCGGCCCTACA GGCTGGCCGAT 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.
	chr16: 54954239- 166 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGA TGCCACTGGAA ATGTTGA (322)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTA GAAATT (314)	18	57	1.61	6.30E-07	3'ss	Br.
	chr14: 39734625- 167 39746137	chr14: 39736726- 39746137	TGAAAAGTCGA GAGGAAGAGGT TGTGGCAGCAC TGCCCTGA (323)	TCCTGGAGGAG CTACGCAGGGT TGTGGCAGCAC TGCCCTGA (324)	15	47	1.58	1.41E-02	5'ss	Br.
	chr13: 21157158- 168 21165105	chr13: 21164006- 21165105	GTCATGGCAGA AGACCTCCATC CAAGACATCTCT GGCATC (325)	CTATAGCTACTG GATATGGTCC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr17: 45229302- 169 45232037	chr17: 45229284- 45232037	CCGGAGGCCCT TCAAAAAAGACT TTTCTGTTTA CAGTC (327)	CCGGAGGCCCT TCAAAAAAGTCT GTGGCAGAAT CGGCCA (328)	5	17	1.58	4.45E-02	3'ss	Br.
	chr16: 47484364- 170 47485306	chr16: 47462809- 47485306	CCACAGATACTA TTAGGAGGCCA TACCACCTGAA CGCGC (329)	CCACAGATACTA TTAGGAGGGAA TTTATCATGGCA TCCAG (330)	3	11	1.58	1.99E-02	3'ss	Br.
	chr12: 57493873- 171 57494628	chr12: 57493873- 57496072	TGTTCAAGTTCC CAAAGCAGGAG ATCCCTGCTGGG CCGTGG (331)	CCTGGTCGAG TTCAACAAGGA GATCCTGCTGG GCCGTGG (215)	1	5	1.58	1.50E-04	エクソン包含	Br.
	chr16: 56403209- 172 56419830	chr16: 56403239- 56419830	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGTT CCATACCATCTG GTACT (332)	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGCT CATCAGATTCAA GAGAT (333)	0	2	1.58	6.10E-05	3'ss	Br.
	chr17: 80013701- 173 80013861	chr17: 80013701- 80013876	ATCACTGTGACT TCTGCTCTCACTG CTGCT (334)	ATCACTGTGACT TCCCTGAGGTC CTGCTCTCTAG CAACGT (335)	0	2	1.58	4.98E-05	3'ss	Br.
	chr18: 51729496- 174 51731367	chr18: 51715381- 51731367	ATCCTCTCAATC AAAATAAGTTTG TGTGCACTTTTC TGCT (336)	ATCCTCTCAATC AAAATAAGGGTA AACCGAGCTTGA ATAC (337)	0	2	1.58	4.76E-02	3'ss	Br.
	chr1: 145109684- 175 145112354	chr1: 145109684- 145112372	CTATTCCTTAT TGAATTGTTTT CTTCATCATTCT AGAT (338)	CTATTCCTTAT TGAATTGATAC TTTCATTCAGAA AACC (339)	0	2	1.58	5.34E-04	3'ss	Br.
	chr2: 242274627- 176 242275373	chr2: 242274627- 242275389	GATCATACCTG GAGCAGCAGTT TGTTCTTTCT AGAAA (340)	GATCATACCTG GAGCAGCAGAA AAAATTGAAAGA ACTGTC (341)	0	2	1.58	3.46E-03	3'ss	Br.
	chr3: 49395199- 177 49395459	chr3: 49395180- 49395459	GCAACCAAGTTT GGGCATCAGCT GGCTTCTCTCC TGTTAGG (342)	GCAACCAAGTTT GGGCATCAGGA GAAAGCCAAGA ACGAAGA (343)	0	2	1.58	1.37E-04	3'ss	Br.
	chr4: 152022314- 178 152024139	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGTCCG CCAAAT (344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACA ATGATTGAAGCT CACGT (345)	0	2	1.58	3.60E-05	3'ss	Br.
	chr5: 1323984- 179 1325865	chr5: 1324928- 1325865	GCCTGATGCC GAATTCAGGC CATGAAGTACTT GTCATA (346)	GCCTGATGCC GAATTCAGTT GGCACCTACAG CGAACATC (347)	0	2	1.58	1.29E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr5: 132439718- 180 132439902	chr5: 132439718- 132439924	AGATTGAAGCTA AAATTAAGTTTG CTGTCCTTACCA GTAG (349)	AGATTGAAGCTA AAATTAAGGAGC TGACAAAGTACTT GTAG (349)	0	2	1.58	6.18E-06	3'ss	Br.
	chr5: 44813384- 181 44814996	chr5: 44813384- 44815014	AGCACAAGCTAT GTATCAAGCAT AACTTCTCTAC AGGA (350)	AGCACAAGCTAT GTATCAAGGATT CTGGAGTGAAG CAGAT (351)	0	2	1.58	5.76E-06	3'ss	Br.
	chr6: 52546712- 182 52548863	chr6: 52546712- 52548875	AGATGTAAAAGT GTCACTGTTTG GTTTTCAGTTAC AGCT (352)	AGATGTAAAAGT GTCACTGTTAC GTTTTCAGTTCT GGCT (353)	0	2	1.58	5.43E-04	3'ss	Br.
	chr7: 94218044- 183 94227241	chr7: 94218044- 94228086	CTGCAGCCTCC GCCTCCAGGA ACTTGCACATC AGACT (354)	CTGCAGCCTCC GCCTCCAGGA ACAGCAGCAGAA CTTGCCACATCA GACTC (258)	0	2	1.58	8.78E-03	エクソン包含	Br.
	chr15: 59373483- 184 59376300	chr15: 59373483- 59376327	AGGATGATGCA GCATCCAACGTG GTCTTTTGTTGT TCTGTG (355)	AGGATGATGCA GCATCCAACGC GGGCACATGAA CGCCCCC (356)	10	28	1.40	1.70E-03	3'ss	Br.
	chr1: 153925126- 185 153925280	chr1: 153925111- 153925280	TGGTGAATGG ACCCCAAAGTCT TTCTCTTCAAG TACCT (357)	TGGTGAATGG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
186	chr1: 151739775- 151742647	chr1: 151740709- 151742647	AGCTTAAAGAAC TGTATTCGTTTG ACTGCAACCTCT GGAGT (359)	GATCAAGGCAA CCGGAAAGTT TGACTGCAACC CTGGAGT (360)	9	25	1.38	3.31E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
187	chr19: 47342877- 47349249	chr19: 47342835- 47349249	AACACACCAACT TTGTGGAGGTC CTGGCAATCTC CGTTGC (361)	AACACACCAACT TTGTGGAGTTC GGAACCTTAAGA TCAT (362)	1	4	1.32	8.52E-04	3'ss	Br.
188	chr15: 75631685- 75632305	chr15: 75632219- 75632305	GCGGGTCGCA GCCTACGCAA CTGAAGCAGGC CCAGACC (363)	GTTCAGGTCC 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	CCCGCTGCC AGCTCAAGATC AGTGCTAACATC TTCCG (365)	ATTCTGATATAG AAAAAAATGATCA GTGCTAACATCT TCGG (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	ATGAGTTTCCA CCGATGGGAG GAAGACCCAG GAAGGA (367)	ATGAGTTTCCA CCGATGGGAG ATGTCAGCGCA GGAGGA (368)	2	6	1.22	1.59E-03	3'ss	Br.
191	chr7: 80535232- 80545994	chr7: 80458061- 80545994	AGTTTATTAAC ATTGATGAGCC TACCTTGTACAA TGCT (369)	AGTTTATTAAC ATTGATGAGACT 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 CCACCAAGAGAC CAGAGGTGGCA CAGGCAG (371)	CCACCTAGCAG CCACCAAGAGT TACAAGGGAG 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 GGAGGCATGGCC ATATCAGCGGG AACAAAGA (373)	GGCAGCGGAGG GGCGACAAACC ATATCAGCGGG AACAAAGA (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 CTCCCCA (377)	GGAGCCTGGGC ATCTCGTTGGTG GAGCTGGCAC AGGACA (378)	6	15	1.19	1.98E-02	3'ss	Br.
196	chr11: 9161795- 9163486	chr11: 9161401- 9163486	CTGGTGTGCTT GGGAGGCCAGGG TTATCATGAAGA TTAACAT (379)	CTGGTGTGCTT GGGAGGCCAGGG ATCACCTCTAC 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 TCGAT (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 GCCCGGG (384)	AATGACGTGCT GCACCACTGCC AGCGCACGAG 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 AGAGGGCAGCC TGGGATGTTGTC 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 AGGAGGGCAGAG GATCACAGCT TTAAAT (387)	GGAAATGGGAC AGGAGGGCAGCT TTTCTCTAACAA 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 GCGGCCAGGG AGTCCGA (391)	TCATGCTAGCC GAGGCCAGGA AACCACTATCG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 11131045-203 11132143	chr1: 11131030-11132143	GAAGGCAGCTG AGCAAACAGTTC TCTCCCTTGAG CTGCC (393)	GAAGGCAGCTG AGCAAACAGCT GCCGGGAACA GGCAAAG (394)	4	9	1.00	1.37E-03	3'ss	Br.
	chr6: 109690220-204 109697276	chr6: 109691670-109697276	GCCAACAGCCA ATTCTACAGGTA CAACAAATAACA CTGTG (395)	GCCAACAGCCA ATTCTACAGCTA AACCCACAGTTC AGCCC (396)	3	7	1.00	6.32E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr17: 37873733-205 37879571	chr17: 37873733-37876039	CCCATCAACTG CACCCACTCCC CTCTGACGTCCT ATCATCT (397)	CCCATCAACTG CACCCACTCCT GTGTGGACCTG GATGACA (398)	2	5	1.00	4.46E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr17: 5250220-206 5253766	chr17: 5250220-5253745	GCGGAAAGAAT TGCAATGAAGAG CGAACAAACA CAACACG (399)	GCGGAAAGAAT TGCAATGAAGTT TGCAATCTTG GAGCAA (400)	2	5	1.00	4.49E-02	3'ss	Br.
	chr1: 27260910-207 27267947	chr1: 27250657-27267947	TGTGGAAATTAC AATTCAAGCTTA TCACACAGACTTC TAG (401)	AAGAAGGGATG GCAGAGAACGTT TATCACACAGAC TTTCAG (402)	2	5	1.00	7.58E-03	エクソン包含	Br.
	chr5: 176759270-208 176761284	chr5: 176759247-176761284	CTTCTCAAGTC GCCCAAAGCTC CCCCCTTTCTTC CCCCC (403)	CTTCTCAAGTC GCCCAAAGACA ACGTGGACGAC CCCACG (404)	1	3	1.00	1.35E-02	3'ss	Br.
	chr7: 44619227-209 44621047	chr7: 44620838-44621047	TCTTCGCTGGT GGCAAACTGTAT CGTGAAGAGCG TGCTCG (405)	TCTTCGCTGGT GGCAAACTCGG GTGTCATCTCG ACATCCA (406)	1	3	1.00	8.43E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr1: 165619201-210 165620230	chr1: 165619201-165620250	GCAAGAAGTAC AAAGTGGAGTAT GTGCTTTGTTGT GACAG (407)	GCAAGAAGTAC AAAGTGGAGTAT CCTATCATGTAC AGCAC (408)	0	1	1.00	9.69E-03	3'ss	Br.
	chr3: 42826828-211 42827519	chr3: 42826812-42827519	TGTAGGAGCAA TGACTGTTGCAT TCTTTTCTTAA GGTAT (409)	TGTAGGAGCAA TGACTGTTGGTA TGGGCTATTCCA TGTAT (410)	0	1	1.00	2.54E-04	3'ss	Br.
	chr8: 117738411-212 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.
	chrX: 54835809-213 54836550	chrX: 54835809-54836154	CAGGTCTAACTC GCTTCCAGGCC CCAGCAGATGA ACCTGA (413)	CAGGTCTAACTC GCTTCCAGGCC GAAGCTTCAGA AAAGGA (414)	0	1	1.00	1.53E-02	3'ss	Br.
	chr16: 30012361-214 30016541	chr16: 30012851-30016541	CCTCCCCATAC CTGAGCTCGAT GGCGGTGGAC CCCCCGA (415)	GCCTGCCCGG AACTCAAGATG GCGGTGGGACC CCCCGA (82)	10	20	0.93	3.40E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr6: 43006222-215 43006303	chr6: 43006210-43006303	GCAAAAGGATAT ACCAGGAGCAT TTATTCAGGGG TCCTCTC (416)	GCAAAAGGATAT ACCAGGAGGGG TCCTCAAGATTC GAGAT (417)	10	20	0.93	2.78E-02	3'ss	Br.
	chr6: 135517140-216 135518098	chr6: 135517140-135520045	CACTCCAATTAA TAGATTTCTGATT CCTCATCATGGT GTGA (418)	CACTCCAATTAA TAGATTTCTTCT TAAACACTTCCA GTAA (419)	9	18	0.93	1.40E-02	エクソン包含	Br.
	chr7: 99943591-217 99947339	chr7: 99943591-99947421	TGAGAGTCTCA GTTACTAGTTG TCTTTCTAGAT CCAG (420)	TGAGAGTCTCA GTTACTAGAGG CGGATTCCTCT GACTGA (421)	45	85	0.90	3.07E-04	3'ss	Br.
	chr12: 111085013-218 111085015	chr12: 111082934-111085015	TTAACAGCATT TGTTTTCGATT CCTGCCAGCTC CCAGG (422)	CCCACTGATTCA ACAGGAAGGAT TCCTGCCAGCT CCCAGG (423)	10	19	0.86	1.21E-02	インtron保持	Br.
	chr4: 141300346-219 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr10: 114905856-220 114910741	chr10: 114905856-221 114910756	GTCATGCTTCC ATGTCAGCTT CTGTCTTAGG TTCC (426)	GTCATGCTTCC ATGTCAGCTT CCTCCCCATATG GTCC (427)	18	33	0.84	3.71E-02	3'ss	Br.
	chr16: 30767593-221 30767675	chr16: 30767593-30767687	TATGGCAAGGA GGTGACCTTC TCTTCCCCAGCT GGGCCT (428)	TATGGCAAGGA GGTGACCTTC GGGCCTGTGGG GTGATCT (429)	7	13	0.81	2.25E-02	3'ss	Br.
	chr3: 128890351-222 128890476	chr3: 128890381-128890476	TGGTTTACCTC GGATAGAGACA TTTGTTATCCT GTGGT (430)	TGGTTTACCTC GGATAGAGTT TCCAGTTGTTT CCTCG (431)	7	13	0.81	5.98E-03	3'ss	Br.
	chr1: 155278756-223 155279833	chr1: 155278756-155279854	GAATCCGTATCT GGGAACAGAGC CCTTGTCTC CCTCA (432)	GAATCCGTATCT GGGAACAGAAAT GAACGGAGACC AGAATT (433)	34	60	0.80	2.74E-04	3'ss	Br.
	chr20: 264722-224 270899	chr20: 264722-270199	TCCAGGAGTT CAGGTTCCGTG TTTCACTTCAAG CCCACT (434)	TTTGACTAGGGT CCAACCACTGTT TCACTTCAAGCC CACT (435)	22	39	0.80	1.59E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr1: 53370762-225 53373539	chr1: 53372283-53373539	GGGCCTGATGA ATGACATCGCTT CCTCGGAGTC ATGGGA (436)	GGGCCTGATGA ATGACATCGCA GCCTTCCCTGC ACCCACC (437)	30	52	0.77	2.84E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr4: 5815889-226 5825343	chr4: 5815889-5819937	AGCCCCAGGAT GCCTCGCAGCT CTCGGAAGAAC TGGTTG (438)	AGCCCCAGGAT GCCTCGCAGAC GTGCCCTCTGC CATGATT (439)	16	28	0.77	1.45E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr20: 47741142-227 47752369	chr20: 47741142-47752369	ACTTGCTGTGA ATTCGAGCTT TCCCTCTGAAAC AGGT (440)	ACTTGCTGTGA ATTCGAGGTG GCCCGGGAGAG TGGCCC (441)	15	26	0.75	1.83E-03	3'ss	Br.
	chrX: 48933637-228 48934088	chrX: 48933604-48934088	TACCCGGGACA ACCCCAAGGGC CCCACCCAC CCCCCAT (442)	TACCCGGGACA ACCCCAAGGGC CTCTGTGACCTC TGCCCC (443)	2	4	0.74	4.57E-02	3'ss	Br.
	chr1: 67890660-229 67890765	chr1: 67890642-67890765	CATAGTGGAAAG TGATAGATCTTC TTTTCACATTA CAGTG (444)	CATAGTGGAAAG TGATAGATCTGG CCTGAAAGCACG AGGACA (445)	39	64	0.70	4.20E-07	3'ss	Br.
	chr1: 156705701-230 156706410	chr1: 156705701-156706423	GCTGTACCTTC GGAACAGGCC TTTCTCCAGGT TTCCA (446)	GCTGTACCTTC GGAACAGGCC TCCATGCTGAG CTCCTG (447)	18	29	0.66	2.84E-03	3'ss	Br.
	chr10: 101507147-231 101514285	chr10: 101507147-101510125	TAAAGCGACTCA TTGAGCAGGAG GTGGTATAACA GACAGA (448)	TAAAGCGACTCA TTGAGCAGGCA AAAGGCAGGT TGTGGT (449)	29	46	0.65	1.78E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr12: 117595889-232 117603289	chr12: 117595868-117603289	TGGGAATCTGG CCAGAGAACGTC TTTCTGCTTTGT TTTGAA (450)	TGGGAATCTGG CCAGAGAACGTC GCTTGACATCG CCTAGCA (451)	31	49	0.64	3.09E-04	3'ss	Br.
	chr2: 114472772-233 114476730	chr2: 114475427-114476730	AGAAAACATCGA ATTCAAGAGCTTG ATAATGGAACATA TACA (452)	AGAAAACATCGA ATTCAAGAGCTT CCAGAACAGACG CGAAC (453)	8	13	0.64	2.66E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr11: 504996-234 507112	chr11: 504996-506608	CGTCCGCCAGT ACTAATCTTCAG CATGCCATTG GCGTGGCACAA GCCTAA (456)	CGTCCGCCAGT ACTAATCTTCAG GATTATAATCGG CGTGGCACAA GCCTAA (457)	34	53	0.63	1.78E-02	5'ss	Br.
	chrX: 123224814-235 123227867	chrX: 123224614-123227867	CAACACAAATC GATGAAACTCT TGACTG (454)	CAACACAACTCT GATTATAATCGG CGTGGCACAA GCCTAA (457)	14	22	0.62	2.22E-04	エクソン包含	Br.
	chr9: 140622981-236 140637822	chr9: 140622981-140637843	CACCAACAAATC ACAGACAGCTT GCTTGCCCTTG TTTTA (458)	CACCAACAAATC ACAGACAGCTG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
237	chr2: 152324660- 152325154	chr2: 152325065- 152325154	CTCCTACTACAC AATCTAAGATT CAGAAATGGCC AAAGA (460)	AGAGCTCAAAG AAAGTGTAAATT TCAGAAATGGC CAAAGA (461)	34	52	0.60	2.66E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
238	chr12: 95660408- 95663814	chr12: 95660408- 95663826	ATTTCCAGAGGA TTTACACTTTG 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	GAGTCGGGCC GAGAACATGTT CCTGTGGCCG 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	TGACGTTCTGT TGCTCCAGTGG TTTCTCCCACAG GTTCC (466)	TGACGTTCTGT TGCTCCAGTGG CCCGGCCCGCA AGTCGC (467)	46	68	0.55	4.09E-04	3'ss	Br.
241	chrX: 123224614- 123224703	chrX: 123224614- 123227867	CAAAACACCTTT GATTATAACACG CAGGTAAACATG GATGT (468)	CAAAACACCTTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAAG CCTAA (457)	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 AGCAACAGCAC 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 AGGCACCCAGGC 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	TCAAATCATTAA CCTCCAAGCAG CCAGCTCCTGT CACCAT (473)	TCAAATCATTAA CCTCCAAGAGG ACTCTCTGATGG ATTGAA (474)	9	13	0.49	3.77E-02	3'ss	Br.
245	chr11: 502249- 504823	chr11: 502181- 504823	AGCAAAAAGGG GTGTCTCAGAAAT CTCCGGCTGT GAAACT (475)	AGCAAAAAGGG GTGTCTCAGGC CACTCTCACCT 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 AAACCCCTGGGA CAGCAGGTGCC AGGCTTC (478)	44	60	0.44	5.91E-04	エクソン包含	Br.
247	chr20: 30310151- 30310420	chr20: 30310133- 30310420	TGCCCTAAGGGCG GATTGAAATCTC TTTCTCTCCCTT CAGAA (479)	TGCCCTAAGGGCG GATTGAAATAAT CTTATCTGGCT TTGGA (480)	63	84	0.41	4.16E-05	3'ss	Br.
248	chr6: 31612191- 31612301	chr6: 31611971- 31612301	TGGTCATGGCC AAACCCCTGGGC TCCACCCATC CAGCTG (481)	TGGTCATGGCC AAACCCCTGGGA CAGCAGGTGCC AGGCTTC (478)	51	68	0.41	4.27E-03	エクソン包含	Br.
249	chr10: 34649187- 34661425	chr10: 34649187- 34663801	TGCAGATTCCA AAGAAACGAAA GCAGAAAGATGA GGATAT (482)	CCCTCCACCAA GGGAACGTAAA GCAGAAAGATGA GGATAT (483)	49	63	0.36	4.56E-02	エクソン包含	Br.
250	chr4: 860289- 860743	chr4: 860322- 860743	AGGAGGGCCCC AAACAATCCCA GCCCTGC (484)	AGGAGGGCCCC CTGCCGCTGGC GACCCCTTGG CCCGCTT (485)	43	54	0.32	1.35E-02	3'ss	Br.
251	chr8: 99054946- 99057170	chr8: 99055003- 99057170	AACAACCTGCC GCAATAATTG AACTGG (486)	AACAACCTGCC AGCTTTGAGTG AATCTGAATAG AGTACT (487)	3	4	0.32	4.44E-02	3'ss	Br.
252	chr8: 48694815- 48694938	chr8: 48691654- 48694938	GTTGTGCCAT GACCTCCAGGT TAGGATTAATTG AGTGGC (488)	GTTGTGCCAT GACCTCCAGTG ATCCCAGGGCA CCGGCGT (489)	66	81	0.29	4.37E-02	エクソン包含	Br.
253	chr20: 57470739- 57473995	chr20: 57470739- 57478585	GTAAATGGGTTT AATGGAGAGGG CGGCGAAGAGG ACCCGC (490)	GTAAATGGGTTT 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. %	Log <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr20: 57474040-254 57478585	chr20: 57470739-57478585	GCAAGGAGCAA CAGCGATGGTG AGAAGGCAACC AAAGTGC (492)	GTTAATGGGTTT AATGGAGATGA GAAGGCAACCA AAAGTGC (491)	59	69	0.22	4.34E-03	エクソン包含	Br.
	chr19: 17339118-255 17339611	chr19: 17339118-17339817	AGTTTGAGATGA AGCGAATGGAT CCTGGCTTCC GGCAAA (493)	AGTTTGAGATGA AGCGAATGCTC CCCCTACCAAGG GGTCGC (494)	79	91	0.20	2.28E-02	エクソン包含	Br.
	chrX: 2209644-256 2326785	chrX: 2310515-2326785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	84	95	0.18	4.29E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chrY: 2159644-257 2276785	chrY: 2260515-2276785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	84	95	0.18	4.29E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
	chr11: 67815439-258 67815553	chr11: 67815439-67816345	ACCCCTTTGGC ATCGATCCTGC CCTTTCTCAGC ACAAGA (497)	ACCCCTTTGGC ATCGATCCTATT TGGAGCCTGGC TGCCAA (498)	0	60	5.93	5.12E-05	3'ss	CLL
	chr2: 97285513-259 97297048	chr2: 97285499-97297048	TGGGAGGAGC TGTCAACAGAGT TTCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGAGC TGTCAACAGAG CTGGCTGGACA ATGGCCC (10)	0	59	5.91	7.08E-07	3'ss	CLL
	chr10: 93244412-260 93244921	chr10: 93244412-93244936	TAAAGTGTGGC TTTACTTAAATT ATCTTTACAGAT ACT (499)	TAAAGTGTGGC TTTACTTAAATT TGCAAAACAAATT AGTT (500)	0	51	5.70	5.10E-07	3'ss	CLL
	chr21: 47970657-261 47971529	chr21: 47970657-47971546	ACCTCGTCAGA AACAAACCAGAG TTCCCCCGTTTC TAGAGG (501)	ACCTCGTCAGA AACAAACCAGAG GTAAGTGTGTC CTCAATG (502)	0	48	5.61	2.38E-05	3'ss	CLL
	chr22: 50966161-262 50966940	chr22: 50966146-50966940	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGGG GATGTCGACC AGATGCA (173)	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGAT GCAAGTGTG TGGACCA (174)	0	48	5.61	3.58E-03	3'ss	CLL
	chr13: 26970491-263 26971275	chr13: 26970491-26971289	AAAGATTTCAGA AGAAAATCTATT TCTCTTCAGGT ATAC (503)	AAAGATTTCAGA AGAAAATACGTAT ACCAACTGCAG CCTTA (504)	0	39	5.32	1.50E-02	3'ss	CLL
	chr5: 865696-264 869359	chr5: 865696-870587	CCAAAAGAGGG GATAATGAGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (505)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	0	39	5.32	4.28E-05	エクソン包含	CLL
	chr22: 39064137-265 39066874	chr22: 39064137-39066888	CTCTCTCCAACC TGCATTCTCATC TCGCCCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAACC TGCATTCTTTGG ATCGATCAACCC GGGA (141)	0	38	5.29	4.92E-04	3'ss	CLL
	chr10: 89519557-266 89527429	chr10: 89516679-89527429	TCATCTGAAAAA ATGAAAATTCT ATTTTACAGCTG AGGA (506)	TCATCTGAAAAA ATGAAAATTGTGG ATAGGCATGTA GACCT (507)	0	34	5.13	3.62E-05	3'ss	CLL
	chr20: 35282126-267 35284762	chr20: 35282104-35284762	TTTGCAGGGAA GGGCTACATCC CCTTGGTCTCT GTTAC (35)	TTTGCAGGGAA GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	34	5.13	3.01E-05	3'ss	CLL
	chr10: 102276734-268 102286155	chr10: 102276717-102286155	ACCCCTGTCTACC AGCCTGTGTTT CTGCCACCTAC AGGAT (508)	ACCCCTGTCTACC AGCCTGTGTTT AGACCATGAAG CTGAAG (509)	1	64	5.02	4.28E-05	3'ss	CLL
	chr14: 75356052-269 75356580	chr14: 75356052-75356599	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCC TTTGATTGTCTT TTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCT GTTGGAGACAC AGTTGCA (90)	1	62	4.98	8.04E-09	3'ss	CLL
	chr19: 16264018-270 16265147	chr19: 16264018-16265208	TGACACAGCCC TGCAGGGCAGGG TCCGTGCAGGA CCTTCC (510)	TGACACAGCCC TGCAGGGCAGAA 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 <sub>2</sub> 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	TCTTTGGAAAAT CTAATCAATTTC CTGCCTATAGG GGAAG (25)	TCTTTGGAAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	29	4.91	3.49E-03	3'ss	CLL
273	chr7: 99954506- 99955849	chr7: 99954506- 99955842	CCACCTCACCAT CACCCAGGGCA GCCCCCTCCACA GGGCCC (514)	CCACCTCACCAT CACCCAGGGCC TCAGGGCAGCCC CTCCAC (515)	0	29	4.91	1.26E-02	3'ss	CLL
274	chr19: 23545541- 23556543	chr19: 23545527- 23556543	GATGGTGATG AACCCACAGTT TTTTTTTTCAGG TATAT (11)	GATGGTGATG AACCCACAGGT ATATGTCCTCAT TTTCT (12)	1	57	4.86	7.10E-04	3'ss	CLL
275	chr3: 108403188- 108405274	chr3: 108403188- 108405291	GCCAACCTAGA GCCCCCTCTGT CTCTGCCTCTTA CAGATG (516)	GCCAACCTAGA GCCCCCTCTGT GACTGGCATAG CCTGGGC (517)	1	56	4.83	2.18E-05	3'ss	CLL
276	chr17: 71198039- 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GTTGTGAAATCA TTACTTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAAGTT TTGATTCTATGGA TTCAC (32)	0	27	4.81	1.14E-04	3'ss	CLL
277	chr6: 41040823- 41046743	chr6: 41040823- 41046767	AACCGGGGGAG CGAGGCACGTT TCTTCCCCCACC 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 TGTCTCCCCCT GCCTTA (520)	CACACAGACTG CGTTCGATGCC TTGCTGTTCACT CTGATG (521)	1	54	4.78	3.38E-06	3'ss	CLL
279	chr14: 74358911- 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAACCTCA AACCAAGAGTGT GTCTTTCTCCC CCCA (61)	AGTTAGAACATCA AACCAAGCTC CTGGTACAGTT GTTCA (62)	0	26	4.75	9.14E-07	3'ss	CLL
280	chr11: 4104212- 4104471	chr11: 4104212- 4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATTCT CTTTCTCTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	2	79	4.74	1.89E-06	3'ss	CLL
281	chr17: 62574712- 62576906	chr17: 62574694- 62576906	AGACCTACCAAG AAGGCTATGTGT TTATTAATTTTAC AGAA (39)	AGACCTACCAAG AAGGCTATGAA CAGAGGACAAC GCAACAA (40)	0	25	4.70	1.18E-02	3'ss	CLL
282	chr7: 76943820- 76950041	chr7: 76943806- 76950041	GTTTTACCTCT GCCTCCCTGATCT CTCATCCTAGGT TTTC (522)	GTTTTACCTCT GCCTCCCTGTT TCATACTCTGCA CACC (523)	1	49	4.64	1.80E-08	3'ss	CLL
283	chr20: 62701988- 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTCACAGGT GCAGAC (29)	AGAACTGCACC TACACACAGGT GCAAGACCGCA GCTCTGA (30)	0	24	4.64	3.30E-05	3'ss	CLL
284	chr3: 129284872- 129285369	chr3: 129284860- 129285369	CACTGCTGGGA GAGTGGAAAGTT GCTTCCACAGAT TCCTGA (524)	CACTGCTGGGA GAGTGGAAAGAT TCCTGAGAGCT GCGGGCC (525)	0	24	4.64	1.42E-07	3'ss	CLL
285	chr11: 33080641- 33083060	chr11: 33080641- 33083075	GATTTGGAGA GGCAACCAACT TTGTTTTCAACA GATTCC (526)	GATTTGGAGA GGCAACCAATT CCTTGGACTTT GTCACC (527)	0	23	4.58	1.27E-04	3'ss	CLL
286	chr1: 179835004- 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTAAACAG TAAACGAGTTT ATCATTACAGG TATG (53)	TCACTAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATTC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr2: 23977668-287 23980287	chr2: 23977644-23980287	TGCAGAACTGG ATAAAGAAGTG ATTTTTTGCT CAATT (528)	TGCAGAACTGG ATAAAGAAGGT GCTTCTAAAGTA AAGAAA (529)	0	23	4.58	2.35E-02	3'ss	CLL
	chr5: 1579622-288 1585098	chr5: 1581810-1585098	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG TTATGCTTATGT TTCTC (530)	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG AGATCCTAGTCT CACCA (531)	0	23	4.58	4.37E-03	3'ss	CLL
	chr6: 30884736-289 30884871	chr6: 30884736-30884881	AGTGTTTTACCA TGGATGTTGTC TTCCAGGGCTC CTCAG (532)	AGTGTTTTACCA TGGATGTTGTC TCCTCAGTGGC TGTGAC (533)	0	23	4.58	2.41E-04	3'ss	CLL
	chr6: 49416644-290 49419178	chr6: 49416640-49419178	TTTATGATGCTG CTTTAAAGTTT GTTAATGTTTT CTTT (534)	TTTATGATGCTG CTTTAAAGCTCA TTAATGAATTG AAGA (535)	0	23	4.58	1.66E-02	3'ss	CLL
	chr8: 61741365-291 61742868	chr8: 61741365-61742880	ATCTAAAAACAG AAGAGCAGGTC CTTTTTAAAGTG CAAAAA (536)	ATCTAAAAACAG AAGAGCAGGTC CAAAAACTCAA GCTAT (537)	0	23	4.58	3.15E-03	3'ss	CLL
	chr2: 109102364-292 109102954	chr2: 109102364-109102966	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT TACCCCCAGATA CAGCT (1)	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATA CAGCTGGCTGA AATAAC (2)	2	68	4.52	3.76E-08	3'ss	CLL
	chr15: 72859518-293 72862504	chr15: 72859518-72862517	GGATTGCAGCC AACACAAAGTTT CTCTTCATAGGA ATGTC (538)	GGATTGCAGCC AACACAAAGGA ATGTCCTCAAATG CCATGT (539)	0	22	4.52	5.30E-05	3'ss	CLL
	chr5: 109181707-294 109183328	chr5: 109181707-109183357	GGTTTCGAGTTT GAATAGTTTT GCTTGTGTTT GTTT (540)	GGTTTCGAGTTT GAATAGTTGTC AGATTGAAGTTA TCATG (541)	0	22	4.52	1.57E-02	3'ss	CLL
	chr9: 125759640-295 125760854	chr9: 125759640-125760875	AAATGAAGAAC AAATCTCAAAGCTC TCTCTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAC AAATCTCAAAGATA AGTCCTGTTTAT GACC (68)	0	22	4.52	5.36E-04	3'ss	CLL
	chr11: 71939542-296 71939690	chr11: 71939542-71939770	GGATGACCGGG CCACCGCCATC GACGTGAGTA CCTCTTTTACCC ATCGT (47)	GGATGACCGGG CCACCGCCATC GACGTGAGGT ATGCCTCAGAT GGGGAGGATGA GAAAGCC (48)	2	65	4.46	7.66E-06	3'ss	CLL
	chr11: 64877395-297 64877934	chr11: 64877395-64877953	CCACCGCCATC GACGTGAGTA CCTCTTTTACCC ACCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGAGGT ATGCCTCAGAT GGGGCTCTGT ACGAAGA (168)	2	65	4.46	2.31E-08	3'ss	CLL
	chr19: 14031735-298 14034130	chr19: 14031735-14034145	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGCT CGTCCTCCCCA GGTGCC (59)	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGGT CGCCCTCGCCC CTGTCAA (60)	0	21	4.46	1.50E-04	3'ss	CLL
	chr11: 64676597-299 64676742	chr11: 64676622-64676742	CGCAAGTACTTC CTGCCCTCCATCC AGCAGCACACA GTGGGA (542)	CGCAAGTACTTC CTGCCCTCCATCC AGTGGTGACTG TGAACC (543)	0	20	4.39	2.24E-03	3'ss	CLL
	chr22: 24210086-300 24210667	chr22: 24204389-24210667	TTCATAACAAAC CAGTAATCACCA TTCAAGATTCA CCAA (544)	TCATCAATGCC CAGACCTTGAC CATTAGGAATTC ACCAA (545)	0	20	4.39	1.08E-04	5'ss	CLL
	chr2: 24207701-301 24222524	chr2: 24207701-24222541	AAATTTAACATT ACTCATAGTTT TGCTGTGTTACA GAGT (546)	AAATTTAACATT ACTCATAGAGTA AGCCATATCAA GACT (547)	0	20	4.39	2.96E-02	3'ss	CLL
	chr11: 64119858-302 64120198	chr11: 64119858-64120215	CACCGGGGAGCT GCAGGGGCCGCC CCTTGTCCATCC CAGGCA (548)	CACCGGGGAGCT GCAGGGGCCGCC ACAGAGCAGCTG CAGGCC (549)	2	59	4.32	8.17E-07	3'ss	CLL
	chr11: 68363686-303 68367788	chr11: 68363686-68367808	GGAGGTGGACC TGAGTGAACAAAT TTCTCCCTCTT TTTAG (189)	GGAGGTGGACC TGAGTGAACCA CCCAAGTGGTC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr11: 984190- 304 984644	chr11: 981299- 984644	ATTGGACACAG AGATGGATAT CGTGACGCTCG CATCCAC (550)	CTGTCTCTAGG CTAAGCAGAACATC GTGACGCTGCA ATCCAC (551)	0	19	4.32	5.03E-04	5'ss	CLL
	chr17: 43522984- 305 43527983	chr17: 43523029- 43527983	GGGACCTCACC AAGCGCCCCG CCTCATCAACCT GCAGAT (552)	GGGACCTCACC AAGCGCCCCGAT CTGCAGGCAGG CCCTGAA (553)	0	19	4.32	5.14E-03	3'ss	CLL
	chr9: 139837449- 306 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGGC CCCCGCCCCG GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGATC CCCCGCCCCGAT TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	2	57	4.27	1.96E-04	3'ss	CLL
	chr4: 56874548- 307 56875878	chr4: 56874548- 56875900	GAGTGTGAATC ATCTGTGAATT CATCATCACTCAT TTAAC (554)	GAGTGTGAATC ATCTGTGAACCA GCTGAAAGAAA CATTGG (555)	2	56	4.25	3.01E-02	3'ss	CLL
	chr5: 139815842- 308 139818078	chr5: 139815842- 139818045	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGCTT TTGAGATCTG AGGTA (19)	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGGAA TTGGCAATTGT CAACT (20)	1	37	4.25	3.83E-05	3'ss	CLL
	chr22: 24204389- 309 24209938	chr22: 24204389- 24210667	TCATCAATGCCCG AGACCTTGGTT CATGAACACATT GAGGT (556)	TCATCAATGCCCG AGACCTTGGCAC ATTCAAGGAAATC ACCAA (545)	0	18	4.25	3.60E-04	3'ss	CLL
	chr3: 38038678- 310 38038959	chr3: 38038678- 38038973	GCATTTCTGAGA AGGCTCGGTC CTCTCCGCAG GGGCTG (557)	GCATTTCTGAGA AGGCTCGGGGG CTGGCTTGCAC CTACAG (558)	0	18	4.25	3.30E-03	3'ss	CLL
	chr6: 109767078- 311 109767338	chr6: 109767065- 109767338	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGTT CTTCTCTCAGC TCTTGT (559)	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGCT CTTGTGCCAT GGAGAAAG (560)	1	36	4.21	6.38E-07	3'ss	CLL
	chr1: 16803042- 312 16803424	chr1: 16802999- 16803424	TGGCCGAGGCG CTGACCAAGAC CTTACTCAGGG GATCCTC (561)	TGGCCGAGGCG CTGACCAAGGC TGAGGGCAGAG GAGGCCT (562)	2	54	4.20	1.35E-04	3'ss	CLL
	chr2: 103348885- 313 103353104	chr2: 103348868- 103353104	TCTACTTGGTGG GCTTCTTGCAATT TATTTTGTTTA GGAT (563)	TCTACTTGGTGG GCTTCTTGCAATT TATTTTGTGTCA GCAT (564)	3	72	4.19	1.68E-06	3'ss	CLL
	chr14: 78203438- 314 78205120	chr14: 78203418- 78205120	GCTCCCTGCTCA GTATATCCGTTT TTACTCTGTTTC TTCAG (565)	GCTCCCTGCTCA GTATATCCGATA CACACCATCTCA GCAAG (566)	0	17	4.17	3.99E-04	3'ss	CLL
	chr3: 122152652- 315 122156016	chr3: 122152635- 122156016	GAAATAGGGCA CAGATCCAGTTT TTCTTTAATTTTA GACT (567)	GAAATAGGGCA CAGATCCAGAC TGTGTAGATGC CAACAT (568)	0	17	4.17	7.71E-03	3'ss	CLL
	chr18: 33724997- 316 33725896	chr18: 33724997- 33725910	GCAACCTGTGTT TTACAAAGGT TTATTTTTAGAT GGTG (569)	GCAACCTGTGTT TTACAAAGATGG TGTCTCAGCA GCCA (570)	1	33	4.09	3.11E-03	3'ss	CLL
	chr7: 94157562- 317 94162500	chr7: 94157562- 94162516	GTATCAAAGTGT GGACTGAGATTG GTCTTCTTTAG GATT (27)	GTATCAAAGTGT GGACTGAGATTG TCCATTGCAAAG CCACA (28)	1	33	4.09	4.37E-04	3'ss	CLL
	chr4: 39868635- 318 39871013	chr4: 39868617- 39871013	CCCCTGAAGTA CTAGCAAAGCAT GTTAATATTTA TAGGT (571)	CCCCTGAAGTA CTAGCAAAGGT ACAGGCAATTAA ACTTCT (572)	0	16	4.09	1.12E-04	3'ss	CLL
	chr10: 99502921- 319 99504468	chr10: 99502921- 99504485	GTTCCCTCACTTT GAATGAGGTGT TTTTGATTCTGC AGGTG (573)	GTTCCCTCACTTT GAATGAGGTGT CATGGTACTCA GTAGGT (574)	1	31	4.00	1.17E-04	3'ss	CLL
	chr1: 226036315- 320 226036597	chr1: 226036255- 226036597	TCAGCCCCCTG AACTACAAAGGT GTTTGTTCACAG AGTC (93)	TCAGCCCCCTG AACTACAAACACA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr20: 31983014- 321 31984566	chr20: 31982922- 31984566	TCTTGGAAAGGC AGAGAAAAGATA TTTCTAGACCAT TTGGG (575)	TCTTGGAAAGGC AGAGAAAAGTCT ACCTCGAGACC TATGGC (576)	0	15	4.00	4.25E-03	3'ss	CLL
	chr2: 64456774- 322 64456978	chr2: 64456774- 64478252	AAAAGGGAGTTT GTTTTAGGTCA GAGTC (577)	AAAAGGGAGCA ACTGATGTTGC ATGCAG (578)	0	15	4.00	5.64E-03	3'ss	CLL
	chr11: 92887382- 323 92895871	chr11: 92887443- 92895871	AATCTCCCCAA GATGTATGTTCT ATGTTCCAGCA GAGAT (579)	AATCTCCCCAA GATGTATGGTTA TATCAATCAGTG AAAA (580)	1	30	3.95	7.37E-04	3'ss	CLL
	chr18: 43459192- 324 43460039	chr18: 43459179- 43460039	CTCTCTGTCA GCAAGCAGTTGT CTCTCCAGGTA ATGG (581)	CTCTCTGTCA GCAAGCAGTTGT ATGGAGACTATA CAGTG (582)	1	30	3.95	2.23E-02	3'ss	CLL
	chr5: 138724290- 325 138725368	chr5: 138724274- 138725368	GCAGAGCTGTG GCTTACCAAGTC CCTCCCTGTTCC AGATGT (583)	GCAGAGCTGTG GCTTACCAAGAT GTGGCAAAATCT GGCAAA (584)	1	30	3.95	1.23E-03	3'ss	CLL
	chr17: 58163509- 326 58165557	chr17: 58163487- 58165557	TGCAGGAGACC GGCTTTGGGT CCCCTCTTATA CCCCTC (585)	TGCAGGAGACC GGCTTTGGATA CTGCTAATCAGT CCTAG (586)	1	29	3.91	7.83E-03	3'ss	CLL
	chr1: 185056772- 327 185060696	chr1: 185056772- 185060710	AGTTACAACGAA CACCTCAGTGA CTCTTTACAGG AGGCA (162)	AGTTACAACGAA CACCTCAGGAG GCAATAAACAGAT GGCTT (163)	1	29	3.91	2.95E-05	3'ss	CLL
	chr10: 99219232- 328 99219415	chr10: 99219283- 99219415	TCTTGGCCAGAG CTGCCAACGCT CTCCACCCCTCA GCTGCCT (587)	TCTTGGCCAGAG CTGCCAACGCT TCTTCCCTGCT GCTGGA (588)	0	14	3.91	5.04E-05	3'ss	CLL
	chr4: 152022314- 329 152024139	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGTCCG CCAAAT (344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACAA ATGATTGAAGCT CACGT (345)	0	14	3.91	4.36E-02	3'ss	CLL
	chr1: 212515622- 330 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATTG TACAACAGGTTT CTTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATTG TACAACAGCTCC TGGAGCTTTG ATAG (66)	3	57	3.86	4.89E-06	3'ss	CLL
	chr1: 156552962- 331 156553113	chr1: 156552962- 156553129	GCAGGCTGCC GGGACTCTGGC TCTCTTCTCTC AGGGGA (589)	GCAGGCTGCC GGGACTCTGGC GACATGAAGGG ACAGTGG (590)	4	69	3.81	2.04E-07	3'ss	CLL
	chr6: 109767165- 332 109767338	chr6: 109767065- 109767338	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGTC TTTACCGACTT GCAGGG (591)	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGCT CTTGTGGCCAT GGAGAAG (560)	2	41	3.81	4.40E-03	3'ss	CLL
	chr20: 34144042- 333 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCCTCCAC CCCAGGT (49)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGACAA ATCAGTT (50)	5	81	3.77	1.48E-08	3'ss	CLL
	chr17: 71311030- 334 7131295	chr17: 7131102- 7131295	CTATTCACTCT CTATTCACTCT CCCCCGAACTG ATCCAGTTCT CCTCC (33)	CTATTCACTCT CCCCCGAACTG AGCCCATCCAG CCAATT (34)	1	25	3.70	2.79E-05	3'ss	CLL
	chr6: 110085185- 335 110086201	chr6: 110085185- 110086215	TTCCCACTGGTC GCCTGCAGGTA TTTCTTTAGA CTGGC (592)	TTCCCACTGGTC GCCTGCAGACT GGCGATCTTCG AACCAA (593)	1	25	3.70	3.91E-03	3'ss	CLL
	chr7: 889240- 336 889468	chr7: 889240- 889559	TGTAAATGGGG AAGCGCTGTTT CTACAGACTGC CATTGC (594)	TGTAAATGGGG AAGCGCTGTC GACGACTGTAA GGGCAAG (595)	1	25	3.70	2.18E-05	3'ss	CLL
	chr12: 112915534- 337 112915638	chr12: 112915534- 112915660	TCAATGCAAATA TCATCATGGATT TTCTTCTAAAT TTCT (596)	TCAATGCAAATA TCATCATGGCTG AATTGAAACCA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
338	chr14: 56100059- 56101230	chr14: 56100059- 56101243	ACAAATCAACTG GAAAGCAATTAC TGTTTCAGGCA GTCT (598)	ACAAATCAACTG GAAAGCAAGCA GTCTCAGAAC TAAATA (599)	0	12	3.70	1.38E-03	3'ss	CLL
339	chr17: 2266428- 2266727	chr17: 2266428- 2266758	CAAAGCGCCCA GCCCTGGGGGC TGGAGGCTGAG (600)	CAAAGCGCCCA GCCCTGGGGAT CCGGAAACGGC ACTCAAG (601)	0	12	3.70	2.10E-02	3'ss	CLL
340	chr19: 16264018- 16265158	chr19: 16264018- 16265208	TGACACAGCCC TGCAAGGAGGA CCTTTCCCCCTC CCTAGT (602)	TGACACAGCCC TGCAAGGAGAA GGATCCCGCAA ACGTGGAA (511)	0	12	3.70	4.53E-05	3'ss	CLL
341	chr1: 186324917- 186325417	chr1: 186324900- 186325417	AGTTGCCATTCC ATTACATGCTT TACTTTCTGAA GCTT (603)	AGTTGCCATTCC ATTACATGCTT AAGCTTAGATGA TGTT (604)	0	12	3.70	4.52E-03	3'ss	CLL
342	chr3: 56649300- 56649931	chr3: 56649300- 56649949	ACTGATTAAAAA TCTTGGTGGTG ATTTCTCTTGC CAGTT (605)	ACTGATTAAAAA TCTTGGTGGTG TACAATACAAAT GGAA (606)	4	62	3.66	9.33E-05	3'ss	CLL
343	chr6: 10723474- 10724788	chr6: 10723474- 10724802	CCGGGGCCCTTC GTGAGACCGCT TGTTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCCCTTC GTGAGACCGGT GCAGGCTGGG GTAGTCT (96)	4	58	3.56	3.53E-06	3'ss	CLL
344	chr3: 184587316- 184588487	chr3: 184587316- 184588503	AGGCTATTGTTG CAGACCGGCT 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	CCTTTCAAGAAA ACAAAAGTCG CTTTTCCAGTG GCGGT (609)	CCTTTCAAGAAA ACAAAAGGC ACAAAAGGC AAGTGTCTTAG GAGAA (610)	1	22	3.52	1.60E-02	3'ss	CLL
346	chr9: 123933826- 123935634	chr9: 123933826- 123935520	ACACGGAGCTC AAGAACAGTTT CTTCCAGAACTA CCAGC (611)	ACACGGAGCTC AAGAACAGAT AAAGAACAGAT GGCAAAACAAA AAGATTT (612)	2	33	3.50	1.45E-05	3'ss	CLL
347	chr19: 5595521- 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGTCC AAAGAGAGATT TGGTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGTCC 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 ATCCTGGCAA GTCAT (614)	4	54	3.46	7.66E-03	3'ss	CLL
349	chr2: 231050873- 231065600	chr2: 231050859- 231065600	ACACCGAAGGG TCACACAAGTCT ATTTGGTCCAG GGGCAG (615)	ACACCGAAGGG TCACACAAGGG GCAGCCTCACC TGGGCAT (616)	2	32	3.46	1.25E-02	3'ss	CLL
350	chr1: 52880319- 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCAAA AGGAGAAAGCT GACCAGTCTTT CTACA (55)	CGATCTCCAAA AGGAGAAAGCC CTCCCTCGCC GAGAAA (56)	1	21	3.46	1.57E-05	3'ss	CLL
351	chr2: 69015785- 69034404	chr2: 69015088- 69034404	TTAACAAACAG TGAAATCTACAGT GTTTGGCCAGC GCTTG (617)	TTAACAAACAG TGCTGGCACAC CCTGTGGAGCA GTGTTGGCCA GCGCTTG (618)	0	10	3.46	8.22E-03	5'ss	CLL
352	chr5: 156915521- 156916109	chr5: 156915497- 156916109	CGCCCCAAGGGC AAGCGAAAGGT GTTCCCTGACTT GTGCGT (619)	CGCCCCAAGGGC AAGCGAAAGGT AGGCAACACTCC GGAAT (620)	0	10	3.46	1.97E-03	3'ss	CLL
353	chr9: 115934002- 115935732	chr9: 115933986- 115935732	TGGTACAACCTC AGGAAAAGCT GTTTGTTTGCA GTGTT (621)	TGGTACAACCTC AGGAAAAGTGT TAGCCCTCCAG GCCCA (622)	0	10	3.46	6.70E-03	3'ss	CLL
354	chr14: 50808004- 50808849	chr14: 50807950- 50808849	TGGATTGCTCG GCTTTGATTT GATTCCAGCCTT CGCG (623)	TGGATTGCTCG GCTTTGACTGG ACCGAGTGAAT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr18: 9133520- 355 9136361	chr18: 9133508- 9136361	GATGAGGACCC CCACATAGTTT CCAAACAGGA TGGCCA (625)	GATGAGGACCC CCACATAGGA TGGCCATAGCA GCCACAA (626)	5	61	3.37	3.06E-06	3'ss	CLL
	chr10: 99214556- 356 99215395	chr10: 99214556- 99215416	TACCTCTGGTTCT GTGTGAGTCTT CGCCCCCTTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTTCT GTGTGAGTCTT GTGGCACTTGC CCTGG (14)	3	39	3.32	2.21E-05	3'ss	CLL
	chr2: 225670231- 357 225670842	chr2: 225670246- 225670842	TGTTTTAAATTCCATAGCAGCTAT TTCTACAGTAAA CCAT (627)	TGTTTTAAATTCCATAGCAGCATT TTCTACATAGC TATT (628)	2	29	3.32	8.44E-06	3'ss	CLL
	chrX: 153323986- 358 153357641	chrX: 153298008- 153357641	GCTGGGATGTT AGGGCTCAGCC TGTCGTTCCAG GACCCAG (629)	GCTGGGATGTT AGGGCTCAGGG AGAAAAGTCAGA GAAGACC (630)	1	19	3.32	2.06E-02	3'ss	CLL
	chr16: 72139523- 359 72139882	chr16: 72139523- 72139903	CTGGTTATTGCA AATTAAAGCTCT TTGCCGTCCCC TCCTA (631)	CTGGTTATTGCA AATTAAAGGTCT TCAACCCCAAGG ATTGG (632)	0	9	3.32	6.10E-05	3'ss	CLL
	chr5: 869519- 360 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (128)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	4	48	3.29	1.01E-06	エクソン包含	CLL
	chrX: 70516897- 361 70517210	chrX: 70516897- 70517226	GGTCATGCTTAAT GAGACAGGCTCT GTTGTTTTTA GATTG (633)	GGTCATGCTTAAT GAGACAGGATT TGATGAGGGC CAAGAA (634)	8	82	3.21	5.22E-07	3'ss	CLL
	chr16: 47347747- 362 47399698	chr16: 47347734- 47399698	GTCAGCATTGTC GAGACTTTGTTTC TTTGGCAGATG GAGA (635)	GTCAGCATTGTC AGACTTTGATGG AGATGGACACA TTGGAT (636)	2	26	3.17	7.43E-04	3'ss	CLL
	chr5: 138725125- 363 138725368	chr5: 13872474- 138725368	GCAGAGCTGTG GCTTACCAAGACT TCTCCCTTCCA GGCC (637)	GCAGAGCTGTG GCTTACCAAGAT GTGGCAAAATCT GGCAA (584)	2	26	3.17	1.17E-03	3'ss	CLL
	chr11: 62648919- 364 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGCC CCCATTTCAAGGT CTGAAG (165)	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGGC CTGAAGGGCG TCTCGAT (166)	0	8	3.17	6.70E-03	3'ss	CLL
	chr11: 64002365- 365 64002911	chr11: 64002365- 64002929	TGCAGCTGGCC CCCGCCAGGT CTTTCTCTCCC ACAGGC (638)	TGCAGCTGGCC CCCGCCAGGT CCCTGTCCTCC AGCCTGA (639)	0	8	3.17	2.22E-02	3'ss	CLL
	chr14: 31169464- 366 31171484	chr14: 31169464- 31171501	CACAGCAAGCA CCTCTTGAGTT TTTTCTTATTTCA GGCT (640)	CACAGCAAGCA CCTCTTGAGGC TGATTGGAGCA ATATAA (641)	0	8	3.17	3.01E-05	3'ss	CLL
	chr1: 186300728- 367 186301326	chr1: 186300713- 186301326	TCACACCTGTAG GAACTGAGTGT ATTATGATACAG GAAGA (642)	TCACACCTGTAG GAACTGAGGAA GAAGTTAGGC AGAAGA (643)	0	8	3.17	9.33E-05	3'ss	CLL
	chr5: 169101449- 368 169108733	chr5: 169101449- 169108747	AAAATTGACTAT GGCAACAAATT TGCTTACAGAA TCCT (644)	AAAATTGACTAT GGCAACAAAT GGCAACAGAT CCTTGAGCTTGA TTTGA (645)	0	8	3.17	7.30E-03	3'ss	CLL
	chr9: 123933826- 369 123935644	chr9: 123933826- 123935520	ACACGGAGCTC AAGAAACAGAA CTACCAAGAGA TCTAGAA (646)	ACACGGAGCTC AAGAAACAGAT GGCAACAAAA CCTTGAGCTTGA AAGATT (612)	0	8	3.17	5.42E-04	3'ss	CLL
	chr10: 112058568- 370 112060304	chr10: 112058548- 112060304	GGGAGGAAAAG TAATTAATGTTT TTGTTTTCTTT TTAG (647)	GGGAGGAAAAG TAATTAATGGAA GTTATAGAACTA ACCAA (648)	5	52	3.14	1.27E-03	3'ss	CLL
	chr3: 196792335- 371 196792578	chr3: 196792319- 196792578	ATTGGATCTG TGTTCTCTTT TTTCTGTTAAAG ATAC (87)	ATTGGATCTG TGTTCTCTAC AACTAGACAAA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
372	chr12: 105601825- 105601935	chr12: 105601807- 105601935	ATTTGGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTT AGAG (41)	ATTTGGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGGCA (42)	3	34	3.13	1.20E-04	3'ss	CLL
373	chr19: 41084118- 41084353	chr19: 41084118- 41084367	CTATGGGCTCA CTCCCTGGTC CTCCCTGGCA GTTCGTC (169)	CTATGGGCTCA CTCCCTGGTC GTGCCCTGCAG CTTCGA (170)	7	67	3.09	2.90E-04	3'ss	CLL
374	chr11: 125442465- 125445146	chr11: 125442465- 125445158	TTTCTCAGGAC CTTGCCAGACC TTTCTATAGGG AATCAA (150)	TTTCTCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	1	16	3.09	4.69E-03	3'ss	CLL
375	chr12: 110437589- 110449795	chr12: 110437589- 110449809	AGAAGGGAGCTG CAGGGCCAGTG TTTCTTCACAG AATGTG (649)	AGAAGGGAGCTG CAGGGCCAGAA TGTGGAGGCTG TGGACCC (650)	1	16	3.09	2.88E-03	3'ss	CLL
376	chr8: 126051218- 126052036	chr8: 126051201- 126052036	GCTCTGGAGAA TCTCAATAAGGT TTTCTTCCTTT AGGGC (651)	GCTCTGGAGAA TCTCAATAAGGC TCTCTAGCAGA CATTG (652)	4	41	3.07	6.90E-07	3'ss	CLL
377	chr3: 42674315- 42675109	chr3: 42674315- 42675071	CATGCAATGAAC CCAAAAGGTTG ATTCCAGTGCTA AAAGG (653)	CATGCAATGAAC CCAAAAGGTC ACTCTGAGAGGA GTGATA (654)	2	24	3.06	7.00E-06	3'ss	CLL
378	chr5: 139941307- 139941428	chr5: 139941286- 139941428	TGCTTCGGAA CAGTGACAGCC CCATCTCTGCC CCTGCTA (655)	TGCTTCGGAA CAGTGACAGGG ACTTCGCTTTTG TGGCAA (656)	6	57	3.05	3.26E-05	3'ss	CLL
379	chr12: 64199184- 64202434	chr12: 64199184- 64202454	TGGGTTTCAGC AAGAGAACATTG TTTTCTGATTTC CTAG (657)	TGGGTTTCAGC AAGAGAACACT GGCAGCCTCAG GAAACAA (658)	0	7	3.00	4.31E-03	3'ss	CLL
380	chr18: 47311742- 47313660	chr18: 47311721- 47313660	AGGACATGGAT TTGGTAGAGTG CTCTAATTTCG TTTAA (659)	AGGACATGGAT TTGGTAGAGGT GAATGAAGCTT TGCTCC (660)	0	7	3.00	4.13E-03	3'ss	CLL
381	chr19: 15491444- 15507960	chr19: 15491423- 15507960	ATCACAAACCGG AACCGCAGGCT CCTTCTGCCCT GCCCGCA (661)	ATCACAAACGG 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- 45457672	GAACCAATGGA ATGGAGAAGGC ACAGGCAGGTT GCAAAGG (665)	GAACCAATGGA ATGGAGAAGGT CCTATGCCGG GCTCCGA (666)	0	7	3.00	1.40E-02	3'ss	CLL
384	chr2: 160673561- 160676236	chr2: 160673543- 160676236	TGCTTGTAAAT TGAAATGGTGCT TTTAATTATTATA GTT (667)	TGCTTGTAAAT TGAAATGGTGA CTACAAAGAAGA ATAT (668)	0	7	3.00	1.13E-02	3'ss	CLL
385	chr5: 150411955- 150413168	chr5: 150411944- 150413168	ACTCGCGCTC ACTCGCTCACCAT CACCCAGGCC CTCCACAGGCC CCCTCT (669)	ACTCGCGCTC TTCCCATCTGTT TGTCGAGGCC GAATAC (109)	0	7	3.00	4.59E-02	3'ss	CLL
386	chr7: 99954506- 99955853	chr7: 99954506- 99955842	CCACCTCACCAT CACCCAGGCC CTCCACAGGCC CCCTCT (669)	CCACCTCACCAT CACCCAGGCC CTAGGCAGCCC CTCCAC (515)	0	7	3.00	2.08E-02	3'ss	CLL
387	chr4: 9995351- 9995438	chr4: 9995351- 9995466	CGTCTCATGA CCATGCAAGGT GTAGACGAGT GCTCCCC (670)	CGTCTCATGA CCATGCAAGGC TTCCCTGAACCTAC TACGAT (671)	6	54	2.97	7.33E-05	3'ss	CLL
388	chr15: 75131104- 75131350	chr15: 75131086- 75131350	AGGAGGCAATT AGGCAAGGC CCTTTCCCTGCT ACAGGT (672)	AGGAGGCAATT AGGCAAGGT GGGGCAGTAGC TGTCCTG (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chrX: 153699660- 389 153699819	chrX: 153699660- 153699830	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGG TCCCAACAGGT ATTATCG (158)	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGT ATTATCGAGACA TTGCAA (159)	2	22	2.94	1.26E-04	3'ss	CLL
	chr9: 125023777- 390 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCAACGCCGA GGCCACGAGAC ATTGATGGAAG CAGAAAC (42)	CACCAACGCCGA GGCCACGAGTA TTTCATAGACAT TGATGG (143)	5	43	2.87	3.76E-08	3'ss	CLL
	chr14: 23242937- 391 23243141	chr14: 23242925- 23243141	TTACCTCCGAAG GATCGTGGTTCT CTTTGTAGGGTC TGCC (674)	TTACCTCCGAAG GATCGTGGGGT CTGCCACAAAGG TACCTC (675)	10	79	2.86	3.40E-05	3'ss	CLL
	chr11: 67376193- 392 67376896	chr11: 67376193- 67376922	AATAAGCCCTCA GATGGCAGCCT GTCTGACCTGT GGGCCC (676)	AATAAGCCCTCA GATGGCAGGCC CAAGTATCTGGT GGTGA (677)	0	6	2.81	1.66E-02	3'ss	CLL
	chr16: 56403209- 393 56419830	chr16: 56403239- 56419830	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGTT CCATACCATCTG GTACT (332)	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGCT CATCAGATTCAA GAGAT (333)	0	6	2.81	1.49E-02	3'ss	CLL
	chr17: 43316432- 394 43317875	chr17: 43316432- 43317842	GCCTGGACCTG TACTTGGAGGT GCAGATCCAGG CGTACCT (678)	GCCTGGACCTG TACTTGGAGAG GCTTCGGCTCA CCGAGAG (679)	0	6	2.81	4.26E-02	3'ss	CLL
	chr21: 47655360- 395 47656742	chr21: 47655340- 47656742	CTGTAACACTA GCCCACAGTT CTTTTTTATTCA AATAG (680)	CTGTAACACTA GCCCACAGT GACATGATGAG GGAGCA (681)	0	6	2.81	3.47E-04	3'ss	CLL
	chr3: 71019345- 396 71019886	chr3: 71015207- 71019886	CTCTCAATGCAG CTTTACAGTTT CCTCAGATTGT TCAA (682)	CTCTCAATGCAG CTTTACAGGTT CAATGGCTGAG AATAG (683)	0	6	2.81	1.49E-03	3'ss	CLL
	chr9: 95007367- 397 95009658	chr9: 95007353- 95009658	GGAGCAGTTCC AGAACAGCTCT GCTTCTCCATAG GGACCA (684)	GGAGCAGTTCC AGAACAGCTGG ACCATTGTTGTG AAAGGC (685)	0	6	2.81	4.44E-03	3'ss	CLL
	chrX: 48340103- 398 48340769	chrX: 48340103- 48340796	CCTGCTGGACC ATTCTTACGTT CCTCCCCCTGTT CCTAA (686)	CCTGCTGGACC ATTCTTACGTT TCAACCACTG GATGGT (687)	0	6	2.81	1.25E-02	3'ss	CLL
	chr20: 36631195- 399 36634598	chr20: 36631178- 36634598	GGATTTGATAA TGAAGAACGTT GCTCTTTTCCA GAGG (688)	GGATTTGATAA TGAAGAACGAGG AACAGTCAGTC CCTCCC (689)	7	53	2.75	1.01E-03	3'ss	CLL
	chr4: 995351- 400 995433	chr4: 995351- 995466	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGG CAGGTGAGAC GCAGTGC (690)	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGC TTCCCTGAACTAC TACGAT (671)	3	26	2.75	5.89E-04	3'ss	CLL
	chr15: 25213229- 401 25219533	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCGAAGCA AAAACCAAGCTT CCCCTAGGTCT CAGA (230)	TGATTCGAAGCA AAAACCAAGCT CCATCTACTCTT TGAAG (231)	2	19	2.74	3.63E-05	3'ss	CLL
	chr18: 47811617- 402 47812118	chr18: 47811721- 47812118	AGTGCCAGCTG CGGGCCCGGCT CTCACCACTGA CGCCCTC (691)	AGTGCCAGCTG CGGGCCCGGGA ATCGTACAAGTA CTTCCC (692)	2	19	2.74	1.04E-03	エクソン読み飛ばし	CLL
	chr18: 66356291- 403 66358531	chr18: 66355002- 66358531	AACTTACTTTGT TTATGATGCTT TATTTTAGATTC AGAG (693)	AACTTACTTTGT TTATGATGAGTA TGAAGATGGTG ATCTG (694)	2	19	2.74	1.46E-04	3'ss	CLL
	chr21: 37416267- 404 37417879	chr21: 37416254- 37417879	ATCATAGCCCCAT ATGTCAGTTTT TCTTTCTAGGTA AAAG (695)	ATCATAGCCCCAC ATGTCAGGTAA AAGCAGCGTTA ATGA (696)	3	25	2.70	2.17E-02	3'ss	CLL
	chrX: 118923962- 405 118925536	chrX: 118923974- 118925536	TGACTCCGCTG CTCGCATGAC TTTCAGGATTAA GCGATT (697)	TGACTCCGCTG CTCGCATGTCT TCTCACAAAGACT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 100606070-406 100606400	chr1: 100606070-100606522	CCAAGCACCTG AAACAGCAGTT GCAGGCTTCTAT TTTAG (699)	CCAAGCACCTG AAACAGCAGAT CCGTAAAGATT CACTTC (700)	7	50	2.67	1.87E-03	3'ss	CLL
	chr12: 113346629-407 113348840	chr12: 113346629-113348855	CGAGCTGTTGG ATGCCCTGGATT TTGCCGAACA GGTCAAG (71)	CGAGCTGTTGG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	13	88	2.67	1.74E-07	3'ss	CLL
	chr7: 149547427-408 149549949	chr7: 149547427-149556510	CATCCTGGTT CTTGCCCCACAG GAGAAG (701)	CATCCTGGGA CCTGCCGCTGC CAAGCCA (702)	7	49	2.64	2.27E-05	3'ss	CLL
	chr11: 126142974-409 126143210	chr11: 126142974-126143230	GCTTCTACCGA ACATCAATGAGC TTCTGCTGCAC ACAG (703)	GCTTCTACCGA ACATCAATGAGT ACCTGGCCGTA GTCGA (704)	3	24	2.64	1.08E-04	3'ss	CLL
	chr8: 38095145-410 38095624	chr8: 38095145-38095606	TTATTTACACA ATCCAAAGCAGA GTTGCAAGGTC TGATGA (57)	TTATTTACACA ATCCAAAGCTTA TGGTGCATTACCA AGCC (58)	3	24	2.64	2.89E-05	3'ss	CLL
	chr12: 62783294-411 62783413	chr12: 62783294-62783384	CAGGAATACCT GCAGATAAGATT TCACAGAATATT CGCTA (705)	CAGGAATACCT GCAGATAAGAT GATAGTTACTGA TATATA (706)	1	11	2.58	2.06E-06	3'ss	CLL
	chr17: 18007203-412 18007857	chr17: 18007203-18007936	CTACACCAAGAA GAGAGGACCTC TTCCCTCGCGC AGAACAT (707)	CTACACCAAGAA GAGAGGACAGA GGCCAGACTTC ACAGAC (708)	1	11	2.58	2.56E-03	3'ss	CLL
	chr17: 73486839-413 73487110	chr17: 73486839-73487129	CGGAGGCTGTC TCCTCTCAGACT TCCTCTCTCCCA CCAGG (709)	CGGAGGCTGTC TCCTCTCAGGAA ATGCTGCGCTG CATTG (710)	1	11	2.58	4.39E-03	3'ss	CLL
	chr11: 68331900-414 68334466	chr11: 68331900-68334481	TCCTGCTGGAG CAGTAAAGGGG GGTTTTATTCTT CTTT (152)	TCCTGCTGGAG CCACCCAAGAA AAGTGTATGAA GACCAC (711)	0	5	2.58	5.77E-03	3'ss	CLL
	chr13: 113915073-415 113917776	chr13: 113915073-113917800	AGCTGAATTTC CAGTAAAGGGG GGTTTTATTCTT CTTT (152)	AGCTGAATTTC CAGTAAAGCCT GGAGATTGGAAA AAGAG (153)	0	5	2.58	3.85E-02	3'ss	CLL
	chr13: 20656270-416 20656905	chr13: 20656270-20656920	ACCAAGCATACT TCCAGATGTTCT CTCTATTAAGG GTCA (713)	ACCAAGCATACT TCCAGATGTTCT CAATATCTCTC GAGTT (714)	0	5	2.58	1.04E-02	3'ss	CLL
	chr19: 36231397-417 36231924	chr19: 36230989-36231924	CGGGCCGCCCG CCTGCCGGTG TTCTTCTGGCA GTGCAA (715)	CGGGCCGCCCG CCTGCCGGAG GCCGGTCCCTG CCAAGGG (716)	0	5	2.58	1.76E-03	3'ss	CLL
	chr20: 34144042-418 34144761	chr20: 34144042-34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTT CTCTGTGACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	5	2.58	3.36E-03	3'ss	CLL
	chr21: 38570326-419 38572514	chr21: 38570326-38572532	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGT GTGTTGTTCC ACAGGC (224)	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGT GTGAGGATTGC ACTGGGTGCAA GTTCCTG (225)	0	5	2.58	3.03E-02	3'ss	CLL
	chr6: 32095539-420 32095893	chr6: 32095527-32095893	GGAGGAAGTGGG GTCTGCAGACA TTTCTTCAGAC AGCACC (717)	GGAGGAAGTGGG GTCTGCAGAAC AGCACCTGTAT TCTGGC (718)	0	5	2.58	2.97E-03	3'ss	CLL
	chr7: 44795898-421 44796008	chr7: 44795898-44796023	CTGCCCCCTGC GCCACACGGCC TCTTCCCTGCA GTGATG (719)	CTGCCCCCTGC GCCACACGGTG ATGGTTATTTCG CATATG (720)	0	5	2.58	7.48E-03	3'ss	CLL
	chr7: 889240-422 889477	chr7: 889240-889459	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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr12: 120934019-423 120934204	chr12: 120934019-120934218	GGCCAGCCCC TTCTCACGGC CTTGCCACTA GGTAAACC (206)	GGCCAGCCCC TTCTCACGGT ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	10	62	2.52	1.37E-08	3'ss	CLL
	chr9: 93641235-424 93648124	chr9: 93641235-93650030	CTGATGAAAACT ACTACAAGCAG ACACCTTACAG GCCAGG (722)	CTGATGAAAACT ACTACAAGGCC CAGACCATGG AAAGTG (723)	11	66	2.48	1.51E-04	3'ss	CLL
	chr17: 57079102-425 57089688	chr17: 57079075-57089688	TTCAGCTGCC CTGAAGAAGAA ACATGTTCTCTT TCCTTC (724)	TTCAGCTGCC CTGAAGAAGGA ATGAGTAGCGA CAGTGC (725)	8	49	2.47	1.42E-05	3'ss	CLL
	chr15: 5920919-426 59224554	chr15: 59209198-59224554	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGCCC ATTTCTTCTT TCGCA (101)	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGTA AAAAACATGAAG CAGAT (102)	3	21	2.46	9.18E-03	3'ss	CLL
	chr7: 99752804-427 99752884	chr7: 99752787-99752884	TCCCGAAGCCA CCTCATGAGCC TCTGCCCTCCC CAGGTC (726)	TCCCGAAGCCA CCTCATGAGGT CGGGCAGTGTG ATGGAGC (727)	3	21	2.46	4.67E-04	3'ss	CLL
	chr8: 145624052-428 145624168	chr8: 145624028-145624168	CCCCGGTGCCTT AAGGAGGAGCC TGCCCCCTTT GGCCCTG (728)	CCCCGGTGCCTT AAGGAGGAGGA GGACAATCCA AGGGGG (729)	1	10	2.46	2.22E-02	3'ss	CLL
	chr9: 123932094-429 123935634	chr9: 123932094-123935520	AGCTGGAGAAA AACCTCTTTT CTTCCAGAACTA CCAGC (730)	AGCTGGAGAAA AACCTCTTTATG GCAAACCAAAAA GATT (731)	1	10	2.46	3.34E-04	3'ss	CLL
	chr15: 77327904-430 77328151	chr15: 77327904-77328142	TTCGTTGGCAG CTTCTGCTGAGA CCCTGACCCC ACCCCC (732)	TTCGTTGGCAG CTTCTGCTGCGT CCACAGAGACC CTGACC (733)	6	37	2.44	2.59E-04	3'ss	CLL
	chr19: 55776746-431 55777253	chr19: 55776757-55777253	GTGCTTGGAGC CCTGTGAGAC TTTCCGAGGG TGTGCG (179)	GTGCTTGGAGC CCTGTGAGAC TGTTGACAGAC TTTCCG (180)	5	31	2.42	4.69E-03	3'ss	CLL
	chr4: 184577127-432 184580081	chr4: 184577114-184580081	GTGCCAACGAG GACCAGGAGTT CTTTATTTCAGA TGGAAC (734)	GTGCCAACGAG GACCAGGAGAT GGAACTAGAAC CATTAG (735)	10	57	2.40	1.64E-03	3'ss	CLL
	chr16: 67692735-433 67692830	chr16: 67692719-67692830	CCTCACGATGC AAGGCCACGAG TTCATGTCCAC AGGGAG (736)	CCTCACGATGC AAGGCCACGG AGAACGCTGTGT ACACGT (737)	7	40	2.36	8.53E-04	3'ss	CLL
	chr6: 91269953-434 91271340	chr6: 91269933-91271340	AGGGGGCTTT TATATAATGTT GTGCCCTTCTT CGCAG (265)	AGGGGGCTTT TATATAATGTC TGCACTGGTGT GAACCA (266)	14	75	2.34	3.51E-06	3'ss	CLL
	chr15: 25212299-435 25213078	chr15: 25207356-25213078	TCACACAGGATA ATTTGAAAGTGT CAGTTGACCC GAGGC (164)	TCACACAGGATA ATTTGAAAGTGT CAGTTGACCC CGAGGC (145)	2	14	2.32	4.92E-03	エクソン包含	CLL
	chr9: 93648256-436 93650030	chr9: 93641235-93650030	AAAAATAAAAGCC TTTCCCAGGGC CAGACCCATGG AAAGTG (738)	CTGATGAAAACCT ACTACAAGGCC CAGACCCATGG AAAGTG (723)	1	9	2.32	3.99E-03	5'ss	CLL
	chr14: 34998676-437 35002649	chr14: 34998681-35002649	CGAGGATGAAG ACAGAGCAGGT GACCAAGAAA AAAAGAA (739)	CGAGGATGAAG ACAGAGCAGTA CAGGTGACAA GAAAAAA (740)	0	4	2.32	4.50E-03	3'ss	CLL
	chr2: 26437445-438 26437921	chr2: 26437430-26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAAACA TTTTATTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAAATA TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	4	2.32	1.21E-02	3'ss	CLL
	chrX: 129771378-439 129790554	chrX: 129771384-129790554	AAAAAGAAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAG CTCTG (303)	AAAAAGAAACTGA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 19480448-440 19481411	chr1: 19480433-19481411	TTCCCCATCAAC ATCAAAGTTT GTGTCTGCAGT TCCA (202)	TTCCCCATCAAC ATCAAAGTTCC AATGGTGGCAG TAAGA (203)	5	28	2.27	4.85E-06	3'ss	CLL
	chr3: 141896447-441 141900302	chr3: 141896418-141900302	AAAATGGGCTC AGCAGTTAGGG TTTTTGTTGTTT GTTG (741)	AAAATGGGCTC AGCAGTTAGAC CTTTCACAGAT GCTGCT (742)	10	52	2.27	1.39E-04	3'ss	CLL
	chr1: 156553242-442 156553591	chr1: 156553242-156553588	AAGCACTGGCC CAGTGTCAAGGA GCCAGATTCGT GCGAGA (743)	AAGCACTGGCC CAGTGTCAAGAA GGAGCCAGATT CTGTGCG (744)	4	22	2.20	2.08E-02	3'ss	CLL
	chr19: 9728842-443 9730107	chr19: 9728855-9730107	AGCCATTATT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTTG (160)	AGCCATTATT GTCCCGTGGGT TTTTTCCAGGG AACAA (161)	11	53	2.17	2.14E-08	3'ss	CLL
	chr15: 91448953-444 91449151	chr15: 91448953-91449074	CCACTCTCACAA TGACCCAGGAG GACCCCCCGCG GCGCTT (745)	CCACTCTCACAA TGACCCAGGCT GGATCAAGACC TTTGAC (746)	1	8	2.17	1.41E-02	3'ss	CLL
	chr1: 23398690-445 23399766	chr1: 23398690-23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTC CTTTGTCTTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	8	2.17	4.59E-02	3'ss	CLL
	chr2: 64457092-446 64478252	chr2: 64456774-64478252	CCTTACTTGGG GCTCTCAGCAA CTGATGTTGCCA TGCA (747)	AACCCGGAGAG AAAAGGGAGCA ACTGATGTTGCC ATGCAG (578)	1	8	2.17	4.13E-02	5'ss	CLL
	chr14: 23237380-447 23238985	chr14: 23237380-23238999	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATT TTGATTTCCAGG TACAG (122)	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATGTA CAGTCTTTGCC GCTGC (123)	16	75	2.16	9.79E-09	3'ss	CLL
	chr15: 74326871-448 74327483	chr15: 74326871-74327512	ACTCAGATGCC GAAAACTCGCC CTCAGTCGAG GTTCTGT (748)	ACTCAGATGCC GAAAACTCGTG CATGGAGCCCA TGGAGAC (749)	14	65	2.14	1.32E-05	3'ss	CLL
	chr10: 89516679-449 89519457	chr10: 89516679-89527429	GCCTACTCTAA CCATTAGGGT GATAGGCATGT AGACCT (750)	TCATCTGAAAA ATGAAAATGTGG ATAGGCATGTA GACCT (507)	7	34	2.13	4.92E-03	エクソン包含	CLL
	chr20: 33703761-450 33706400	chr20: 33703736-33706400	TGGAGTGCAGGA TTTGCAACACTT GCTTCCTCTCC CACAT (751)	TGGAGTGCAGGA TTTGCAACAAATC AAAGATCTCGC AGACCA (752)	2	12	2.12	4.37E-03	3'ss	CLL
	chr12: 105514375-451 105514866	chr12: 105514375-105514878	CAACTGGAGTT CATTTCAGGTT TTTTGACAGACT ATGTA (753)	CAACTGGAGTT CATTTCAGACT ATGTAATGAGCAC TTGGG (754)	12	53	2.05	3.67E-06	3'ss	CLL
	chr1: 155237988-452 155238083	chr1: 155237937-155238083	CAATGTGTTGAC CATCGCAGTCC CCCTACAGCCC TGTTCA (755)	CAATGTGTTGAC CATCGCAGCCT CCCTGCCAACT TACAG (756)	14	61	2.05	1.87E-03	3'ss	CLL
	chr15: 89870310-453 89870397	chr15: 89870294-89870397	CAGCTGCTCTC AGGAGAGAGTG GACTGGCTCTG TAGGTAC (757)	CAACTGGCTTC AGGAGAGAGGT AGGAGAGAGG ACAAAGAACAG CCCTGGC (758)	16	67	2.00	7.47E-04	3'ss	CLL
	chr3: 141272782-454 141274647	chr3: 141272782-141274681	TCTCTAGTGGG CCCTTCTAGTTC TACAAGGTAAAAA CTCTA (759)	TCTCTAGTGGG CCCTTCTAGGAA TGACCAAAAGAA GACAA (760)	8	35	2.00	7.53E-03	3'ss	CLL
	chr1: 202122978-455 202123313	chr1: 202122963-202123313	AGCTCCGAGAG GGCAAGGAGCT CCCTCCCTCTA GAAATG (761)	AGCTCCGAGAG GGCAAGGAGAA ATGTGTCCTACTA CTGGCC (762)	2	11	2.00	6.28E-03	3'ss	CLL
	chrX: 47315813-456 47326808	chrX: 47315797-47326808	GACGTGGCAGC TCATGTGAGCAT TGTGTCGTTACA GGCTT (763)	GACGTGGCAGC TCATGTGAGGC TTCAGTGTCTATT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
457	chr6: 25975158-25983391	chr6: 25973513-25983391	AAGGAAGAACAA AGACTTTGTTA GTGTGACTCTG GATCCA (765)	AAATGTTAAGGAG 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	AAGGAGAACACC TTATTCAGCTT TTATTTTATGTT GATAA (767)	AGGTGTAACATA CCTGAA (768)	15	55	1.81	1.53E-04	3'ss	CLL
459	chr9: 93641235-93648127	chr9: 93641235-93650030	CTGTGAAAAGT ACTACAAGACAC CTTACAGGCCA GGAGA (769)	CTGTGAAAAGT ACTACAAGGCC CAGACCCATGG AAAGTG (723)	12	43	1.76	4.16E-05	3'ss	CLL
460	chr8: 145313817-145314126	chr8: 145313817-145314142	GGGGCCACCAAG GTTGGCCAGCG CAGGGCC (770)	GGGGCCACCAAG GTTGGCCAGGG CCATGGCTGAG CACGCAG (771)	21	72	1.73	2.11E-05	3'ss	CLL
461	chr7: 98579583-98580862	chr7: 98579583-98580886	TGCCACAGCCT CTCCTACAGAGT CTCTTATGCTGG TCCCA (772)	TGCACACGCT CTCCTACAGGC AGCCCAGCAA 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 GACCAC (775)	14	46	1.65	2.74E-04	3'ss	CLL
463	chr6: 31936315-31936399	chr6: 31936315-31936462	GCCCCCGTTT CCTGCCAGCC CTTGTCCTCACT GCACCC (307)	GCCCCCGTTT CCTGCCAGTA CCTGAAGCTGC GGGAGCG (308)	17	55	1.64	1.17E-04	3'ss	CLL
464	chr7: 64139714-64150776	chr7: 64139714-6414464	CCGCCCTCTGCC TTTCGGATAGGT CTGGCCCCACC CTGGAGT (776)	CCGCCCTCTGCC TTTCGGATAGGA AAGGTTGAAG AGCCAC (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 CATCTTATTCAG AAAG (779)	5	17	1.58	4.42E-03	3'ss	CLL
466	chr11: 126144916-126144918	chr11: 126144916-126145221	AGTGGCTTTGG CGTCTTATGGA GGCTTGCTTG 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	CATAGTGGAAAG TGATAGATCTTC TTTTCACATTA CAGTG (444)	CATAGTGGAAAG 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 ACTTCACAGTC CTACTGGGCC AGAACG (783)	22	65	1.52	1.10E-05	3'ss	CLL
469	chr2: 106781255-106782511	chr2: 106781240-106782511	AATATGAGCTT CTAATCAACAG GTCTA (375)	GGCAACTTCGTT AATATGAGCTT ATCCAGGAAAT GTTG (376)	27	76	1.46	7.08E-07	3'ss	CLL
470	chr14: 75348719-75352288	chr14: 75349327-75352288	CGCTCTCCGCC TTCCAGAAGGG GTCTCCTTATGC CAGGGA (208)	GGGGAGACGTT CCCTGCCCTGGG 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 CTGGAAATGATGT CGTC (784)	GAGGGCCACCA CAATCAAGAGATGC ATGGGACAATAT GCGTGGAAATGA 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 TTACTGTTTAC AGTTA (786)	AGAGACAAAGA GAAGAAAAATTA ACTCTGCTGTT GCTGC (787)	33	92	1.45	4.85E-06	3'ss	CLL
473	chr17: 27238402-27239499	chr17: 27238255-27239499	CTCACCAAGCGC CATCGTCAGCT CTAGGAGTTCC AGAGCCT (788)	CTCACCAAGCGC CATCGTCAGAT GGCAAGGTAG CCCGGC (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr12: 50821692- 474 50822699	chr12: 50821692- 50822717	ATCAGGTGCTC ATCCTGAGGT TCTGTCTTAAAT ACAGGT (790)	ATCAGGTGCTC ATCCTGAGGT AATGCAGAGCT CTCAGAA (791)	11	30	1.37	9.13E-04	3'ss	CLL
	chr6: 43152643- 475 43153228	chr6: 43152643- 43153193	ACGATGCTGCA AGATGGCATCG AGCAGAA (792)	TCTGGCAGGCC ACGATGCTGGG AGTCGGGCTCA CGTCCTT (793)	17	45	1.35	1.98E-04	3'ss	CLL
	chr3: 3186394- 476 3188099	chr3: 3186394- 3188113	AGAATTTAAGA TACTTCAGATT TGTCTTGTAGGT TTTA (794)	AGAATTTAAGA TACTTCAGGTT TATGGGAGAAATT GTAG (795)	11	29	1.32	1.64E-03	3'ss	CLL
	chr7: 64139714- 477 64150765	chr7: 64139714- 64144464	CCGCCTCTGCC TTCGGATAGGC TTTATTTAGGTC TGGCCC (796)	CCGCCTCTGCC TTCGGATAGGA AAGGTTGAAAG AGCCAAC (777)	1	4	1.32	2.43E-02	3'ss	CLL
	chr3: 56606456- 478 56626997	chr3: 56605330- 56626997	GAGCTAGTCAG ACTTTAGAGGA ACAGTACTGCT GGAGCA (797)	AAATTCTTGACC AATCTAGGGAAA CAGTACTGCTG GAGCA (798)	15	38	1.29	1.66E-02	エクソン包含	CLL
	chr22: 24043032- 479 24047615	chr22: 24037704- 24047615	CTTCATCTGTGG ATAAGCAGGTG ATGTCTTCCAG GTTCT (799)	CTTCATCTGTGG ATAAGCACTG AGGCCAAGGCC CCCTGC (800)	25	61	1.25	5.02E-06	3'ss	CLL
	chr17: 45229302- 480 45232037	chr17: 45229284- 45232037	CCGGAGCCCCCT TCAAAAAAGACT TTTCTGTTTTA CAGCT (327)	CCGGAGCCCCCT TCAAAAAAGTCT GTGCCAGAAAT CGGCCA (328)	8	20	1.22	1.07E-02	3'ss	CLL
	chr1: 62149218- 481 62152463	chr1: 62149218- 62160368	AGTATGGATAT TTTAAAGATTG TTGGACCTTCAG ATGG (801)	TCATTCTTATT CAATGCAGATTG TTGGACCTTCAG ATGG (802)	8	20	1.22	2.03E-02	エクソン包含	CLL
	chr22: 24037704- 482 24042912	chr22: 24037704- 24047615	CTTATCTGTGC ATGAACAGTGC AGGCCAAGGCC CCCTGC (803)	CTTCATCTGTGG ATAAGCACTG AGGCCAAGGCC CCCTGC (800)	31	73	1.21	1.26E-05	エクソン包含	CLL
	chr7: 104844232- 483 104909252	chr7: 104844232- 105029094	AAGTCGTCTCT TCAGAAAAGGC GGAGCCTCAAC AGAAAAG (804)	AGAGAGAAACA TCCGAAAAGGC CCGAGCTCAA CAGAAAAG (805)	18	42	1.18	2.78E-02	エクソン包含	CLL
	chr2: 85779690- 484 85780061	chr2: 85779104- 85780061	TGGGCTACCTTA ACCCTGGGTA TTTACACAGAT CGGCG (806)	TGGGCTACCTTA ACCCTGGGGAT TTTTGACCCCTCG TGTGG (807)	23	53	1.17	3.28E-02	エクソン包含	CLL
	chr1: 52902647- 485 52903891	chr1: 52902635- 52903891	GACTGCCCTAA AAGGAAAAGTTT ACTGTTAGACT AAAGA (808)	GACTGCCCTAA AAGGAAAAGAC TAAAGAAAGAAAG ACAGTG (809)	10	23	1.13	4.92E-03	3'ss	CLL
	chr3: 179065598- 486 179066635	chr3: 179065598- 179066632	TGATAGTTGGA CGGGAGACTCA TAATGGCAGAA CCTGTTT (810)	TGATAGTTGGA CGGGAGACTA GCATAATGGC GAAACCTG (811)	11	25	1.12	3.47E-03	3'ss	CLL
	chr1: 62152593- 487 62160368	chr1: 62149218- 62160368	TCATTCTTATT CAATGCAGAGA CAGGGTCTTC TCTGTT (812)	TCATTCTTATT CAATGCAGAGA TTTGACCTTCAG ATGG (802)	5	12	1.12	3.19E-02	エクソン包含	CLL
	chr19: 53935281- 488 53936832	chr19: 53935281- 53945048	TGACGGTGCCA CCGCGGGCGCTT TTCTCCCTTAAAGA TGCCCTT (813)	TGACGGTGCCA CCGCGGGCGCAG AGGAGTCTGCA ATGCCGA (814)	30	65	1.09	4.13E-02	エクソン包含	CLL
	chr19: 19414656- 489 19416657	chr19: 19414721- 19416657	GCAGTGGCTGG AGATCAAAGTTT CACCCCCAGAG GGAGCC (815)	GCAGTGGCTGG AGATCAAAGAG AGAGTGTGCT ATTGACT (816)	42	85	1.00	4.02E-05	3'ss	CLL
	chrX: 47103949- 490 47104083	chrX: 47103949- 47104080	GGACGATGGGG ATGAGAAAGAT GACGAGGGAGGA TAAAGAT (817)	GGACGATGGGG ATGAGAAAGAA GATGACGGAGGA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr5: 1579599-491 1585098	chr5: 1581810-1585098	ACTCTTATGCAG TCCCCATGGAC TGAACCATCAAG ACACC (819)	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG AGATCCTAGTCT CACCA (531)	24	48	0.97	7.63E-03	3'ss	CLL
	chr17: 73587327-492 73587681	chr17: 73587327-73587696	GACCCATGCAT CCTCCCTGTGCT CCTCCCACTGTC AGTGGGC (820)	GACCCATGCAT CCTCCCTGTGTC GGACAGTGGC TCAGGGG (821)	47	93	0.97	2.22E-02	3'ss	CLL
	chr18: 224200-493 224923	chr18: 224179-224923	CCAAGTTTGTG AAAGAAAGTGTAA TGTTTGTTCAC GACA (116)	CCAAGTTTGTG AAAGAAAGAACAA TCAGATACCAAA CCTA (117)	38	75	0.96	7.90E-03	3'ss	CLL
	chr16: 57473207-494 57474683	chr16: 57473246-57474683	CATCAAGCAGC TGTTGCAATGTT TAGTCCCAGGA AGCACCC (822)	CATCAAGCAGC TGTTGCAATCTG CCCACAAAGAACAT CCAGC (823)	10	20	0.93	2.86E-02	3'ss	CLL
	chr7: 99943591-495 99947339	chr7: 99943591-99947421	TGAGAGTCTTCAGTTACTAGTTTG TCTTTCCATAGATCCAG (420)	TGAGAGTCTTCAGTTACTAGTTTG CGGATTTCCTCTGACTGA (421)	45	86	0.92	7.69E-08	3'ss	CLL
	chr12: 47599928-496 47600293	chr12: 47599852-47600293	CAATCATTGACA ATATTATGACCC TGCAATGTGATG GATCA (824)	CAATCATTGACA ATATTATGAAAC TGACTCAGCGC AAGAA (825)	29	54	0.87	3.27E-02	3'ss	CLL
	chr9: 140633231-497 140637822	chr9: 140633231-140637843	GGGACACTGTGCGGAATGAACTT GCTTGCCTTTGTTTA (826)	GGGACACTGTGCGGAATGAACTT GCTGCAGTATCTCGGAAG (827)	43	72	0.73	1.74E-02	3'ss	CLL
	chr19: 17654242-498 17657494	chr19: 17654440-17657494	TCAGGGGGCGGTGCTGAAGGA GCTGCCCTGAGTCAGGGG (828)	TCGAGGCCAGCTGCAAGGAGA TGCAAAAAGGA GCTGCCCTGAGTCAGGGG (829)	10	17	0.71	2.37E-02	エクソン読み飛ばし	CLL
	chr6: 29691704-499 29691949	chr6: 29691704-29691966	CTACAAACAGAGCGGAGGCTGGG TCTCACACCTCTCAGGGGA (830)	CTACAAACAGAGCGGAGGCTGGG AATGAATGGCTGCGACAT (831)	57	92	0.68	2.50E-03	3'ss	CLL
	chr20: 30310151-500 30310420	chr20: 30310133-30310420	TGCCCTAACGGCGGATTGAAATCTCTTCTCTCCCTTCAAGAA (479)	TGCCCTAACGGCGGATTGAAATCTCTTCTCTCCCTTCAAGAA (480)	54	87	0.68	4.59E-02	3'ss	CLL
	chr4: 17806394-501 17806729	chr4: 17806379-17806729	TCCAACAAGCA CCTCTGAAGTCTCTCATTCACAG GTTAA (832)	TCCAACAAGCA CCTCTGAAGGTTAAGGCTACCTTCCAGA (833)	55	87	0.65	1.64E-04	3'ss	CLL
	chr9: 140622981-502 140637822	chr9: 140622981-140637843	CACCAACAAATC ACAGACAGCTT GCTTGCCTTTGTTTA (458)	CACCAACAAATCACAGACAGCAGCTGAGTATCTCGGAAG (459)	41	65	0.65	4.07E-03	3'ss	CLL
	chr1: 155278756-503 155279833	chr1: 155278756-155279854	GAATCCGTATCTGGGAACAGAGC CCTTGTCTCCCTCCTCA (432)	GAATCCGTATCTGGGAACAGAGAATGAACAGAGACAGATT (433)	45	70	0.63	4.59E-02	3'ss	CLL
	chr17: 40690773-504 40692967	chr17: 40690773-40695045	GTTCCCGAGGC TGTCACCAAGGGTGTTCCCTCAG GTCAATG (834)	GTTCCCGAGGC TGTCACCAAGGGTGTTCCCTCAG GTACTGAGGCAGTGTGG (835)	60	90	0.58	8.49E-05	3'ss	CLL
	chr12: 95660408-505 95663814	chr12: 95660408-95663826	ATTTCCAGAGGA TTTACACTTTGCTTGACAGGGTCAGTG (462)	ATTTCCAGAGGA TTTACACTTTGCTTGACAGGGTCAGTG (463)	51	76	0.57	1.45E-05	3'ss	CLL
	chr3: 133371473-506 133372188	chr3: 133371458-133372188	CCAGATCAACA CAATTGATAAGTC GTACTCTTCAGATGTC (836)	CCAGATCAACA CAATTGATAATGTCAGCAATATTC CCAAC (837)	44	65	0.55	2.77E-02	3'ss	CLL
	chr19: 7075116-507 7075665	chr19: 7075116-7075666	CGTCCTGCCCTCAACTGCCGCTCTGTCTTCCCTGTTCCA (838)	CGTCCTGCCCTCAACTGCCGCTCTGTCTTCCCTGTTCCA (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr10: 75554088-508	chr10: 75554088-75554298	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TTTCTCCCACAG GTTCC (466)	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG CCCGGCCCCCA AGTCGC (467)	53	74	0.47	2.22E-03	3'ss	CLL
	chr19: 11558433-509	chr19: 11558433-11558507	TGCAGGGGGAG CAGCCCAAGGA GGCCCCCACCGC CACTGTC (840)	TGCAGGGGGAG CAGCCCAAGGA GGCCCCCACCGC CTGAGGA (841)	48	66	0.45	6.62E-03	3'ss	CLL
	chr1: 52902650-510	chr1: 52902635-52903891	GACTGCCCCAA AAGGAAAAGCA GTTTACTGTGTTA GACTAA (842)	GACTGCCCCAA AAGGAAAAGCA TAAAGAAAGAAAG ACAGTG (809)	55	74	0.42	8.74E-03	3'ss	CLL
	chr17: 40693224-511	chr17: 40690773-40695045	CTATGAGGCCA TGACTGCAGTG GATACTGAGGC TGTGTGG (843)	CTATGAGGCCA TGACTGCAGTG GATACTGAGGC TGTGTGG (835)	68	87	0.35	1.45E-03	エクソン包含	CLL
	chr5: 139865317-512	chr5: 139865317-139866542	CTTCTCAAGATC AGTCTCAGGTG CCACGTGTC AACGCA (844)	CTTCTCAAGATC AGTCTCAGGTG CCTGACAGAAC TTCACA (845)	70	86	0.29	2.73E-02	3'ss	CLL
	chr6: 127636041-513	chr6: 127636041-127637594	ACCTTAACAAAGA TTTATGAGACTT CCTTTAATAAGT GTTG (846)	ACCTTAACAAAGA AATACCTAGGAA CCTCAGAGACTT CCTTTAATAAGT GTTG (847)	58	71	0.29	1.38E-02	エクソン包含	CLL
	chr4: 54266006-514	chr4: 54266006-54280781	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGAA ACAGCACTTCTT CTCAGT (848)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGAA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	60	72	0.26	4.54E-02	エクソン包含	CLL
	chr9: 130566979-515	chr9: 130566979-130569251	CTGAAGACGGG ATTCTTTAGTC TCCCCACCTGG TGCAAG (850)	CTGAAGACGGG ATTCTTTAGTC CGGGAGCGGAT CGGCAT (851)	87	92	0.08	2.80E-02	3'ss	CLL
	chr17: 72759659-516	chr17: 72760785-72763074	ATCTCAGGAGC ACCTGAATGGT CCCCTGCTGTG GCCCTTC (852)	ATCTCAGGAGC CCCACCCCTTC ACCCTGCAGGT CCCCTGCTGTG GCCCTTC (853)	93	98	0.07	4.18E-03	5'ss	CLL
	chr2: 109102364-517	chr2: 109102364-109102966	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT TACCCCCAGATA CAGCT (1)	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT CAGCTGGCTGA AATAAC (2)	0	72	6.19	1.51E-10	3'ss	Mel.
	chr19: 57908542-518	chr19: 57908542-57909780	GGCCCTTTGTC CTCACTAGCATT TCTGTTCTGACA GGTT (7)	GGCCCTTTGTC CTCACTAGGTC TTGGCATGGAG CTGAG (8)	0	72	6.19	7.67E-09	3'ss	Mel.
	chr2: 232196609-519	chr2: 232196609-232209680	TGACCAACGGAG TACCTGGGGCC CTTTTTCTCTT CCTTC (37)	TGACCAACGGAG TACCTGGGGAT CATGACCAACA CGGGGAA (38)	0	59	5.91	1.12E-08	3'ss	Mel.
	chr1: 245246990-520	chr1: 245246990-245250546	CAAGTATATGAC TGAAGAAGATC CTGACCCAGAC AAAAC (21)	CAAGTATATGAC TGAAGAAGGTG AGCCTTTCTC AAGAG (22)	0	56	5.83	3.98E-05	3'ss	Mel.
	chr11: 65635911-521	chr11: 65635892-65635980	GGCCACACGCC CCTCTCCCCCTG GCACAGA (854)	GGCCACACGCC TCTGCCAACAGAC ATTGATGAGTGT GAGTCT (855)	0	54	5.78	1.58E-06	3'ss	Mel.
	chr3: 9960293-522	chr3: 9960293-9962150	TGCAGTTGGTC AGTCTGTGCCTT CCTCACCCCTCT CCTC (23)	TGCAGTTGGTC AGTCTGTGGGC AGTCTGTGTATAT GACTG (24)	0	49	5.64	5.19E-07	3'ss	Mel.
	chr3: 48457878-523	chr3: 48457860-48459319	GAGTACGAGGT CTCCAGCAGCC TGCCCTGTGCC TACAGCC (856)	GAGTACGAGGT CTCCAGCAGCC TCGTGTGCATCA CGGGGG (857)	0	48	5.61	2.52E-15	3'ss	Mel.
	chr10: 99214556-524	chr10: 99214556-99215395	TACCTCTGGTC CTGTGCAGTC TCGCCCTCTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTC CTGTGCAGTC TGTGCAGTTCT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 101458310- 525 101460665	chr1: 101458296- 101460665	TCTTTGGAAAT CTAATCAATTTC TGGCTTACAGG GGAAG (25)	TCTTTGGAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	45	5.52	3.06E-06	3'ss	Mel.
	chr9: 90582559- 526 90584108	chr9: 90582574- 90584108	GCTTCCAAGTAC TTCTTCACAGCT CCCCT (858)	GCTTCCAAGGC TCTCCCTCCATCA GTACTT (859)	0	45	5.52	1.42E-03	3'ss	Mel.
	chr1: 179835004- 527 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTCAAACAG TAAACGAGTTT ATCATTACAGG TATG (53)	TCACTCAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATTC CCAGA (54)	0	44	5.49	1.90E-07	3'ss	Mel.
	chr14: 74358911- 528 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAATCCA AACCAAGAGTGT GTCTTTCTCC CCCA (61)	AGTTAGAATCCA AACCAAGAGTC CTGGTACAGTTT GTTCA (62)	0	41	5.39	4.30E-08	3'ss	Mel.
	chr11: 117167925- 529 117186250	chr11: 117167677- 117186250	TGGGCAGCCCC CGCAGACGTT GGTTTTCAAGCA GACCTG (860)	TGGGCAGCCCC CGCAGACGCT AACACATCCTGGT GGATAC (861)	0	39	5.32	2.61E-02	3'ss	Mel.
	chr20: 62701988- 530 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTCACAGGT GCAGAC (29)	AGAAACTGCACC TACACACAGCC TACACACAGGT GCAGACCCGCA GCTCTGA (30)	0	36	5.21	6.58E-07	3'ss	Mel.
	chr18: 33605641- 531 33606862	chr18: 33573263- 33606862	AGAAAGAGCAT AAATTTGGAAATA TTGGACATGGG CGTATC (91)	AGAAAGAGCAT AAATTTGGAAAGA GTACAAGGCA AGCTAGC (92)	0	33	5.09	6.82E-09	3'ss	Mel.
	chr3: 52283338- 532 52283671	chr3: 52283338- 52283685	AACCAAGAGGAA CCCACACAGGA TGGTCTTCACAG GTTCTC (862)	AACCAAGAGGAA CCCACACAGGT TCTCTAACGCTG GCCCAGA (863)	0	32	5.04	1.83E-02	3'ss	Mel.
	chr9: 125759640- 533 125760854	chr9: 125759640- 125760875	AAATGAAGAAC AAATCTCAAAGCTC TCTCTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAC AAATCTCAAAGATAA AGTCCTGTTTAT GACC (68)	0	32	5.04	6.82E-09	3'ss	Mel.
	chr12: 116413154- 534 116413319	chr12: 116413118- 116413319	AATATTGCTTTA CCAAACAGGGA CCCCTCCCCCTT CCCCCA (77)	AATATTGCTTTA CCAAACAGGGA CCCCTCCCCCTT AAGTAT (78)	0	31	5.00	9.14E-06	3'ss	Mel.
	chr18: 683395- 535 685920	chr18: 683380- 685920	TTGGACCGGAA AAGACTTTGAGT CTCTTTTGAG CAGTAT (15)	TTGGACCGGAA AAGACTTTGAGT ATGGATGCCA CCAGCG (16)	1	62	4.98	1.13E-06	3'ss	Mel.
	chr1: 212515622- 536 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATTG TACAAACAGGTTT CTTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATTG TACAAACAGCTC TGGAGCTTTTG ATAG (66)	0	29	4.91	8.06E-03	3'ss	Mel.
	chr1: 35871069- 537 35873587	chr1: 35871069- 35873608	CTCTAGGCCAG GCTGTAGAGAT GTTTCTACCTT TCCACA (105)	CTCTAGGCCAG GCTGTAGAGTC CGCTCTATCAAG CTGAAG (106)	0	29	4.91	3.06E-05	3'ss	Mel.
	chrX: 47059943- 538 47060292	chrX: 47059013- 47060292	GTCTTGAGAATT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (113)	GTCTTGAGAATT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	29	4.91	1.16E-06	5'ss	Mel.
	chr2: 24207701- 539 24222524	chr2: 24207701- 24222541	AAATTTAACATT ACTCATAGTTT TGCTGTTTACA GAGT (546)	AAATTTAACATT ACTCATAGAGTA AGCCATATCAA GACT (547)	0	28	4.86	3.75E-06	3'ss	Mel.
	chr5: 869519- 540 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (128)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	0	28	4.86	8.03E-04	3'ss	Mel.
	chr20: 34144042- 541 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCCTCCACAC CCCAGGT (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr2: 97285513-542 97297048	chr2: 97285499-97297048	TGGGAGGGAGCA TGTCAACAGAGT TCCCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGGAGCA TGTCAACAGGA CTGGCTGGACA ATGGCCC (10)	0	27	4.81	1.72E-04	3'ss	Mel.
	chr19: 9728842-543 9730107	chr19: 9728855-9730107	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTG (160)	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGT TTTTTCCAGGG AACCA (161)	1	54	4.78	1.18E-09	3'ss	Mel.
	chr15: 49420970-544 49421673	chr15: 49420957-49421673	ATATTCCTTTA TTTCTAAGTCTT TTGCTTAGGAG TTAA (864)	ATATTCCTTTA TTTCTAAGGAGT TAAACATAGATG TAGC (865)	0	25	4.70	3.65E-06	3'ss	Mel.
	chr12: 105601825-545 105601935	chr12: 105601807-105601935	ATTTGGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTT AGAG (41)	ATTTGGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGGC (42)	1	49	4.64	6.42E-06	3'ss	Mel.
	chr14: 75356052-546 75356580	chr14: 75356052-75356599	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCC TTTGATTGCTT TTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCT GTGGAGACAC AGTTGCA (90)	0	24	4.64	2.35E-03	3'ss	Mel.
	chr11: 4104212-547 4104471	chr11: 4104212-4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATTCT CTTCCCTCTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	0	23	4.58	4.56E-05	3'ss	Mel.
	chr15: 59209219-548 59224554	chr15: 59209198-59224554	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGCCC ATTTCCCTCTT TCGCA (101)	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGTA AAAAACATGAGAG CAGAT (102)	0	23	4.58	2.75E-04	3'ss	Mel.
	chr22: 19044699-549 19050714	chr22: 19044675-19050714	CTGGGAGGGTGG CATTCAAAGCCC CACCTTTGTCT CCCCCA (45)	CTGGGAGGGTGG CATTCAAAGGCT CTCAGAGGTG TTCTCTG (46)	0	23	4.58	1.03E-06	3'ss	Mel.
	chr3: 129284872-550 129285369	chr3: 129284860-129285369	CACTGCTGGGA GAGTGGAAAGTT GCTTCCACAGAT TCCTGA (524)	CACTGCTGGGA GAGTGGAAAGAT TCCTGAGAGCT GCCGGCC (525)	0	23	4.58	5.29E-10	3'ss	Mel.
	chr9: 138903859-551 138905044	chr9: 138903870-138905044	GGTCCTGAACG CTGTGAAATAAC TTGCCCCCAGG CTTCAA (866)	GGTCCTGAACG CTGTGAAATTGT ACTGTCAAGACT TCGCC (867)	0	23	4.58	1.89E-04	3'ss	Mel.
	chr6: 35255622-552 35258029	chr6: 35255622-35258042	TGGAGCAGTAT GCCAGCAAGAC TTTCCCCCAGG TTCTTC (868)	TGGAGCAGTAT GCCAGCAAGGT TCTTCATGACAG CCAGAT (869)	0	22	4.52	8.93E-03	3'ss	Mel.
	chr8: 28625893-553 28627405	chr8: 28625839-28627405	TCGTGCAAGACC CTGGAGAAGAT CTCACAGATGT GCAGCT (870)	TCGTGCAAGACC CTGGAGAAGCA TGGCTTCAGTG ATATTA (871)	0	22	4.52	3.21E-11	3'ss	Mel.
	chr6: 10723474-554 10724788	chr6: 10723474-10724802	CCGGGGCTTC GTGAGACCGCT TGTGTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCTTC GTGAGACCGGT GCAGGCTGG GTAGTCT (96)	2	67	4.50	2.74E-12	3'ss	Mel.
	chr4: 184577127-555 184580081	chr4: 184577114-184580081	GTGCCAACGAG GACCAGGAGTT CTTTATTCAGA TGGAAC (734)	GTGCCAACGAG GACCAGGAGAT GGAATAGAAAG CATTACG (735)	2	65	4.46	9.90E-07	3'ss	Mel.
	chr22: 39064137-556 39066874	chr22: 39064137-39066888	CTCTCTCCAACC TGCATTCTCATC TCGCCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAACC TGCATTCTTGG ATCGATCACCCC GGG (141)	0	21	4.46	4.84E-04	3'ss	Mel.
	chr9: 37501841-557 37503015	chr9: 37501841-37503039	TTGAAGCTCACT GAGAAAATGTTCT TCTGTTTATGTC TTCC (872)	TTGAAGCTCACT GAGAAAAGGAT GATGGAGATAG CCAAAG (873)	0	21	4.46	3.30E-03	3'ss	Mel.
	chr14: 71059726-558 71060012	chr14: 71059705-71060012	CAGTTATAAACT CTAGAGTGAAGTT TATTTCCCTTTA CAA (79)	CAGTTATAAACT CTAGAGTGAAGTT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr17: 71198039- 559 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAATCA TTACTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAAGTT TTGATTCTAGGA TTCAC (32)	0	20	4.39	2.74E-12	3'ss	Mel.
	chr9: 35608506- 560 35608842	chr9: 35608506- 35608858	CGCCCTGACAC ACAATCAGGACT TCTCTATCTACA GGCTC (874)	CGCCCTGACAC ACAATCAGGGC TCTGTGCAAGA GGGGGT (875)	0	20	4.39	1.26E-04	3'ss	Mel.
	chrX: 47059013- 561 47059808	chrX: 47059013- 47060292	ACTTCCCTAGTG GTTTCAGGTG CCAGGGCACTG CAGCT (111)	ACTTCCCTAGTG GTTTCAGGTG GTGGTGCCTCAC CAACAC (112)	0	20	4.39	2.32E-03	3'ss	Mel.
	chr12: 107378993- 562 107380746	chr12: 107379003- 107380746	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGGG AACTGACAAGAT CACATT (130)	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGGT TATTGCAGGGA ACTGACA (131)	4	96	4.28	5.10E-13	3'ss	Mel.
	chr10: 133782836- 563 133784141	chr10: 133782073- 133784141	TTGCTGGCAT CGGATTGGGCC CTTCGTTTCAAG ATGGAT (876)	TTGCTGGCAT CGGATTGGGA TCTATATTGGAA GGCGTC (877)	0	18	4.25	1.13E-14	3'ss	Mel.
	chr11: 64877395- 564 64877934	chr11: 64877395- 64877953	CCACCGCCATC GACGTGCACTA CCTCTTTTACCA ACCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGCACTG GGGGCTCTGT ACGAAGA (168)	0	18	4.25	6.04E-04	3'ss	Mel.
	chr21: 37416267- 565 37417879	chr21: 37416254- 37417879	ATCATAGCCCAC ATGTCAGTTT TCTTCTAGGTA AAAG (695)	ATCATAGCCCAC ATGTCAGGTA AAGCAGCGTTA ATGA (696)	1	35	4.17	1.72E-04	3'ss	Mel.
	chr15: 25213229- 566 25219533	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCAAAGCA AAAACAGCCTT CCCCTAGGTCTT CAGA (230)	TGATTCAAAGCA AAAACAGGCT CCATCTACTCTT TGAGA (231)	1	34	4.13	1.03E-06	3'ss	Mel.
	chr17: 34942628- 567 34943454	chr17: 34942628- 34943426	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGGTAATCGAG AGACCA (124)	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGAAGCTTGG AGCTG (125)	0	16	4.09	5.46E-04	3'ss	Mel.
	chr2: 219610954- 568 219611752	chr2: 219610954- 219611725	CCATTGAGAG CATCAGAAAGATT GGGAGGAAGGAA CCGGCT (878)	CCATTGAGAG CATCAGAAAGCTA AACATTTCCTCA GGCTC (879)	0	16	4.09	2.25E-03	3'ss	Mel.
	chr10: 99219232- 569 99219415	chr10: 99219283- 99219415	TCTTGGCAGAG CTGCCAACGCT CTCCACCTCA GCTGCCT (587)	TCTTGGCAGAG CTGCCAACGCT TCTTCCCTGCT GCTGGA (588)	0	15	4.00	9.94E-07	3'ss	Mel.
	chr11: 3697619- 570 3697738	chr11: 3697606- 3697738	AGATCGCTGG CTCAGTCAGTTT TTCTCTCTAGAC ATGGC (187)	AGATCGCTGG CTCAGTCAGAC ATGGCCAAAGC TGTAGCC (188)	0	15	4.00	9.65E-05	3'ss	Mel.
	chr11: 62648919- 571 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGCC CCCATTTCAGGT CTGAAG (165)	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGGT CTGAAGGGCG TCTCGAT (166)	0	15	4.00	4.00E-05	3'ss	Mel.
	chr1: 113195986- 572 113196219	chr1: 113192091- 113196219	TCAGGAGCAGA GAGGAAAAGTG CATTTGCCCACT ATAACA (880)	TCAGGAGCAGA GAGGAAAAGTG CATTTGCCCACT ATAACA (881)	0	15	4.00	2.96E-02	5'ss	Mel.
	chr1: 52880319- 573 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCCAA AGGAGAAAGCT GACCACTTCTT CTACA (55)	CGATCTCCCAA AGGAGAAAGCC CTCCCCCTGCC GAGAAA (56)	0	15	4.00	5.55E-03	3'ss	Mel.
	chr15: 25212299- 574 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TCACACAGGATA ATTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (164)	TCACACAGGATA ATTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (145)	1	30	3.95	6.03E-06	エクソノ包含	Mel.
	chr11: 64002365- 575 64002911	chr11: 64002365- 64002929	TGCAGCTGGCC CCCGCCCAAGGT CTTTCTCTCCC ACAGGC (638)	TGCAGCTGGCC CCCGCCCAAGGT CCCTGTCTCCC ACGCTGA (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr12: 113346629- 576 113348840	chr12: 113346629- 113348855	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGATT TTGCCGAAACA GGTCAG (71)	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	0	14	3.91	1.83E-03	3'ss	Mel.
	chr17: 78188582- 577 78188831	chr17: 78188564- 78188831	CCAGGCAAGT TGCTCTTCCCGC CCAGGC (73)	CCAGGCAAGT TGCGCACAGGC ATCATCGGGAA GAAGCAC (74)	0	14	3.91	1.08E-03	3'ss	Mel.
	chr2: 85848702- 578 85850728	chr2: 85848702- 85850768	GTGTGCAAGT ACTTTCAAGTAT CTGCCCCCTCTAT TACAG (882)	GTGTGCAAGT ACTTTCAAGGCC GGGGTTGAAG TCTCAC (883)	0	14	3.91	1.45E-02	3'ss	Mel.
	chr12: 29450133- 579 29460566	chr12: 29450133- 29460590	AAAATCATTGAT TCCCTTGAAATT CTCTTTACTCTA CCTT (884)	AAAATCATTGAT TCCCTTGAGTG GTTAGACGATG CTATTA (885)	0	13	3.81	1.44E-03	3'ss	Mel.
	chr14: 23237380- 580 23238985	chr14: 23237380- 23238999	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATT TTGCTGCATGT GATTTTCCAGG TACAG (122)	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATT TTGCTGCATGT GAGTCTTGGCCC GCTGC (123)	0	13	3.81	2.75E-04	3'ss	Mel.
	chr22: 36627480- 581 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGAT TTCCAGGACCA AGTGAG (199)	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGAT AGCAGTATCTT ATTGAG (200)	0	13	3.81	5.09E-08	3'ss	Mel.
	chr19: 14031735- 582 14034130	chr19: 14031735- 14034145	TGCCCTGTGGAC ATCACCAAGCC CGTCCTCCCCA CGGCCCTGCC CGGTCAA (59)	TGCCCTGTGGAC ATCACCAAGGT CGTCCTCCCCA CGGCCCTGCC CGTGTCAA (60)	0	12	3.70	4.53E-04	3'ss	Mel.
	chr20: 35282126- 583 35284762	chr20: 35282104- 35284762	TTTGCAAGGAAT GGGCTACATCC CCTTGGTTCTCT GTTAC (35)	TTTGCAAGGAAT GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	12	3.70	9.65E-05	3'ss	Mel.
	chr22: 19948812- 584 19950181	chr22: 19948812- 19950049	TGCTCAGAGGT GCTTTGAAGCC CATCCACAACCT GCTCAT (886)	TGCTCAGAGGT GCTTTGAAGATG CCGGAGGCCGC GCCTCT (887)	0	12	3.70	8.43E-07	3'ss	Mel.
	chr2: 170669034- 585 170671986	chr2: 170669016- 170671986	CAAGATAGATAT TATAGCAGGTG GCTTTTGTITTA CAGAA (99)	CAAGATAGATAT TATAGCAGAACT TCGATATGACCT GCCA (100)	0	12	3.70	3.94E-03	3'ss	Mel.
	chr15: 25207356- 586 25212175	chr15: 25207356- 25213078	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT AGTGACTTGTCA GGAGGA (144)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	2	37	3.66	8.44E-08	エクソン包含	Mel.
	chr11: 8704812- 587 8705536	chr11: 8704812- 8705552	CCACGGCCACG GCCGCATAGCT TTGTATTCTTGC AGGCAA (888)	CCACGGCCACG GCCGCATAGGC AAGCACCAGGA GCACCCC (889)	4	60	3.61	3.80E-03	3'ss	Mel.
	chr11: 11988666- 588 11989941	chr11: 11988645- 11989941	CATGCCGGGGC CAGAGGATGGC TCTTCCCACCTG TCTGCA (890)	CATGCCGGGGC CAGAGGATGGC TCTGACCCGGG ACAGTGA (891)	0	11	3.58	1.83E-02	3'ss	Mel.
	chr16: 19838459- 589 19843229	chr16: 19838459- 19867808	GGCCAAGCAAG AACAAAAAGTAT TTTCTCTAGGA TGGAA (892)	GGCCAAGCAAG AACAAAAAGTGA ATGCAAAATGG AGGAC (893)	0	11	3.58	1.88E-02	3'ss	Mel.
	chr1: 155630724- 590 155631097	chr1: 155630704- 155631097	GGCTCCCATCT GGTTAAAGAGT GTTCTCATTTCC AATAG (195)	GGCTCCCATCT GGTTAAAGGCC AGTCTGCCATC CATCCA (196)	0	11	3.58	2.42E-03	3'ss	Mel.
	chr1: 219366593- 591 219383856	chr1: 219366593- 219383873	GAAGAACAGGA TATTAATAGTAT GTTTTGTITTT AGGAG (894)	GAAGAACAGGA TATTAATAGGAG GATTCTCTATGG GAGGA (895)	0	11	3.58	1.74E-02	3'ss	Mel.
	chr19: 5595521- 592 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGGTC AAAGAGAGATT TGGTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGGTC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr5: 462644-593 464404	chr5: 462422-464404	CAATTCACTAGA TTACCCCTAAC ATCTGAATGAAT TGAT (896)	AGGTCTTCCTG GACCTGGAGCA ACATCTGAATGA ATTGAT (897)	0	10	3.46	2.42E-02	5'ss	Mel.
	chr9: 35813153-594 35813262	chr9: 35813142-35813262	GGGAGATGGAT ACCGACTTGTG CAATTTCACTGTA TCAACG (146)	GGGAGATGGAT ACCGACTTGTG ATCAACATGG GAAGCTG (147)	3	41	3.39	1.97E-10	3'ss	Mel.
	chr1: 205240383-595 205240923	chr1: 205240383-205240940	AGAGGGCACGG GACATCCAGCC CCTCTGCCCCCT GCAGGAG (898)	AGAGGGCACGG GACATCCAGGA GGCCTGGAGT CCTGCCT (899)	2	29	3.32	1.42E-03	3'ss	Mel.
	chr11: 125442465-596 125445146	chr11: 125442465-125445158	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGACC TTTTCTATAGGG AATCAA (150)	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	0	9	3.32	6.24E-03	3'ss	Mel.
	chr11: 71939542-597 71939690	chr11: 71939542-71939770	GGATGACCGGG ATGCCTCAGTCA CTTTACAGCTGC ATCGT (47)	GGATGACCGGG ATGCCTCAGAT GGGGAGGATGA GAAGCCC (48)	0	9	3.32	3.79E-04	3'ss	Mel.
	chr16: 70292147-598 70292882	chr16: 70292120-70292882	AGATGATTGAG GCAGCCAAGCT CTTTCTGTCTT CTTGGT (900)	AGATGATTGAG GCAGCCAAGGC CGTCTATAACCA GGATTG (901)	0	9	3.32	1.06E-02	3'ss	Mel.
	chr2: 220044485-599 220044888	chr2: 220044485-220044831	GAGGAGCCACA CTCTGACAGATA CCTGGCTGAGA GCTGGC (107)	GAGGAGCCACA CTCTGACAGTG AGGGTGCAGGG TCAGGCG (108)	0	9	3.32	2.20E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 45043100-600 45046767	chr3: 45043100-45046782	GCTGCTCTTC AATACAAGTGCT TCTGCTTCCAG GATAC (902)	GCTGCTCTTC AATACAAGGATA CCAAGGGTTCG AGTTT (903)	0	9	3.32	2.87E-06	3'ss	Mel.
	chr9: 101891382-601 101894778	chr9: 101891382-101894790	AATAGAACCTCC AACTACTGGCC CTTTTTCAGTAA AGTCA (904)	AATAGAACCTCC AACTACTGTAAA GTCATCACCTG GCCTT (905)	7	76	3.27	4.47E-08	3'ss	Mel.
	chr17: 7131030-602 7131295	chr17: 7131102-7131295	CTATTTCACTCT CCCCGAACCT ATCCAGTTCTT CCTCC (33)	CTATTTCACTCT CCCCGAACAT AGCCCCATCCAG CCAATT (34)	2	27	3.22	1.02E-05	3'ss	Mel.
	chr17: 79556145-603 79563141	chr17: 79556130-79563141	TGTTACTGCAGT GGCTACAGGTG TCTCTTGGAG GTGGT (906)	TGTTACTGCAGT GGCTACAGGTG GTCCTGACAAC CAAGTC (907)	1	17	3.17	2.33E-03	3'ss	Mel.
	chr13: 45841511-604 45857556	chr13: 45841511-45857576	ACATCACAAAGC AACCTGTGGGG TTTTGTGTTGT TTAG (908)	ACATCACAAAGC AACCTGTGGGT TACCTGAAGGA AATCTT (909)	0	8	3.17	1.95E-03	3'ss	Mel.
	chr14: 105176525-605 105177255	chr14: 105176525-105177273	GGTGCTGGCTG CCTGCGAACCT CTGGCTGCCCT TGCAAGGC (910)	GGTGCTGGCTG CCTGCGAACGC CTGCTCACCGC CGGCCAG (911)	0	8	3.17	3.94E-03	3'ss	Mel.
	chr16: 15129410-606 15129852	chr16: 15129410-15129872	CACCAAGCAGA CACCAAGCAGA GGCTTCCAGTC TGTCTGCCCTT CTGTAG (216)	CACCAAGCAGA CACCAAGCAGA GGCTTCCAGGC CAGAAGCTTT AAAAGG (217)	0	8	3.17	7.87E-04	3'ss	Mel.
	chr17: 17062316-607 17064532	chr17: 17062316-17064553	CCTCTCTGCTC AGTACAACCGG GAGAAGGAGGTG TGTGTCTTTTG CCAACA (912)	CCTCTCTGCTC AGTACAACCGG GAGAAGGAGGTG GAGCAGAGGC AGAAGGA (913)	0	8	3.17	7.21E-08	3'ss	Mel.
	chr19: 15491444-608 15507960	chr19: 15491423-15507960	ATCACAACCGG AACCGCAGGCT CCTTCTGCCCT GCCCCGCA (661)	ATCACAACCGG AACCGCAGGCT CATGATGGAGC AGTCCAA (662)	0	8	3.17	1.45E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 112724877-609 112727017	chr3: 112724851-112727017	CTGGAAGCTCA AGGTACTAGATT TTTCTCTCTCT GTCTT (914)	CTGGAAGCTCA AGGTACTAGTTT GCCAAAGAAC 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 3548881- 610 3549981	chr1: 3548902- 3549961	CCCGAGCTCAG AGAGTAATTCT CCTTACAGACAC TGAAA (177)	CCCGAGCTCAG AGAGTAATATG AGATGCCCTCT GTCCCA (178)	4	41	3.07	3.31E-04	3'ss	Mel.
	chr2: 178096758- 611 178097119	chr2: 178096736- 178097119	TATCCATTCTGT AGTTACAGTATA AACTTCCCTTC ATGC (156)	TATCCATTCTGT AGTTACAGTGT CTTAATATTGAAA ATGA (157)	1	15	3.00	3.44E-05	3'ss	Mel.
	chr11: 62554999- 612 62556481	chr11: 62554999- 62556494	CGGCGATGACT CGGACCCAGCT TCTCTCCACAG GGCTCCT (916)	CGGCGATGACT CGGACCCAGGG CTCCCTCAGTG GTAGATG (917)	0	7	3.00	2.48E-02	3'ss	Mel.
	chr15: 41102168- 613 41102274	chr15: 41102168- 41102268	CCGCCAGGAGA ACAAGCCCATC CCCTCACAGGC AGAGATA (918)	CCGCCAGGAGA ACAAGCCCAAG TTAGTCCCTCA CAGGCA (919)	0	7	3.00	9.38E-04	3'ss	Mel.
	chr16: 48311390- 614 48330007	chr16: 48311390- 48329925	CAGCAGCAGCT CTGCTTGAGCTA CTGCCAACACC ACTGCT (920)	CAGCAGCAGCT CTGCTTGAGGT GTGGATCCTG AACAAAA (921)	0	7	3.00	9.09E-03	3'ss	Mel.
	chr2: 26437445- 615 26437921	chr2: 26437430- 26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAAACA TTTTATTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAAAAT TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	7	3.00	6.35E-04	3'ss	Mel.
	chr3: 48638222- 616 48638407	chr3: 48638273- 48638407	GCACCTATGGT GGTGGCGTGAG TTTCCAGACCTT CAGCAT (922)	GCACCTATGGT GGTGGCGTGCA CCTGTCCAGCC CACTGGC (923)	0	7	3.00	1.74E-07	3'ss	Mel.
	chr19: 55776746- 617 55777253	chr19: 55776757- 55777253	GTGCTGGAGC CCTGTGCAGAC TTTCCGCAGGG TGTCGCGC (179)	GTGCTGGAGC CCTGTGCAGCC TGGTGACAGAC TTTCCGC (180)	4	35	2.85	1.91E-07	3'ss	Mel.
	chr9: 119414072- 618 119488049	chr9: 119414072- 119449344	GTGGCTCCAGT ATCAGAAAGAG ACCACAGAGCT GGGCAGC (924)	GTGGCTCCAGT ATCAGAAAGAGA CCACAGAGCTG GGCAGC (925)	8	63	2.83	2.74E-02	5'ss	Mel.
	chr10: 82264534- 619 82266954	chr10: 82264534- 82266983	TGTGGGCATGG AGCGAAAAGTG CTGCCCTGCTTT CTCTGT (926)	TGTGGGCATGG AGCGAAAAGGG TGTGCTGTCCG ACCTCAC (927)	0	6	2.81	8.27E-08	3'ss	Mel.
	chr12: 56361953- 620 56362539	chr12: 56361953- 56362561	TTCCCTCTCCCC TCATCAAGTCCC CTCTTTCTCCTT TGTC (928)	TTCCCTCTCCCC TCATCAAGAGCT ATCTGTTCCAGC TGCT (929)	0	6	2.81	4.32E-06	3'ss	Mel.
	chr19: 50149459- 621 50149761	chr19: 50149459- 50149782	GGGGCACTGAC ACGGCTACTAG CCTCTCTGGCC TCTTCCA (930)	GGGGCACTGAC ACGGCTACTGT GTGGGACATGG CCACCGGA (931)	0	6	2.81	2.67E-02	3'ss	Mel.
	chr20: 34144042- 622 34144761	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTT CTCTGTGACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	6	2.81	1.25E-04	3'ss	Mel.
	chrX: 118923962- 623 118925536	chrX: 118923974- 118925536	TGACTCCGCTG CTCGCCATGAC TTTCAGGATTAA GCGATT (697)	TGACTCCGCTG CTCGCCATGTC TCTCACAAAGACT TTCAG (698)	0	6	2.81	1.80E-02	3'ss	Mel.
	chr2: 27260570- 624 27260682	chr2: 27260570- 27261013	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCCCTGTTGACA GCTGCC (183)	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCCAGCC TGACTGA (184)	3	25	2.70	6.46E-06	エクソノン包含	Mel.
	chr2: 99225189- 625 99226105	chr2: 99225189- 99226218	AGGCTGTAGCA GGACTCCAGGG TTGGGAAGAAC ATGGAAA (932)	AGGCTGTAGCA GGACTCCAGGA AGATGTTACCGA GTACTT (933)	1	12	2.70	2.24E-02	3'ss	Mel.
	chr8: 133811106- 626 133811328	chr8: 133811106- 133816063	CCGAGGATGCT AAGGGGCAGTT TCTGTTCCAGGT GAAATC (934)	CCGAGGATGCT AAGGGGCAGGA TTGGATAGCTTT AGTCAC (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr21: 46935066- 627 46945730	chr21: 46936054- 46945730	GCCTCCCGGTC CGCAAGCAGAA TGAAGAACATGC ATGTGCC (936)	GCCTCCCGGTC CGCAAGCAGTT CCAGTTATACTC CGTGTAA (937)	4	29	2.58	9.60E-04	3'ss	Mel.
	chr17: 27210249- 628 27212874	chr17: 27210249- 27211242	TCTGTAAACAGGG GTTGACACAGGT GAAGATCATGA CGGAGAA (938)	CTGTGACGGGT GTGCCCGAGT GAAGATCATGA CGGAGAA (939)	3	23	2.58	1.22E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr6: 112020873- 629 112021306	chr6: 112017659- 112021306	GTGGGGGAAG TATGGATGGAG AAAGCTGATGG TTTGTGT (940)	GTGGGGGAAG TATGGATGGGT ACCTGGGAATGG AACACACA (941)	1	11	2.58	2.07E-05	エクソン包含	Mel.
	chr6: 39854223- 630 39855261	chr6: 39851845- 39855261	TAACATATCCTT CTCAGCAGAAA GAGCTGGGCTC CACTGAA (942)	CAGCCTACCAAG AGGCACACAGAA AGAGCTGGCTC CCACTGAA (943)	1	11	2.58	4.06E-02	5'ss	Mel.
	chr11: 64900740- 631 64900940	chr11: 64900723- 64900940	AGTCCAGCCCC AGCATGGCACC TCTCCCCACTCC TAGGTC (136)	AGTCCAGCCCC AGCATGGCAGT CCTGTACATCCA GGCCTT (137)	0	5	2.58	9.35E-03	3'ss	Mel.
	chr16: 1402307- 632 1411686	chr16: 1402307- 1411743	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGTCT TTGCAGACAGG TTCTGT (85)	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGGAA CCCGTGCATCT CTTCCGA (86)	0	5	2.58	1.87E-03	3'ss	Mel.
	chr17: 16344444- 633 16344670	chr17: 16344444- 16344681	GCATCTCAGCCC CAAGAGAAAGTTT CTTTCAGGTTA TATTCT (287)	GCATCTCAGCCC CAAGAGAAAGGT TATATTCCCAGA GGATGT (288)	0	5	2.58	1.16E-05	3'ss	Mel.
	chr1: 32096333- 634 32098095	chr1: 32096443- 32098095	TGACAGCAGAGC TGACAGCAAGGT GTGCACCCAGC TGCAGGT (291)	CTACACAGAGC TGACAGCAAGCT TGACAGCAACT CTGTCCCAAATG GGCTAC (292)	0	5	2.58	2.48E-06	3'ss	Mel.
	chr22: 19164146- 635 19164358	chr22: 19164206- 19164358	CCTGCGCAACT GGTACCGAGGC GCAGCCAGTGT CTTTGGAA (944)	CCTGCGCAACT GGTACCGAGGG GACAACCCAA CAAGCCC (945)	0	5	2.58	1.56E-04	3'ss	Mel.
	chr3: 131181737- 636 131186934	chr3: 131181719- 131186934	ATAAAAATTGCT TAGTAAAGATT TTGCTTTCTCTC AGGT (946)	ATAAAAATTGCT TAGTAAAGGTCA AAGATTCTAAC TGCC (947)	0	5	2.58	2.28E-03	3'ss	Mel.
	chr8: 98817692- 637 98827531	chr8: 98817692- 98827555	TGAGTTCATGGA TGATGCCAAAT TCTTTTAATCTT TCG (948)	TGAGTTCATGGA TGATGCCAAAT TGATGCCAACAT GTGCATTGCCAT TCG (949)	0	5	2.58	3.48E-02	3'ss	Mel.
	chrX: 24091380- 638 24092454	chrX: 24091380- 24094838	AGAGTTGAAAAAA CACTGGCGCT CCTTTTCAGGAA TCACA (950)	AGAGTTGAAAAAA CACTGGCGTTA ATTGGTTGGGG TCAGA (951)	0	5	2.58	4.97E-03	3'ss	Mel.
	chr12: 120934019- 639 120934204	chr12: 120934019- 120934218	GGCCAGCCCCC TTCTCCACGGC CTTGCCACTA GGTAACC (206)	GGCCAGCCCCC TTCTCCACGGTA ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	8	51	2.53	3.07E-09	3'ss	Mel.
	chr9: 125023777- 640 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCAACGCCGA GGCCACGAGAC ATTATGGAAG CAGAAAC (142)	CACCAACGCCGA GGCCACGAGTA TTTCATAGACAT TGATGG (143)	3	21	2.46	2.87E-02	3'ss	Mel.
	chr10: 74994698- 641 74999069	chr10: 74994698- 74994950	TGGGGCCACAA AGACAGATGCT GGATACACAGT ATCGTCG (952)	TGGGGCCACAA AGACAGATGAA ACCCCATGCGC ACTCTAG (953)	4	24	2.32	1.77E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr1: 154246074- 642 154246225	chr1: 154246074- 154246249	CTTGCCTTCCA TCCTCTGCACAA CACCTGCCACC TTTCT (289)	CTTGCCTTCCA TCCTCTGCACAA TCCAGGTCTG AGTCA (290)	1	9	2.32	1.49E-04	3'ss	Mel.
	chr11: 57100545- 643 57100908	chr11: 57100623- 57100908	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGCA AGAATGAGGTG ACACGT (103)	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGGG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
644	chr16: 313774- 313996	chr16: 313774- 314014	GAACCTGGCACC GACAGACAGTG TCCCCCTCCCTC CCCAGAT (244)	GAACCTGGCACC GACAGACAGAT CCTGTTTCTGGA CCTTGG (245)	0	4	2.32	1.03E-03	3'ss	Mel.
645	chr17: 34147441- 34149625	chr17: 34147441- 34149643	AACATGGAATTCA TCAGGAAGTCT CCATTTCTATT AGCC (954)	AACATGGAATTCA TCAGGAAGCCA AGGTTGAAGAG CACCTT (955)	0	4	2.32	1.03E-03	3'ss	Mel.
646	chr1: 1480382- 1497319	chr1: 1480382- 1500152	CGTGCCTGTGT GTGCTCTTGTCA TACACAGAATG GGATT (956)	CGTGCCTGTGT GTGCTCTTGTCA TACACAGAATG GGATT (957)	0	4	2.32	2.87E-02	5'ss	Mel.
647	chr22: 24108483- 24109560	chr22: 24108462- 24109560	CCCGAGCTGTCT GTCCAGCAGCC TCTTGCCTGTA CCCCCA (958)	CCCGAGCTGTCT GTCCAGCAGGC CCCCACCCCCG CTGCC (959)	0	4	2.32	3.33E-02	3'ss	Mel.
648	chr22: 44559810- 44564460	chr22: 44559810- 44564481	ACCAAGGCTC GTCTGAAAGTTT CTCTTTCCTT CTGCA (960)	ACCAAGGCTC GTCTGAAAGAC GTGGTTAACCTG GACCTC (961)	0	4	2.32	5.75E-03	3'ss	Mel.
649	chr5: 132439718- 132439902	chr5: 132439718- 132439924	AGATTGAAGCTA AAATTAAGTTT CTGTCCTACCCA TTCC (348)	AGATTGAAGCTA AAATTAAGGAGC TGACAAGTACTT GTAG (349)	0	4	2.32	1.38E-03	3'ss	Mel.
650	chr5: 175815974- 175816311	chr5: 175815974- 175816331	GAACCCGGTGG TACCCATAGTTG CTTGTCCCTC 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 CAGCAGAAAG TTTTATTTTTTC AAGAT (964)	AATGGAAGTAC CAGCAGAAAGAT TCTACTAACAT GTCCTC (965)	0	4	2.32	7.50E-03	3'ss	Mel.
652	chr20: 57227143- 57234678	chr20: 57227143- 57242545	GGCAGCTGTTA GCGGAGCAAGA GCTGGACGAGG TATTGTG (966)	GGCAGCTGTTA GCGGAGCAACT TGCTGATGACC GTATGGC (967)	7	37	2.25	4.91E-02	エクソノ包含	Mel.
653	chr16: 54954250- 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGTT CTCTTGTAGGAT GCCACT (313)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTTA GAAATT (314)	3	18	2.25	1.03E-03	3'ss	Mel.
654	chrX: 129771378- 129790554	chrX: 129771384- 129790554	AAAAGAAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAG CTCTG (303)	AAAAGAAACTGA GGAATCAGCCT TAGTATCACAGG CAGAA (304)	14	70	2.24	5.98E-06	3'ss	Mel.
655	chr13: 45911538- 45912794	chr13: 45911523- 45912794	GTTTAGAAATGG AAAATGTTTT TGCTTTACAGT AACAA (968)	GTTTAGAAATGG AAAATGTTAAC AAATGTTGCAAT TATT (969)	18	88	2.23	1.12E-04	3'ss	Mel.
656	chr2: 27260760- 27261013	chr2: 27260570- 27261013	CCAAGAGACAG CACATTCTAGCTC CTGGAGCACCT GACTGA (315)	CCAAGAGACAG CACATTCTAGCTC CTGGAGCACCT TGACTGA (184)	5	27	2.22	4.64E-05	エクソノ包含	Mel.
657	chr1: 23398690- 23399766	chr1: 23398690- 23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTC CTTGTTCTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	8	2.17	6.85E-03	3'ss	Mel.
658	chr6: 31602334- 31602574	chr6: 31602334- 31602529	AGGATGTTGGCT GGCACAGAACT GTCTAGCTGC CCTGCAG (148)	AGGATGTTGGCT GGCACAGAAAT GAGTCAGTCTG ACAGTGG (149)	1	8	2.17	2.70E-05	3'ss	Mel.
659	chr3: 16310782- 16312435	chr3: 16310782- 16312451	AAATCTCGTGGAA CTTCTAAAGTTT CTGTTGGCCCA GAAAG (970)	AAATCTCGTGGAA CTTCTAAAGAAAG CGCCATGGCT TGCTG (971)	7	33	2.09	4.05E-02	3'ss	Mel.
660	chr11: 68838888- 68839375	chr11: 68838888- 68839390	AGTCCGGGGC TACCTGATGCC TCTCTTTGCAAA AAATC (972)	AGTCCGGGGC TACCTGATGAAA TCTCTCCAGACC TGCTG (973)	0	3	2.00	2.75E-02	3'ss	Mel.

	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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr12: 58109976- 58110164	chr12: 58109976- 58110194	GGCACCCCAAAGATGGCAGATCAGTCTCCCTGTTCTC (285)	GGCACCCCAAAGATGGCAGATCAGCAGGAT (286)	0	3	2.00	1.12E-02	3'ss	Mel.
	chr1: 32377442- 32381495	chr1: 32377427- 32381495	AAGAAGGAATC CACGTTCTAGTCATTTCTTTAGAGTTG (974)	AAGAAGGAATC CACGTTCTAGATGGCCATTGATGATGG (975)	0	3	2.00	7.34E-03	3'ss	Mel.
	chr22: 36627471- 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGGA CCAAGTGAGAGAAGAGAA (976)	CGCTGGCACCA TGAAACCCAGAG AGCAGTATCTTATTGAG (200)	0	3	2.00	2.55E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 49395199- 49395459	chr3: 49395180- 49395459	GCAACCGAGTTT GGGCATCAGCT GCCCTTCTCTCC TGTAGG (342)	GCAACCGAGTTT GGGCATCAGGA GAACGCCAAGA ACGAAGA (343)	0	3	2.00	3.20E-03	3'ss	Mel.
	chr6: 170844509- 665 170846321	chr6: 170844493- 170846321	AGCCCCCTGCTT GACAACCAGTTT CATGTCACCAC AGGTTG (977)	AGCCCCCTGCTT GACAACCAGGT GGGTTTTAAGAA CATGCA (978)	0	3	2.00	4.68E-04	3'ss	Mel.
	chr9: 139837449- 666 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAAGGC CCCCGCCCCG GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAAGATC TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	0	3	2.00	4.46E-02	3'ss	Mel.
	chr10: 103904064- 667 103908128	chr10: 103904064- 103904776	TTGGCTGTAGG AAACTCAGGGT CCAGCTGTAGTT CCTCTG (979)	TTGGCTGTAGG AAAACTCAGGGC GCCTTGACATTCCCAGG (980)	8	34	1.96	2.70E-05	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr17: 27212965- 668 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.
	chrX: 15849691- 669 15863501	chrX: 15845495- 15863501	AGGCTGATCTA CTGCAGGAGCC AGCTCATGAATA TTTAAAT (983)	AGGCTGATCTA CTGCAGGAGGA AGCTGAAACCC CACGTAG (984)	2	10	1.87	5.30E-03	3'ss	Mel.
	chr2: 230657846- 670 230659894	chr2: 230657861- 230659894	GGAAATGGGAC AGGAGGCAGAG GATCACAGCT TTAAAT (387)	GGAAATGGGAC AGGAGGCAGGT TTTCTCTCAACA GAGGAT (388)	14	52	1.82	4.43E-06	3'ss	Mel.
	chr5: 141694720- 671 141699308	chr5: 141694720- 141704408	GCTCAGCCCCC TCCCCCACAGGG CCCCTAGAAGC CTGTTTC (985)	TGACCCCTCGAG CTCCCTCAAGAG CCCCTAGAAGC CTGTTTC (986)	5	20	1.81	2.74E-03	エクソン包含	Mel.
	chr19: 3542975- 672 3544806	chr19: 3544730- 3544806	GCCGACCCGCC TGCGACCTCT TTTCTTGCCTGG AGAAGA (987)	GCCGACCCGCC TGCGACCTCT GACCGTGATGC CGGGCCC (988)	3	13	1.81	4.16E-03	3'ss	Mel.
	chr3: 58417711- 673 58419494	chr3: 58419411- 58419494	TGCGGAGACCC CTTCGGGAGGT GACAGTTCTGTG ATGCTAT (989)	TGCGGAGACCC CTTCGGGAGGT GACAGTTCTGTG TGAAGAG (990)	1	6	1.81	2.67E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr6: 108370622- 674 108370735	chr6: 108370622- 108372234	CTATCAGTAGGT TTTTAGAGAGATGA ACATCACTCGAA AACT (991)	CTATCAGTAGGT TTTTAGAGAGATGA GAAGATGCAAT GAACATCACTC GAAAAT (992)	1	6	1.81	2.71E-03	エクソン包含	Mel.
	chr6: 108370787- 675 108372234	chr6: 108370622- 108372234	GCATTGATGTG GAAGATGCAAT TTTTTCTCTGGC AGAAGA (993)	GCATTGATGTG GAAGATGCAAT GAAACATCACTC GAAAAT (992)	1	6	1.81	1.84E-03	エクソン包含	Mel.
	chr6: 166779550- 676 166780282	chr6: 166779594- 166780282	CAGTGGCCGA TGACATTGGTA CAGCCTCGGAA CTGGCT (994)	CAGTGGCCGA TGACATTGGCC TCTGTTGCTATT CTTTG (995)	1	6	1.81	1.04E-02	3'ss	Mel.
	chr7: 128033792- 677 128034331	chr7: 128033082- 128034331	GGTGTCCATGG CCTGCACTCTTA TACCTTTCTGCC GTGTA (996)	GGTGTCCATGG CCTGCACTCTTA CGAAAAGCGGC TGTACT (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr6: 136597127- 678 136599002	chr6: 136597646- 136599002	ACTGGGAAGTT CTTAAAAGTCC CCCTCTACACAA GAATC (998)	ACTGGGAAGTT CTTAAAAGGTT CACAGATGAAG AGTCTA (999)	10	37	1.79	1.30E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr16: 54954239- 679 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGA TGCCACTGGAA ATGTTGA (322)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTA GAAATT (314)	20	69	1.74	1.28E-05	3'ss	Mel.
	chr4: 17806394- 680 17812069	chr4: 17806394- 17806729	GCTGAGCGGG CGACCCGAGTC TTCTCATTCACA GGTTAA (1000)	TCCAAACAGCA CCTCTGAAGTCT TCTCATTCCACAG GTTAA (832)	20	69	1.74	4.13E-05	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr19: 6731065- 681 6731209	chr19: 6731022- 6731209	AGTGGCAGTGG CTGTACCAAGCC CACAGGAAACA ACCCGTA (311)	AGTGGCAGTGG CTGTACCAAGCT CTTGGTGGAGG GCTCCAC (312)	8	29	1.74	8.03E-04	3'ss	Mel.
	chr16: 28842393- 682 28843507	chr16: 28842393- 28843525	TGTTCCACCTCC TCCTGCAGCTC CCCCTTTCTTC CAGTG (1001)	TGTTCCACCTCC TCCTGCAGTGG GCCGGATGTAT CCCCCG (1002)	6	22	1.72	2.96E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 50615004- 683 50617274	chr3: 50616357- 50617274	ACCCATGAGAAT GCTCAGAGCTA TGAAAGACCCCG CGGCC (1003)	CTGGCCCCCTGA GATCCGCAGCT ATGAAGACCCC CGCGGCC (1004)	8	28	1.69	8.95E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr11: 772521- 684 774007	chr11: 773629- 774007	CAAGCTCGAGT CCATCGATGAA CCCATCTGCAC CGTCGGC (1005)	CAAGCTCGAGT CCATCGATGGT CCCCGGTACCA TGCCCTC (1006)	4	15	1.68	8.31E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr2: 220424219- 685 220427123	chr2: 220426730- 220427123	CTTCACTGTAC CGTCACAGAAC CCCCAGTGGCG ATCATA (1007)	CTTCACTGTAC CGTCACAGAGT CTTCAAAAGTC AGGAC (1008)	9	30	1.63	2.25E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 148759467- 686 148759952	chr3: 148759455- 148759952	GTCTTCCAATGG CCCCTCAGCCT TTTCTCTAGGAA ATGAT (234)	GTCTTCCAATGG CCCCTCAGGAA ATGATACACCTG AAGAA (235)	10	33	1.63	1.04E-02	3'ss	Mel.
	chr5: 34945908- 687 34949647	chr5: 34945908- 34950274	AGAAAACAGAAA CCAGCACAGGA TGACCTGGCA AAGATTG (1009)	AGAAAACAGAAA CCAGCACAGAA TTATGATGACAA AAGATTC (1010)	5	17	1.58	1.55E-02	エクソン包含	Mel.
	chr6: 158589427- 688 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.
	chr14: 23495584- 689 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.
	chr6: 33669197- 690 33678471	chr6: 33669197- 33679325	GTTCAGGACAC ATAAGCAGGTT GCAGAGCCTGA GGCCTG (1015)	GGGAGGGAGAG AATACCCAGGTT GCAGAGCCTGA GGCCTG (1016)	1	5	1.58	1.23E-02	エクソン包含	Mel.
	chr10: 102286851- 691 102289136	chr10: 102286831- 102289136	TACCCGGATGA TGGCATGGGAA GTTCTTGCTGTCT TTTCA (1017)	TACCCGGATGA TGGCATGGGTT ATGGCGACTAC CCGAAGC (1018)	0	2	1.58	2.58E-04	3'ss	Mel.
	chr11: 66333872- 692 66334716	chr11: 66333875- 66334716	GACATATGAGTC AAAGGAAGCCC GGTGGCGCTG TCCGTC (1019)	GACATATGAGTC AAAGGAAGAAC CCCGGTGGCGC CTGTCC (1020)	0	2	1.58	2.45E-02	3'ss	Mel.
	chr11: 8705628- 693 8706243	chr11: 8705628- 8706264	CGGATCAACTTC GACAAATAGTG GTTGTACCTCT TCCTA (1021)	CGGATCAACTTC GACAAATACAC CCAGGCTACTTT GGG (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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr12: 53421972- 694 53427574	chr12: 53421972- 53427589	TTATAGGCGTGA TGATAGAGTTTC ATTTAACTTAGG TCCC (1023)	TTATAGGCGTGA TGATAGAGTC CCCCCAAAGA CCCAAA (1024)	0	2	1.58	1.03E-03	3'ss	Mel.
	chr15: 25212387- 695 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TGGAAATATTTC TAGACTTGGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (1025)	TCAGTTGGTACCC CGAGGC (145)	0	2	1.58	7.87E-03	エクソノ包含	Mel.
	chr1: 1480382- 696 1497338	chr1: 1480382- 1500152	TCGGCCCGAGAA GAACCCCGCCT ATACACAGAAATG GGATT (1026)	CTTGGAAAGAAGA CAAAGAACTCTA TACACAGAAATG GGATT (957)	0	2	1.58	4.66E-02	5'ss	Mel.
	chr5: 177576859- 697 177577888	chr5: 177576839- 177577888	TCTATATCCCCT CTAAGACGCAC TTCTTCCCCCTC TGTTAG (299)	TCTATATCCCCT CTAAGACGCAC CTGGGTGCAGC CGCAGG (300)	0	2	1.58	1.26E-04	3'ss	Mel.
	chr6: 42905945- 698 42911535	chr6: 42905945- 42906305	GCTGAAGGAAAGAACACAGCA GAATGG (1027)	GCTGAAGGAAAGAACACCAAAAGACACAGGT GCCTGGCAGAGCAGTGG (1028)	0	2	1.58	4.68E-02	3'ss	Mel.
	chr17: 2282497- 699 2282499	chr17: 2282497- 2282725	CATCATCAAGTT TTTCAATGACGA GCTGGTCAGCATC (1029)	CATCATCAAGTT TTTCAATGAAACG TGCTGAGCATC ACAGAT (1030)	5	16	1.50	1.74E-04	イントロン保持	Mel.
	chr8: 74601048- 700 74621266	chr8: 74601048- 74650518	GAGGGCCTGCT CATTCAAAGATG TTCTCAGTGCAG CTGAG (1031)	ACATGCTTCAAAAT TAAATCAGATGT TTCTCAGTGCAG CTGAG (1032)	23	66	1.48	1.49E-03	エクソノ包含	Mel.
	chr10: 35495979- 701 35500583	chr10: 35495979- 35500181	CTGAGGCTTAAT GAAAAACAGGG AAGCTGCCAAAGAATGTC (1033)	CTGAGGCTTAAT GAAAAACAGGG AAGCTGCCGG GAGTGT (1034)	14	40	1.45	2.13E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 119180951- 702 119182182	chr3: 119180995- 119182182	CGGCTGGACT CTTCCATGCGT GGCACTGGAAAG CAGACTG (1035)	CGGCTGGACT CTTCCATGCGT TGAAACTGGTTG ACAAC (1036)	12	34	1.43	1.81E-02	3'ss	Mel.
	chr4: 169919436- 703 169923221	chr4: 169911479- 169923221	AGTGAATGTAGT TGCACCACTGCA CAATACTTGTAT GGAGT (1037)	AGTGAATGTAGT TGCACCACTGCA TTGTACACACAG ATATG (1038)	17	47	1.42	2.45E-02	エクソノ包含	Mel.
	chr17: 55074416- 704 55078215	chr17: 55075859- 55078215	ATTCACACAGAG CCACCTAGGCC AGGCTACCAAC GTCTTT (1039)	TGAGGATCAATC CTGGGGAGGCC AGGCTACCAAC GTCTTT (1040)	2	7	1.42	1.30E-02	エクソノ読み飛ばし	Mel.
	chrX: 2310515- 705 2326785	chrX: 2209644- 2326785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTGT CTGTGT (496)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA AATTTTTATACT GTGAC (495)	7	20	1.39	3.40E-02	エクソノ包含	Mel.
	chrY: 2260515- 706 2276785	chrY: 2159644- 2276785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTGT CTGTGT (496)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA AATTTTTATACT GTGAC (495)	7	20	1.39	3.40E-02	エクソノ包含	Mel.
	chr5: 54456224- 707 54459882	chr5: 54456224- 54456821	TGGAAAAGTATA AAGGCAAAATTCTCAAAAGAGA ACCA (1041)	TGGAAAAGTATA AAGGCAAAAGTT CACTAGTTGAA ACGT (1042)	4	12	1.38	2.71E-02	エクソノ読み飛ばし	Mel.
	chr15: 76146828- 708 76161291	chr15: 76146828- 76152218	ATACTAAGAACAA ACAATTGGAATGG ACCTCAC (1043)	ATACTAAGAACAA ACAATTGCTTC GTCAACATTGA AGTG (1044)	19	50	1.35	2.54E-02	エクソノ読み飛ばし	Mel.
	chr8: 38270113- 709 38271435	chr8: 38271322- 38271435	TGGCCTTGACC TCCAACCAGGT CCTGCACCCAG ACCTCAC (1045)	TGGCCTTGACC TCCAACCAGGT GTACCTGGACC TGTCAT (1046)	7	19	1.32	3.77E-02	3'ss	Mel.
	chr1: 11131045- 710 11132143	chr1: 11131030- 11132143	GAAGGCAGCTG AGCAAAACAGTC TCTCCCTTGAGCTGCC (393)	GAAGGCAGCTG AGCAAAACAGCT GCCGGGAACA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
711	chr11: 62556898-62557357	chr11: 62556898-62557072	TCCTTGAACACT ACAATTAGACCT CTTCTGGGTGA ATTT (1047)	TCCTTGAACACT ACAATTAGCTGT TCTGAAGCCA 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 ACTGACACACAG 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 GCTTTCGGAT GTGCTCTTGTG CTCCA (1051)	CCCATGTATAAG GCTTTCGGAG TGACAGTTTCATT CAATT (1052)	1	4	1.32	2.77E-02	3'ss	Mel.
714	chr20: 25281520-25281967	chr20: 25281520-25282854	CTCCCAGTGTCT GTATATCCCGG AATTCTGGGG AAGTCGG (1053)	GAGCTGCCACG GATACTGAGGG AATTCTGGGG 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 TGCAAGAGGG CTGGTAT (1055)	AGCGCGCAGAGC ATCCTGGCGGC TGCAAGAGGG 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 AAGATGGTTTC AAGA (1058)	CTGAGTCTTAT ATTTTGAGGATG AAGATGGTTTC 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 ATATCTTCAAC CATACC (1060)	GGGAAAAGTCT TTCACCTGGG ATATCTTCAAC CATACC (1061)	11	28	1.27	1.07E-02	エクソン包含	Mel.
719	chr12: 49918679-49919860	chr12: 49918679-49919726	CTTACCACTGCA CTCGGGAGGT ATCAGAGTGTG CCATCTC (1062)	CCTTACCACTGCA CTCGGGAGGT ATTGCAGGGGA ACAGACG (1063)	4	11	1.26	2.42E-02	3'ss	Mel.
720	chr1: 46654652-46655129	chr1: 46655029-46655129	GTCCCCGGCTTC CCCCTACTCGC CTGGCTCAGAA TCTAAC (1064)	GTCCCCGGCTTC CCCCTACTCGA GAAGAAAGCCAC 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 AGATGCTTGTG TGCC (1066)	CTTAAGCATATA TTTAAAGGGAGA TGTTTTGATTC 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 AGTCCTAAATCG AAGCA (1069)	2	6	1.22	4.97E-02	エクソン包含	Mel.
723	chr4: 88898249-88901544	chr4: 88898249-88901197	GAAGTTCTGAG GAAAAGCAGAA TGCTGTGTCCTC TGAGAA (1070)	GAAGTTCTGAG GAAAAGCAGCT TTACAACAAATA CCCAGA (1071)	2	6	1.22	1.07E-02	3'ss	Mel.
724	chr7: 23313233-23313672	chr7: 23313233-23313683	ATCTCCCTCTTG GTGTACAAATTG TTTTCAGAAAAC ACAA (1072)	ATCTCCCTCTTG GTGTACAAAAA CACAAGGAATA CAACC (1073)	2	6	1.22	1.94E-03	3'ss	Mel.
725	chr1: 214454770-214488104	chr1: 214454770-214478529	TGCGAGTACTG CTTCACCAAGAA GAAGATTGGCC CATGCA (1074)	TGCGAGTACTG CTTCACCAAGGA 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 AAACCTAAAATT TAATCCAGGTG CTGGTT (1076)	TCCAGAAAGTG AAACCTAAAAGAG 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 GAAAACCGCC CTCAGTCTGAG GTTCTGT (748)	ACTCAGATGCC GAAAACCGTG 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chrX: 15706981- 728 15720904	chrX: 15706981- 15711085	AGATTCTACAGA TAAATCAGATT CGGAAACTCT GGCAG (1078)	AGATTCTACAGA TAAATCAGCTGC ACTTAGTCATT GGAA (1079)	17	39	1.15	2.23E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr3: 183703166- 729 183705557	chr3: 183700795- 183705557	TGGCTGGCTTC AGTGGACAAA TTTTCAGGATGG CTGTAT (1081)	TGGCTGGCTTC AGTGGACAGC CTTCATGGTCAA ACACCT (1081)	40	90	1.15	1.67E-02	エクソン包含	Mel.
	chr16: 684797- 730 685280	chr16: 684956- 685280	CCCTGCTCATCA CCTACGGGAA CCCAGAATGGG GGCTTC (1082)	CCCTGCTCATCA CCTACGGGCC TATGCCATCAA GGAA (194)	19	40	1.04	9.38E-04	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chrX: 123224614- 731 123224703	chrX: 123224614- 123227867	CAAACACCTTT GATTATAACAGC CAGGTAAACATG GATGT (468)	CAAACACCTTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAAG CCTTA (457)	11	23	1.00	2.44E-04	エクソン包含	Mel.
	chr20: 48700791- 732 48729643	chr20: 48700791- 48713208	GGCAGCCACCA AATTATGAAAAA CCGAAT (1083)	TGATAATTGGGC CGGGCTCGGAC GAAT (1084)	10	21	1.00	2.87E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr19: 617870- 733 618487	chr19: 617849- 618487	ACCGCCCTGCA CTGCTACAGGA GTCCCTCGCTC TGCCACAA (1085)	ACCGCCCTGCA CTGCTACAGGA AGGGCTGACC TTCTGCT (1086)	7	15	1.00	2.95E-02	3'ss	Mel.
	chr1: 220242774- 734 220247308	chr1: 220242774- 220246191	TCACAAATTATAG GGGAAAGACTC GTGGTCTGGGT TGATCC (1087)	TCACAAATTAAAG AAGAAGATCTC GTGGTCTGGGT TGATCC (1088)	7	15	1.00	1.48E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr1: 229431657- 735 229433266	chr1: 229431657- 229433228	CTCGTCTATGAT ATCACAGATG CCCGAATGCTA GCGAGC (1089)	CTCGTCTATGAT ATCACAGCCG AGAAACCTACAA TGCGC (1090)	6	13	1.00	3.26E-02	3'ss	Mel.
	chr11: 66105278- 737 66105713	chr11: 66105360- 66105713	CAATGCCACAG AGGCTGGGATG CATGGGA (1091)	CAATGCCACAG GGCAGGCTGGA AATCGGATGGA TGCAAAGCCA GGATGAG (1092)	4	9	1.00	1.30E-02	3'ss	Mel.
	chr7: 44251203- 738 44251845	chr7: 44250723- 44251845	TCAGAAAGAGAA AATCGGATGAC AGGGGGACCA CAGGCC (1093)	TCAGAAAGAGAA AATCGGATGGA CCTTGACCTG CTGTTCA (1094)	3	7	1.00	3.02E-02	3'ss	Mel.
	chr12: 57925889- 739 57926354	chr12: 57926098- 57926354	TGACTGCCGCT TTCTCTCAGGCC CGGAAACAAA CTCATG (1095)	CTAAAGCCTCT ATAAAACCTGCC GGAAACAAAAT CATG (1096)	3	7	1.00	2.44E-02	エクソン包含	Mel.
	chr4: 48853992- 740 48862741	chr4: 48859382- 48862741	TACTGATCATAT TGTCAAAGTCAA AGTAAACAAGTA TGGA (1099)	AAGAGTGCCAA AAAAAGAAGTC AAGTAAACAAGT ATGGA (1100)	2	5	1.00	1.43E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr2: 27604588- 741 27604992	chr2: 27604672- 27604992	TGTCAATCCATTG TGGAAGAGGCC CGAAACACAGC AGAGCT (1101)	TGTCAATCCATTG TGGAAGAGCTG CTGGATCAGTG CCTGGC (1102)	1	3	1.00	2.77E-02	3'ss	Mel.
	chr6: 133136363- 742 133137599	chr6: 133136227- 133137599	TACCGGAAACC TAGGAAAAGGC GCCAAGCCCAT CTTTG (1103)	GCTGCAAAGC CTTAGACAAGC GCCAAGCCCAT CTTTG (1104)	1	3	1.00	4.97E-02	5'ss	Mel.
	chr12: 57032980- 743 57033763	chr12: 57033091- 57033763	GGGTGCAAAG ATCCTGCAGGC ATTCCAGGTTGC TGAGGT (283)	GGGTGCAAAG ATCCTGCAGGA CTACAAATCCCT CCAGGA (284)	0	1	1.00	8.93E-03	3'ss	Mel.
	chr14: 50044571- 744 50052667	chr14: 50050393- 50052667	AGGATATCGGT TCATTAAGAAAG ACCTGAGCTGT CTTCC (1105)	AGGATATCGGT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr16: 85833358- 85834789 745	chr16: 85833358- 85834810	CGGGCGGGCA GTGGCGGAGG TGTACATTTTA TCTTCA(1107)	CGGGCGGGCA GTGGCGGAGA ATGTTGGCTACC AGGGTAT(1108)	0	1	1.00	1.39E-02	3'ss	Mel.
	chr19: 35647877- 35648323 746	chr19: 35646514- 35648323	TATCCAGCACTG ACCACATGGAC AGACGTTGAAA GATACC(1109)	CCTGATTCTCCC CACCAGAGGAC AGACGTTGAAA GATACC(1110)	0	1	1.00	3.56E-02	エクソン包含	Mel.
	chr21: 27254101- 27264033 747	chr21: 27254082- 27264033	TTCATCATGGTG TGGTGGAGCTC TCCTCTGGTTT TCAGG(1111)	TTCATCATGGTG TGGTGGAGGTT GACGCCGCTGT CACCCC(1112)	0	1	1.00	1.84E-02	3'ss	Mel.
	chr21: 46271557- 46275124 748	chr21: 46271542- 46275124	TGAAATCAGAAA AAAATATGTTA TTTTGTTCAGG CCTG(1113)	TGAAATCAGAAA AAAATATGTTA GTTTAAAGAAGA AAC(1114)	0	1	1.00	3.04E-02	3'ss	Mel.
	chr3: 101401353- 101401614 749	chr3: 101401336- 101401614	CAACGAGAACAA AGCTATCAGTTA CTTTTACCCAC AGGGC(297)	CAACGAGAACAA AGCTATCAGGG AGCTAAAGGAA GCAAAAA(298)	0	1	1.00	4.76E-04	3'ss	Mel.
	chr4: 152022314- 152024139 750	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGGTCG CCAAAT(344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACA ATGATTGAAGCT CACGT(345)	0	1	1.00	4.92E-05	3'ss	Mel.
	chr9: 86593213- 86593287 751	chr9: 86593194- 86593287	GAACTGCAAAG GCTTCAGAGGA TTTTGTACACACA GATATG(1115)	GCAAGGATATAT AATAACTGCTGC TTTTATTTTCCA CAGA(1116)	0	1	1.00	4.68E-04	3'ss	Mel.
	chr4: 169911479- 169919352 752	chr4: 169911479- 169923221	GAACTGCAAAG GCTTCAGAGGA TTTTGTACACACA GATATG(1117)	AGTGAATGTTAGT TGCAACAGGAT TTGTACACACAG ATATG(1038)	27	54	0.97	4.49E-02	エクソン包含	Mel.
	chrX: 102940188- 102942916 753	chrX: 102940188- 102941558	TTGGAGATCAG GACGCAAAGGT CACCATCAGAAA AGCTAA(1118)	GATCTGGATTCT CGTTTCAAGGTCA CCATCAGAAAA GCTAA(1119)	21	42	0.97	2.52E-02	5'ss	Mel.
	chr5: 137503767- 137504910 754	chr5: 137504377- 137504910	TGGAAGAGGCT ACCTCTGGGT CAATGAGAGTG AAATGCC(1120)	TGGAAGAGGCT ACCTCTGGGT AACCCCCGGGA CTTTGCC(1121)	13	26	0.95	2.18E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr13: 114291015- 114294434 755	chr13: 114291015- 114292132	TCTGGAGCCAT ACGTGACAGTG ACCTGACCAAC GGTGCAG(1122)	TCTGGAGCCAT ACGTGACAGTC ACCTGACAGAA ATGGCTAGGG AACTGTT(1123)	11	22	0.94	4.45E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr16: 57473207- 57474683 756	chr16: 57473246- 57474683	CATCAAGCAGC TGTTGCAATGTT TAGTCCCCAGGA AGCACC(822)	CATCAAGCAGC TGTTGCAATCTG CCCACAAAGAAT CCAGC(823)	11	22	0.94	4.68E-04	3'ss	Mel.
	chr22: 31724845- 31731677 757	chr22: 31724910- 31731677	CTGCAGTATCTG TAACCGAGGTC TCCAGGCACCA GGAGCC(1124)	CTGCAGTATCTG TAACCGAGGTT CTCCCTGCCTC CTAC(1125)	28	52	0.87	1.79E-02	3'ss	Mel.
	chrX: 123224814- 123227867 758	chrX: 123224614- 123227867	ACTAACTTCAG CATGCCATTCC GCGTGGCACAA GCCTAA(456)	CAAAACACCTCTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAAG CCTAA(457)	14	26	0.85	1.55E-02	エクソン包含	Mel.
	chr7: 5028808- 5036240 759	chr7: 5035213- 5036240	TGATTTCAAGTT TGAACAAGGGG TTGGCATCTGC CATCC(1126)	TGATGAGACTC CAGACAGAGGG GTTGGCATCTG CACATCC(1127)	56	100	0.83	5.42E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr8: 146076780- 146078756 760	chr8: 146076780- 146078377	AGCGAGCTCT CAGCCTCAGGC ATCTGCATCTGG GACCGA(1128)	CCGGGGATTGC CGCGCGCAGGC ATCTGCATCTGG GACCGA(1129)	29	52	0.82	4.95E-02	5'ss	Mel.
	chr5: 139909381- 139916922 761	chr5: 139909381- 139914946	AGTTTCTACTAG TCCAGTTGGTG ACTCTCTATTG CATCT(1130)	AGTTTCTACTAG TCCAGTTGGTT 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
	chr1: 67890660-67890765	chr1: 67890642-67890765	CATAGTGGAAAG TGATAGATCTTC TTTTCACATTA CAGTG (444)	CATAGTGGAAAG TGATAGATCTGG CCTGAAGCACG AGGACA (445)	42	69	0.70	1.02E-05	3'ss	Mel.
	chr22: 42557364-42564614	chr22: 42557364-42565852	GGAAAGGACAG CAAGCACAGGT GAGACTGTGGA GATGAGA (1132)	TGAGGTGCCCT AGTTGCATGTTG ACTTTAGGAACG TGAAGCTCTG GATGAGA (1133)	40	65	0.69	3.49E-02	エクソン包含	Mel.
	chr6: 30587766-30592659	chr6: 30587766-30590608	AGTTGCATGTTG ACTTTAGGAAGT CTGTGTGAAGC AGCAC (1134)	AGTTGCATGTTG ACTTTAGGAACG TGAAGCTCTG GAGCA (1135)	4	7	0.68	3.75E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
	chr19: 2112966-2113334	chr19: 2112930-2113334	CCGCCCGGTT CCATCCACGGG GGAGCTCAGTG TGAACAC (1136)	CCGCCCGGTT CCATCCACGGG CGAGTGTGAGG ACGCCAA (1137)	41	65	0.65	1.89E-02	3'ss	Mel.
	chr16: 89960266-89961490	chr16: 89960266-89961445	TGGAGCCGAAC AACATCGTGTCTC AGCGATGCCCTG CCGCTT (1138)	TGGAGCCGAAC AACATCGTGTCTG CTGCTCCAGAC GAGCCC (1139)	8	13	0.64	4.20E-03	3'ss	Mel.
	chr10: 75554088-75554298	chr10: 75554088-75554313	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TTTCTCCACAG GTTCCC (466)	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TGCTCCAGTT CCCGGCCCCA AGTCGC (467)	47	73	0.62	1.42E-03	3'ss	Mel.
	chr12: 6675490-6675694	chr12: 6675502-6675694	GCCTGGAAAGC TACCAAAAGGA GCTGTCCAGAC AGCTGGT (1140)	GCCTGGAAAGC TACCAAAAGGG ATCTCTGCAGG AGCTGTC (1141)	28	42	0.57	1.37E-03	3'ss	Mel.
	chr11: 85693031-85694908	chr11: 85693046-85694908	TGTTATTGTAGA TTCTGGGGTG GACTTCTCAAAC CAACAA (1142)	TGTTATTGTAGA TTCTGGGGCT TTGATGAACTAG TTGGA (1143)	37	55	0.56	4.34E-05	3'ss	Mel.
	chr2: 55530288-55535944	chr2: 55529208-55535944	GGGGACCAAGA AAAGCAGCATG GTTCACTGAAA AGACTG (1144)	GGGGACCAAGA AAAGCAGCACC ATGAATGACCTG GTGCAG (1145)	59	86	0.54	2.26E-02	エクソン包含	Mel.
	chr12: 7043741-7044712	chr12: 7043741-7044709	CAAAAAGACCA AAAACTGAGGA CTCCTCGGGC ACAGTC (1146)	CAAAAAGACCA AAAACTGAGCAG AAACCTGGCTC GCCACA (1147)	13	19	0.51	2.94E-02	3'ss	Mel.
	chr1: 40209596-40211085	chr1: 40209596-40211046	CCCAACGAGAG ACCCAGGAGGT GTACATGGACAT CAAGAT (1148)	CCCAACGAGAG ACCCAGGAGGG AGAGCCATTG CTAAAAA (1149)	9	13	0.49	3.58E-02	3'ss	Mel.
	chr4: 54266006-54280781	chr4: 54266006-54292038	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGAA ACAGCACTTCTT CTCAGT (848)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	63	86	0.44	9.76E-04	エクソン包含	Mel.
	chr20: 30310151-30310420	chr20: 30310133-30310420	TGCCTAAAGGCG GATTTGAATCTC TTTCTCTCCCT CAGAA (479)	TGCCTAAAGGCG GATTTGAATAAT CTTATCTGGCT TTGGA (480)	61	83	0.44	3.34E-02	3'ss	Mel.
	chr4: 54280889-54292038	chr4: 54266006-54292038	GCCGAATCACC TGATCTAAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (1150)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	63	84	0.41	3.70E-03	エクソン包含	Mel.
	chr1: 47024472-77647025905	chr1: 47024472-47027149	ACGCCGCAAGT CCTCCAGAGGA ACAGCAGCAC AATGGACC (1151)	ACGCCGCAAGT CCTCCAGAGGA GTGCAGGGGA ACAGCAGCAC AATGGACC (1152)	66	87	0.39	2.24E-02	エクソン包含	Mel.
	chr1: 150249040-150252050	chr1: 150249040-150252053	AACCAGTAACAA CGGAACCTCAG AGTCCAGATCT GAACGA (1153)	AACCAGTAACAA CGGAACCTAGT CCAGATCTGAA CGATGC (1154)	59	76	0.36	1.42E-02	3'ss	Mel.
	chr20: 62577996-62587612	chr20: 62577993-62587612	GAGACCGCTG CGAGGACCGCA GCAATGCAGAG TCCCTGG (1155)	GAGACCGCTG CGAGGACCGCA 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 <sub>2</sub> 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
chr1: 211836994-779 211840447	chr1: 211836970-211840447	GTCTCTGGCAA GTAATCCAGAAC TTCTTAATCTTC CATCC (1157)	GTCTCTGGCAA GTAATCCAGTAA TTAAGAAGAAAG TTCCAT (1158)	78	100	0.35	3.86E-02	3'ss	Mel.
chr3: 133305566-780 133306002	chr3: 133305566-133306739	AAGCATGTAGAA AGCGGAAACAG GTACTTAAATG AATGC (1159)	AAGCATGTAGAA AGCGGAAAGGA TAAAGAAATGGA GAAGA (1160)	44	56	0.34	4.73E-02	3'ss	Mel.
chr1: 47025949-781 47027149	chr1: 47024472-47027149	AGCACCCATGG GTGCAGGGCA AGCTCCAGAAA AGGGACT (1161)	AGCACCCATGG GTGCAGGGGA ACAGCACACA ATGGACC (1152)	69	87	0.33	4.36E-02	エクソン包含	Mel.
chr1: 17330906-782 17331201	chr1: 17330906-17331186	TCCACAAGAGC GAGGAGGGCAA GCGGGTGCTGC GGTATTAA (1162)	AGGCGGTGAGT GTGCGGACAGAA GCGGGTGCTGC GGTATTAA (1163)	46	58	0.33	4.32E-02	5'ss	Mel.
chr1: 155917806-783 155920089	chr1: 155917806-155920059	TCCGCCCCACA GTCCACGAGAC TTTACCAAGATG CAGGAC (1164)	GGCGGAGACAT GGACCGAGAC TTTACCAAGATG CAGGAC (1165)	74	91	0.29	8.93E-03	5'ss	Mel.
chr17: 38080478-784 38083736	chr17: 38080473-38083736	TTGATCTTCGGC CCCACACGAAAC AGCAGAGAGGG GCAGCA (1166)	TTGATCTTCGGC CCCACACGAG AGAGGGGCAGC AGGATG (1167)	72	84	0.22	4.78E-02	3'ss	Mel.
chr2: 242590750-785 242592926	chr2: 242590750-242592721	GAAAAACTTTCC AGCCATTGGGG GGACAGGCC ACCTCG (1168)	GAAAAACTTTCC AGCCATTGGAG GTTGTCGGAC ATTTCGA (1169)	81	94	0.21	4.90E-02	3'ss	Mel.
chr9: 37422830-786 37424841	chr9: 37422802-37424841	GGCCTCGCCCG GGCGGCAGACT GTGAGGTGGAG CAGTGGG (1170)	CCGCAGGATAC CCGCCGAGGCT GTGAGGTGGAG CAGTGGG (1171)	76	86	0.18	2.12E-02	5'ss	Mel.
chr20: 32661672-787 32663679	chr20: 32661441-32663679	TCTTCGACTACC GGGGCC (1172)	CTACGACAGGC CATATAACGGCT CTTCGACTACC GGGGCC (1173)	78	86	0.14	3.03E-02	エクソン包含	Mel.
chr3: 184084588-788 184085964	chr3: 184084588-184085900	ACTGAAGCAGC AACACGCC CTGCGTACGTG TCCTATG (1174)	ACTGAAGCAGC AACACGCC TGAGATTGAGA GCTGCTG (1175)	92	98	0.09	3.80E-03	3'ss	Mel.
chr19: 58817582-789 58823531	chr19: 58817582-58823562	CTGCCGGCGGA GAATATAAGGA GATGGACAAAC CGTGTGGS (1176)	CTGCCGGCGGA GAATATAAGGTG TGTGTGACCAT GGAACG (1177)	93	99	0.09	7.19E-03	3'ss	Mel.
chr5: 179225591-790 179225927	chr5: 179225576-179225927	CAACCTCTAAGA CTGGAGCGGTT CTTCTTCCGAG TGGGA (1178)	CAACCTCTAAGA CTGGAGCGGTT GAACATCGAGC ACCCGG (1179)	97	99	0.03	2.75E-02	3'ss	Mel.

10

20

30

40

[055]ある特定のスプライスバリアントは、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アントは、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アント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アントを使用して、追加的ながんの型においてSFB1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。そのようなバリアントは以下の表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]、[50

33、536、330]、[107、445、657]、[28、350、573]、[229、762、467]、[240、508、767]、[7、356、524]、[76、374、596]、[35、547、280]、[84、364、571]、[85、564、297]、[24、597、296]、[21、372、545]、[36、576、407]、[105、423、639]、[62、580、447]、[31、279、528]、[235、758、439]、[306、89、666]、[34、295、533]、[390、72、640]、[48、343、554]、[360、65、540]、[178、329、750]、[71、265、556]、[15、283、530]、[18、267、583]、[129、418、622]、[333、25、541]、[247、500、774]、[259、5、542]、[152、438、615]、[292、1、517]、[81、543、443]、[347、70、592]、[91、431、617]、[30、298、582]、[17、334、602]、[16、276、559]、[51、426、548]、[118、401、566]、[83、435、574]、及び[269、45、546]。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アントは、以下の表1の行から選択することができる：[13、272、525]、[27、286、527]、[33、536、330]、[107、445、657]、[28、350、573]、[240、508、767]、[7、356、524]、[84、364、571]、[24、597、296]、[21、372、545]、[105、423、639]、[62、580、447]、[31、279、528]、[235、758、439]、[306、89、666]、[34、295、533]、[390、72、640]、[360、65、540]、[178、329、750]、[71、265、556]、[15、283、530]、[18、267、583]、[247、500、774]、[152、438、615]、[292、1、517]、[81、543、443]、[91、431、617]、[30、298、582]、[16、276、559]、又は[51、426、548]。

### 【0030】

[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アントを提供する。ある特定の状況では、ネオモルフィックSF3B1タンパク質を有するがん細胞は、ネオモルフィックSF3B1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アントの差次的な発現を示す。したがって、1種又は複数種のスプライスバリアントの差次的な発現を使用して、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ことができる。ある特定の実施形態では、患者が変異体SF3B1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。これらの方では、表1に列挙されているスプライスバリアントのうちの1つ又は複数を測定して、患者がネオモルフィックSF3B1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アントを測定する。他の実施形態では、1つ又は複数の標準スプライスバリアントを測定する。時には、異常バリアントと標準バリアントの両方を測定する。

### 【0031】

[057]一部の実施形態では、CLLを有する疑いがある患者において、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、

10

20

30

40

50

4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6、4 1 3、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 1 9、4 2 0、  
 4 2 1、4 2 4、4 2 5、4 2 8、4 2 9、4 3 0、4 3 1、4 3 2、4 3 3、4 3 6、  
 4 3 7、4 3 8、4 3 9、4 4 0、4 4 1、4 4 2、4 4 3、4 4 4、4 4 5、4 4 6、  
 4 4 7、4 4 8、4 4 9、4 5 0、4 5 1、4 5 2、4 5 4、4 5 5、4 5 6、4 5 8、  
 4 5 9、4 6 0、4 6 1、4 6 2、4 6 4、4 6 5、4 6 8、4 6 9、4 7 1、4 7 2、  
 4 7 3、4 7 4、4 7 5、4 7 6、4 7 7、4 7 8、4 8 0、4 8 1、4 8 3、4 8 4、  
 4 8 5、4 8 6、4 8 7、4 8 8、4 9 0、4 9 1、4 9 4、4 9 6、4 9 7、4 9 8、  
 5 0 0、5 0 1、5 0 2、5 0 3、5 0 4、5 0 5、5 0 6、5 0 7、5 0 8、5 0 9、  
 5 1 0、5 1 1、5 1 3、5 1 4、5 1 5、又は5 1 6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：2 5 9、2 6 9、  
 2 7 0、2 7 1、2 7 4、2 7 8、2 8 0、2 8 2、2 9 2、2 9 6、2 9 7、3 0 2、  
 3 0 6、3 3 0、3 3 1、3 3 3、3 4 3、3 4 7、3 5 5、3 6 0、3 6 1、3 7 1、  
 3 7 3、3 7 6、3 7 8、3 9 0、3 9 1、4 0 7、4 0 8、4 2 3、4 2 4、4 2 5、  
 4 3 3、4 3 4、4 3 9、4 4 3、4 4 7、4 4 8、4 5 1、4 5 2、4 5 3、4 5 8、  
 4 5 9、4 6 0、4 6 2、4 6 3、4 6 6、4 6 7、4 6 8、4 6 9、4 7 0、4 7 2、  
 4 7 9、4 8 2、又は4 8 9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 20  
 を測定することによって同定することができる：2 8 2、2 9 2、2 9 6、3 0 2、3 0  
 6、3 3 0、3 3 1、3 4 3、3 5 5、3 6 0、3 7 3、3 7 8、3 9 0、3 9 1、4 2  
 3、4 2 4、4 2 5、4 3 3、4 3 4、4 3 9、4 4 3、4 4 7、4 4 8、4 5 1、4 5  
 2、4 5 8、4 5 9、4 6 0、4 6 2、4 6 3、4 6 6、4 6 8、4 6 9、4 7 0、4 7  
 2、4 7 9、4 8 2、又は4 8 9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：2 8 2、2 9 6、3 0 2、3 0 6  
 、3 3 0、3 3 1、3 5 5、3 7 8、3 9 0、3 9 1、4 2 4、4 2 5、4 3 3、4 3 9  
 、4 4 3、4 4 7、4 4 8、4 5 1、4 5 2、4 5 8、4 5 9、4 6 0、4 6 2、4 6 8  
 、4 6 9、又は4 7 2行目。

## 【0 0 3 2】

【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  
 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 40  
 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アントのうちの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アントのうちの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アントのうちの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ア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アントのうちの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アントのうちの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アントのうちの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、異常バリアントのうちの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。種々の実施形態では、がんは、例えば、C L L、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ント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ント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ント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、スプライスバリエントを使用して、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ント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ントの、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、治療に応答する患者及び治療に応答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ントをマーカーとして使用することにより、S F 3 B 1 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 S F 3 B 1 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ントを測定する。

30

【0038】

[064]追加的な実施形態では、がん細胞などの細胞にS F 3 B 1 調節因子を投与することにより、スプライスバリエント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ントの発現の変化を使用して、S F 3 B 1 タンパク質に対するS F 3 B 1 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、C L L細胞に対するS F 3 B 1 調節因子の効果を、そのような細胞にS F 3 B 1 調節因子を適用し、次いで、表1のスプライスバリエントのうちの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ントは、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ントは、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、4  
 30、431、432、433、436、437、438、439、440、441、4  
 42、443、444、445、446、447、448、449、450、451、4  
 52、454、455、456、458、459、460、461、462、464、4  
 65、468、469、471、472、473、474、475、476、477、4  
 78、480、481、483、484、485、486、487、488、490、4  
 91、494、496、497、498、500、501、502、503、504、5  
 05、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種又は複数種のスライスバリ  
 アントは、259、269、270、271、274、278、280、282、292  
 10  
 、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種又は複数種のスライスバリアントは、表1の282、292、29  
 6、302、306、330、331、343、355、360、373、378、39  
 0、391、423、424、425、433、434、439、443、447、44  
 8、451、452、458、459、460、462、463、466、468、46  
 9、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種又は複数種のスライスバリアントは、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SFB1調節因子の効果を、そのような細胞にSFB1調節因子を適用し、次いで、表1のスライスバリアントのうちの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種又は複数種のスライスバリアントは、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種又は複数種のスライスバリアントは、表1の2、3、4、7、  
 30  
 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、6  
 6、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、1  
 03、104、106、107、108、109、110、111、112、113、1  
 14、116、117、119、120、121、122、123、124、125、1  
 26、127、131、132、133、134、135、136、138、139、1  
 40、141、142、143、144、146、147、150、152、154、1  
 55、156、157、159、163、164、165、167、168、169、1  
 70、171、172、173、174、175、176、177、178、179、1  
 80、181、182、183、185、186、187、188、189、190、1  
 91、192、193、194、195、196、197、198、199、200、2  
 01、202、203、204、205、206、207、208、209、210、2  
 11、212、213、214、215、216、217、218、219、220、2  
 21、222、223、224、225、226、227、228、230、231、2  
 32、233、235、236、237、238、239、240、241、242、2  
 43、244、247、249、250、251、252、253、254、255、2  
 56、又は257行目から選択される。追加的な実施形態では、1種又は複数種のスライスバリアントは、表1の7、8、9、10、26、48、66、105、121、13  
 40  
 50

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種又は複数種のスライスバリエントは、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種又は複数種のスライスバリエントは、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SFB1調節因子の効果を、そのような細胞にSFB1調節因子を適用し、次いで、表1のスライスバリエントのうちの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種又は複数種のスライスバリエントは、表1の517～790行目から選択される。  
10  
。さらなる実施形態では、1種又は複数種のスライスバリエントは、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種又は複数種のスライスバリエントは、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種又は複数種のスライスバリエントは、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種又は複数種のスライスバリエントは、表1の519、521、601、618、654、670、680、727、又は730行目から選択される。  
30  
40  
50

【0041】

[067]一部の実施形態では、がん細胞に対するSFB1調節因子の効果を、そのような細胞にSFB1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ントのうちの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】

[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バリアントは、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バリアントは、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。

【 0 0 4 3 】

[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バ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バ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バリアントを測定する。2種以上のスプライスバ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バリアントとレベルが低下したスプライスバ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バ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バリアント及び少なくとも1種の標準スプライスバ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バリアントと標準スプライスバ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バリアントは、測定された異常スプライスバリアント（複数可）とは異なる遺伝子位置にある。

【 0 0 4 4 】

[070] 細胞におけるスプライスバ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、スプライスバリアントについてのアッセイを実施する。

【 0 0 4 5 】

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分、例えば末梢血単核細胞（P B M C）などであり得る。細胞試料の供給源は、組織生検などの固形組織試料であり得る。組織生検試料は、乳房組織、皮膚、肺、又はリンパ節からの生検材料であり得る。試料は、骨髄穿刺液及び骨髄生検材料を含めた骨髄の試料であり得る。

【 0 0 4 6 】

[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、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓単球性白血病、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、及び多発性骨髓腫が挙げられる。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、脾臓がん、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。

【 0 0 4 7 】

[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、C L L 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

10

20

30

40

50

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 】

スプライスバリアントの検出

[075]本明細書に記載の方法のある特定の実施形態は、スプライスバリアント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アント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、核酸シークエンシング、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。10

【 0 0 5 0 】

[076]ナノストリング(登録商標)アッセイ(NanoString Technology)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アントなどの目的の特定のス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スプライスバリアント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アント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アントのレベルを反映する。スプライスバリアントを検出するために、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アントのエクソン-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。30

【 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アントを、スプライスバリアントを含有する配列を特異的に增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、スプライスバリアントの第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、スプライスバリアントは、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4050

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ントの量を、スプライスバリエントのレベルを検出し、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ント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ントを標的とし、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ント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(amplicier 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ントのエクソン-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(Smart Flare)(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ント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, AE.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ント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ント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ント配列が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ントのエクソン

- 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、プロープのス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 つ又は複数のスクレオチ離れて終結する配列を含めた、スライスバリアントのエクソン - 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]核酸シークエンシングを使用してスライスバリアント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シークエンシング(RNA-Seq)が挙げられる。一部の実施形態では、次世代シークエンシング(NGS)技術などのハイスループットなシークエンシングを使用してスライスバリアント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クエ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、シークエンシング方法は、バイロシークエンシングを含み得る。例えば、試料をシークエ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ス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。ス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、シークエンシング方法は、半導体シークエンシングを含み得る。例えば、ス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クエ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スクレオチドを含み得る。ス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クエンシングを含み得る。例えば、シークエ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ス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、シークエ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、より短いシークエ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ライスバリアントをジャンクションの両側のス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ライスバリアント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ライスバリアントは、1 つのエクソンに結合するプラ

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, RM. 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 leukemic cell lines by minisequencing on microarrays」、Clin. Chem. 52: 202-211 (2006) を参照されたい。  
10 大規模なバリアントの検出は、例えばJohnson, JM. 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。  
20

#### 【0056】

[082]種々の実施形態は、本発明のスプライスバリアント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アントのうちの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、核酸シークエンシング、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アントを、異常スプライスバリアントには存在するが標準スプライスバリアント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アントを、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アント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アント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アント又は標準スプライスバリアント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。  
40

#### 【0058】

##### S F 3 B 1 調節因子

[084]種々のS F 3 B 1 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、S F 3 B 1 調節化合物は、プラジ

10

20

30

40

50

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 10 s. 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スプライソー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】

20

[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、SF3B1調節因子は、E7107である。

30

## 【0060】

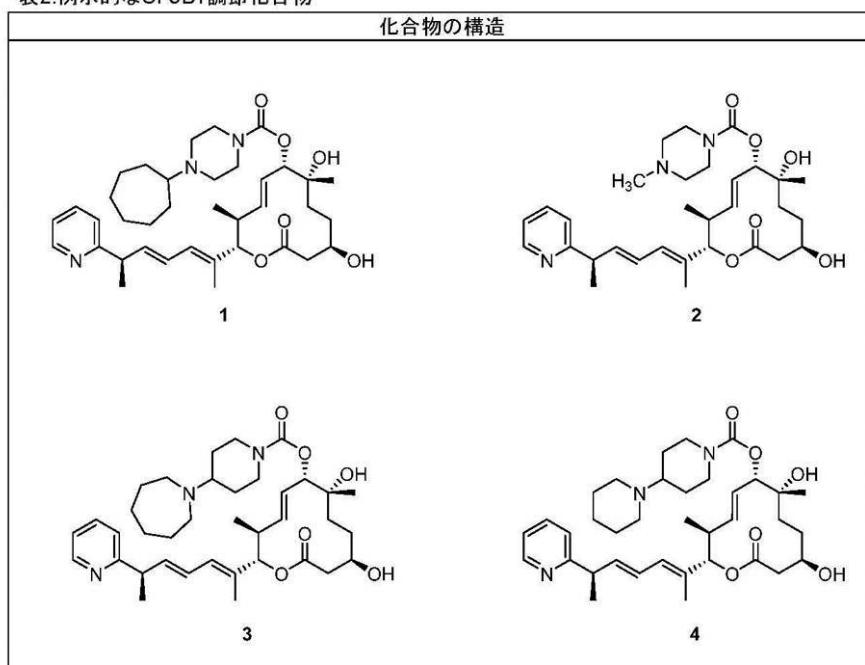
[086]一部の実施形態では、SF3B1調節因子は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2015年5月13日出願の米国特許出願第14/710,687号に記載されている化合物である。一部の実施形態では、SF3B1調節化合物は、表2に記載されている式1~4のうちの1つを有する化合物である。

40

## 【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ント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ントが表1に示されており、又、上のスプライスバリエントの節に記載されている。

## 【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、正常でないスライシングが系列特異的に誘導され

40

50

る

[090]多数の腫瘍型にわたるS F 3 B 1変異（「S F 3 B 1<sup>M U T</sup>」）に関連するスプライシングの変化を調査するために、R N A - S e q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R N A - S e qプロファイルを解析した：

The Cancer Genome Atlas ( T C G A ; 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S F 3 B 1<sup>M U T</sup>試料、並びに、T C G A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S F 3 B 1 ( S F 3 B 1<sup>W T</sup> )試料、

L y m p h o m a / M y e l o m a S e r v i c e i n t h e D i v i s i o n o f H e m a t o l o g y / O n c o l o g y a t t h e N e w Y o r k W e i l l C o r n e l l M e d i c a l C e n t e r から入手した7例のS F 3 B 1<sup>M U T</sup> C L L患者試料及び7例のS F 3 B 1<sup>W T</sup> C L L患者試料。 10

#### 【0065】

##### R N A - S e q 定量化方法

[091]アノテートされていないスプライスバリアント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( B A M ファイル)から直接数量化した。内部で生成されたR N A - S e qデータに関して、読み取りをヒト参照ゲノムh g 1 9 ( G R C h 3 7 )に対してM a p S p l i c eによってアラインメントし、T C G A 「 R N A S e q V 2 」パイプライン( h t t p s : / / c g h u b . u c s c . e d u / d o c s / t c g a / U N C \_ m R N A s e q \_ s u m m a r y . p d f 参照)をエミュレートするT C G A G A F 2 . 1アイソフォーム及び遺伝子定義に対するR S E Mによって数量化した。M a p S p l i c e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。T C G A R N A - S e qデータに関しては、M a p S p l i c e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、T C G A 「 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ск립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R N A - S e q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R N A - S e qアラインメント( B A M ファイル)をC G H u b ( h t t p s : / / c g h u b . u c s c . e d u / )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。R S E Mにより推定された遺伝子発現読み取り計数をT C G A R N A - S e q V 2 レベル3データマトリックスから直接集約した。 20

#### 【0066】

[092]M a p S p l i c e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アント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B A M 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3 b pのオーバーハングを有する読み取りを計数した。 30

#### 【0067】

[093]B A M 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、s a m t o o l sの「p y s a m」伸長( L i , H ら、「T h e S e q u e n c e A l i g n m e n t / M a p f o r m a t a n d S A M t o o l s . 」、B i o i n f o r m a t i c s , 2 0 0 9 年 8 月 1 5 日 ; 2 5 ( 1 6 ) : 2 0 7 8 - 9 )を使用する、カスタムP y t h o n モジュール「s p l i c e d b a m」( h t t p s : / / g i t h u b . c o m / h 3 b i o m e d / s p l i c e d b a mで入手可能)を使用した。 40

#### 【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、シークエ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、S F 3 B 1<sup>W T</sup> 50

コホート又は S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 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う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アント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アントの、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アント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アントは、5' スプライス部位を別のスプライスバリアント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について、各スプライスバリアントの未加工の計数を、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アント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アントの百分率の全ての合計は 100 と等しくなる。各スプライスバリアントの未加工の計数を、スプライス部位を共有する全てのスプライスバリアント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アント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、スプライスバリアント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、S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 試料において上方制御されたスプライスバリアントのそれについて、その対応する標準スプライスバリアントは、S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 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アントであるとされる上方制御されたスプライスバリアントについての q 値の閾値を満たすはずである。

#### 【0071】

##### ネオモルフィック S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 患者試料における異常スプライスバリアントの同定

[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 S F 3 B 1<sup>K 7 0 0 E</sup> 及び 20 例の S F 3 B 1<sup>WT</sup>; 転移性黒色腫: 4 例の S F 3 B 1<sup>M U T</sup>; 及び 20 例の S F 3 B 1<sup>WT</sup>) 並びに内部で生成された 7 例の S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 及び 7 例の S F 3 B 1<sup>WT</sup> CL L 患者試料からの既知の S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 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 S F 3 B 1<sup>M U T</sup> において S F 3 B 1<sup>WT</sup> 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 S F 3 B 1<sup>M U T</sup> 試料において乳がん、黒色腫及び CL L 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スプライシング事象)のセットが観察された。腫瘍特異的スプライシング事象を伴う遺伝子の一部のスプライスバリアントが、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ス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バリアントにおける異常ス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<sup>MUT</sup>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変異体に関連するス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変異体に関連するスプライシング事象が分離された。例えば、乳がん(SF3B1<sup>K666E</sup>、SF3B1<sup>N626D</sup>)、肺腺癌(SF3B1<sup>K741N</sup>、SF3B1<sup>G740V</sup>)、及び膀胱がん(SF3B1<sup>R625C</sup>)患者試料におけるスプライシング事象はSF3B1<sup>K700E</sup>ネオモルフィック試料におけるス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スプライシングプロファイルは同じ腫瘍型のSF3B1<sup>WT</sup>試料のス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<sup>K666E</sup>、SF3B1<sup>N626D</sup>)、肺腺癌(SF3B1<sup>K741N</sup>、SF3B1<sup>G740V</sup>)、及び膀胱がん(SF3B1<sup>R625C</sup>)患者試料では、ネオモルフィックSF3B1変異体に関連するスプライシングパターンが観察された。スプライシングプロファイルがネオモルフィックSF3B1変異体のス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】

【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	10
G742D	D781G	
R625H	I704F	
E622D	I704N	
H662Q	V701F	
K666T	R625P	
K666E	R625G	
K666R	N626D	
G740E	H662Y	20
Y623C	N626S	
T663I	G740R	
K741N	N626I	
N626Y	N626H	
T663P	V701I	
H662R	R625S	
G740V	K741T	
D781E	K741Q	30
R625L	I704V	
	I704S	
	E622V	
	Y623S	
	Y623H	
	V701A	
	K666S	
	H662L	40
	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ントの検証

[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

異（膵臓腺癌 P a n c 0 5 . 0 4 : S F 3 B 1 Q 6 9 9 H / K 7 0 0 E 二重変異体；転移性黒色腫 C o l o 8 2 9 : S F 3 B 1 P 7 1 8 L ；及び肺がん N C I - H 3 5 8 : S F 3 B 1 A 7 4 5 V 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 P a n c 1 0 . 0 5 、 H P A F - I I 、 M I A P a C a - 2 、 P a n c 0 4 . 0 3 、 P K - 5 9 、 肺がん N C I - H 3 5 8 、 N C I - H 1 7 9 2 、 N C I H 1 6 5 0 、 N C I H 1 9 7 5 、 N C I H 1 8 3 8 ）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 [ E B V ] により形質転換した B リンパ芽球 c o l o 8 2 9 B L ）のいずれかに由来するいくつかの S F 3 B 1 <sup>W T</sup> 細胞株からの R N A - S e q プロファイルを収集することによって解析した。 S F 3 B 1 K 7 0 0 E ( N a l m - 6 S F 3 B 1 K 7 0 0 E ) 又は同義の変異 ( N a l m - 6 S F 3 B 1 K 7 0 0 K ) を発現するように A A V 媒介性相 10 同性によって操作した同質遺伝子型プレ B 細胞株 ( N a l m - 6 ) からも R N A - S e q プロファイルを収集した。 H o r i z o n D i s c o v e r y において生成された同質遺伝子細胞株 N a l m - 6 S F 3 B 1 K 7 0 0 E 及び N a l m - 6 S F 3 B 1 K 7 0 0 K を、選択のためにジェネテシン ( 0 . 7 m g / m l 、 L i f e T e c h n o l o g i e s ) の存在下で培養した。 R N A - S e q 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ッ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、 P a n c 0 5 . 0 4 及び N a l m - 6 S F 3 B 1 K 7 0 0 E と野生型及び他の S F 3 B 1 変異体細胞の明白な分離がもたらされた。

## 【 0 0 7 5 】

[0101]異常スプライスバリエント及び標準スプライスバリエ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 ( n C o u n t e r ) ( 登録商標 ) ( ナノストリングテクノロジーズ ( N a n o S t r i n g T e c h n o l o g i e s ) ( 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 R N A 7 5 0 n g を使用した。 6 5 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） T e c h n o l o g i e s プロトコール番号 C - 0 0 0 3 - 0 2 ) 。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） T e c h n o l o g i e s プロトコール番号 M A N - C 0 0 2 9 - 0 5 ) 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 ( n C o u n t e r ( 登録商標 ) A n a l y s i s S y s t e m P r e p S t a t i o n ) によって処理し、その後、検出のために 1 1 5 0 F O V 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 ( n C o u n t e r ( 登録商標 ) A n a l y s i s S y s t e m D i g i t a l A n a l y z e r ) ( プロトコール番号 M A N - C 0 0 2 1 - 0 1 ) 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 ( n S o l v e r ) ( 商標 ) アナリシス ソフトウェア ( n S o l v e r ( 登録商標 ) A n a l y s i s S o f t w a r e ) ( ナノストリングテクノロジーズ ( 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 [ i n v i t r o で転写された R N A 転写物を 1 2 8 f M 、 3 2 f M 、 8 f M 、 2 f M 、 0 . 5 f M 、 及び 0 . 1 2 5 f M 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 ( N a n o S t r i n g ( 登録商標 ) R e p o r t e r C o d e S e t p r o b e s ) 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、 G A P D H 、 E E F 1 A 1 及び R P L P 0 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 ~ 1 0 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 40 30 40 50

ティクス及び統計解析のために取得した。

【0076】

[0102] RNA - Seq 解析において観察された通り、Panc 05.04 及び同質遺伝子型 Nalm - 6 SF3B1<sup>K700E</sup> 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<sup>Q699H</sup> の分析

[0103] Panc 05.04 細胞株は、ネオモルフィック変異 SF3B1<sup>K700E</sup> 及び 699 位における追加的な変異 (SF3B1<sup>Q699H</sup>) 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<sup>Q699H</sup> 変異体 SF3B1 タンパク質及び SF3B1<sup>K700E</sup> 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mx SF3B1 野生型 (Yokoi, Aら、「Biological validation that SF3b is a target of the antitumor macrolide pladine nolide.」、FEBS 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（QuickChange 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mx SF3B1 野生型及び変異体の全てを pcDNA - DEST 40 (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 ウエル / 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 - DEST 40 HA - mx SF3B1 構築物当たり 1 μg 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プ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 23 μg 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 口バ抗マウス 800CW 及び Li - Cor 口バ抗ウサギ 800CW を二次抗体として使用し、オデッセイイメージヤー (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 Vilo 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<sup>K700E</sup> 及び SF3B1<sup>Q699H / K700E</sup> の発現により、異常スプライシングが誘導されたが、SF3B1<sup>Q699H</sup> 単独で又は SF3B1<sup>A745V</sup> 又は SF3B1<sup>R1074H</sup> (スプライソーム阻害剤 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<sup>Q999H</sup> 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 Nalm - 6 SF3B1<sup>K700E</sup> 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 スプライシング

10

20

30

40

50

グが誘導される

[0106] S F 3 B 1 <sup>M U T</sup> 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 <sup>W T</sup> 、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体、又は S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0 R</sup> ( S F 3 B 1 <sup>W T</sup> 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プ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 <sup>K 7 0 0 R</sup> 及び S F 3 B 1 <sup>W T</sup> 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

#### 【 0 0 8 1 】

[0107] S F 3 B 1 <sup>K 7 0 0 E</sup> 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 <sup>M U T</sup> 細胞株及び S F 3 B 1 <sup>W T</sup> 細胞株 ; American Type Culture Collection [ ATCC ] 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 <sup>W T</sup> 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

#### 【 0 0 8 2 】

[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 <sup>P A N</sup> 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 <sup>W T</sup> 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

s h R N A # 9 6 S F 3 B 1 <sup>M U T</sup> 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。

#### 【 0 0 8 3 】

[0109] 細胞に、標的 p L K O - s h R N A プラスミド 2 . 4  $\mu$  g と、それに加えて p 8 . 9 1 ( パッケージング ) 2 . 4  $\mu$  g 、及び V S V G ( エンベロープ ) 0 . 6  $\mu$  g を、 T r a n s I T 試薬 ( M i r u s 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 ) を使用したスピンイ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  $\mu$  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

#### 【 0 0 8 4 】

[0110] ウエスタンプロットを使用して 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 µg を SDS - PAGE によって分離し、ニトロセルロースメンブレン (iblot、Life Technologies) に転写した。メンブレンをまずオデッセイプロッキングバッファー (Odyssey Blocking Buffer) (Li-Cor) を用いてプロッキングし、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ヤー (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 Super script VILO 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 ~ 50ng、Power SYBR green master mix (Life Technologies) 及びプライマー 300nM を含めた。以下のプライマーを使用した：

SF3B1<sup>WT</sup> : FW 5' - GACTTCCCTTCTTATTGCCCTTC (配列番号 1183) 及び RW 5' - AGCACTGATGGTCCGAACTTT (配列番号 1184)、

SF3B1<sup>MUT</sup> : FW 5' - GTGTGCAAAAGCAAGAAGTCC (配列番号 1185) 及び RW 5' - GCACCTGATGGTCCGAACTTCA (配列番号 1186)、

SF3B1<sup>PAN</sup> : FW 5' - GCTTGGCGGTGGGAAAGAGAAATTG (配列番号 1187) 及び RW 5' - AACCCAGTCATACCAACCCAAAGGTGTTG (配列番号 1188)、

- アクチン (内部標準) : FW 5' - GGCAACCCAGCACAAATGAAGATCAAG (配列番号 1189) 及び RW 5' - ACTCGTCATACCTCCTGCTTGCTGATC (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] ウエスタンプ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<sup>MUT</sup> 対立遺伝子のノックダウン後に、異常スプライスバリアントが下方制御され、標準スプライスバリアントが上方制御されたが、SF3B1<sup>WT</sup> 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<sup>MUT</sup> 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アントの制御、並びに SF3B1<sup>WT</sup> の枯渇が誘導された (図 11B)。Panc 05.04 細胞では、SF3B1<sup>PAN</sup> 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<sup>MUT</sup> 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<sup>WT</sup> 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<sup>PAN</sup> 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】

10

20

20

30

40

50

実施例4：ネオモルフィックSF3B1<sup>MUT</sup>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 or 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<sup>WT</sup>又はSF3B1<sup>K700E</sup>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。m<sub>x</sub>SF3B1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m<sub>x</sub>SF3B1<sup>K700E</sup>、m<sub>x</sub>SF3B1<sup>R1074H</sup>及びm<sub>x</sub>SF3B1<sup>K700E-R1074H</sup>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(10mMのHEPES、pH7.9、1.5mMのMgCl<sub>2</sub>、10mMのKCl、0.2mMのPMSF、及び0.5mMのDTT; Nalm-6細胞については、40mM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3PCVまで育て、氷上で10分インキュベートした。細胞を、ダウنس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(20mMのHEPES、pH7.9、1.5mMのMgCl<sub>2</sub>、20mMのKCl、0.2mMのEDTA、25%グリセロール、0.2mMのPMSF、0.5mMのDTT)に再懸濁させ、その後、1/2PNVの高塩濃度緩衝液(1.4M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(20mMのHEPES、pH7.9、100mMのKCl、0.2mMのEDTA、20%グリセロール、0.2mMのPMSF、0.5mM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鑄型として使用した。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80μg、20U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分間のプレインキュベーション後、活性化緩衝液 (0.5 mMのATP、20 mMのクレアチニン酸、1.6 mMのMgCl<sub>2</sub>)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ー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ールに記載されている通り処理した。RNAをdH<sub>2</sub>O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' CCGACGGGTTTCCGATCCAA (配列番号1192) 及びプローブ 5' CTGTTGGGCTCGCGGTTG (配列番号1193)) 1 μLを使用して調製した。

#### 【0092】

[0117] pSFSB1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、プロッキング緩衝液 (50%オデッセイプロッキングバッファー (Odyssey Blocking Buffer) (Li-Cor Biosciences) 及び50%TBS-T)を用いてプロッキングした。プロットを抗SFSB1抗体と一緒に終夜インキュベートし、TBS-T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SFSB1<sup>WT</sup>又はSFSB1<sup>K700E</sup>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、SFSB1<sup>WT</sup>タンパク質及びSFSB1<sup>K700E</sup>タンパク質の両方に結合する

[0119] SFSB1<sup>WT</sup>タンパク質及びSFSB1<sup>K700E</sup>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SFSB1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ヂ固定化を、抗SFSB1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分間のプレインキュベーション後、<sup>3</sup>H-プローブ分子 (Kotake, Yら、Splicing factor SF3b as a target of the antitumor

10

20

30

40

50

n a t u r a l p r o d u c t p l a d i e n o l i d e . N a t C h e m B i o l 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 (MicroBeta 2 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<sup>WT</sup> (IC<sub>50</sub>: 13 nM) 又はSF3B1<sup>K700E</sup> (IC<sub>50</sub>: 11 nM) のいずれに対する<sup>3</sup>H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Na1m-6同質遺伝子細胞株においても、SF3B1<sup>WT</sup>タンパク質及びSF3B1<sup>K700E</sup>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。Na1m-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ZDHHC16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Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>において観察された(図16B)。

10

20

【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Na1m-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、シークエ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 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。

30

40

【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。Na1m-6同質遺伝子型異種移植マウスを、10 × 10<sup>6</sup>個のNa1m-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)投薬した後の異なる時点での腫瘍を採取し、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

50

ット(アンビオン(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(インビトロジエン(Invitrogen)(商標))の指示に従って逆転写し、cDNA 0.04 μlをqPCRに使用した。mRNA前駆体EIF4A1及び成熟mRNA SLC24A19についてのqPCR並びに薬物動態評価をEskenes, F. A.ら、「Phase I pharmacokinetic及びpharmacodynamic study of the first-in-class spliceosome inhibitor E7107 in patients with advanced solid tumors.」、Clin Cancer Res 19、6296-6304、doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0485(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' CCTTCTTGTGATGTCGCCTT C(配列番号1195)及びプローブ 5' FAM CAGTCTTCGCCCTCT 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'-GCCTTGGTGTCCCTCATTTCT(配列番号1198)及びプローブ 5' - FAM - CTTGAGGTTCATTTCCCCCTCC C(配列番号1199)。E7107は、in vitroで観察された通り、Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>モデル及びNa1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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)、Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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 vitro及びin vivoにおいてSF3B1<sup>WT</sup>タンパク質及びSF3B1<sup>K700E</sup>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、Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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 × 10<sup>6</sup>個のNa1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>をCB17-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(橢円式：(長さ × 幅<sup>2</sup>) / 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、Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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、Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>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Na1m-6 SF3B1<sup>K700E</sup>異種移植動物が早けれ

ば処置の9日後にC R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S F 3 B 1<sup>K700E</sup>異種移植片でのS F 3 B 1調節因子の抗腫瘍活性が実証される。

#### 【0101】

[0126] *in vitro*においてC L L患者試料におけるスプライシングを阻害するE 7107の能力を、E 7107を10nMで用いて6時間にわたって処理した、E 7107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、E 7107で処理後にP B S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、シークエ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、E 7107により、S F 3 B 1<sup>WT</sup>患者試料及びネオモルフィックS F 3 B 1<sup>MUT</sup>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。E 7107により、ネオモルフィックS F 3 B 1変異を有する全てのC L L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\_S L.t x t、サイズ183キロバイトである。

【図1】

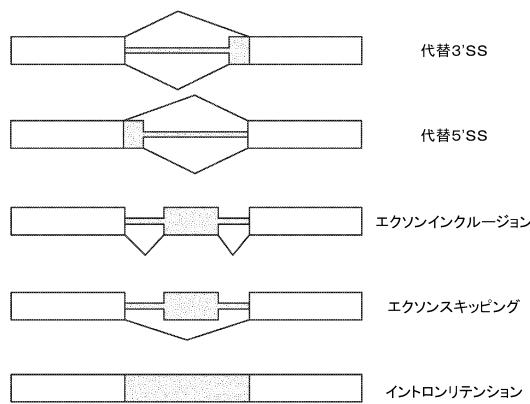


FIG. 1

【図2】

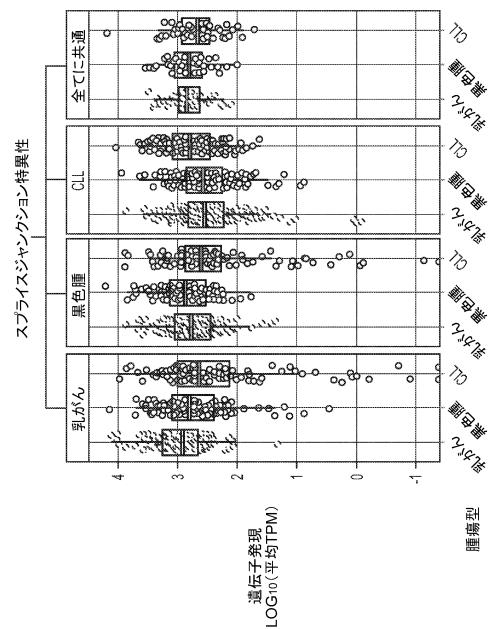


FIG. 2

【図3】

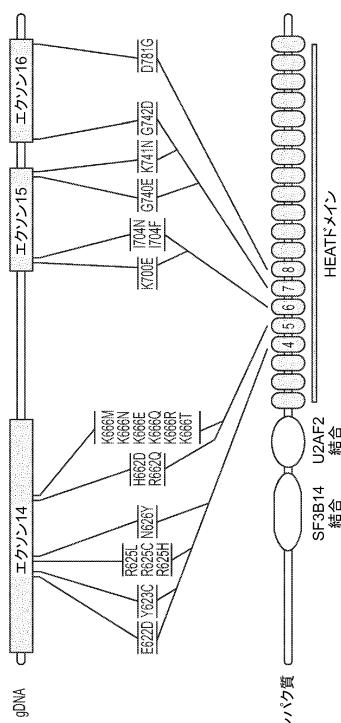


FIG. 3

【図4】

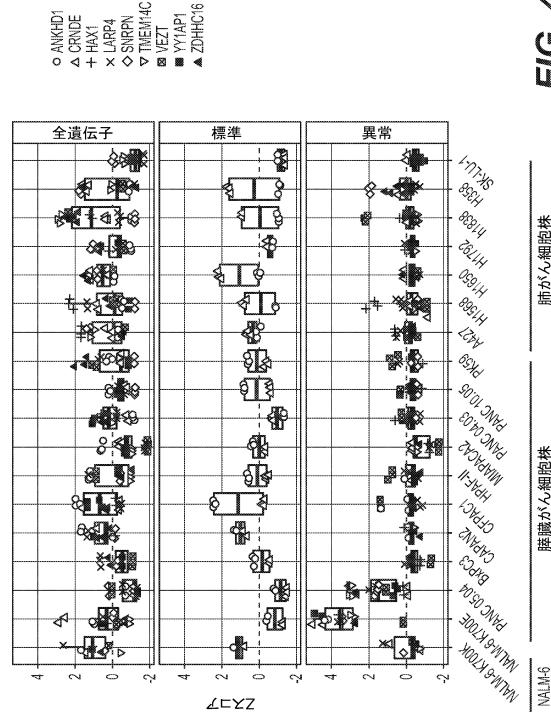
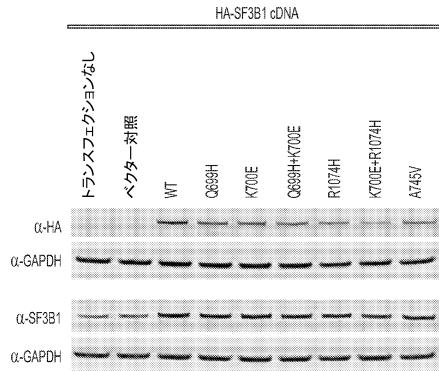


FIG. 4

【図5】



**FIG. 5**

【 図 7 】

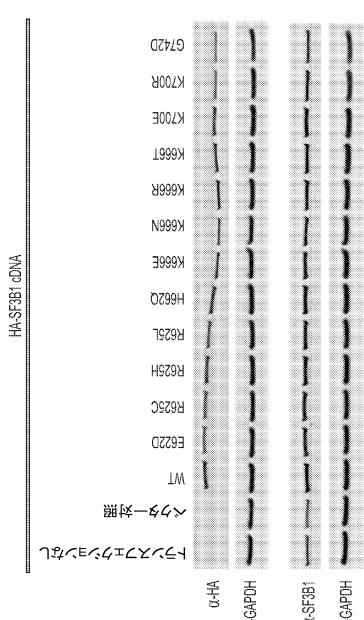


FIG. 7

【 四 6 】

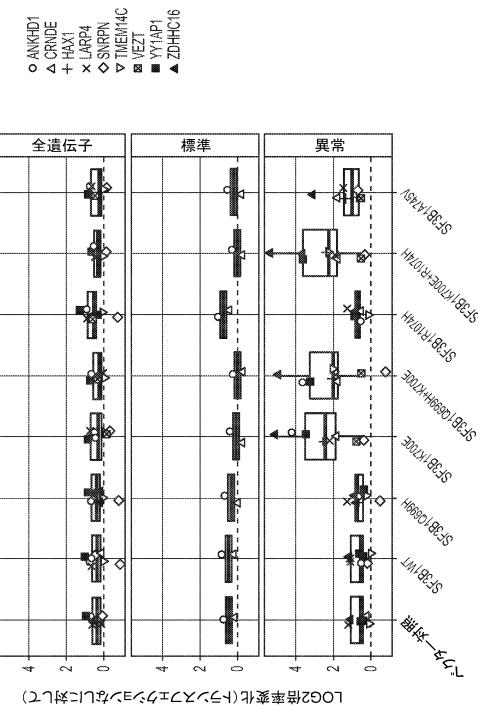


FIG. 6

【 図 8 】

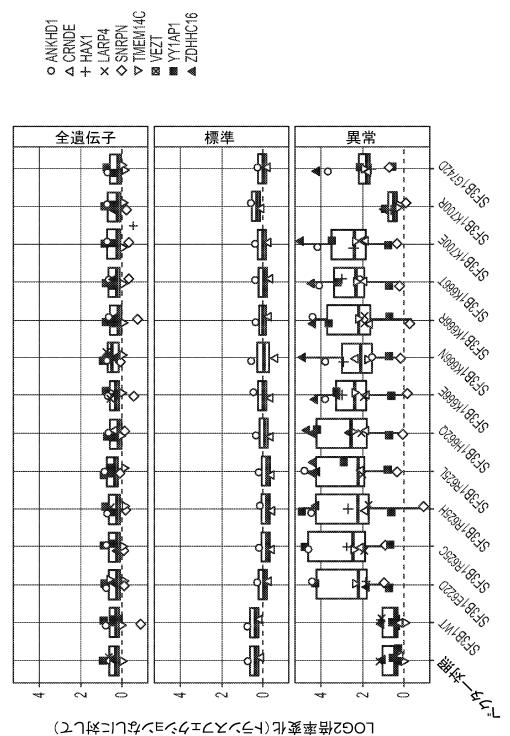


FIG. 8

【図 9 A】

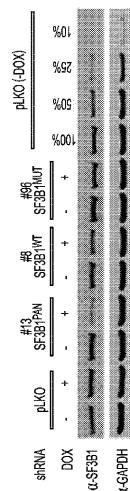


FIG. 9A

【図 9 B】

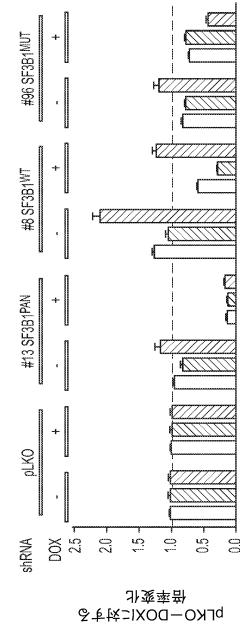


FIG. 9B

【図 10 A】

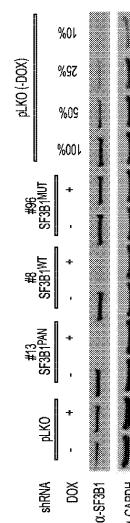


FIG. 10A

【図 10 B】

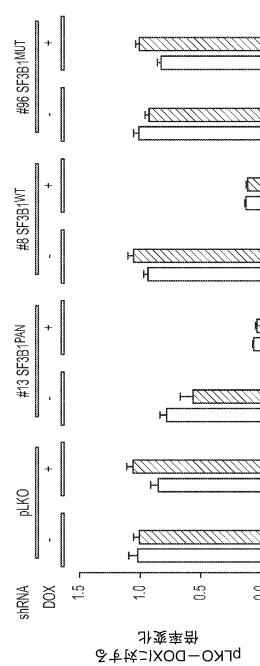


FIG. 10B

【図 1 1】

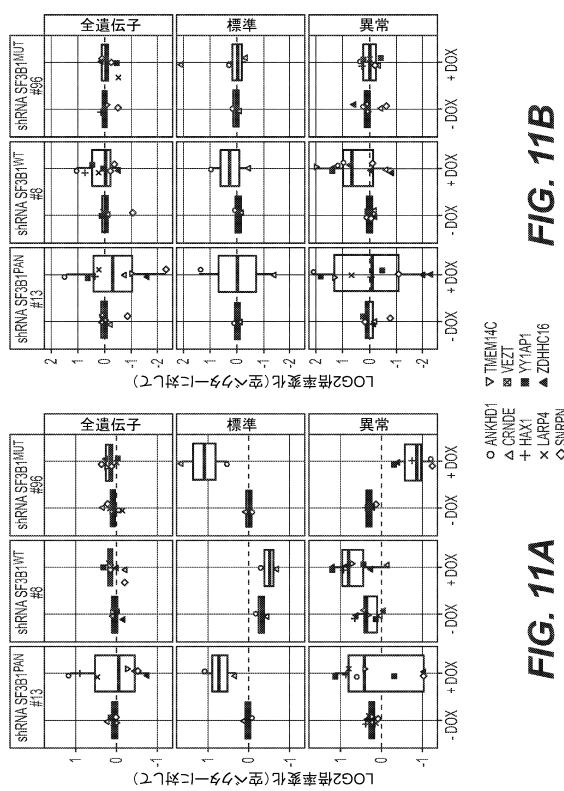


FIG. 11B

FIG. 11A

【図 1 2】

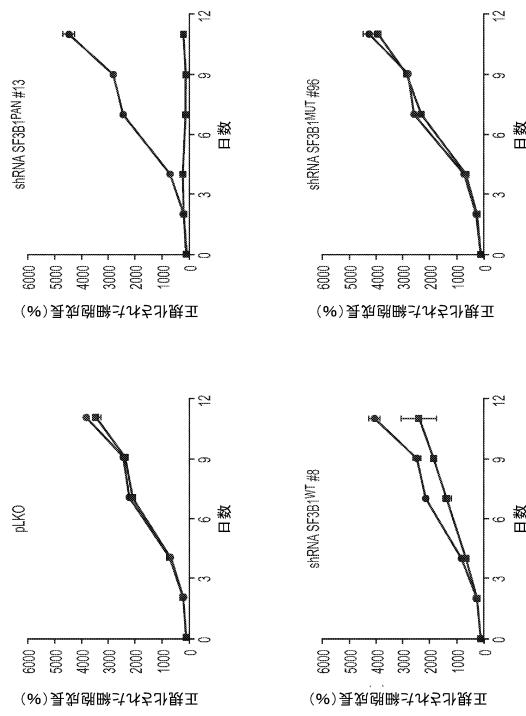


FIG. 12

【図 1 3】

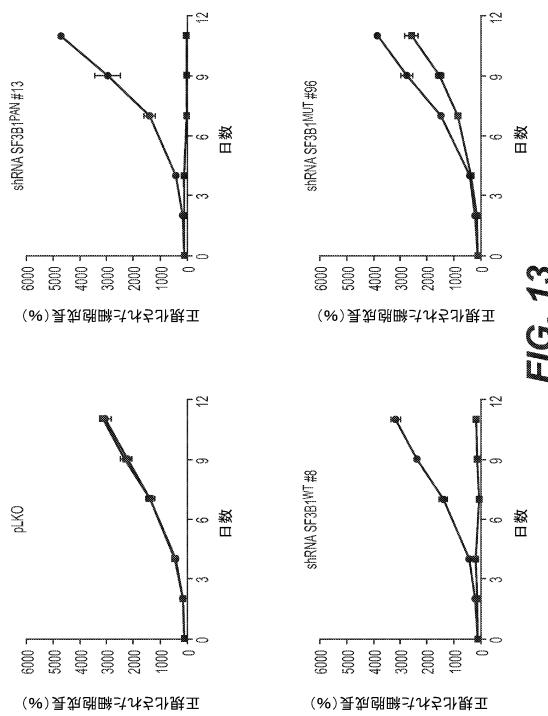


FIG. 13

【図 1 4 A】

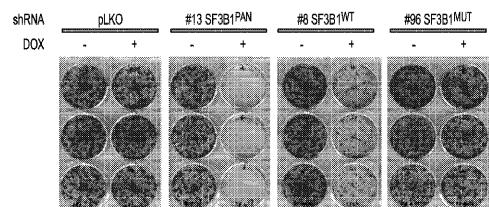


FIG. 14A

【図 1 4 B】

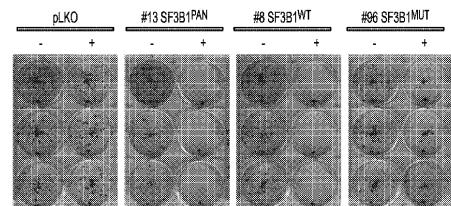


FIG. 14B

【図 15】

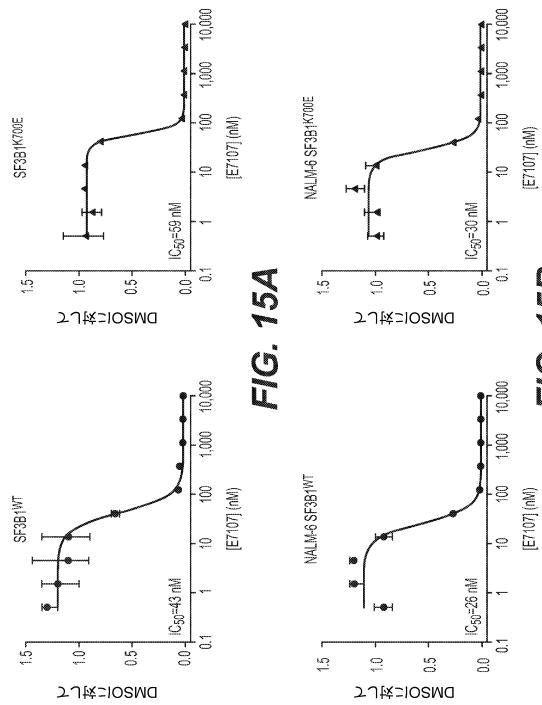


FIG. 15A

【図 16 A】

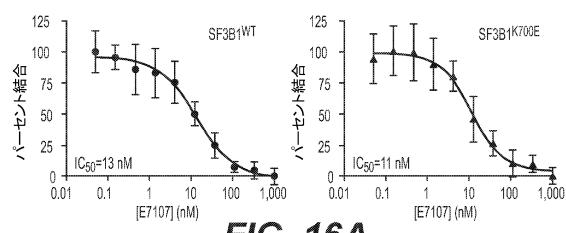


FIG. 16A

【図 16 B】

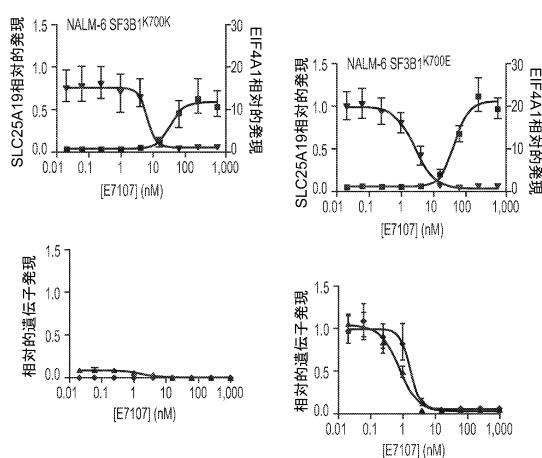


FIG. 16B

【図 17】

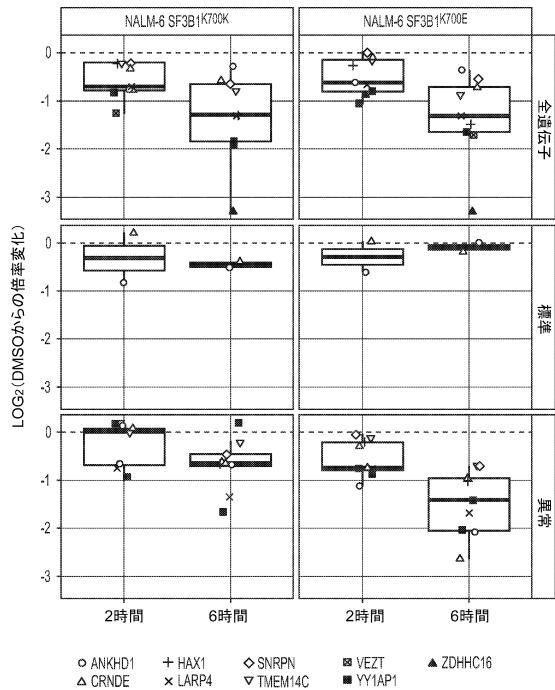


FIG. 17

【図18】

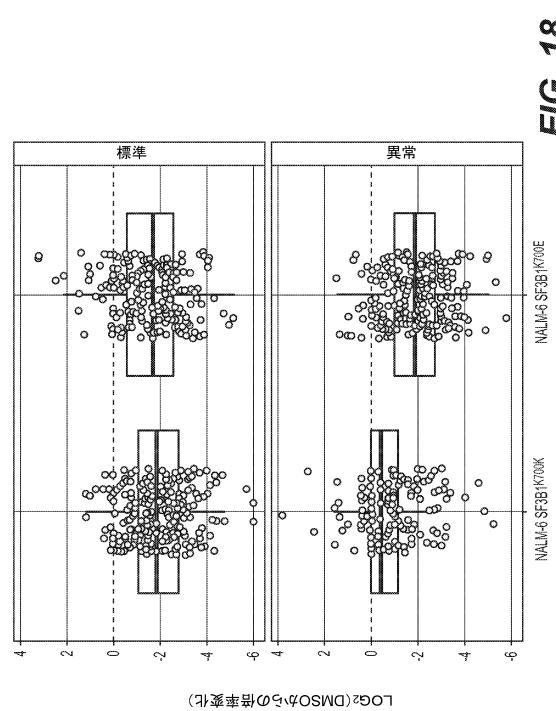


FIG. 18

【図19】

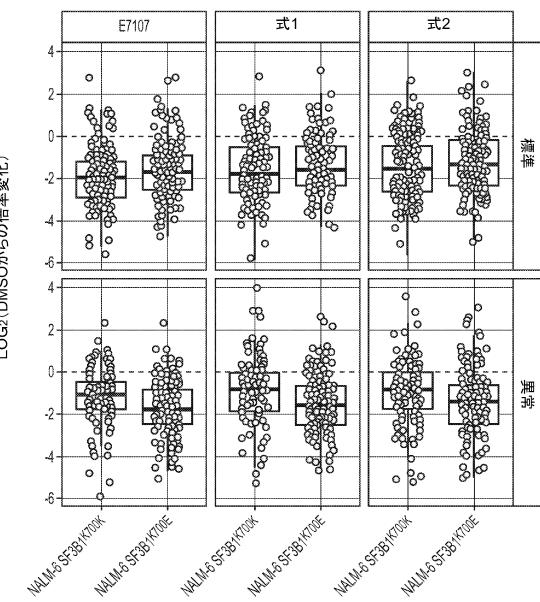


FIG. 19

【図20】

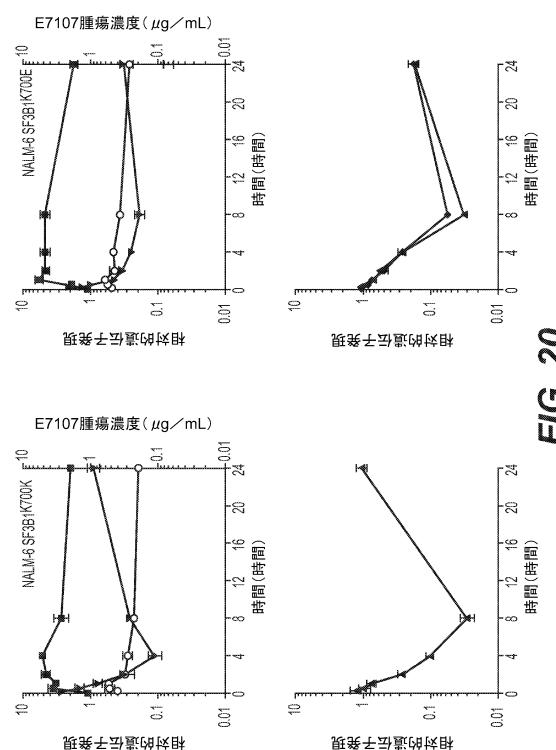


FIG. 20

【図21】

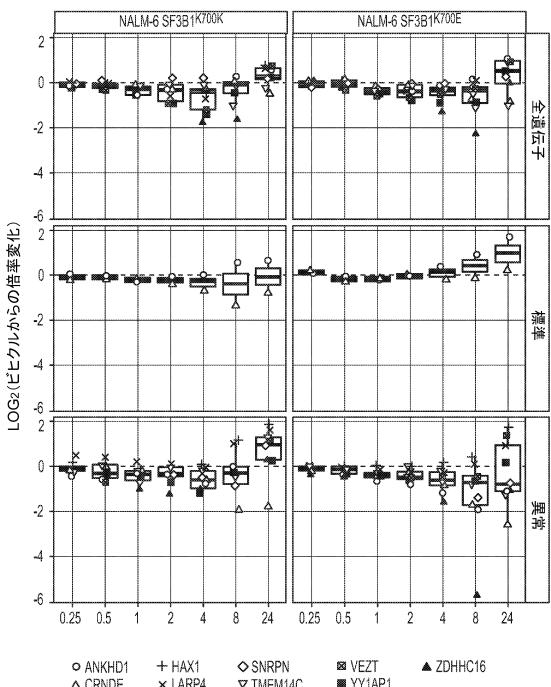


FIG. 21

【図22】

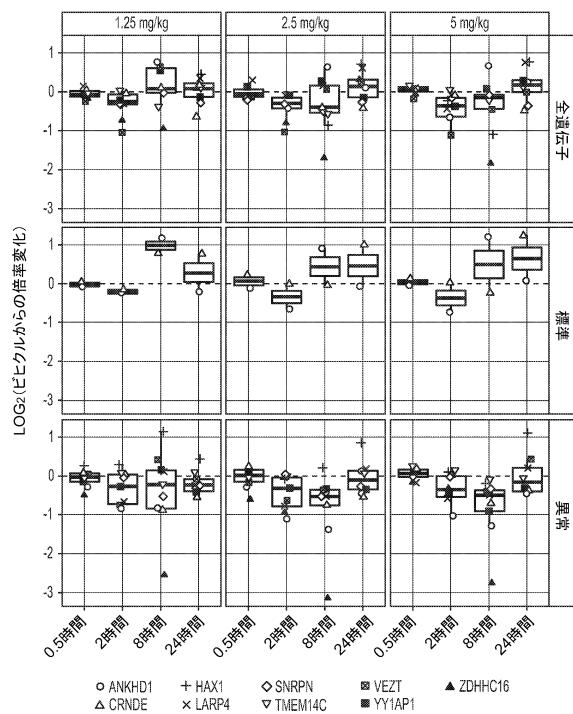


FIG. 22

【図23】

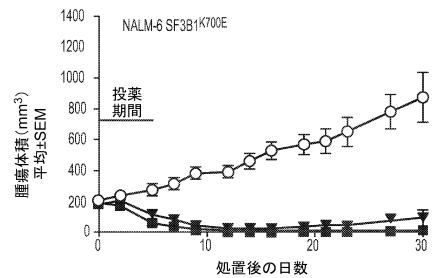


FIG. 23

【図24】

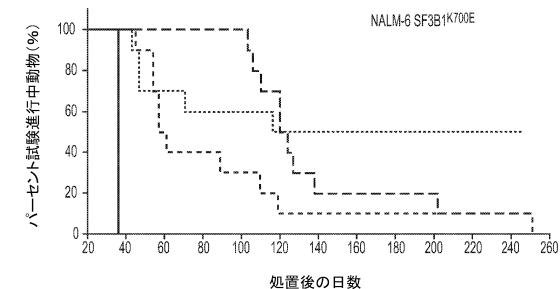


FIG. 24

【図25】

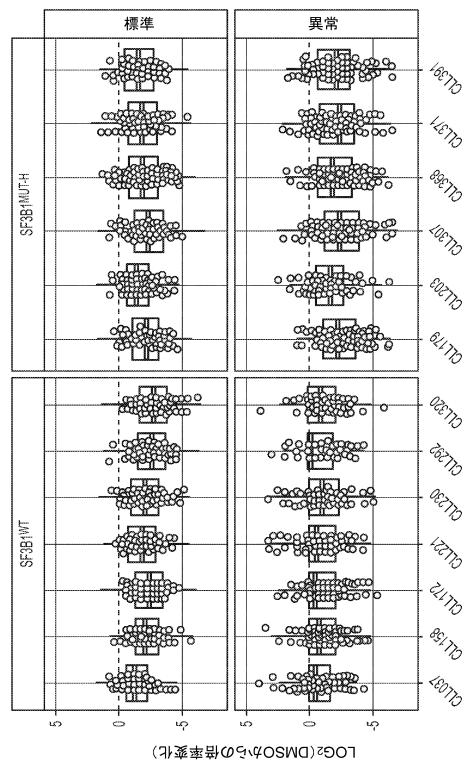


FIG. 25

【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 フェッケス， 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, NATURE, 2011年, Vol.478, p.64-69  
Simon J. Furney, SF3B1 Mutations AreAssociated with Alternative Splicing in Uveal Melanoma, 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)