

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5873434号
(P5873434)

(45) 発行日 平成28年3月1日 (2016.3.1)

(24) 登録日 平成28年1月22日 (2016.1.22)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 P
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A

請求項の数 38 (全 199 頁)

(21) 出願番号	特願2012-529756 (P2012-529756)	(73) 特許権者	504159534 セクエノム, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 21, サン ディエゴ, ジョン ホブ キンズ コート 3595
(86) (22) 出願日	平成22年3月18日 (2010.3.18)	(73) 特許権者	511066908 セクエノム センター フォー モレキュ ラー メディシン アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 21, サンティエゴ, ジョン ホブキ ンス コート 3595
(65) 公表番号	特表2013-505019 (P2013-505019A)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(43) 公表日	平成25年2月14日 (2013.2.14)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/027879		
(87) 国際公開番号	W02011/034631		
(87) 国際公開日	平成23年3月24日 (2011.3.24)		
審査請求日	平成25年2月22日 (2013.2.22)		
(31) 優先権主張番号	12/561, 241		
(32) 優先日	平成21年9月16日 (2009.9.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲的出生前診断に有用な母体試料由来の胎児核酸のメチル化に基づく富化のためのプロセスおよび組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

標的染色体についての胎児核酸の量を胎児の異数性の存在または非存在の指標とする方法であって、

a) 胎児核酸および母体核酸を含む、妊婦に由来する核酸を、非メチル化核酸を特異的に消化するメチル化感受性制限酵素と接触させ、それによって該胎児核酸を富化する工程と；

b) 複数の遺伝子座において該標的染色体についての胎児核酸の量を決定する工程であって、ここで1以上の該複数の遺伝子座が、配列番号90～163、176、179、180、184、188、189、190、191、193、195、198、199、200、201、202、203、206、207、208、209、211、212、213、214、221、223、225、226、231、232、233、235、239、241、257、258、259および261の遺伝子座から選択され、該複数の遺伝子座が、該標的染色体内に包含される、工程と；

c) 参照染色体についての胎児核酸の量を決定する工程と；

d) b) における該標的染色体についての複数の遺伝子座における胎児核酸の量を、c) における該参照染色体についての胎児核酸の量と比較することによって、該標的染色体についての胎児核酸の量と、該参照染色体についての胎児核酸の量の間の統計的有意差が、胎児の異数性の存在を決定する工程とを含む、方法。

【請求項 2】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 176、179、180、184、188、189、190、191、193、195、198、199、200、201、202、203、206、207、208、209、211、212、213、214、221、223、225、226、231、232、233、235、239、241、257、258、259、および 261 の遺伝子座から選択される 1 以上の遺伝子座を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 193、200、208、209、211、213、214、231、232、235、および 241 の遺伝子座から選択される 1 以上の遺伝子座を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 209 の遺伝子座を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 211 の遺伝子座を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 213 の遺伝子座を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記複数の遺伝子座が、配列番号 214 の遺伝子座を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記標的染色体および前記参照染色体のそれぞれの 3～15 個の遺伝子座における胎児核酸の量を決定する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記標的染色体および前記参照染色体のそれぞれの 16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、100、200、300 または 500、ならびに任意の中間数の遺伝子座における胎児核酸の量を決定する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

(a) で消化されなかった前記遺伝子座またはその部分を増幅反応で増幅し、それにより増幅産物を生成する工程を含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記標的染色体および前記参照染色体についての胎児核酸の量を決定する工程が、競合剤ベースの増幅方法の使用を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

i) 全核酸の量を決定する工程と；
i i) 前記メチル化感受性制限酵素の消化効率を決定する工程と；
i i i) 前記核酸における Y 染色体核酸の存在または非存在を決定する工程とをさらに含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記核酸中に存在する Y 染色体核酸の量が、男の胎児について決定される、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 14】

胎児核酸の量が、Y 染色体核酸の量に対して比較される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

2 以上のアッセイを用いて核酸の総量を決定し、1 以上のアッセイを用いて男の胎児の Y 染色体核酸の量を決定し、そして 1 以上のアッセイを用いて前記メチル化感受性制限酵素の消化効率を決定する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

(b) における胎児核酸の量を決定する工程が、質量分析法の使用を含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 17】

(b)における胎児核酸の量を決定する工程が、配列決定方法の使用を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記配列決定方法が、合成による配列決定を含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

試料における胎児核酸の量を決定するための方法であって、

a) 胎児核酸および母体核酸を含む、妊婦由来の核酸を、非メチル化核酸を特異的に消化するメチル化感受性制限酵素と接触させ、それによって該胎児核酸を富化する工程であって、該胎児核酸と該母体核酸との組み合わせが、該試料中の総核酸を構成する、工程と；
b) 複数の遺伝子座において該胎児核酸の量を決定することによって、該試料中の胎児核酸の量を決定する工程であって、ここで1以上の該複数の遺伝子座が、配列番号90～163、176、179、180、184、188、189、190、191、193、195、198、199、200、201、202、203、206、207、208、209、211、212、213、214、221、223、225、226、231、232、233、235、239、241、257、258、259および261の遺伝子座から選択される、工程と；

を含む、方法。

【請求項 20】

前記試料中に存在する全核酸の量を決定する工程を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記試料中の胎児核酸の量を決定する工程が、(b)における胎児核酸の量を、核酸の総量に対して比較する工程を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

胎児核酸の量を決定する工程が、増幅反応において1つ以上の競合剤を既知濃度で導入する工程を含む、請求項19～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記試料中の胎児核酸の絶対量を決定する工程を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の遺伝子座が、配列番号154の遺伝子座を含む、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記複数の遺伝子座が、配列番号158の遺伝子座を含む、請求項19～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記複数の遺伝子座が、配列番号163の遺伝子座を含む、請求項19～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記複数の遺伝子座が、配列番号1～59の遺伝子座から選択される遺伝子座をさらに含む、請求項19～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記複数の遺伝子座が、配列番号42および配列番号52の遺伝子座から選択される遺伝子座をさらに含む、請求項19～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

3以上の遺伝子座における胎児核酸の量が決定される、請求項19～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

10以上の遺伝子座における胎児核酸の量が決定される、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

i) 前記メチル化感受性制限酵素の消化効率を決定する工程と；

10

20

30

40

50

i i) 前記核酸における Y 染色体核酸の存在または非存在を決定する工程とをさらに含む、請求項 19～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記核酸中に存在する Y 染色体核酸の量が男の胎児について決定される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

胎児核酸の量が、Y 染色体核酸の量に対して比較される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

2 以上のアッセイを用いて核酸の総量が決定され、1 以上のアッセイを用いて男の胎児についての Y 染色体核酸の量が決定され、そして 1 以上のアッセイを用いて前記メチル化感受性制限酵素の消化効率が決定される、請求項 32 に記載の方法。

10

【請求項 35】

(b) における胎児核酸の量を決定する工程が、質量分析法の使用を含む、請求項 19～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

(b) における胎児核酸の量を決定する工程が、配列決定方法の使用を含む、請求項 19～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記配列決定方法が、合成による配列決定を含む、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

20

前記胎児核酸の量が、多重反応において前記試料中で決定される、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願

本願は、2009 年 9 月 16 日に出願された米国特許出願 12/561,241 の継続出願であり、この出願は、本願と同じ発明の名称を有し、そして代理人整理番号は、SEQ-6022-UT である。この出願はまた、2008 年 9 月 16 日に出願された米国仮特許出願 61/192,264 (代理人整理番号は SEQ-6022-PV である) の利益を主張する。上述の特許出願の全体の内容は、あらゆる文章、図面および表を含めて、本明細書中に参考として援用される。

30

【0002】

分野

本技術は、一部において、出生前診断および富化方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

非侵襲的な出生前検査は、関心が急速に増している分野になっている。妊娠中の合併症および胎児の遺伝的欠陥を含めた妊娠に関連する状態を早期検出することは、それにより、母親および胎児の両方の安全性のために必要である早期の医療介入が可能になるので、決定的に重要である。出生前診断は、絨毛採取 (CVS) または羊水穿刺などの手順によって胎児から単離された細胞を使用して行われている。しかし、これらの従来方法は侵襲性であり、母親および胎児の両方に対してかなりの危険性を生じさせる。The National Health Service は現在、侵襲性の羊水穿刺検査および絨毛採取 (CVS) 検査後の 1～2 パーセントの流産率に言及している。

40

【0004】

母体の血漿および血清中の循環している無細胞の胎児核酸を検出することができるが発見された後、これらの侵襲性の手法の代替が、出生前スクリーニングのため、例えば、胎児の異常を検出するために開発されてきた (非特許文献 1 ; および特許文献 1)。循

50

環している無細胞胎児核酸（c f f N A）は、それを非侵襲的な出生前検査に適用可能にする、いくつかの有利な点を有する。例えば、無細胞核酸は、胎児の細胞よりも高いレベルで、かつ遺伝子解析するために十分な濃度で存在する。同様に、c f f N Aは、送達後数時間のうちに母体の血流から取り除かれ、以前の妊娠からのコンタミネーションが防がれている。

【0005】

母体の血漿または血清中の胎児のDNAを検出することによって実施される出生前検査の例としては、胎児のアカゲザルD（RhD）遺伝子型決定（非特許文献2）、胎児の性別決定（非特許文献3）、およびいくつかの胎児障害の診断（非特許文献4；非特許文献5；および非特許文献6）が挙げられる。さらに、子癇前症（非特許文献7および非特許文献8）、胎児の21トリソミー（非特許文献9および非特許文献10）および妊娠悪阻（非特許文献11）における母体の血漿／血清中の胎児のDNAの定量的な異常が報告されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6, 258, 540号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】L o ら、L a n c e t 350巻：485～487頁、1997年

20

【非特許文献2】L o ら、N. E n g l. J. M e d. 339巻：1734～1738頁、1998年

【非特許文献3】C o s t a ら、N. E n g l. J. M e d. 346巻：1502頁、2002年

【非特許文献4】A m i c u c c i ら、C l i n. C h e m. 46巻：301～302頁、2000年

【非特許文献5】S a i t o ら、L a n c e t、356巻：1170頁、2000年

【非特許文献6】C h i u ら、L a n c e t 360巻：998～1000頁、2002年

【非特許文献7】L o ら、C l i n. C h e m. 45巻：184～188頁、1999年

30

【非特許文献8】Z h o n g ら、A m. J. O b s t e t. G y n e c o l. 184巻：414～419頁、2001年

【非特許文献9】L o ら、C l i n. C h e m. 45巻：1747～1751頁、1999年

【非特許文献10】Z h o n g ら、P r e n a t. D i a g n. 20巻：795～798頁、2000年

【非特許文献11】S e k i z a w a ら、C l i n. C h e m. 47巻：2164～2165頁、2001年

【発明の概要】

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

要旨

本発明は、とりわけ、これらに限定されないが、胎児核酸の存在または非存在、胎児核酸の絶対量または相対量、胎児の性別、および異数性などの胎児の染色体異常を含めた胎児の遺伝形質を非侵襲的に検出するために有用なヒトの後成的なバイオマーカーを提供する。本発明のヒトの後成的なバイオマーカーは、胎児と母親との間で示差的なCpGメチル化パターンを示すゲノムDNAを意味する。本発明の組成物およびプロセスにより、前記試料中の核酸のメチル化状態に基づいて母体試料中の胎児核酸を検出し、定量化することが可能になる。より詳細には、母体試料に由来する胎児核酸の量を、存在する核酸の総

50

量と比較して決定し、それによって試料中の胎児核酸の百分率をもたらすことができる。さらに、胎児核酸の量を、配列特異的に（または遺伝子座に特異的に）、かつ正確な染色体量（chromosomal dosage）分析（例えば、胎児の異数性の存在または非存在を検出するために）を可能にするために十分な感度で決定することができる。

【0009】

本発明の第1の態様では、胎児核酸と母体核酸との間の示差的なメチル化に基づいて、母体の生体試料に由来する胎児核酸を富化するための方法であって、（a）試料に由来する標的核酸、および試料に由来する対照核酸を、メチル化特異的結合性タンパク質に結合させる工程と；（b）メチル化状態に基づいて結合した核酸を溶出させる工程であって、示差的にメチル化された核酸が少なくとも一部、別々の画分に溶出される工程とを含む方法が提供される。ある実施形態では、核酸配列は、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上を含む。配列番号1～261は表4A～4Cに提供されている。本発明は、配列番号1～261の配列、およびそれらの変形を含む。ある実施形態では、工程（a）に対照核酸は含まれない。

【0010】

関連する実施形態では、母体試料に由来する胎児核酸を富化するための方法であって、（a）女性から生体試料を得る工程と；（b）試料中のCpGを含有するゲノム配列のメチル化状態に基づいて胎児核酸と母体核酸を分離する工程であって、胎児に由来するゲノム配列と女性に由来するゲノム配列が示差的にメチル化されていて、それによって試料中の女性に由来するゲノム配列と胎児に由来するゲノム配列を区別する工程とを含む方法が提供される。ある実施形態では、ゲノム配列は、長さが少なくとも15ヌクレオチドであり、少なくとも1つのシトシンを含み、さらに、その領域は、（1）表1A～1Cから選択されるゲノム遺伝子座；および（2）その遺伝子座からわずか10kb上流のDNA配列および／または下流のDNA配列からなる。この態様および本発明の全ての態様に関して、女性から生体試料を得る工程は、本発明の範囲を限定するものではない。前記得る工程は、女性から試料を実際に抜き取ること（例えば、採血）、または他の所から試料を受け取ること（例えば、診療所または病院から）、および方法の残りの工程を実施することを指してよい。

【0011】

関連する実施形態では、母体試料に由来する胎児核酸を富化するための方法であって、（a）女性から生体試料を得る工程と；（b）試料中のCpGを含有するゲノム配列のメチル化状態に基づいて母体核酸を消化または除去する工程であって、胎児に由来するゲノム配列および女性に由来するゲノム配列が示差的にメチル化されていて、それによって試料中の胎児に由来するゲノム配列を富化する工程とを含む方法が提供される。母体核酸は、母体核酸を、そのメチル化状態に基づいて選択的に消化または切断する1種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して消化することができる。ある実施形態では、ゲノム配列は、長さが少なくとも15ヌクレオチドであり、少なくとも1つのシトシンを含み、さらに、その領域は、（1）表1A～1Cから選択されるゲノム遺伝子座；および（2）その遺伝子座からわずか10kb上流のDNA配列および／または下流のDNA配列からなる。

【0012】

本発明の第2の態様では、胎児核酸のヌクレオチド配列を有する核酸を調製するための方法であって、（a）妊婦に由来する試料を提供する工程と；（b）妊婦の試料に由来する胎児核酸を母体核酸から、胎児核酸とその母体核酸の等価物との間のメチル化状態の違いによって分離する工程であって、胎児核酸のヌクレオチド配列が、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有する遺伝子または遺伝子座に由来するポリヌクレオチド配列内の配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上に由来する1つ以上のCpG部位を含む工程と；（c）パート（b）において分離された胎児核酸を鋳型として利用する増幅プロセスによって胎児核酸のヌクレオチド配列を含む核酸を調製する工程とを含む方法が提供される。ある実施形態では、胎児核酸のヌクレオチド配列を有する核酸を調製するための方法であって、（a）妊婦に由来する試料を提供する工程と；（b）

胎児核酸とその母体核酸の等価物との間のメチル化状態の違いによって妊婦の試料から母体核酸を消化または除去する工程であって、胎児核酸のヌクレオチド配列が、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有する遺伝子に由来するポリヌクレオチド配列内の配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上に由来する1つ以上のCpG部位を含む工程と；（c）胎児核酸のヌクレオチド配列を含む核酸を調製する工程とを含む方法が提供される。工程（c）の調製プロセスは、ハイブリダイゼーションプロセス、捕捉プロセス、またはパート（b）において分離された胎児核酸を鋳型として利用する増幅プロセスであってよい。また、上記の母体核酸を消化する実施形態では、母体核酸は、母体核酸をそのメチル化状態に基づいて選択的に消化または切断する1種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して消化することができる。いずれの実施形態でも、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有するCpG島に由来するポリヌクレオチド配列内にあってよい。配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、配列番号1～261で提供されるポリヌクレオチド配列とオーバーラップしているCpG島の同定を含めて、本明細書の表1～3においてさらに特徴付けられている。ある実施形態では、パート（c）で調製された核酸は溶液中にある。さらなる実施形態では、方法は、工程（c）の増幅プロセスからの胎児核酸を数量化することをさらに含む。

10

【0013】

本発明の第3の態様では、妊婦に由来する試料からの胎児核酸を母体核酸に対して富化するための方法であって、（a）妊婦に由来する試料を提供する工程と；（b）妊婦の試料に由来する母体核酸から胎児核酸を胎児核酸と母体核酸との間のメチル化状態の違いに従って分離または捕捉する工程であって、胎児核酸のヌクレオチド配列が、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有する遺伝子に由来するポリヌクレオチド配列内の配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上に由来する1つ以上のCpG部位を含む工程とを含む方法が提供される。ある実施形態では、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有するCpG島に由来するポリヌクレオチド配列内にあってよい。配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、本明細書の表1A～1Cにおいて特徴付けられている。ある実施形態では、パート（b）で分離された核酸は溶液中にある。さらなる実施形態では、方法は、工程（b）の分離プロセスからの胎児核酸を増幅および／または数量化する工程をさらに含む。

20

30

【0014】

本発明の第4の態様では、妊婦の胎児から単離された核酸を含む組成物であって、核酸のヌクレオチド配列が、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上を含む組成物が提供される。一実施形態では、ヌクレオチド配列は、遺伝子のヌクレオチド配列、またはその部分から本質的になる。ある実施形態では、ヌクレオチド配列は、CpG島のヌクレオチド配列、またはその部分から本質的になる。配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、表1A～1Cにおいてさらに特徴付けられている。ある実施形態では、核酸は溶液中にある。ある実施形態では、母体核酸に対して胎児に由来する核酸を富化する。ある実施形態では、組成物は、メチル化されたヌクレオチドに結合する作用剤をさらに含む。例えば、作用剤は、メチルーCpG結合性タンパク質（MBD）またはその断片であってよい。

40

【0015】

本発明の第5の態様では、妊婦の胎児から単離された核酸を含む組成物であって、核酸のヌクレオチド配列が、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有する遺伝子、またはその部分に由来するポリヌクレオチド配列内の配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上に由来する1つ以上のCpG部位を含む組成物が提供される。ある実施形態では、核酸のヌクレオチド配列は、配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つを含有するCpG島、またはその部分に由来するポリヌクレオチド配列内の配列番号1～261のポリヌクレオチド配列の1つ以上に由来する1つ以上のCpG部位を

50

含む。配列番号1～261のポリヌクレオチド配列は、表1A～1Cにおいてさらに特徴付けられている。ある実施形態では、核酸は溶液中にある。ある実施形態では、母体核酸に対して胎児に由来する核酸を富化する。本発明の高メチル化核酸配列および低メチル化核酸配列は表1A～1Cにおいて同定される。ある実施形態では、組成物は、メチル化されたヌクレオチドに結合する作用剤をさらに含む。例えば、作用剤は、メチルーCpG結合性タンパク質(MBD)またはその断片であってよい。

【0016】

一部の実施形態では、本発明のヌクレオチド配列は、3つ以上のCpG部位を含む。ある実施形態では、ヌクレオチド配列は、5つ以上のCpG部位を含む。ある実施形態では、ヌクレオチド配列は、PRC2ドメインを含む遺伝子領域由来である(表3参照)。ある実施形態では、ヌクレオチド配列は、発生に關与する遺伝子領域由来である。例えば、本発明の後成的なマーカーであるSOX14(表1参照)は、胚発生の制御および細胞の運命の決定に關与する転写因子であるSOX(SRY関連HMG-ボックス)ファミリーのメンバーである。

【0017】

一部の実施形態では、女性に由来するゲノム配列はメチル化されており、胎児に由来するゲノム配列はメチル化されていない。他の実施形態では、女性に由来するゲノム配列はメチル化されておらず、胎児に由来するゲノム配列はメチル化されている。ある実施形態では、胎児に由来するゲノム配列は、母親に由来するゲノム配列に対して高メチル化されている。母体のゲノム配列に対して高メチル化されていることが見いだされた胎児のゲノム配列が配列番号1～59、90～163、176、179、180、184、188、189、190、191、193、195、198、199、200、201、202、203、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、221、223、225、226、231、232、233、235、239、241、257、258、259、および261に提供されている。あるいは、胎児に由来するゲノム配列は母親に由来するゲノム配列に対して低メチル化されている。母体のゲノム配列に対して低メチル化されていることが見いだされた胎児のゲノム配列が配列番号60～85、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、177、178、181、182、183、185、186、187、192、194、196、197、204、215、216、217、218、219、220、222、224、227、228、229、230、234、236、237、238、240、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、および260に提供されている。本発明のメチル化感受性制限酵素は、低メチル化核酸または高メチル化核酸に対して感受性であってよい。

【0018】

ある実施形態では、胎児核酸は細胞外核酸である。一般に細胞外胎児核酸は約500ヌクレオチド塩基、400ヌクレオチド塩基、300ヌクレオチド塩基、250ヌクレオチド塩基、200ヌクレオチド塩基または150ヌクレオチド塩基(またはその間の任意の数のヌクレオチド塩基)以下である。ある実施形態では、消化された母体核酸は、約90塩基対、100塩基対、110塩基対、120塩基対、130塩基対、140塩基対または150塩基対未満である。関連する実施形態では、消化された母体核酸から、またはこれに対して相対的に、胎児核酸をサイズに基づいて選択的に増幅、捕捉または分離する。例えば、PCRプライマーを、約75塩基対、80塩基対、85塩基対、90塩基対、95塩基対、100塩基対、105塩基対、110塩基対、115塩基対または120塩基対(またはその間の任意の数の塩基対)を超える核酸を増幅するために設計し、それによって胎児核酸および消化されなかった母体核酸を増幅することができる。ある実施形態では、本発明の方法に先立って、核酸を断片化に供する。核酸を断片する方法の例としては、これらに限定されないが、超音波処理および制限酵素消化が挙げられる。一部の実施形態では、胎児核酸は胎盤から得られる。他の実施形態では、胎児核酸はアポトーシス性で

ある。

【0019】

一部の実施形態では、本発明は、試料が以下から選択されるメンバーである方法を提供する：母体の全血、母体の血漿または血清、羊水、絨毛膜絨毛試料、着床前胚からの生検材料、母体の血液、母体の尿、母体の唾液、女性生殖器系の洗液から単離した胎児有核細胞または胎児細胞残留物、および腹腔穿刺または肺洗浄によって得られる試料。特定の実施形態では、生体試料は母体の血液である。一部の実施形態では、生体試料は絨毛膜絨毛試料である。特定の実施形態では、本発明の方法に先立って、母体試料を胎児核酸について富化する。胎児の富化方法の例がPCT特許出願公開WO/2007/140417A2、WO2009/032781A2および米国特許出願公開第20050164241号

10

【0020】

一部の実施形態では、本発明の方法を実施する前に、試料から有核細胞集団および無核細胞集団の全てを除去する。一部の実施形態では、試料は、試料中に存在する胎児核酸の質の劣化を最小限にするための当業者に公知の様式で採取、貯蔵または輸送する。

【0021】

試料は、これらに限定されないが、ヒト、非ヒト、哺乳動物、爬虫類、ウシ、ネコ、イヌ、ヤギ、ブタ(swine)、ブタ(pig)、サル、類人猿、ゴリラ、雄ウシ、雌ウシ、クマ、ウマ、ヒツジ、家禽、マウス、ラット、魚、イルカ、クジラ、およびサメを含めた任意の動物、または検出可能な、妊娠に伴う障害または染色体異常を有し得る任意の動物または生物体由来であってよい。

20

【0022】

一部の実施形態では、試料を、メチル化されたDNAとメチル化されていないDNAを示差的に修飾する試薬で処理する。例えば、試薬は、亜硫酸水素塩を含んでよい；または試薬は、メチル化されたDNAを優先的に切断する1種以上の酵素を含んでよい；または試薬は、メチル化されていないDNAを優先的に切断する1種以上の酵素を含んでよい。メチル化感受性制限酵素の例としては、これらに限定されないが、HhaIおよびHpaIIが挙げられる。

【0023】

一実施形態では、胎児核酸を、胎児核酸内のメチル化されたヌクレオチドに特異的に結合する作用剤によって母体核酸から分離する。ある実施形態では、胎児核酸を、その母体核酸の等価物内のメチル化されたヌクレオチドに特異的に結合する作用剤によって母体核酸から分離または除去する。ある実施形態では、メチル化されたヌクレオチドに結合する作用剤はメチルーCpG結合性タンパク質(MBD)またはその断片である。

30

【0024】

本発明の第6の態様では、示差的にメチル化された母体のDNAと胎児のDNAを含む母体試料中の胎児のDNAの量またはコピー数を決定するための方法が提供される。方法は、a) 示差的なメチル化状態に基づいて母体のDNAと胎児のDNAを識別する工程と；b) 工程a)の胎児のDNAを数量化する工程とによって実施される。特定の実施形態では、方法は、a) 母体試料中の母体のDNAを、1種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して消化し、それによって胎児のDNAを富化する工程と；b) 工程a)からの胎児のDNAの量を決定する工程とを含む。胎児のDNAの量は、とりわけ、胎児核酸の存在または非存在を確認するため、胎児の性別を決定するため、胎児疾患もしくは妊娠に伴う障害を診断するために使用することができる、または感度または特異性を改善するために他の胎児の診断方法と併せて使用することができる。一実施形態では、胎児のDNAの量を決定するための方法は、多型配列の使用を必要としない。例えば、工程b)において、胎児のDNAを数量化するために対立遺伝子の比率を使用しない。ある実施形態では、胎児のDNAの量を決定するための方法は、DNAを亜硫酸水素塩で処理してシトシン残基をウラシルに変換することを必要としない。亜硫酸水素塩はDNAを分解し、それによって、母体試料中に存在する、すでに限られている胎児核酸をさらに低下させることが公知

40

50

である。一実施形態では、工程 b) における胎児の DNA の量の決定は、1 種以上の競合剤を既知濃度で導入することによって行う。ある実施形態では、工程 b) における胎児の DNA の量の決定は、RT-PCR、プライマー伸長、配列決定または計数によって行う。関連する実施形態では、核酸の量を、米国特許出願公開 US 20070065823 に記載の BEA Ming 技術を使用して決定する。別の関連する実施形態では、核酸の量を、米国特許出願公開 US 20090029377 (米国特許出願第 12/178, 181 号) に記載のショットガン配列決定技術、またはその変形を使用して決定する。ある実施形態では、制限効率を決定し、効率比を使用して胎児の DNA の量をさらに決定する。例示的な示差的にメチル化された核酸が、配列番号 1 ~ 261 に提供されている。

【0025】

本発明の第 7 の態様では、示差的にメチル化された母体の DNA および胎児の DNA を含む母体試料中の胎児の DNA の濃度を決定するための方法であって、a) 母体試料中に存在する DNA の総量を決定する工程と；b) 母体試料中の母体の DNA を、1 種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して選択的に消化し、それによって胎児の DNA を富化する工程と；c) 工程 b) からの胎児の DNA の量を決定する工程と；d) 工程 c) からの胎児の DNA の量を工程 a) からの DNA の総量と比較し、それによって母体試料中の胎児の DNA の濃度を決定する工程と含む方法が提供される。胎児の DNA の濃度は、とりわけ、感度または特異性を改善するために、他の胎児の診断方法と併せて使用することができる。一実施形態では、胎児の DNA の量を決定するための方法は、多型配列の使用を必要としない。例えば、工程 b) において、胎児の DNA を数量化するために対立遺伝子の比率を使用しない。ある実施形態では、胎児の DNA の量を決定するための方法は、DNA を亜硫酸水素塩で処理してシトシン残基をウラシルに変換することを必要としない。一実施形態では、工程 b) における胎児の DNA の量の決定は、1 種以上の競合剤を既知濃度で導入することによって行う。ある実施形態では、工程 b) における胎児の DNA の量の決定は、RT-PCR、配列決定または計数によって行う。ある実施形態では、制限効率を決定し、総 DNA および胎児の DNA の量をさらに決定するために使用する。例示的な示差的にメチル化された核酸が配列番号 1 ~ 261 に提供されている。

【0026】

本発明の第 8 の態様では、示差的にメチル化された母体の DNA および胎児の DNA を含む母体試料に由来する胎児の DNA を使用して胎児の異数性の存在または非存在を決定するための方法であって、a) 母体試料中の母体の DNA を、1 種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して選択的に消化し、それによって胎児の DNA を富化する工程と；b) 標的染色体に由来する胎児の DNA の量を決定する工程と；c) 参照染色体に由来する胎児の DNA の量を決定する工程と；d) 工程 b) からの胎児の DNA の量を工程 c) からの胎児の DNA の量と比較する工程であって、標的の胎児の DNA の量と参照の胎児の DNA の量との間の生物学的または統計的な有意差により、胎児の異数性の存在が示される工程とを含む方法が提供される。一実施形態では、胎児の DNA の量を決定するための方法は、多型配列の使用を必要としない。例えば、工程 b) において、胎児の DNA を数量化するために対立遺伝子の比率を使用しない。ある実施形態では、胎児の DNA の量を決定するための方法は、DNA を亜硫酸水素塩で処理してシトシン残基をウラシルに変換することを必要としない。一実施形態では、工程 b) および c) における胎児の DNA の量の決定は、1 種以上の競合剤を既知濃度で導入することによって行う。ある実施形態では、工程 b) および c) における胎児の DNA の量の決定は、RT-PCR、配列決定または計数によって行う。ある実施形態では、工程 b) において決定された標的染色体に由来する胎児の DNA の量を、標準の対照、例えば、正倍数性妊娠に由来する標的染色体に由来する胎児の DNA の量と比較する。ある実施形態では、制限効率を決定し、標的染色体に由来する胎児の DNA の量および参照染色体に由来する胎児の DNA の量をさらに決定するために使用する。例示的な示差的にメチル化された核酸が配列番号 1 ~ 261 に提供されている。

【0027】

本発明の第9の態様では、示差的にメチル化された核酸の試料に由来する標的核酸および対照核酸の量またはコピー数を分析することによって染色体異常の存在または非存在を検出する方法であって、(a) 試料に由来する標的核酸、および試料に由来する対照核酸を、そのメチル化状態に基づいて富化する工程と；(b) 画分の少なくとも1つにおいて、富化された標的核酸のコピー数解析を実施する工程と；(c) 画分の少なくとも1つにおいて、富化された対照核酸のコピー数解析を実施する工程と；(d) 工程(b)からのコピー数を工程(c)からのコピー数と比較する工程と；(e) 工程(d)における比較に基づいて染色体異常が存在するかどうかを決定する工程であって、標的核酸と対照核酸が同じまたは実質的に同じメチル化状態を有する工程とを含む方法が提供される。関連する実施形態では、示差的にメチル化された核酸の試料に由来する標的核酸および対照核酸の量またはコピー数を分析することによって染色体異常の存在または非存在を検出するための方法であって、(a) 試料に由来する標的核酸、および試料に由来する対照核酸を、結合剤に結合させる工程と；(b) メチル化状態に基づいて結合した核酸を溶出させる工程であって、示差的にメチル化された核酸が少なくとも一部、別々の画分に溶出される工程と；(c) 画分の少なくとも1つにおいて、溶出した標的核酸のコピー数解析を実施する工程と；(d) 画分の少なくとも1つにおいて、溶出した対照核酸のコピー数解析を実施する工程と；(e) 工程(c)からのコピー数を工程(d)からのコピー数と比較する工程と；(f) 工程(e)における比較に基づいて、染色体異常が存在するかどうかを決定する工程であって、標的核酸と対照核酸が同じまたは実質的に同じメチル化状態を有する工程とを含む方法が提供される。示差的にメチル化された核酸が配列番号1～261に提供されている。

10

20

【0028】

本発明の第10の態様では、示差的にメチル化された核酸の試料に由来する標的核酸および対照核酸の対立遺伝子の比率を分析することによって、染色体異常の存在または非存在を検出するための方法であって、(a) 試料に由来する標的核酸、および試料に由来する対照核酸を、結合剤に結合させる工程と；(b) メチル化状態に基づいて結合した核酸を溶出させる工程であって、示差的にメチル化された核酸が少なくとも一部、別々の画分に溶出される工程と；(c) 画分の少なくとも1つにおいて、溶出した標的核酸の対立遺伝子の比率の解析を実施する工程と；(d) 画分の少なくとも1つにおいて、溶出した対照核酸の対立遺伝子の比率の解析を実施する工程と；(e) 工程cからの対立遺伝子の比率を工程dからの全てと比較する工程と；(f) 工程(e)における比較に基づいて染色体異常が存在するかどうかを決定する工程であって、標的核酸と対照核酸が同じまたは実質的に同じメチル化状態を有する工程とを含む方法が提供される。示差的にメチル化された核酸が配列番号1～261に提供され、示差的にメチル化された核酸内のSNPが表2において提供されている。方法は、妊娠に伴う障害を検出するために有用であり得る。

30

【0029】

本発明の第11の態様では、母体核酸の量を、本発明のメチル化に基づく方法を使用して決定する。例えば、試料中の母体核酸から胎児核酸を分離する（例えば、メチル化感受性酵素を使用して消化する）ことができ、本発明の方法を使用して母体核酸を数量化することができる。母体核酸の量が決定されたら、その量を試料中の核酸の総量から引いて胎児核酸の量を決定することができる。本明細書に記載のように、胎児核酸の量を使用して、胎児の異数性を含めた胎児の形質を検出することができる。

40

【0030】

本明細書に記載の本発明の態様および実施形態の全てに関して、方法は、妊娠に伴う障害を検出するために有用であり得る。一部の実施形態では、試料は、胎児核酸、または胎児核酸および母体核酸を含む。試料が胎児核酸および母体核酸を含む場合では、胎児核酸および母体核酸は、異なるメチル化状態を有してよい。メチル化状態が異なる核酸種は、当技術分野で公知の任意の方法によって弁別することができる。ある実施形態では、メチル化感受性制限酵素による母体核酸の選択的な消化によって胎児核酸を富化する。ある実施形態では、同じアッセイにおいて2種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して母体核

50

酸を選択的に消化することによって胎児核酸を富化する。ある実施形態では、標的核酸および対照核酸は、どちらも胎児由来である。ある実施形態では、胎児核酸の平均サイズは、長さで約100塩基～約500塩基である。ある実施形態では染色体異常は21トリソミーなどの異数性である。一部の実施形態では、標的核酸は、異常であり得る染色体の少なくとも一部分であり、対照核酸は異常であることがめったにない染色体の少なくとも一部分である。例えば、標的核酸が第21染色体由来である場合、対照核酸は、第21染色体以外の染色体一好ましくは別の常染色体由来である。ある実施形態では、結合剤は、MBD-Fcなどのメチル化特異的結合性タンパク質である。また、富化または溶出した核酸を当技術分野で公知の任意の方法によって増幅／または数量化する。ある実施形態では、多型配列の使用を必要としない方法を使用して胎児のDNAを数量化する。例えば、胎児のDNAを数量化するために対立遺伝子の比率を使用しない。ある実施形態では、胎児のDNAの量を数量化するための方法は、DNAを亜硫酸水素塩で処理してシトシン残基をウラシルに変換することを必要としない。

10

【0031】

一部の実施形態では、本発明の方法は、試料中の1種以上のY染色体特異的な配列の量を決定する追加的な工程を含む。関連する実施形態では、本発明のメチル化に基づく方法を使用することによって決定された試料中の胎児核酸の量を、存在するY染色体核酸の量と比較する。

【0032】

メチル化状態に基づいて核酸を区別するための方法としては、これらに限定されないが、例えばMBD2-Fc断片を使用するメチル化感受性捕捉；亜硫酸水素塩変換法、例えば、MSP（メチル化感受性PCR）、COBRA、メチル化感受性一塩基プライマー伸長（Ms-SNuPE）またはSequenom MassCLEAVE（商標）技術；およびメチル化感受性制限酵素の使用が挙げられる。明記されている場合を除いて、メチル化状態に基づいて核酸を区別するための任意の方法は、本発明の組成物および方法と一緒に使用することができる。

20

【0033】

一部の実施形態では、本発明の方法は、増幅工程をさらに含んでよい。増幅工程は、メチル化特異的PCRなどのPCRによって実施することができる。ある実施形態では、増幅反応は、単一の分子において、例えば、どちらもこれによって参照により組み込まれる米国特許第6,143,496号および同第6,440,706号にさらに記載されているデジタルPCRによって実施する。他の実施形態では、方法は、増幅を必要としない。例えば、富化された胎児のDNAの量は、胎児のDNA（またはそれに付着した配列タグ）を、フローサイトメーターを用いて、または増幅を必要としない配列決定手段によって計数することによって決定することができる。ある実施形態では、消化された母体核酸よりも大きなアンプリコンを生成する増幅反応によって胎児のDNAの量を決定し、それによって胎児核酸をさらに富化する。

30

【0034】

一部の実施形態では、胎児核酸（単独で、または母体核酸と組み合わせて）は、1種以上の検出部分を含む。一実施形態では、検出部分は、任意のコンポマー、糖、ペプチド、タンパク質、抗体、化学物質（例えば、ビオチン）、質量タグ（例えば、金属イオンまたは化学基）、蛍光タグ、電荷タグ（例えば、ポリアミンまたは荷電した色素など）および疎水性タグの1つ以上であってよい。関連する実施形態では、検出部分は、質量で識別可能な生成物（MDP）、または、質量分析によって検出されるMDPの一部分である。特定の実施形態では、検出部分は、質量分析によって検出される蛍光タグまたは標識である。一部の実施形態では、検出部分は、検出器オリゴヌクレオチドの5'末端にある、検出部分は、検出器オリゴヌクレオチドの非相補的領域に付着している、または、検出部分は、非相補配列の5'末端にある。特定の実施形態では、検出部分は、内部のヌクレオチドまたは検出器オリゴヌクレオチドの3'末端のヌクレオチドに組み込まれる、または連結される。一部の実施形態では、1種以上の検出部分を、単独で、または組み合わせてのい

40

50

ずれかで使用する。例えば、米国特許出願US20080305479およびUS20090111712を参照されたい。特定の実施形態では、検出部分を、例えば、米国特許出願第12/726,246号に記載の制限エンドヌクレアーゼによって切断する。一部の実施形態では、特異的な標的染色体を特異的な検出部分で標識し、1種以上の非標的染色体を異なる検出部分で標識し、それによって標的染色体の量を非標的染色体の量と比較することができる。

【0035】

配列解析を必要とする実施形態に関して、以下の配列決定技術の任意の1つを使用することができる：プライマー伸長法（例えば、iPLEX（登録商標）；Sequenom、Inc.）、直接DNA配列決定、制限断片長多型（RFLP解析）、例えば「STAR」（スケーラブル転写解析ルーチン（Scalable Transcription Analysis Routine））技術（米国特許第7,081,339号を参照されたい）、またはその変形を使用するリアルタイムPCR、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド（ASO）分析、メチル化特異的PCR（MSPCR）、ピロシーケンス分析、アシクロプライム（acycloprime）分析、逆ドットプロット、GeneChipマイクロアレイ、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション（DASH）、ペプチド核酸（PNA）プローブおよびロックド核酸（LNA）プローブ、TaqMan、分子ビーコン、インターカレート色素、FRETプライマー、蛍光タグを付けたdNTP/ddNTP、AlphaScreen、SNPstream、遺伝子ビット分析（GBA）、多重ミニ配列決定、SNaPshot、GOODアッセイ、マイクロアレイミニ配列決定、アレイ化プライマー伸長（APEX）、マイクロアレイプライマー伸長、タグアレイ、コード化ミクロスフェア、鋳型定方向組み込み（TDI）、蛍光偏光、比色定量オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ（OLA）、配列コード化OLA、マイクロアレイライゲーション、リガーゼ連鎖反応、Padlockプローブ、Invader（商標）アッセイ、少なくとも1つのプローブを使用するハイブリダイゼーション、少なくとも1つの蛍光標識したプローブを使用するハイブリダイゼーション、電気泳動、例えば454プラットフォーム（Roche）（Margulies, M.ら、2005年、Nature、437巻、376～380頁）、Illumina Genome Analyzer（もしくはSolexaプラットフォーム）もしくはSOLiD System（Applied Biosystems）において実施されるクローニングおよび配列決定、またはHelicos True単一分子DNA配列決定技術（Harris T.ら、2008年、Science、320巻、106～109頁）、単一分子、Pacific Biosciencesのリアルタイム（SMRT（商標））技術、または、例えば、DNAの個々の塩基に関連する電荷を、各塩基が試料ウェルの底部のごく小さな孔を通過するにしたがって測定するIon Torrentイオンセンサーを使用するナノポアに基づく配列決定（Sonik GVおよびMeller A. 2007年Clin Chem、53巻：1996～2001頁）、または、DNAの個々の単位に関連する電荷を測定するためにナノポアを使用するOxford Nanoporeデバイス、およびそれらの組み合わせ。ナノポアに基づく方法は、ナノポアを使用して核酸を配列決定する工程、または、例えば、配列情報を決定しない場合には、サイズに基づいてナノポアを使用して核酸分子を計数する工程を含んでよい。

【0036】

1つ以上の核酸の絶対的なコピー数を、例えば、絶対的なコピー数を測定するための競合的なPCR手法を使用するシステムである質量分析を使用して決定することができる。例えば、どちらもこれによって参照により組み込まれるDing C、Cantor C R（2003年）A high-throughput gene expression analysis technique using competitive PCR and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight MS. Proc Natl Acad Sci U S A 100巻：3059～3064頁、および米国特許出願

10

20

30

40

50

公開第20040081993号として公開された米国特許出願第10/655762号を参照されたい。

【0037】

一部の実施形態では、ゲノム配列の量を、標準の対照と比較し、そこで、標準の対照からの増加または減少によって妊娠に伴う障害の存在または進行が示される。例えば、胎児核酸の量を試料中に存在するDNAの総量と比較することができる。または、胎児の異数性の存在または非存在を検出する場合、標的染色体に由来する胎児核酸の量を参照染色体に由来する胎児核酸の量と比較することができる。参照染色体は、異数性が低率である別の常染色体であることが好ましい。標的胎児核酸と参照胎児核酸の比を、正常な、正倍数性の妊娠に由来する同じ比と比較することができる。例えば、対照の比率を、染色体異常を有さない健康な胎児を保有している女性から得たDNA試料から決定することができる。対照試料のパネルを使用することが好ましい。特定の染色体異形が公知である場合には、特異的な疾患または状態を示す標準物質を有してもよい。したがって、例えば、妊婦の母体血漿中の3つの異なる染色体の異数性をスクリーニングするために、例えば、第13染色体、第18染色体または第21染色体のトリソミーを有する胎児を保有することが公知である母親、および染色体異常を有さない胎児を持つ妊娠中の母親から単離した対照DNAのパネルを使用することが好ましい。

10

【0038】

一部の実施形態では、本発明は、標的核酸に由来する対立遺伝子および対照核酸に由来する対立遺伝子を配列の変形によって弁別する方法を提供する。配列の変形は、一塩基多型(SNP)または挿入/欠失多型であってよい。ある実施形態では、胎児核酸は、染色体異常の存在または非存在を査定するために核酸の対立遺伝子の比率を決定することを可能にする、少なくとも1つの高頻度ヘテロ接合性多型(例えば、約2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%またはそれ以上の頻度率)を含むべきである。例示的なSNPの一覧が表2に提供されているが、これは本発明の一部として使用することができる多型対立遺伝子の完全な一覧を表していない。以下の判断基準を満たす任意のSNPも考えることができる：(a) 約2%を超えるヘテロ接合性頻度を有するSNP(さまざまな異なる集団にわたることが好ましい)、(b) SNPがヘテロ接合性遺伝子座である；および(c) (i) SNPが本明細書に記載の核酸配列内にある、または(c) (i i i) SNPが、本明細書に記載のSNPの約5~約2000塩基対内にある(例えば、本明細書に記載のSNPの約5塩基対、10塩基対、15塩基対、20塩基対、25塩基対、30塩基対、40塩基対、50塩基対、60塩基対、70塩基対、80塩基対、90塩基対、100塩基対、200塩基対、300塩基対、400塩基対、500塩基対、600塩基対、700塩基対、800塩基対、900塩基対、1000塩基対、1250塩基対、1500塩基対、1750塩基対または2000塩基対の範囲内にある)。

20

30

【0039】

他の実施形態では、配列の変形は、短いタンデム反復(STR)多型である。一部の実施形態では、配列の変形は制限部位に入り、それによって1つの対立遺伝子は制限酵素による消化を受けやすく、1つ以上の他の対立遺伝子はそうではない。一部の実施形態では、配列の変形は、メチル化部位である。

40

【0040】

一部の実施形態では、対立遺伝子の比率分析の実施は、妊娠中の女性から胎児核酸を含む核酸含有生体試料を得ることによって、妊娠中の女性の胎児に由来する標的核酸と対照核酸の対立遺伝子の比率を決定する工程と、示差的なメチル化に基づいて部分的に、または完全に母体核酸から胎児核酸を分離する工程と、標的核酸に由来する対立遺伝子と対照核酸に由来する対立遺伝子を識別する工程と、その後に対立遺伝子の比率を決定する工程と、対立遺伝子の比率に基づいて胎児における染色体障害の存在または非存在を検出する工程であって、比率が正常な、正倍数性の比率を上回る、または下回ることにより、

50

染色体障害が示される工程とを含む。一実施形態では、標的核酸は、疑わしい異数性染色体（例えば、第21染色体）由来であり、対照核酸は、同じ胎児に由来する正倍数性染色体由来である。

【0041】

一部の実施形態では、本発明を他の胎児のマーカーと組み合わせて、多数の染色体異常の存在または非存在を検出し、ここで染色体異常は以下から選択される：21トリソミー、18トリソミーおよび13トリソミー、またはそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、染色体障害は、X染色体またはY染色体に関係する。

【0042】

一部の実施形態では、組成物またはプロセスを単一反応において多重化することができる。例えば、ゲノム全体にわたって、多数の遺伝子座において胎児核酸の量を決定することができる。または、胎児の異数性の存在または非存在を検出する場合、1つ以上の標的染色体（例えば、第13染色体、第18染色体または第21染色体）上の多数の遺伝子座および1つ以上の参照染色体上の多数の遺伝子座において胎児核酸の量を決定することができる。対立遺伝子の比率を使用している場合、表2の1つ以上の対立遺伝子を同時に検出し、識別することができる。対立遺伝子の比率を決定する際、多型遺伝子座における遺伝子型が公知でない場合、多重化実施形態が特に重要である。ある場合には、例えば、母親および小児が多型遺伝子座においてホモ接合性である場合、アッセイは情報価値がない可能性がある。一実施形態では、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、100、200、300または500を超える、および任意の中間のレベルの本発明のポリヌクレオチド配列を本発明の方法に従って富化、分離および／または検査する。標的核酸および対照核酸のコピー数を解析することによって染色体異常を検出する場合、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、または14個未満のポリヌクレオチド配列を解析して染色体異常の存在または非存在を正確に検出する必要がある。ある実施形態では、本発明の組成物またはプロセスを使用して、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、25回、30回、35回、40回、50回、100回またはそれ以上の反復実験分、または単一分子等価物に分けた試料をアッセイすることができる。母体試料に由来する胎児核酸を、単一分子解析を含めた反復実験で解析するための方法が、これによって参照により組み込まれる、米国特許出願公開US2007-0207466A1として公開された米国特許出願第11/364,294号に提供されている。

【0043】

別の実施形態では、本発明は、比較工程により、標的核酸の対立遺伝子の比率または絶対的なコピー数が、標準の対照配列からの1標準偏差よりも高い、または低い場合に、胎児が染色体障害を有する危険性の増加が示される方法を提供する。一部の実施形態では、比較工程により、標的核酸の対立遺伝子の比率または絶対的なコピー数が、標準の対照配列からの2標準偏差よりも高い、または低い場合に、胎児が染色体障害を有する危険性の増加が示される。いくつかの他の実施形態では、比較工程により、標的核酸の対立遺伝子の比率または絶対的なコピー数が、標準の対照配列からの3標準偏差よりも高い、または低い場合に、胎児が染色体障害を有する危険性の増加が示される。一部の実施形態では、比較工程により、標的核酸の対立遺伝子の比率または絶対的なコピー数が標準の対照からの統計的に有意な標準偏差よりも高い、または低い場合に、胎児が染色体障害を有する危険性の増加が示される。一実施形態では、標準の対照は母体の参照であり、ある実施形態では、標準の対照は胎児の参照染色体（例えば、トリソミーではない常染色体）である。

【0044】

一部の実施形態では、本発明の方法は、染色体異常を診断するための他の方法と組み合わせることができる。例えば、女の胎児についての性別検査、またはRhD陰性の母親においてRhD陰性の女の胎児を確認することなどの非侵襲的な診断方法は、胎児核酸の存

10

20

30

40

50

在または非存在を確認することを必要とする場合がある。ある実施形態では、胎児核酸の百分率が既知であることを必要とする別の診断方法を可能にするために、本発明の組成物および方法を使用して、母体試料中の胎児核酸の百分率を決定することができる。例えば、試料が特定の閾値濃度要件を満たしているかどうか。母体試料から胎児の異数性を診断するために対立遺伝子の比率を決定する際、所与の感度および特異性を伴って診断するために胎児核酸の量または濃度が必要になる場合がある。他の実施形態では、染色体異常を検出するための本発明の組成物および方法は、他の公知の方法と組み合わせ、それによって検出方法の全体的な感度および特異性を改善することができる。例えば、数学的モデルにより、母体の年齢（MA）、項部浮腫（NT）の厚さ、無血清のベータ-hCG、および血清PAPP-Aを利用する組み合わせの最初の三半期のスクリーニングプログラムにより、5%の侵襲的な試験速度に対してダウン症候群の胎児の80%超が検出されることが示唆された（WaldおよびHackshaw、Prenat Diagn、17巻（9号）：921～9頁（1997年））。しかし、非侵襲的な遊離の胎児核酸に基づく本明細書に記載の方法と組み合わせた一般に使用される異数性検出方法の組み合わせにより、偽陽性率を低くしながら正確度を改善することをもたらすことができる。組み合わせた診断方法の例が、これによって参照により組み込まれるPCT公開WO2008157264A2（出願者に譲渡されている）に提供されている。一部の実施形態では、本発明の方法は、胎児の細胞を侵襲的に、または非侵襲的に得る、細胞に基づく方法と組み合わせることができる。

10

【0045】

20

特定の実施形態では、染色体異常の危険性の増加は、本明細書において提供される組成物または方法によってもたらされる転帰または結果（複数可）に基づく。転帰の例は、染色体の異数性の存在を示す、正倍数性の絶対的なコピー数または対立遺伝子の比率からの偏差である。この、標準の対照からの絶対的なコピー数または比率における増加または減少により、染色体異常（例えば、21トリソミー）を持つ胎児を有する危険性の増加が示される。転帰、結果、またはトリソミーまたは異数性の危険性などの、本明細書に記載の方法に関する情報は、例えば、任意の適切な媒体に固定、訳出、記録および／または表示することができる。例えば、転帰を媒体に固定して保存、蓄積、共有、伝達すること、またはその他の方法で転帰を分析することができる。媒体は、有形（例えば、紙）または無形（例えば、電子媒体）であってよく、媒体の例としては、これらに限定されないが、コンピュータ媒体、データベース、チャート、患者のチャート、記録、患者の記録、グラフおよび表、および任意の他の表現媒体が挙げられる。情報は、時にはコンピュータ可読の形態に蓄積および／または訳出し、時にはデータベースに蓄積および組織化する。特定の実施形態では、物理的な媒体（例えば、紙）またはコンピュータ可読の媒体（例えば、光学的な記憶媒体または伝送媒体および／または磁気的な記憶媒体または伝送媒体、フロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスク、ランダムアクセスメモリー、コンピュータの処理装置、ファクシミリ信号、衛星信号、インターネットを通じた伝送またはワールドワイドウェブを通じた伝送）を使用して、情報を1つの場所から別の場所へ移動させることができる。

30

【0046】

40

上記の全ての態様の範囲内で本発明を実施することにおいて、ある場合では、CpGを含有するゲノム配列としてCpG島を使用することができ、他の場合ではCpGを含有するゲノム配列は、CpG島でなくてよい。

【0047】

一部の実施形態では、本発明は、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。キットの構成成分の1つは、メチル化感受性結合剤である。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

胎児核酸を調製するための方法であって、

a）妊婦に由来する試料を提供する工程と；

50

b) 該妊婦の該試料に由来する胎児核酸を母体核酸から、該胎児核酸と該母体核酸の等価物との間のメチル化状態の違いによって分離する工程であって、該胎児核酸が、配列番号 90～261 のポリヌクレオチド配列の 1 つ以上に由来する 1 つ以上の CpG 部位を含む工程と；

c) パート (b) において分離された胎児核酸を鋳型として利用するプロセスによって胎児核酸を含む核酸を調製する工程とを含む方法。

(項目 2)

メチル化されたヌクレオチドに特異的に結合する作用剤によって前記胎児核酸を前記母体核酸から分離する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

メチル化されたヌクレオチドに結合する前記作用剤がメチル-CpG 結合性タンパク質 (MBD) またはその断片である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

メチル化されたヌクレオチドに結合する前記作用剤が、メチル化された胎児核酸に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

メチル化されたヌクレオチドに結合する前記作用剤が、メチル化された母体核酸に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 6)

メチル化されていないヌクレオチドに特異的に結合する作用剤によって前記胎児核酸を前記母体核酸から分離する、項目 2 に記載の方法。

(項目 7)

メチル化されていない母体核酸を特異的に消化する作用剤によって前記胎児核酸を前記母体核酸から分離する、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

メチル化されていない母体核酸を特異的に消化する前記作用剤が、メチル化感受性制限酵素である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

2 種以上のメチル化感受性制限酵素を同じ反応において使用する、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

工程 c) の前記プロセスが増幅反応である、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

工程 c) の前記プロセスが、胎児核酸の絶対量を決定するための方法である、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

配列番号 90～261 のポリヌクレオチド配列の 3 つ以上を調製する、項目 1 に記載の方法。

(項目 13)

示差的にメチル化された母体核酸および胎児核酸を含む母体試料中の胎児核酸の絶対量を決定するための方法であって、

a) 1 種以上のメチル化感受性制限酵素を使用して母体試料中の該母体核酸を消化し、それによって、配列番号 90～261 のポリヌクレオチド配列の 1 つ以上に由来する 1 つ以上の CpG 部位を含む該胎児核酸を富化する工程と；

b) 多型に基づかない定量的方法であって、かつ亜硫酸水素塩に基づかない定量的方法を使用して、工程 a) からの胎児核酸の絶対量を決定する工程とを含む方法。

(項目 14)

胎児核酸の所与の絶対量または濃度が特定の臨床的感度要件または臨床的特異性要件を

10

20

30

40

50

満たす必要がある、胎児の形質を決定するための診断方法と併せて、胎児核酸の絶対量または濃度を使用する、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

示差的にメチル化された母体核酸および胎児核酸を含む母体試料中の胎児核酸の濃度を決定するための方法であって、

- a) 該母体試料中に存在する核酸の総量を決定する工程と；
- b) メチル化感受性制限酵素を使用して母体試料中の該母体核酸を消化し、それによって該胎児核酸を富化する工程と；
- c) 配列番号 9 0 ~ 2 6 1 のポリヌクレオチド配列の 1 つ以上に由来する 1 つ以上の C p G 部位を含む、工程 b) からの胎児核酸の量を、多型に基づかない定量的方法であって、かつ亜硫酸水素塩に基づかない定量的方法を使用して決定する工程と；
- d) 工程 a) からの核酸の総量を、工程 c) からの胎児核酸の量と比較し、それによって該母体試料中の胎児核酸の濃度を決定する工程とを含む方法。

(項目 1 6)

胎児核酸の所与の絶対量または濃度が特定の臨床的感度要件または臨床的特異性要件を満たす必要がある、胎児の形質を決定するための診断方法と併せて、胎児核酸の絶対量または濃度を使用する、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

示差的にメチル化された母体核酸および胎児核酸を含む母体試料に由来する胎児核酸を使用して胎児の異数性の存在または非存在を決定するための方法であって、

- a) メチル化感受性制限酵素を使用して母体試料中の該母体核酸を消化し、それによって該胎児核酸を富化する工程と；
- b) 配列番号 1 6 4 ~ 2 6 1 のポリヌクレオチド配列の 1 つ以上に由来する 1 つ以上の C p G 部位を含む、標的染色体に由来する胎児核酸の量を、多型に基づかない定量的方法であって、かつ亜硫酸水素塩に基づかない定量的方法を使用して決定する工程と；
- c) 配列番号 9 0 ~ 1 6 3 のポリヌクレオチド配列の 1 つ以上に由来する 1 つ以上の C p G 部位を含む、参照染色体に由来する胎児核酸の量を、多型に基づかない定量的方法であって、かつ亜硫酸水素塩に基づかない定量的方法を使用して決定する工程と；
- d) 工程 b) からの胎児核酸の量を、工程 c) からの胎児核酸の量に対して比較する工程であって、標的胎児核酸の量と参照胎児核酸の量との間の統計的有意差により、胎児の異数性の存在が示される工程と

を含む方法。

(項目 1 8)

前記標的染色体および参照染色体のそれぞれの 3 ~ 1 5 個の遺伝子座における胎児核酸の量を決定する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記メチル化感受性制限酵素の消化効率を決定する、項目 1 3、1 5 または 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記定量化を実施するための、多型に基づかない定量的方法であって、かつ亜硫酸水素塩に基づかない方法が、胎児核酸の量を決定するための競合剤ベースの方法を使用する、項目 1 3、1 5 または 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

母体試料中に存在する Y 染色体核酸の存在または非存在を決定する工程をさらに含む、項目 1 3、1 5 または 1 7 に記載の方法。

(項目 2 2)

男の胎児について、母体試料中に存在する Y 染色体核酸の量を決定する、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

胎児核酸の量を、Y染色体核酸の量と比較する、項目22に記載の方法。

(項目24)

2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、30個、40個、50個、または50個超の遺伝子座における胎児核酸の量を決定する、項目13または15に記載の方法。

(項目25)

母体試料中に存在する核酸の総量を決定する、項目13または17に記載の方法。

(項目26)

核酸の総量と、男の胎児についてY染色体核酸の量とを決定する、項目13、15または17に記載の方法。

(項目27)

核酸の総量と、男の胎児についてY染色体核酸の量と、前記メチル化感受性制限酵素の消化効率とを全て決定する、項目13、15または17に記載の方法。

(項目28)

核酸の総量を決定するために2種以上のアッセイを使用し、男の胎児についてY染色体核酸の量を決定するために1種以上のアッセイを使用し、前記メチル化感受性制限酵素の消化効率を決定するために1種以上のアッセイを使用する、項目27に記載の方法。

(項目29)

3つ以上の遺伝子座における胎児核酸の量を決定する、項目28に記載の方法。

(項目30)

消化された母体核酸の平均長よりも大きなアンプリコンを生成する増幅反応によって前記胎児核酸の量を決定し、それによって該胎児核酸をさらに富化する、項目13、15または17に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1は、示差的にメチル化されたDNAを分離するために使用する組換えMBD-Fcタンパク質の設計を示す。

【図2】図2は、CpGジヌクレオチドにおいてメチル化されているDNAであることが好ましい「抗原」に対して高い親和性および高いアビディティを有するメチル-CpG結合性の抗体様タンパク質を示す。

【図3】図3は、それらのメチル化状態にかかわらず全てのDNA分子に結合するMBD-Fcのメチル結合ドメインを示す。このタンパク質/DNA相互作用の強度は、DNAのメチル化のレベルによって定義される。ゲノムDNAに結合させた後、塩濃度を増加させた溶出液を使用して、メチル化されていないDNAおよびメチル化されたDNAを分画することができ、これによって調節分離が可能になる。

【図4】図4は、組換えMBD-Fcタンパク質およびマイクロアレイを使用して胎児および母親から、示差的にメチル化されたDNAを同定するために使用する実験を示す。

【図5】図5は、図4に例示されている実験から生成した結果を検証するために使用したSequenom(登録商標)EpiTYPER(商標)法によって生成した典型的な結果を示す。

【図6】図6は、マイクロアレイ解析(X軸)によって得られた対数比間の相関およびEpiTYPER分析(y軸)によって得られたメチル化の差を示す。各データポイントは、1つの領域についての測定した試料全てにわたる平均を表す。マイクロアレイ解析は、母体のDNAの高度にメチル化された画分を胎盤のDNAの高度にメチル化された画分とハイブリダイズさせるので、本質的に比較的である。正の値により、胎盤試料が高度にメチル化していることが示される。質量分析において、各試料を個々に測定する。まず、胎盤のメチル化の値から母体のメチル化の値を引くことによって、メチル化における差を算出した。結果をマイクロアレイデータと比較するために、全ての母体/胎盤のDNA対についての差の平均を算出した。

【図7】説明なし。

10

20

30

40

50

【図8】図8は、予測されたgDNA分子の数と質量分析と、組み合わせた競合的なPCRによって測定された分子の数との間の相関を示す。本実験では、全血から得たDNA（黒いプラス記号）および市販の完全にメチル化されたDNA（赤い十字記号）を90対10の比率で使用した。MBD-Fc融合タンパク質を、DNAのメチル化されていない画分およびメチル化された画分を分離するために使用した。各画分を、競合的な質量分析読み取りを用いたPCR分析に供した。コピー数の変動を解析するための方法がこれまでに記載されており、遺伝子発現解析用に市販されている。この手法により、既知濃度の合成オリゴヌクレオチドの補助を用い、DNA分子を絶対的に数量化することが可能になる。本実験では、本発明において使用した全血試料においてメチル化されていないMGMT遺伝子座を標的とした。300個の全gDNAコピーを投入して、270コピーのメチル化されていないDNAおよび30コピーのメチル化されたDNAを測定することを見込んだ。測定されたコピー数は、大部分は予測値と一致した。600コピーの投入DNAにおけるデータ点により、反応に偏りが示され、この最初の概念実証実験は、アッセイを使用することができるようになる前にさらなる開発研究で追跡する必要があることが示されている。しかし、この最初のデータにより、メチル化されたDNAの少数のコピーを、過剰なメチル化されていないDNA種の存在下で捕捉し数量化するための手法の実現性が示されている。

10

【図9】図9A～9Cは、マイクロアレイ解析（色の濃い棒）および質量分析（薄い灰色の棒）から得たメチル化の差の、それらの遺伝子位置に対する棒グラフのプロットを示す。マイクロアレイによって示差的にメチル化されていることが同定された85領域のそれぞれについて、個々のプロットが提供されている。各プロットのx軸はその領域の染色体位置を示す。y軸は対数割り当て（log ratio）（マイクロアレイの場合）およびメチル化の差（質量分析の結果の場合）を示す。マイクロアレイについて、領域内の各ハイブリダイゼーションプローブが単黒色の（または濃い灰色）棒として示されている。質量分析の結果について、各CpG部位が薄い灰色の棒として示されている。ゼロを超える値を示す棒は、母体のDNAと比較して胎盤試料においてDNAのメチル化が高度であることを示す。いくつかの遺伝子について、差は小さいが（すなわちRB1またはDSCR6）それでも統計的に有意である。これらの領域は、胎児のDNA富化戦略にあまり適さない。

20

【図10】図10は、胎児数量化器方法（Fetal Quantifier Method）の一実施形態を示す。母体核酸を選択的に消化し、残りの胎児核酸を、既知濃度の競合剤を使用して数量化する。この図式では、質量分光計によって被検体を分離し、数量化する。

30

【図11】図11は、メチル化に基づく胎児の診断方法の一実施形態を示す。3つの異なる染色体（13、18および21）について、母体核酸を選択的に消化し、残りの胎児核酸を数量化する。図のパート2およびパート3は、消化前および消化後の試料中の核酸のサイズ分布を例示している。増幅反応は、消化された母体核酸と比較して長い消化されなかった胎児核酸の方が選ばれ、それによって胎児核酸がさらに富化されるようにサイズ特異的であってよい（例えば、100塩基対のアンプリコンを超える）。図の下部のスペクトルにより、21トリソミーを示す胎児核酸の第21染色体の量が増加したことが示されている。

40

【図12】図12は、妊娠していない女性の血液から単離した4つの異なるDNA試料に由来する増幅可能なゲノムのコピーの総数を示す。各試料を、反応当たりおよそ2500コピー、1250コピー、625コピーまたは313コピーを含有するように希釈した。2つの全コピー数アッセイ（表XのALBおよびRNアーゼP）から得たDNA／競合剤の比率の平均を取ることによって各測定値を得た。図12に示されているように、全コピー数が異なる試料の全てにわたって正確かつ安定であり、したがって競合剤に基づく手法の有用性が検証されている。

【図13A】図13AおよびBは、一定数の母体のメチル化されていないDNAを含有し、さまざまな量の男児の胎盤のメチル化されたDNAをスパイクして創出したモデル系を

50

示す。試料に、母体のメチル化されていないDNAに対しておよそ0%～25%の範囲の男児の胎盤の量をスパイクした。胎盤のDNAの割合を、全コピー数アッセイと比較したメチル化アッセイ（図13A）およびY染色体マーカー（図13B）から得た比率を使用して算出した。メチル化およびY染色体マーカーが表Xに提供されている。

【図13B】図13AおよびBは、一定数の母体のメチル化されていないDNAを含有し、さまざまな量の男児の胎盤のメチル化されたDNAをスパイクして創出したモデル系を示す。試料に、母体のメチル化されていないDNAに対しておよそ0%～25%の範囲の男児の胎盤の量をスパイクした。胎盤のDNAの割合を、全コピー数アッセイと比較したメチル化アッセイ（図13A）およびY染色体マーカー（図13B）から得た比率を使用して算出した。メチル化およびY染色体マーカーが表Xに提供されている。

10

【図14】図14AおよびBは、血漿試料からの全コピー数アッセイの結果を示す。図14Aには、各試料についてのコピー数が示されている。2つの試料（25番および26番）は他の全ての試料よりも有意に高い全コピー数を有する。血漿1ml当たり平均およそ1300個の増幅可能なコピーを得た（766～2055個にわたる）。図14Bは、結果を要約している所与の値の箱ひげ図を示す。

【図15】図15AおよびBは、男の胎児を持つ妊娠中の女性から取得した33個の種々の血漿試料に由来する胎児核酸の量（またはコピー数）がプロットされている。得られたコピー数を、表Xに提供されるアッセイを使用して、メチル化マーカーおよびY染色体特異的なマーカーを使用して算出した。図15Bにおいて見るように、所与の値の箱ひげ図により、2つの異なる測定値間の最小の差が示され、したがって方法の正確度および安定性が検証されている。

20

【図16】図16は、図15Aからの、メチル化マーカーを使用して得られた結果とY染色体マーカーを使用して得られた結果の対応のある相関を示す。

【図17】図17は、対照対競合剤についての消化の比を使用し、この値を平均全コピー数アッセイと比較した、制限酵素の消化効率を示す。試料26以外の全ての反応で効率が約99%を上回ることが示されている。

【図18】図18は、試料中の胎児のDNAの割合（または濃度）を、男児の妊娠についてのY染色体特異的なマーカーおよび全妊娠（胎児の性別にかかわらず）についてのメチル化された画分の平均を使用して算出するための特定の method を提供する。

【図19】図19は、試料中の胎児のDNAの割合（または濃度）を、Y染色体特異的なマーカーを用いずに算出するための特定の method を提供する。その代わりに、胎児のDNAの濃度を決定するために、メチル化を数量化するためのアッセイのみを使用した。

30

【図20】図20は、本発明の方法を使用して21トリソミー診断をシミュレートするための検出力計算と検定を示す。この図により、x軸の変動係数（CV）と単純なt検定を使用してアッセイ集団を識別する検出力（y軸）との間に関連性が示される。データにより、全事例の99%において、5%以下のCVの条件で、0.001の有意水準で2つの集団（正倍数性対異数性）を識別することができることが示されている。

【発明を実施するための形態】

【0049】

定義

40

本出願において使用される「妊娠に伴う障害」という用語は、妊娠中の女性、胎児、または女性および胎児の両方に影響を及ぼす可能性がある任意の状態または疾患を指す。そのような状態または疾患は、その症状が、限られた期間中に、例えば、妊娠中または分娩の間に顕在化する可能性がある、または胎児が誕生した後、その一生涯続く可能性がある。いくつかの妊娠に伴う障害の例としては、異所性の妊娠、子癇前症、早期分娩、RhD不適合、21トリソミーなどの胎児の染色体異常、および嚢胞性線維症などの遺伝性の胎児障害、ベータサラセミアまたは他の単一遺伝子障害が挙げられる。本明細書に記載の組成物およびプロセスは、これらに限定されないが、子癇前症（Lor, Clin. Chem., 45巻：184～188頁、1999年およびZhongら, Am. J. Obstet. Gynecol., 184巻：414～419頁、2001年）、胎児の

50

トリソミー (L o r a , C l i n . C h e m . , 4 5 巻 : 1 7 4 7 ~ 1 7 5 1 頁 , 1 9 9 9 年 および Z h o n g ら , P r e n a t . D i a g n . , 2 0 巻 : 7 9 5 ~ 7 9 8 頁 , 2 0 0 0 年) および妊娠悪阻 (S e k i z a w a ら , C l i n . C h e m . , 4 7 巻 : 2 1 6 4 ~ 2 1 6 5 頁 , 2 0 0 1 年) を含めた母体の血漿/血清中の胎児のDNAの定量的な異常に関連する妊娠に伴う障害を診断、予後判定およびモニターするために特に有用である。例えば、母体の血液中の胎児核酸のレベルの上昇 (正常な妊娠 (複数可) と比較して) により、子癇前症妊娠が示され得る。さらに、母体試料から胎児核酸を富化することができることが、以前は母体の血漿に基づく非トリソミー出生前診断に対する難題として認識されていた出来事である、母親と父親が同一の病因性突然変異を共有する症例などの常染色体劣性疾患を非侵襲的に出生前診断するために特に有用であることが証明され得る。

10

【0050】

本明細書で使用される「染色体異常」または「異数性」という用語は、対象の染色体と正常な相同染色体の構造間の偏差を指す。「正常な」という用語は、優性の核型または特定の種の健康な個体に見られる横縞模様、例えば、正倍数性ゲノム (ヒトでは、46XX または 46XY) を指す。染色体異常は数値的または構造的であってよく、これらに限定されないが、異数性、倍数性、逆位、トリソミー、モノソミー、複製物、欠失、染色体の一部の欠失、付加、染色体の一部の付加、挿入、染色体の断片、染色体の領域、染色体の再配置、および移行を含む。染色体異常は、1つ以上の染色体の一部分が、例えば染色体移行に起因して、通常の一倍数の正確な倍数でない染色体異常の状態を指す場合もある。染色体移行 (例えば、第14染色体のいくつかが余分の第21染色体で置き換わっている第21染色体と第14染色体との間の移行) により、部分的な21トリソミーが引き起こされ得る。染色体異常は、病的状態が存在すること、または病的状態を発生させる素因と関連し得る。染色体異常は、核酸を定量的に分析することによって検出することができる。

20

【0051】

「核酸」および「核酸分子」という用語は、本開示全体を通して互換的に使用することができる。この用語は、DNA (例えば、相補DNA (cDNA)、ゲノムDNA (gDNA) など)、RNA (例えば、メッセンジャーRNA (mRNA)、低分子阻害性RNA (siRNA)、リボソームRNA (rRNA)、tRNA、マイクロRNA、胎児または胎盤で高度に発現されるRNAなど)、および/またはDNA類似体またはRNA類似体 (例えば、塩基類似体、糖類似体および/または非ネイティブな主鎖などを含有する)、RNA/DNAハイブリッドおよびポリアミド核酸 (PNA) などからの任意の組成の核酸を指し、その全てが一本鎖または二本鎖の形態であってよく、他に限定がない限り、天然に存在するヌクレオチドと同様に機能することができる天然のヌクレオチドの公知の類似体を包含してよい。例えば、配列番号1~261で提供される核酸 (表4A~4C参照) は、本明細書におけるプロセスを行うために有用な任意の形態であってよい (例えば、直鎖状、環状、高次コイル、一本鎖、二本鎖など)、または、本発明の一部としてのそれらの有用性を変化させない変形 (例えば、挿入、欠失または置換) を含んでよい。核酸は、特定の実施形態では、*in vitro* で、または宿主細胞、細胞、細胞核または細胞質において複製することができる、または複製されるプラスミド、ファージ、自己複製配列 (ARS)、セントロメア、人工染色体、染色体、または他の核酸であってよい、またはそれ由来であってよい。一部の実施形態では、鋳型核酸は単一の染色体由来であってよい (例えば、核酸試料は、二倍体の生物体から得た試料の1つの染色体由来であってよい)。特に限定がない限り、この用語は、参照核酸と同様の結合特性を有し、天然に存在するヌクレオチドと同様に代謝される天然のヌクレオチドの公知の類似体を含有する核酸を包含する。別段の指定のない限り、特定の核酸配列は、暗黙のうちに、保存的に修飾されたその変異体 (例えば、縮重コドン置換)、対立遺伝子、オルソログ、一塩基多型 (SNP)、および相補配列ならびに明示された配列も包含する。詳細には、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された (または全ての) コドンの第3位が混合塩基および/または

30

40

50

デオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって実現することができる (Batzeraら、Nucleic Acid Res.、19巻:5081頁(1991年); Ohtsukaら、J. Biol. Chem.、260巻:2605~2608頁(1985年); およびRossoliniら、Mol. Cell. Probes、8巻:91~98頁(1994年))。核酸という用語は、遺伝子座、遺伝子、cDNA、および遺伝子にコードされるmRNAと互換的に使用される。この用語は、ヌクレオチド類似体から合成されたRNAまたはDNAの等価物、誘導体、変異体および類似体として、一本鎖ポリヌクレオチド(「センス」または「アンチセンス」、「プラス」鎖または「マイナス」鎖、「フォワード」読み枠または「リバース」読み枠)および二本鎖ポリヌクレオチドも包含してよい。デオキシリボヌクレオチドとしては、デオキシアデノシン、デオキシシチジン、デオキシグアノシンおよびデオキシチミジンが挙げられる。RNAについては、シトシン塩基がウラシルと交換されている。鋳型核酸は、対象から鋳型として得た核酸を使用して調製することができる。

【0052】

本明細書で使用される「1つ以上のCpG部位を含む核酸」または「CpGを含有するゲノム配列」は、ヒト胎児または妊娠中の女性などの個体のゲノム内の定義済みの場所にあるDNA配列のセグメントを指す。一般には、「CpGを含有するゲノム配列」は、長さが少なくとも15ヌクレオチドであり、少なくとも1つのシトシンを含有する。好ましくは、「CpGを含有するゲノム配列」は長さが少なくとも30ヌクレオチド、50ヌクレオチド、80ヌクレオチド、100ヌクレオチド、150ヌクレオチド、200ヌクレオチド、250ヌクレオチド、または300ヌクレオチドであり、少なくとも2個、5個、10個、15個、20個、25個、または30個のシトシンを含有する。所与の場所に、例えば、所与の遺伝子座を中心とする領域内の「CpGを含有するゲノム配列」のいずれについても(表1A~1C参照)、ヌクレオチド配列の変形が、個体間、および同じ個体についてさえ対立遺伝子間に存在する。一般には、そのような定義済みの遺伝子座(例えば、CpG島)を中心とする領域は、遺伝子座ならびに上流の配列および/または下流の配列を含有する。上流の配列または下流の配列のそれぞれ(それぞれ遺伝子座の5'の境界または3'の境界から数えて)は、10kbと同じくらいの長さであってよく、他の場合では、5kb、2kb、1kb、500bp、200bp、または100bpと同じくらいの長さであってよい。さらに、「CpGを含有するゲノム配列」は、タンパク質産生のために転写されるヌクレオチド配列または転写されないヌクレオチド配列を包含してよく、ヌクレオチド配列は、遺伝子間配列、遺伝子内配列、タンパク質をコードする配列、タンパク質をコードしない配列(転写プロモーターなど)、またはそれらの組み合わせであってよい。

【0053】

本明細書で使用される、「メチル化されたヌクレオチド」または「メチル化されたヌクレオチド塩基」は、認められている典型的なヌクレオチド塩基内にメチル部分が存在しない場合に、ヌクレオチド塩基にメチル部分が存在することを指す。例えば、シトシンは、そのピリミジン環上にメチル部分を含有しないが、5-メチルシトシンは、そのピリミジン環の5位にメチル部分を含有する。したがって、シトシンは、メチル化されたヌクレオチドではなく、5-メチルシトシンは、メチル化されたヌクレオチドである。別の例では、チミンは、そのピリミジン環の5位にメチル部分を含有するが、本明細書の目的に関して、チミンは、DNAの典型的なヌクレオチド塩基であるので、DNA中に存在する場合にチミンはメチル化されたヌクレオチドであるとみなされない。DNAの典型的なヌクレオチド塩基は、チミン、アデニン、シトシンおよびグアニンである。RNAの典型的な塩基はウラシル、アデニン、シトシンおよびグアニンである。同様に「メチル化部位」は、メチル化が起こっている、または起こる可能性がある、標的遺伝子の核酸領域内の場所である。例えば、CpGを含有する場所は、メチル化部位であり、そこでシトシンはメチル化されていても、されていなくてもよい。

【0054】

本明細書で使用される、「CpG部位」または「メチル化部位」は、天然に起こる *in vivo* 事象、または *in vitro* でヌクレオチドを化学的にメチル化するために開始される事象のいずれかによってメチル化を受けやすい核酸内のヌクレオチドである。

【0055】

本明細書で使用される、「メチル化された核酸分子」は、メチル化された1つ以上のメチル化されたヌクレオチドを含有する核酸分子を指す。

【0056】

本明細書で使用される、「CpG島」は、機能的に、または構造的に逸脱したCpG密度を含むDNA配列のセグメントを説明する。例えば、Yamadaら (Genome Research, 14巻: 247~266頁、2004年) は、CpG島を決定するための標準物質のセットについて記載している: CpG島は長さが少なくとも400ヌクレオチドでなければならず、50%を超えるGC含有量および0.6を超えるOCF/ECF比を有する。他者 (Takaiら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 99巻: 3740~3745頁、2002年) は、CpG島を、それよりも緩く、長さが少なくとも200ヌクレオチドであり、50%を超えるGC含有量および0.6を超えるOCF/ECF比を有する配列と定義している。

【0057】

本明細書で使用される、「後成的な状況」または「後成的な状態」という用語は、核酸 (例えば、DNAまたはRNA) の分子レベルにおける一次ヌクレオチド配列以外の任意の構造的な特徴を指す。例えば、ゲノムDNAの後成的な状況は、例えば、そのメチル化パターンまたはその細胞タンパク質との関連によって決定または影響されるその二次構造または三次構造を含んでよい。

【0058】

ゲノム配列のメチル化状態について記載するために本明細書で使用される「メチル化プロファイル」、「メチル化状態 (methylation state)」または「メチル化状態 (methylation status)」という用語は、メチル化に関連性の特定のゲノム遺伝子座にあるDNAセグメントの特性を指す。そのような特性としては、これらに限定されないが、このDNA配列内のシトシン (C) 残基のいずれかがメチル化されているかどうか、メチル化されたC残基 (複数可) の場所、任意の特定の残基のひと続きにおけるメチル化されたCの百分率、および、例えば対立遺伝子の起源の違いに起因する対立遺伝子のメチル化の差が挙げられる。「メチル化プロファイル」または「メチル化状態」という用語は、生体試料中の任意の特定の残基のひと続きにおけるメチル化されたCまたはメチル化されていないCの相対的な濃度または絶対的な濃度も指す。例えば、DNA配列内のシトシン (C) 残基 (複数可) がメチル化されている場合、それは「高メチル化された」と称することができ、それに対してDNA配列内のシトシン (C) 残基 (複数可) がメチル化されていない場合、それは「低メチル化された」と称することができる。同様に、DNA配列 (例えば、胎児核酸) 内のシトシン (C) 残基 (複数可) が異なる領域または異なる個体に由来する別の配列と比較して (例えば、母体核酸と比較して) メチル化されている場合、その配列は他の配列と比較して高メチル化されているとみなされる。あるいは、DNA配列内のシトシン (C) 残基 (複数可) が異なる領域または異なる個体 (例えば、母親) に由来する別の配列と比較してメチル化されていない場合、その配列は、他の配列と比較して低メチル化されているとみなされる。これらの配列は、「示差的にメチル化されている」と言われており、より詳細には、メチル化状態が母親と胎児との間で異なる場合、配列は、「示差的にメチル化された母体核酸と胎児核酸」とみなされる。

【0059】

本明細書で使用される「メチル化されたヌクレオチドに結合する作用剤」という用語は、メチル化された核酸に結合することができる物質を指す。作用剤は、天然に存在してよい、または合成であってよく、修飾されていてよい、または修飾されていなくてよい。一実施形態では、作用剤により、異なる核酸種をそれらのそれぞれのメチル化状態に従って

10

20

30

40

50

分離することが可能になる。メチル化されたヌクレオチドに結合する作用剤の例は、WO 06056480A2として公開され、これによって参照により組み込まれるPCT特許出願PCT/EP2005/012707に記載されている。記載されている作用剤は、メチル-CpG結合性タンパク質(MBD)のファミリーに属するタンパク質のDNA結合性ドメインおよび抗体のFc部分を含む二機能性ポリペプチドである(図1参照)。組換えメチル-CpG結合性の抗体様タンパク質は、CpGのメチル化されたDNAに抗体の様に結合することが好ましい場合がある。これは、メチル-CpG結合性の抗体様タンパク質が、CpGジヌクレオチドにおいてメチル化されているDNAであることが好ましいその「抗原」に対して高い親和性および高いアビディティを有することを意味する。作用剤は、多価のMBDであってもよい(図2参照)。

10

【0060】

本明細書で使用される「多型」という用語は、同じゲノム配列の異なる対立遺伝子内の配列の変形を指す。多型を含有する配列は、「多型配列」とみなされる。1つ以上の多型を検出することにより、単一のゲノム配列の異なる対立遺伝子または2種以上の個体間の異なる対立遺伝子を弁別することが可能になる。本明細書で使用される、「多型的なマーカー」または「多型配列」という用語は、個体間でDNA配列に遺伝的変異を示すゲノムDNAのセグメントを指す。そのようなマーカーとしては、これらに限定されないが、一塩基多型(SNP)、制限断片長多型(RFLP)、ジヌクレオチド反復、トリヌクレオチド反復またはテトラヌクレオチド反復などの短いタンデム反復(STR)などが挙げられる。本発明による多型マーカーを使用して、富化された胎児核酸試料中の母系対立遺伝子と父系対立遺伝子の特異的に弁別することができる。

20

【0061】

本明細書で使用される、「一塩基多型」または「SNP」という用語は、同じゲノム配列の異なる対立遺伝子内の一塩基残基に存在するポリヌクレオチド配列の変形を指す。この変形は、タンパク質が産生される間にゲノム配列が転写される場合、ゲノム配列のコード領域内または非コード領域内(すなわち、プロモーターまたはイントロンの領域内)に生じ得る。1つ以上のSNPを検出することにより、単一のゲノム配列の異なる対立遺伝子または2種以上の個体間の異なる対立遺伝子を弁別することが可能になる。

【0062】

本明細書で使用される「対立遺伝子」という用語は、染色体上の同じ位置を占有するDNAの遺伝子または非コード領域いくつかの代替の形態の1つである。対立遺伝子という用語は、これらに限定されないが、細菌、ウイルス、真菌、原生生物、カビ、酵母、植物、ヒト、非ヒト、動物、および古細菌を含めた任意の生物体に由来するDNAを説明するために使用することができる。

30

【0063】

本明細書で使用される「対立遺伝子の比率(ratio of the alleles)」または「対立遺伝子の比率(allellic ratio)」という用語は、試料中の一方の対立遺伝子の集団と他方の対立遺伝子の集団の比率を指す。いくつかのトリソミーの症例では、胎児の特定の遺伝子座が三対立遺伝子である可能性がある。そのような場合では、「対立遺伝子の比率」という用語は、いずれか1つの対立遺伝子の集団の、他の対立遺伝子の1つに対する比率、またはいずれか1つの対立遺伝子の、他の2つの対立遺伝子に対する集団の比率を指す。

40

【0064】

本明細書で使用される「多型に基づかない定量的方法」という用語は、被検体(例えば、全核酸、Y染色体核酸、または胎児核酸)の量を決定するための、多型マーカーまたは多型配列の使用を必要としない方法を指す。多型は配列に存在し得るが、前記多型は、配列を数量化するために必要ない。多型に基づかない定量的方法の例としては、これらに限定されないが、RT-PCR、デジタルPCR、アレイに基づく方法、配列決定方法、ナノポアに基づく方法、核酸が結合したビーズに基づく計数方法および競合剤ベースの方法が挙げられ、そこでは1つ以上の被検体の量を決定するために、1つ以上の競合剤を既知

50

濃度（複数可）で導入する。一部の実施形態では、上記の典型的な方法（例えば、配列決定）のいくつかは、1つ以上の多型を調べないように積極的に改変または設計することを必要とする場合がある。

【0065】

本明細書で使用される「絶対量」または「コピー数」という用語は、被検体（例えば、全核酸または胎児核酸）の量または数量を指す。本発明は、混合母体試料中の胎児核酸の絶対量を決定するための組成物およびプロセスを提供する。絶対量またはコピー数は、検出するために利用可能な分子の数を表し、単位当たりのゲノム等価物として表すことができる。「濃度」という用語は、混合物または溶液中の物質の量または割合（例えば、母体核酸および胎児核酸の混合物を含む母体試料中の胎児核酸の量）を指す。濃度は、ある数量が、別の数量に対してどのくらい大きい／小さいかを100分の1として表すために使用する百分率として表すことができる。被検体（例えば、標的核酸）の数量または量を決定するためのプラットフォームとしては、これらに限定されないが、質量分析、デジタルPCR、合成プラットフォーム（例えば、ピロシーケンス）による配列決定、蛍光分光法およびフローサイトメトリーが挙げられる。

10

【0066】

本明細書で使用される「試料」という用語は、核酸を含有する検体を指す。試料の例としては、これらに限定されないが、組織、体液（例えば、血液、血清、血漿、唾液、尿、涙、腹腔液、腹水、膈分泌物、乳汁、母乳、リンパ液、脳脊髄液または粘膜分泌物）、臍帯血、絨毛膜絨毛、羊水、胚、2細胞の胚、4細胞の胚、8細胞の胚、16細胞の胚、32細胞の胚、64細胞の胚、128細胞の胚、256細胞の胚、512細胞の胚、1024細胞の胚、胚組織、リンパ液、脳脊髄液、粘膜分泌物、または他の体滲出液、排泄物、個々の細胞またはその細胞の核酸を含有する供給源の抽出物、およびミトコンドリアなどの細胞下組織が挙げられ、当技術分野でよく確立されたプロトコルを使用する。

20

【0067】

胎児のDNAは、これらに限定されないが、母体の血液、母体の血清、母体の血漿、胎児の細胞、臍帯血、絨毛膜絨毛、羊水、尿、唾液、肺洗浄液、細胞または組織を含めた供給源から得ることができる。

【0068】

本明細書で使用される「血液」という用語は、妊娠中の女性または妊娠の可能性について検査されている女性からの血液試料または調製物を指す。この用語は、血清および血漿などの全血または血液の任意の画分を包含し、慣習的に定義される。

30

【0069】

本明細書で使用される「亜硫酸水素塩」という用語は、メチル化されたシトシンを化学的に修飾せずに、シトシン（C）をウラシル（U）に化学的に変換することができ、したがって、DNAのメチル化状態に基づいてDNA配列を示差的に修飾するために使用することができる、亜硫酸水素ナトリウムなどの亜硫酸水素塩の全種類を包含する。

【0070】

本明細書で使用される、メチル化されたDNAまたはメチル化されていないDNAを「示差的に修飾する」試薬は、メチル化されたDNAおよびメチル化されていないDNAに由来する産物を区別することができるプロセスにおいて、メチル化されたDNAおよび／またはメチル化されていないDNAを修飾し、それによってDNAのメチル化状態を同定することを可能にする任意の試薬を包含する。そのようなプロセスとしては、これらに限定されないが、化学反応（例えば、亜硫酸水素塩によるC → U変換など）および酵素処理（例えばメチル化依存性エンドヌクレアーゼによる切断）を挙げることができる。したがって、メチル化されたDNAを優先的に切断または消化する酵素は、DNAがメチル化されている場合に、DNA分子をはるかに高効率で切断または消化することができる酵素であり、一方、メチル化されていないDNAを優先的に切断または消化する酵素は、DNAがメチル化されていない場合に有意に高い効率を示す。

40

【0071】

50

本明細書で使用される「亜硫酸水素塩に基づかない方法」および「亜硫酸水素塩に基づかない定量的方法」という用語は、メチルされた核酸またはメチル化されていない核酸を数量化するための、亜硫酸水素塩の使用を必要としない任意の方法を指す。この用語は、数量化される核酸を調製するための、亜硫酸水素塩処理を必要としない方法も指す。亜硫酸水素塩に基づかない方法の例としては、これらに限定されないが、1つ以上のメチル化感受性酵素を使用して核酸を消化するための方法、およびメチル化状態に基づいて核酸に結合する作用剤を使用して核酸を分離するための方法が挙げられる。

【0072】

「メチル感受性酵素」および「メチル化感受性制限酵素」という用語は、活性がそれらのDNA認識部位のメチル化状態に左右されるDNA制限エンドヌクレアーゼである。例えば、それらのDNA認識配列がメチル化されていない場合にのみ、そこで切断または消化するメチル感受性酵素がある。したがって、メチル化されていないDNA試料は、メチル化されたDNA試料よりも小さな断片に切り取られる。同様に、高メチル化されたDNA試料は切断されない。対照的に、それらのDNA認識配列がメチル化されている場合にのみ、そこで切断するメチル感受性酵素がある。本明細書で使用される「切断する」、「切り取る」および「消化する」という用語は互換的に使用される。

10

【0073】

本明細書で使用される「標的核酸」という用語は、核酸が妊娠に関連する障害または染色体異常の一部分であるかどうかを決定するために、本明細書に開示されている方法を使用して検査される核酸を指す。例えば、ダウン症候群を検出するために、第21染色体に由来する標的核酸を本発明の方法を使用して検査することができる。

20

【0074】

本明細書で使用される「対照核酸」という用語は、核酸が染色体異常の一部分であるかどうかを決定するために、本明細書に開示されている方法に従って参照核酸として使用する核酸を指す。例えば、第21染色体以外の染色体に由来する対照核酸（本発明において「参照染色」と称される）は、ダウン症候群を検出するための参照配列であってよい。一部の実施形態では、対照配列は既知数量または所定の数量である。

【0075】

本明細書で使用される「配列特異的な」または「遺伝子座に特異的な方法」という用語は、核酸を、ゲノム内の特定の場所（または遺伝子座）において配列組成に基づいて調べる（例えば、数量化する）方法を指す。配列特異的または遺伝子座に特異的な方法により、特定の領域または染色体を数量化することが可能になる。

30

【0076】

「遺伝子」という用語は、ポリペプチド鎖の産生に関与するDNAのセグメントを意味し、遺伝子産物の転写／翻訳および転写／翻訳の制御に関与するコード領域（リーダーおよびトレーラー）の前の領域および後ろの領域、ならびに個々のコードセグメント（エクソン）の間の介在配列（イントロン）を含む。

【0077】

本出願では、「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために互換的に使用される。この用語は、1つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学的模倣物であるアミノ酸のポリマー、ならびに天然に存在するアミノ酸のポリマーおよび天然に存在しないアミノ酸のポリマーにあてはまる。本明細書で使用される場合、この用語は、全長のタンパク質（すなわち、抗原）を含めた任意の長さのアミノ酸の鎖を包含し、ここでアミノ酸残基は、共有結合性のペプチド結合によって連結されている。

40

【0078】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣物を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号にコードされるアミノ酸、ならびに後で修飾されたアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、ガンマカルボキシグルタミン酸、およびオーホス

50

ホセリンである。

【0079】

アミノ酸は、本明細書では一般に公知の3文字記号またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionによって推奨されている1文字記号のいずれかで称することができる。ヌクレオチドは、同様にそれらの一般に認められている1文字コードで称することができる。

【0080】

本明細書で使用される「プライマー」は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)などの増幅方法において、例えば、第21染色体上のCpG島CGI137、PDE9A、またはCGI009内にさまざまなメチル化状態で位置するゲノム配列などの特定のゲノム配列に対応するポリヌクレオチド配列に基づいてヌクレオチド配列を増幅するために使用することができるオリゴヌクレオチドを指す。ポリヌクレオチド配列を増幅するための少なくとも1つのPCRプライマーは、その配列に対して配列特異的である。「鋳型」という用語は、本発明において増幅のために使用することができる任意の核酸分子を指す。天然では二本鎖でないRNAまたはDNAを鋳型DNAとして使用するために二本鎖DNAにすることができる。多数の異なる二本鎖DNA分子を含有する任意の二本鎖DNAまたは調製物を、鋳型DNAに含有される対象の遺伝子座(複数可)を増幅するための鋳型DNAとして使用することができる。

【0081】

本明細書で使用される「増幅反応」という用語は、核酸を1回または複数回コピーするためのプロセスを指す。実施形態において、増幅方法は、これらに限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応、自家持続配列反応、リガーゼ連鎖反応、cDNA末端の急速増幅、ポリメラーゼ連鎖反応およびリガーゼ連鎖反応、Q-ベータファージ増幅、鎖置換増幅またはスプライスオーバーラップ伸長ポリメラーゼ連鎖反応を含む。一部の実施形態では、例えばデジタルPCRによって核酸の単一分子を増幅する。

【0082】

本明細書で使用される「感度」という用語は、真陽性の数を、真陽性の数と偽陰性の数を足した数で割った数を指し、感度(sens)は $0 \leq \text{sens} \leq 1$ の範囲内になり得る。理想的には、本明細書における方法の実施形態は、ゼロと等しい、またはゼロとほぼ等しい偽陰性の数を有し、したがって、対象が実際に少なくとも1つの染色体異常または他の遺伝的障害を有する場合に、少なくとも1つの染色体異常または他の遺伝的障害を有しないと間違えて同定される対象はいない。逆に、査定は多くの場合、感度に対する補完的な測定である、陰性を正確に分類するための予測アルゴリズムの能力で成り立っている。本明細書で使用される「特異性」という用語は、真陰性の数を、真陰性の数と偽陽性の数を足した数で割った数を指し、感度(spec)は、 $0 \leq \text{spec} \leq 1$ の範囲内であり得る。理想的には、本明細書における方法の実施形態は、ゼロと等しい、またはゼロとほぼ等しい偽陽性の数を有し、したがって、対象が、査定されている染色体異常、他の遺伝的障害を有さない場合に、少なくとも1つの染色体異常、他の遺伝的障害を有すると間違えて同定される対象はいない。したがって、1と等しい、または100%の感度および特異性を有する方法を時には選択する。

【0083】

1つ以上の予測アルゴリズムを使用して、有意性を決定すること、または、互いと独立して、または互いに依存的に考量することができる可変条件下で収集された検出データを意味づけることができる。本明細書で使用される「可変性の」という用語は、値または値のセットを有するアルゴリズムの因子、数量、または機能を指す。例えば、変数は、増幅する核酸種のセットの設計、増幅する核酸種のセットの数、試験する胎児の遺伝的寄与の百分率、試験する母体の遺伝的寄与の百分率、アッセイする染色体異常の種類、アッセイする遺伝的障害の種類、アッセイする伴性異常の種類、母親の年齢などであってよい。本明細書で使用される「独立した」という用語は、他者の影響を受けていないこと、または他者によって調節されていないことを指す。本明細書で使用される「依存的な」という用

10

20

30

40

50

語は、他者影響を受けていること、または他者によって調節されていることを指す。例えば、特定の染色体と、その特定の染色体に起こっている生存可能な存在物をもたらすトリソミー事象は、互いに依存的な変数である。

【0084】

当業者は、本発明のデータに許容できる感度および／または特異性の範囲で有意性を与えるために、任意の種類の方法または予測アルゴリズムを使用することができる。例えば、カイ二乗検定、 z 検定、 t 検定、ANOVA（分散分析）、回帰分析、神経回路網、ファジー論理、隠れマルコフモデル、多重モデル状態推定などの予測アルゴリズムを使用することができる。本発明の異なる独立した変数および／または依存的な変数を有するデータに有意性を与えるように、1つ以上の方法または予測アルゴリズムを決定することができる。また、本発明の異なる独立した変数および／または依存的な変数を有するデータに有意性を与えないように、1つ以上の方法または予測アルゴリズムを決定することができる。1つ以上の予測アルゴリズムの結果に基づいて、本明細書に記載の方法の異なる変数のパラメータを設計または変更することができる（例えば、分析するセットの数、各セット内のヌクレオチド種の種類）。例えば、検出データにカイ二乗検定を適用することにより、特定の範囲の母体の年齢が、特定の染色体異常を持つ出生児を有する可能性が高いことと相関があり、したがって、母体の年齢変数を、他の変数と同じように考量するのと対照して、異なるように考量してよいことが示唆され得る。

10

【0085】

特定の実施形態では、いくつかのアルゴリズムを選択して試験することができる。これらのアルゴリズムを、生のデータを用いて訓練することができる。新しい生データ試料のそれぞれについて、訓練されたアルゴリズムにより、その試料に分類が割り当てられる（すなわちトリソミーまたは正常）。新しい生データ試料の分類に基づいて、訓練されたアルゴリズムの性能を感度および特異性に基づいて査定することができる。最終的に、感度および／または特異性が最も高いアルゴリズムまたはその組み合わせを同定することができる。

20

【0086】

詳細な説明

諸言

母体の血漿中の胎児核酸の存在は、1997年に最初に報告され、それにより単に母体の血液試料を分析することによる、非侵襲的な出生前診断の可能性が提供されている（Lora, Lancet, 350巻：485～487頁、1997年）。現在まで、多数の潜在的な臨床的適用が開発されてきた。具体的には、胎児核酸、例えばDNAの定量的な異常、母体の血漿中の濃度が、子癇前症、早期分娩、分娩前出血、侵襲的な胎盤形成、胎児のダウン症候群、および他の胎児の染色体異数性を含めたいくつもの妊娠に伴う障害に関連することが見いだされた。したがって、母体の血漿中の胎児核酸を分析することにより、胎児母体の良好な状態をモニターするための有力な機構が表される。

30

【0087】

しかし、胎児のDNAは、バックラウンドの母体の血漿中の母体のDNAと共存している。したがって、大部分の報告された適用は、Y染色体の配列が、母体のDNAから最も都合よく区別可能であるので、Y染色体の配列を検出することに頼っている。そのような手法では、現存するアッセイの適用性が全妊娠の50%のみ、すなわち、男の胎児の妊娠に限られている。したがって、母体試料に由来する胎児核酸を富化し、分析するための性別に依存しない組成物および方法の開発が大いに必要とされている。また、胎児核酸を数量化するために多型マーカーに頼る方法は、異なる民族性にわたって、さまざまなヘテロ接合率を受けやすく、それによってそれらの適用性が限定される可能性がある（例えば、必要とされるマーカーの数が増加することにより）。

40

【0088】

胎児のDNAおよび母体のDNAを、それらのメチル化状態の差によって区別することができることが以前実証された（これによって参照により組み込まれる米国特許第6, 9

50

27, 028号)。メチル化は、後成的な現象であり、DNA配列の変化を伴わずに表現型を変化させるプロセスを指す。母親と胎児との間のDNAのメチル化状態の差を利用することによって、母体核酸のバックラウンドの中で胎児核酸を首尾よく検出し、分析することができる。

【0089】

本出願人らは、胎児に由来する胎児のDNA（例えば、胎盤由来）と母親由来、例えば末梢血細胞に由来する母体のDNAとの間で示差的にメチル化されている新規のゲノムポリヌクレオチドを提供する。したがって、この発見により、非侵襲的な出生前診断のために使用することができる、胎児のゲノムDNAと母体のゲノムDNAを区別するための新しい手法、および胎児核酸を正確に数量化する新しい方法が提供される。

10

【0090】

方法体系

本発明の実施には、分子生物学の分野における常套的な技法を利用する。本発明において使用する一般的な方法が開示されている基本的なテキストとしては、SambrookおよびRussell、Molecular Cloning、A Laboratory Manual（第3版、2001年）；Kriegler、Gene Transfer and Expression：A Laboratory Manual（1990年）；およびCurrent Protocols in Molecular Biology（Ausubelら編、1994年）が挙げられる。

20

【0091】

核酸に関して、サイズはキロベース（kb）または塩基対（bp）のいずれかで示されている。これらは、配列決定された核酸から、または公開されているDNA配列から、アガロースゲル電気泳動またはアクリルアミドゲル電気泳動で得られる推定値である。タンパク質に関して、サイズはキロダルトン（kDa）またはアミノ酸残基の数で示されている。タンパク質のサイズは、配列決定されたタンパク質から、誘導アミノ酸配列、または公開されているタンパク質配列からの、ゲル電気泳動での推定値である。

【0092】

市販されていないオリゴヌクレオチドは、例えば、Beaucage & Caruthers、Tetrahedron Lett.、22巻：1859～1862頁（1981年）に最初に記載された固相ホスホロミダイトリエステル法に従って、Van D 30
evanterら、Nucleic Acids Res.、12巻：6159～6168頁（1984年）に記載の自動合成機を使用して化学的に合成することができる。オリゴヌクレオチドの精製は、任意の当技術分野で認められている戦略、例えば、Pearson & Reanier、J. Chrom.、255巻：137～149頁（1983年）に記載のネイティブなアクリルアミドゲル電気泳動または陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して実施する。

【0093】

血液試料の取得およびDNAの抽出

本発明は、妊娠に付随する状態または障害の存在を検出するための、および／またはその進行をモニターするための非侵襲的な手段として、母体の血液中に見られる胎児のDNA 40
Aを分離、富化および分析することに関する。したがって、本発明の実施の最初の工程は、妊娠中の女性から血液試料を得、試料からDNAを抽出することである。

【0094】

A. 血液試料の取得

血液試料を、本発明の方法を使用して試験するために適した妊娠期間にある妊娠中の女性から得る。適切な妊娠期間は、以下に考察するように、試験される障害に応じて変動し得る。女性からの採血を、病院または診療所が一般に従う標準のプロトコールに従って実施する。適量、例えば、一般には5～50mlの末梢血を採取し、さらに調製する前に標準手順に従って貯蔵することができる。血液試料は、試料中に存在する核酸の質の劣化を最小限にするための当業者に公知の様式で採取、貯蔵または輸送する。

50

【0095】

B. 血液試料の調製

本発明による母体の血液中に見られる胎児のDNAの分析は、例えば、全血、血清、または血漿を使用して実施することができる。母体の血液から血清または血漿を調製するための方法は当業者に周知である。例えば、妊娠中の女性の血液は、血液凝固を予防するためにEDTAを含有するチューブまたはVacutainer SST (Becton Dickinson、Franklin Lakes、N. J.)などの専門の市販品の中に置き、次いで、遠心分離によって全血から血漿を得ることができる。他方では、血清は、血液凝固後に遠心分離して、または遠心分離せずに得ることができる。遠心分離を使用する場合、次いで、これに限らないが、適切なスピード、例えば、1, 500～3, 000倍gで行うことが一般的である。血漿または血清を、DNAを抽出するために新しいチューブに移す前に追加的な遠心分離工程に供することができる。

10

【0096】

DNAは、全血の無細胞部分に加えて、女性からの全血試料を遠心分離し、血漿を除去した後を得ることができる、軟膜部分に富化された細胞画分から回収することもできる。

【0097】

C. DNAの抽出

血液を含めた生体試料からDNAを抽出するための多数の公知の方法がある。DNAの調製の一般的な方法（例えば、SambrookおよびRussell、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第3版、2001年に記載されている）に従うことができる；さまざまな市販の試薬またはキット、例えばQiagenのQIAamp Circulating Nucleic Acid Kit、QIAamp DNA Mini KitまたはQIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen、Hilden、Germany)、Genomic Prep (商標) Blood DNA Isolation Kit (Promega、Madison、Wis.)、およびGFX (商標) Genomic Blood DNA Purification Kit (Amersham、Piscataway、N. J.)も、妊娠中の女性に由来する血液試料からDNAを得るために使用することができる。これらの方法の2つ以上の組み合わせも使用することができる。

20

【0098】

一部の実施形態では、まず、試料を、1つ以上の方法によって胎児核酸について富化する、または相対的に富化することができる。例えば、胎児のDNAおよび母体のDNAの識別は、本発明の組成物およびプロセスを単独で、または他の識別因子と組み合わせて使用して実施することができる。これらの因子の例としては、これらに限定されないが、X染色体とY染色体との間の一塩基の差、Y染色体特異的な配列、ゲノム内の他の所に位置する多型、胎児のDNAと母体のDNAとの間のサイズの差、および母体の組織と胎児の組織との間のメチル化パターンの差が挙げられる。

30

【0099】

試料を核酸の特定の種について富化するための他の方法は、全てがこれによって参照により組み込まれる、2007年5月30日出願のPCT特許出願PCT/US07/69991、2007年6月15日出願のPCT特許出願PCT/US2007/071232、米国特許仮出願第60/968, 876号および同第60/968, 878号（出願者に譲渡されている）（2005年11月28日出願のPCT特許出願PCT/EP05/012707）に記載されている。特定の実施形態では、母体核酸を試料から選択的に除去する（部分的に、実質的に、ほぼ完全に、または完全に、のいずれかで）。

40

【0100】

核酸のメチル化特異的な分離

本明細書において提供される方法により、示差的にメチル化されたDNAのメチル化特異的な分離に基づいて胎児のDNAを富化するための代替の手法が提供される。発生制御に関与する多くの遺伝子が、胚性幹細胞におけるエピジェネティクスによって調節されて

50

いることが最近見いだされた。したがって、多数の遺伝子は、胎児起源の核酸と母体起源の核酸との間の示差的なDNAのメチル化を示すと予測することができる。これらの領域が同定されたら、メチル化されたDNAを捕捉するための技法を使用して、胎児のDNAを特異的に富化することができる。示差的にメチル化された領域を同定するために、新規の手法を使用してメチル化されたDNAを捕捉した。この手法では、MBD2のメチル結合ドメインが抗体のFc断片と融合しているタンパク質(MBD-Fc)を使用する(Gebhard C、Schwarzfischer L、Pham TH、Schilling E、Klug M、Andreesen R、Rehli M(2006年) Genomewide profiling of CpG methylation identifies novel targets of aberrant hypermethylation in myeloid leukemia. Cancer Res、66巻:6118~6128頁)。この融合タンパク質は、従来のメチル化特異的抗体と比較して、いくつかの有利な点を有する。MBD-Fcは、メチル化されたDNAに対して高い親和性を有し、二本鎖DNAに結合する。最も重要なことに、2つのタンパク質は、DNAへの結合の仕方が異なる。メチル化特異的抗体は、確率論的にDNAに結合し、これは、二者択一の答えのみを得ることができることを意味する。MBD-Fcのメチル結合ドメインは、他方ではDNA分子のメチル化状態にかかわらず、全てのDNA分子に結合する。このタンパク質-DNA相互作用の強度は、DNAのメチル化のレベルによって定義される。ゲノムDNAに結合させた後、塩濃度を増加させた溶出液を使用して、メチル化されていないDNAおよびメチル化されたDNAを分画し、より調節された分離を可能にすることができる(Gebhard C、Schwarzfischer L、Pham TH、Andreesen R、Mackensen A、Rehli M(2006年) Rapid and sensitive detection of CpG-methylation using methyl-binding (MB)-PCR. Nucleic Acids Res、34巻:e82頁)。したがって、メチル-CpG免疫沈降(MCIP)と称されるこの方法では、ゲノムDNAが富化するだけでなく、メチル化のレベルに従って分画することもでき、これはメチル化されていないDNA画分も同様に調査するべきである場合に特に役立つ。

【0101】

メチル化感受性制限酵素による消化

本発明は、母体試料に由来する胎児核酸の量を決定するための組成物およびプロセスも提供する。本発明により、母体核酸を選択的に、かつ完全に、または実質的に消化して試料を少なくとも1つの胎児核酸領域について富化する酵素を用いて前記母体試料に由来する核酸を選択的に消化することによって、母体試料中の胎児核酸領域を富化することが可能になる。消化効率は、約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%を超えることが好ましい。富化した後、胎児核酸の量を、多型配列または亜硫酸水素塩処理を必要としない定量的方法によって決定することができ、それによって、女の胎児に対して、かつ異なる民族性にわたって同等に良好に働き、低コピー数の胎児試料中に存在する核酸を保存する解決法が提供される。

【0102】

例えば、そのDNA認識配列がメチル化されていない場合に、優先的に、または実質的にそのDNA認識配列で切断または消化するメチル感受性酵素がある。したがって、メチル化されていないDNA試料は、メチル化されたDNA試料よりも小さな断片に切り取られる。同様に、高メチル化されたDNA試料は切断されない。対照的に、そのDNA認識配列がメチル化されている場合にのみ、そのDNA認識配列で切断するメチル感受性酵素がある。

【0103】

本発明の方法において使用するために適した、メチル化されていないDNAを消化する

メチル感受性酵素としては、これらに限定されないが、Hpa I I、Hha I、Mae I I、Bst U IおよびAcc I Iが挙げられる。使用することができる酵素は、メチル化されていないCCGG配列のみを切り取るHpa I Iである。使用することができる別の酵素は、メチル化されていないGGCG配列のみを切り取るHha Iである。どちらの酵素も、New England Bio Labs（登録商標）、Incから入手可能である。メチル化されていないDNAのみを消化する2種以上のメチル感受性酵素の組み合わせも使用することができる。メチル化されたDNAのみを消化する適切な酵素としては、これらに限定されないが、認識配列GATCで切り取るDpn I、およびAAA⁺タンパク質ファミリーに属し、修飾されたシトシンを含有するDNAを切り取り、認識部位5' . . . Pu^mC (N₄₀₋₃₀₀₀) Pu^mC . . . 3'で切り取るMcr BC (New England Bio Labs、Inc.、Beverly、Mass.)が挙げられる。

10

【0104】

特定の部位でDNAを切り取るために選択された制限酵素についての切断の方法および手順は、当業者に周知である。例えば、New England Bio Labs、Pro-Mega Biochems、Boehringer-Mannheimなどを含めた多くの制限酵素の供給者が、特定の制限酵素によって切り取られるDNA配列の条件および種類の情報を提供している。Sambrookら (Sambrookら、Molecular Biology: A Laboratory Approach、Cold Spring Harbor、N. Y.、1989年を参照されたい)は、制限酵素および他の酵素を使用するための方法についての一般的な説明を提供している。酵素は、多くの場合、母体のDNAを約95%~100%の効率で、好ましくは約98%~100%の効率で切断すること可能にする条件下で使用する。

20

【0105】

メチル化解析のための他の方法

さまざまなメチル化解析の手順が当技術分野で公知であり、本発明と併せて使用することができる。これらのアッセイにより、DNA配列内の1つ以上のCpG島のメチル化状態を決定することが可能になる。さらに、これらの方法は、メチル化された核酸を数量化するために使用することができる。そのようなアッセイは、他の技法の中でも、亜硫酸水素塩で処理したDNAをDNA配列決定すること、PCR（配列特異的に増幅するための）、サザンブロット分析、およびメチル化感受性制限酵素の使用を伴う。

30

【0106】

ゲノム配列決定は、DNAのメチル化のパターンおよび5-メチルシトシン分布を解析することに関して、亜硫酸水素塩処理を使用することによって簡易化されてきた技法である (Frommerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻：1827~1831頁、1992年)。さらに、亜硫酸水素塩で変換したDNAから増幅したPCR産物の制限酵素消化を使用することができる。例えば、Sadri & Hornsby (Nucl. Acids Res.、24巻：5058~5059頁、1996年)に記載されている方法、またはCOBRA（組み合わせ亜硫酸水素塩制限酵素分析）(Xiong & Laird、Nucleic Acids Res.、25巻：2532~2534頁、1997年)。

40

【0107】

COBRA解析は、少量のゲノムDNA内の特定の遺伝子の遺伝子座におけるDNAのメチル化のレベルを決定するために有用な定量的メチル化アッセイである (Xiong & Laird、Nucleic Acids Res.、25巻：2532~2534頁、1997年)。簡単に述べると、制限酵素消化を使用して、亜硫酸水素ナトリウムで処理したDNAのPCR産物におけるメチル化依存性の配列の差を示す。まず、Frommerら (Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻：1827~1831頁、1992年)に記載されている手順に従って、標準の亜硫酸水素塩処理によってゲノムDNAにメチル化依存性の配列の差を導入する。次いで、亜硫酸水素塩で変

50

換したDNAのPCR増幅を、対象とするCpG島に特異的なプライマーを使用して実施し、その後、制限エンドヌクレアーゼによって消化し、ゲル電気泳動し、特異的な、標識したハイブリダイゼーションプローブを使用して検出する。元のDNA試料中のメチル化のレベルは、広範なDNAのメチル化のレベルにわたって直線的に定量化されるように、消化されたPCR産物と消化されなかったPCR産物の相対的な量で表される。さらに、この技法は、顕微解剖したパラフィン包埋組織試料から得たDNAに確実に適用することができる。COBRA解析用の典型的な試薬（例えば、典型的なCOBRAに基づくキットに見ることができるような）としては、これらに限定されないが、特定の遺伝子（または、メチル化を変化させたDNA配列またはCpG島）に対するPCRプライマー；制限酵素および適切な緩衝液；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴ；対照ハイブリダイゼーションオリゴ；オリゴプローブ用のキナーゼ標識化キット；および放射性ヌクレオチドを挙げることができる。さらに、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝液；スルホン化緩衝液；DNA回収用の試薬またはキット（例えば、沈澱、限外濾過、アフィニティーカラム）；脱スルホン化緩衝液；およびDNA回収用構成成分を含んでよい。

10

【0108】

MethyLight（商標）アッセイは、PCR工程の後にさらなる操作を必要としない、蛍光に基づくリアルタイムPCR（TaqMan（登録商標））技術を利用するハイスループットな定量的メチル化アッセイである（Eadsら、Cancer Res.、59巻：2302～2306頁、1999年）。簡単に述べると、MethyLight（商標）プロセスは、標準の手順（メチル化されていないシトシン残基をウラシルに変換する亜硫酸水素塩プロセス）に従って、亜硫酸水素ナトリウム反応においてメチル化依存性の配列の差の混合プールに変換されるゲノムDNAの混合試料で開始する。次いで、蛍光に基づくPCRを、「偏りのない」（公知のCpGのメチル化部位とオーバーラップしないプライマーを用いる）PCR反応、または「偏りのある」（公知のCpGジヌクレオチドとオーバーラップするPCRプライマーを用いる）反応のいずれかにおいて実施する。配列の識別は、増幅プロセスのレベルまたは蛍光検出プロセスのレベルのいずれかで、またはその両方で起こってよい。

20

【0109】

MethyLightアッセイは、ゲノムDNA試料におけるメチル化パターンの定量的試験として使用することができ、配列の識別はプローブハイブリダイゼーションのレベルで起こる。この定量的バージョンでは、PCR反応により、特定の推定メチル化部位とオーバーラップする蛍光プローブの存在下で偏りのない増幅がもたらされる。投入DNAの量についての偏りのない対照は、プライマーもプローブも、CpGジヌクレオチドのいずれの上にも重ならない反応によってもたらされる。あるいは、ゲノムのメチル化についての定性的試験は、公知のメチル化部位を「カバーしない」対照オリゴヌクレオチドを用いて（「MSP」技法の蛍光に基づくバージョン）、または潜在的なメチル化部位をカバーするオリゴヌクレオチドを用いてのいずれかで、偏りのあるPCRプールを探索することによって実現する。

30

【0110】

MethyLightプロセスは、増幅プロセスにおいて「TaqMan」プローブと一緒に使用することができる。例えば、二本鎖ゲノムDNAを亜硫酸水素ナトリウムで処理し、TaqMan（登録商標）プローブを使用する；例えば、偏りのあるプライマーおよびTaqMan（登録商標）プローブ、または偏りのないプライマーおよびTaqMan（登録商標）プローブのいずれかを用いる2セットのPCR反応の1つに供す。TaqMan（登録商標）プローブは、蛍光の「レポーター」分子および「クエンチャー」分子で2重標識されており、また、GC含有量が比較的高い領域に対して特異的になるように設計され、したがって、PCRサイクルにおいて、フォワードプライマーまたはリバースプライマーよりも約10℃高い温度で融解する。これにより、PCRのアニーリング／伸長工程の間中TaqMan（登録商標）プローブを完全にハイブリダイズさせたままにすることが可能になる。新しい鎖がPCR中にTaqポリメラーゼによって酵素的に合成さ

40

50

れ、最終的にアニーリングされたTaqMan（登録商標）プローブに到達する。そこでTaqポリメラーゼの5'から3'へのエンドヌクレアーゼ活性により、TaqMan（登録商標）プローブが消化されて退けられ、リアルタイム蛍光検出システムを使用して今やクエンチされていない信号を定量的に検出するための蛍光レポーター分子が放出される。

【0111】

MethyLight（商標）分析用の典型的な試薬（例えば、典型的なMethyLight（商標）に基づくキットに見ることができるような）としては、これらに限定されないが、特定の遺伝子（またはメチル化を変化させたDNA配列またはCpG島）に対するPCRプライマー；TaqMan（登録商標）プローブ；最適化されたPCR緩衝液およびデオキシヌクレオチド；およびTaqポリメラーゼを挙げることができる。

10

【0112】

Ms-SNuPE法は、特定のCpG部位におけるメチル化の差を、DNAの亜硫酸水素塩処理、その後の一塩基プライマー伸長に基づいて査定するための定量的方法である（Gonzalgo & Jones、Nucleic Acids Res.、25巻：2529～2531頁、1997年）。

【0113】

簡単に述べると、ゲノムDNAを亜硫酸水素ナトリウムと反応させて、5-メチルシトシンは変化させずに、メチル化されていないシトシンをウラシル変換する。次いで、亜硫酸水素塩で変換したDNAに特異的なPCRプライマーを使用して所望の標的配列の増幅を実施し、生じた産物を単離し、対象のCpG部位（複数可）メチル化解析のための鋳型として使用する。

20

【0114】

少量のDNA（例えば、顕微解剖した病理切片）を分析することができ、CpG部位におけるメチル化状態を決定するために制限酵素を利用することが回避される。

【0115】

Ms-SNuPE解析用の典型的な試薬（例えば、典型的なMs-SNuPEに基づくキットに見ることができるような）としては、これらに限定されないが、特定の遺伝子（またはメチル化を変化させたDNA配列またはCpG島）に対するPCRプライマー；最適化されたPCR緩衝液およびデオキシヌクレオチド；ゲル抽出キット；陽性対照プライマー；特定の遺伝子に対するMs-SNuPEプライマー；反応緩衝液（Ms-SNuPE反応用）；および放射性ヌクレオチドを挙げることができる。さらに、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝液；スルホン化緩衝液；DNA回収用の試薬またはキット（例えば、沈澱、限外濾過、アフィニティークラム）；脱スルホン化緩衝液；およびDNA回収用構成成分を含んでよい。

30

【0116】

MSP（メチル化特異的PCR）により、メチル化感受性制限酵素の使用に依存せずにCpG島内の実質的にあらゆるグループのCpG部位のメチル化状態を査定することが可能になる（Hermanら Proc. Nat. Acad. Sci. USA、93巻：9821～9826頁、1996年；米国特許第5,786,146号）。簡単に述べると、DNAを、全てのメチル化されていないシトシンをウラシルに変換するが、メチル化されたシトシンは変換しない亜硫酸水素ナトリウムによって修飾し、その後、メチル化されたDNA特異的なプライマーに特異的なプライマーと、対するメチル化されていないDNAに特異的なプライマーを用いて増幅する。MSPは少数のDNAのみを必要とし、所与のCpG島遺伝子座の0.1%のメチル化された対立遺伝子に対する感度が高く、また、パラフィン包埋した試料から抽出したDNAに対して実施することができる。MSP解析用の典型的な試薬（例えば、典型的なMSPに基づくキットに見ることができるような）としては、これらに限定されないが、特定の遺伝子（またはメチル化を変化させたDNA配列またはCpG島）に対するメチル化されたPCRプライマーおよびメチル化されていないPCRプライマー、最適化されたPCR緩衝液およびデオキシヌクレオチド

40

50

、および特異的なプローブを挙げることができる。

【0117】

MCA法は、ゲノムDNA内の変化したメチル化パターンをスクリーニングするため、およびにこれらの変化に関連する特定の配列を単離するために使用することができる方法である（Toyotaら、Cancer Res. 59巻：2307～12頁、1999年）。簡単に述べると、その認識部位におけるシトシンのメチル化に対する感受性が異なる制限酵素を使用して、原発腫瘍、細胞系、および正常組織に由来するゲノムDNAを消化した後、任意プライムPCR増幅する。示差的なメチル化を示す断片をクローニングし、PCR産物を高分解能のポリアクリルアミドゲルにおいて分離した後に配列決定する。次いで、クローニングされた断片をサザン分析用のプローブとして使用して、これらの領域の示差的なメチル化を確認する。MCA解析用の典型的な試薬（例えば、典型的なMCAに基づくキットに見ることができるような）としては、これらに限定されないが、任意プライムゲノムDNAに対するPCRプライマー；PCR緩衝液およびヌクレオチド、制限酵素および適切な緩衝液；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴまたはプローブ；対照ハイブリダイゼーションオリゴまたはプローブを挙げることができる。

10

【0118】

メチル化部位を解析するための別の方法は、その後の、質量分析を使用するプライマー伸長遺伝子型決定分析のための増幅された標的を産生する最適化されたPCR増幅反応を含めた、プライマー伸長アッセイである。アッセイは、多重に行うこともできる。この方法（特に一塩基多型の遺伝子型決定に関する）は、PCT公開WO05012578A1および米国特許出願公開US20050079521A1に詳細に記載されている。メチル化解析するために、このアッセイを採用して、亜硫酸水素塩によって導入されたメチル化依存的なCからTへの配列の変化を検出することができる。これらの方法は、プライマー伸長反応について、処理量をさらに増加させ、反応当たりの費用を低下させるために、単一ウェルにおける多重化された増幅反応および多重化されたプライマー伸長反応（例えば、多重化均一プライマー集団伸長（hME）アッセイ）を実施するために特に有用である。

20

【0119】

DNAのメチル化解析のための4つの追加的な方法として、制限酵素ランドマークゲノムスキニング（RLGS、Costelloら、2000年）、メチル化感受性代表差分析（methylation-sensitive-representational difference analysis）（MS-RDA）、メチル化特異的AP-PCR（MS-AP-PCR）および部分的に融解した分子（MBD/SPM）のメチル-CpG結合ドメインカラム／分離が挙げられる。

30

【0120】

本発明と併せて使用することができる追加的なメチル化解析方法は、以下の論文に記載されている：Laird、P. W. Nature Reviews Cancer、3巻、253～266頁（2003年）；Biotechniques；Uhlmann、K.ら Electrophoresis、23巻：4072～4079頁（2002年）－PyroMeth；Colellaら Biotechniques、2003年7月；35巻（1号）：146～50頁；Dupont JM、Tost J、James H、およびGut IG. Anal Biochem、2004年10月；333巻（1号）：119～27頁；およびTooke NおよびPettersson M. IVDT、2004年11月；41巻。

40

【0121】

ポリヌクレオチド配列の増幅および決定

メチル化示差的に核酸を分離した後、核酸を、配列に基づく分析に供することができる。さらに、胎児起源の1つの特定のゲノム配列が母体の等価物と比較して高メチル化されている、または低メチル化されていることが決定されたら、この胎児のゲノム配列の量を決定することができる。その後、この量を、標準の対照値と比較することができ、また

50

この量は、特定の妊娠に伴う障害の潜在性の指標としての機能を果たす。

【0122】

A. ヌクレオチド配列の増幅

多くの場合、本発明の核酸配列は、当技術分野で周知の（上に列挙され、以下により詳細に記載されている）いくつかの核酸増幅手順のいずれかを使用して増幅することが望ましい。詳細には、核酸の増幅は、増幅されている核酸配列と相補的な配列を含有する核酸アンプリコン（コピー）の酵素的合成である。核酸を増幅することは、試料中に存在する標的配列の量が非常に低い場合に特に有益である。対象の生物体またはウイルスに属する試料中の核酸の検出をより確実にするためにアッセイの開始時に必要な標的配列が少ないので、標的配列を増幅し、合成されたアンプリコンを検出することによってアッセイの感度をはるかに改善することができる。

10

【0123】

種々のポリヌクレオチド増幅方法がよく確立されており、研究に頻繁に使用されている。例えば、ポリヌクレオチド配列を増幅するためのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の一般的な方法は、当技術分野で周知であり、したがって、本明細書では詳細には記載していない。PCRの方法、プロトコル、およびプライマーの設計における原理の概説については、例えば、Innis、ら、PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications、Academic Press、Inc. N. Y.、1990年を参照されたい。PCRの試薬およびプロトコルは、Roche Molecular Systemsなどの民間のベンダーからも入手可能である。

20

【0124】

PCRは、熱安定性酵素を用いた自動化されたプロセスとして最も一般的に行われている。このプロセスでは、反応混合物の温度が、変性領域、プライマーアニーリング領域、および伸長反応領域を自動的に循環する。この目的に特に適した機械は市販されている。

【0125】

一般には本発明の実施において、ポリヌクレオチド配列のPCR増幅が使用されるが、当業者は、母体の血液試料に見られるゲノム配列の増幅は、例えば、そのそれぞれが十分な増幅をもたらすものである、リガーゼ連鎖反応（LCR）、転写媒介性増幅、および自家持続配列複製または核酸配列に基づく増幅（NASBA）などの任意の公知の方法によって実現することができることを理解されよう。つい最近開発された分岐DNA技術も、特定のメチル化パターンを表す本発明の特定のゲノム配列の存在を定性的に実証するため、または母体の血液中のこの特定のゲノム配列の量を定量的に決定するために使用することができる。臨床的な試料中の核酸配列を直接定量化するための分岐DNAシグナル増幅の概説については、Nolte、Adv. Clin. Chem.、33巻：201～235頁、1998年を参照されたい。

30

【0126】

本発明の組成物およびプロセスは、デジタルPCRを用いて実施する場合にも特に有用である。デジタルPCRは、Kalininaとその同僚らによって最初に開発され（Kalininaら、「Nanoliter scale PCR with TaqMan detection」Nucleic Acids Research.、25巻；1999～2004頁、（1997年））、さらにVogelsteinおよびKinzlerによって開発された（Digital PCR. Proc Natl Acad Sci U S A.、96巻；9236～41頁、（1999年））。胎児の診断に使用するためにデジタルPCRを適用することは、Cantorらに最初に記載され（PCT特許出願公開WO05023091A2）、その後Quakeらに記載されており（米国特許出願公開US20070202525）、その両方がこれによって参照により組み込まれる。デジタルPCRでは、単一分子レベルでの核酸（DNA、cDNAまたはRNA）の増幅を活用し、低コピー数の核酸を数量化するための、高感度の方法を提供する。Fluidigm（登録商標）Corporationは核酸をデジタル解析するた

40

50

めのシステムを提供している。

【0127】

B. ポリヌクレオチド配列の決定

ポリヌクレオチド配列を決定するための技法もよく確立されており、関連性のある研究分野において広く実施されている。例えば、ポリヌクレオチドを配列決定するための基本的な原理および一般的な技法は、Wallaceら、上記；SambrookおよびRussell、上記、およびAusubelら、上記などの分子生物学および組換え遺伝学におけるさまざまな研究報告および専門書に記載されている。研究所において、手動または自動のいずれかで常套的に実施されるDNAの配列決定方法を、本発明を実施するために使用することができる。本発明の方法を実施するための、ポリヌクレオチド配列における変化を検出するために適した追加的な手段としては、これらに限定されないが、質量分析、プライマー伸長、ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR、および電気泳動が挙げられる。

10

【0128】

プライマー伸長反応の使用も、本発明の方法において適用することができる。プライマー伸長反応は、例えば、SNP部位に隣接する領域とハイブリダイズするプライマー伸長プライマーにデオキシヌクレオチドおよび／またはジデオキシヌクレオチドを組み込むことによってSNP対立遺伝子を識別することによって作動する。プライマーを、ポリメラーゼを用いて伸長する。プライマー伸長されたSNPは、質量分析によって、またはビオチンなどのタグを付けた部分によって物理的に検出することができる。SNP部位は、特異的な標識でタグを付けた相補的なデオキシヌクレオチドまたはジデオキシヌクレオチド、または特定の質量を持つプライマー伸長産物を生成する相補的なデオキシヌクレオチドまたはジデオキシヌクレオチドのいずれかによってのみ伸長するので、SNP対立遺伝子を識別し、数量化することができる。

20

【0129】

逆転写し、増幅する核酸は、修飾された核酸であってよい。修飾された核酸は、ヌクレオチド類似体を含んでよく、特定の実施形態では、検出可能な標識および／または捕捉剤を含む。検出可能な標識の例としては、これらに限定することなく、フルオロフォア、放射性同位元素、比色剤、発光剤、化学発光剤、光散乱剤、酵素などが挙げられる。捕捉剤の例としては、これらに限定することなく、抗体／抗原、抗体／抗体、抗体／抗体断片、抗体／抗体受容体、抗体／プロテインAまたはプロテインG、ハプテン／抗ハプテン、ビオチン／アビジン、ビオチン／ストレプトアビジン、葉酸／葉酸結合タンパク質、ビタミンB12／内因子、化学反応性基／相補的な化学反応性基（例えば、スルフヒドリル／マレイミド、スルフヒドリル／ハロアセチル誘導体、アミン／イソトリオシアネート（isotriocyanate）、アミン／スクシンイミジルエステル、およびアミン／スルホニルハロゲン化物）対などから選択される結合対に由来する作用剤が挙げられる。特定の実施形態では、捕捉剤を有する修飾された核酸は、固体支持体に固定化することができる。

30

【0130】

質量分析は、本発明のポリヌクレオチド、例えばPCRアンプリコン、プライマー伸長産物または標的核酸から切断される検出プローブを検出するための、特に有効な方法である。ポリヌクレオチド配列の存在は、検出されたシグナルの質量を、対象のポリヌクレオチドの予測される質量と比較することによって検証する。相対的なシグナル強度、例えば、特定のポリヌクレオチド配列のスペクトルにおける質量のピークによって相対的な特定の対立遺伝子の集団が示され、したがって対立遺伝子の比率を直接データから算出することができる。Sequenom（登録商標）標準iPLEX（商標）アッセイおよびMassARRAY（登録商標）技術を使用する遺伝子型決定方法の概説については、どちらもこれによって参照により組み込まれる、Jurinke、C.、Oeth、P.、van den Boom、D.、「MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance

40

50

DNA analysis.」、Mol. Biotechnol. 26巻、147～164頁（2004年）；およびOeth、P. ら、「iPLEX（商標）Assay：Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY（登録商標）System through single base primer extension with mass-modified Terminators.」、SEQUENOM Application Note（2005年）を参照されたい。増幅プロセス中に切断され、質量分析によって検出される切断可能な検出プローブを使用して標的核酸を検出し、数量化することの概説については、2007年12月4日に出願され、これによって参照により組み込まれる米国特許出願第11／950、395号、を参照されたい。

10

【0131】

配列決定技術は、処理量および費用に関して改良されている。454プラットフォーム（Roche）（Margulies、M. ら、2005年、Nature、437巻、376～380頁）、Illumina Genome Analyzer（もしくはSolexaプラットフォーム）またはSOLiD System（Applied Biosystems）またはHelicos True単一分子DNA配列決定技術（Harris T Dら、2008年Science、320巻、106～109頁）、Pacific Biosciencesの単一分子のリアルタイム（SMRT（商標））技術、およびナノポア配列決定（Sonix GVおよびMeller A. 2007年Clin Chem、53巻：1996～2001頁）において実現可能なものなどの配列決定技術により、高次多重化で平行して、検体から単離した多くの核酸分子を配列決定することが可能になる（Dear Brief Funct Genomic Proteomic、2003年；1巻：397～416頁）。

20

【0132】

これらのプラットフォームのそれぞれにより、クローン的に拡大した、または増幅されなかった核酸断片の単一分子を配列決定することが可能になる。特定のプラットフォームは、例えば、（i）色素で修飾したプローブのライゲーションによる配列決定（環状ライゲーションおよび切断を含めた）、（ii）ピロシーケンス、および（iii）単一分子の配列決定を伴う。そこから生成したヌクレオチド配列種、増幅核酸種および検出可能な産物は、そのような配列解析プラットフォームによってヌクレオチド配列を解析するための「試験核酸」とみなすことができる。

30

【0133】

ライゲーションによる配列決定は、塩基対合のミスマッチに対するDNAリガーゼの感度に頼る核酸配列決定方法である。DNAリガーゼは、正確に塩基対合しているDNAの末端をつなぎ合わせる。DNAリガーゼの、正確に塩基対合したDNA末端のみをつなぎ合わせる能力を、蛍光標識したオリゴヌクレオチドまたはプライマーの混合プールと組み合わせることにより、蛍光検出によって配列を決定することが可能になる。より長い配列の読み取りは、切断することが可能な標識を同定した後に切断可能な連結を含有するプライマーを含めることによって得ることができる。リンカーにおける切断により、標識が除去され、ライゲーションされたプライマーの末端の5'リン酸が再生され、別のラウンドのライゲーションのためのプライマーが調製される。一部の実施形態では、プライマーを2種以上の蛍光標識（例えば、1種の蛍光標識、2種、3種、または4種の蛍光標識）で標識することができる。

40

【0134】

ライゲーションによる配列決定に基づいて当業者が使用することができるシステムの例は、一般に以下の工程を伴う。エマルションマイクロリアクター内で、試験核酸（「鋳型」）、増幅反応の構成成分、ビーズおよびプライマーを含有するクローンビーズの集団を調製することができる。増幅した後、鋳型を変性させ、ビーズの富化を実施して伸長した鋳型を伴うビーズと望ましくないビーズ（例えば、伸長した鋳型を伴わないビーズ）を分離する。選択されたビーズ上の鋳型は、3'修飾を受けてスライドに共有結合させること

50

が可能になり、修飾したビーズをガラススライドに沈着させることができる。沈着チャンバーにより、ビーズローディングプロセスの間にスライドを1つ、4つ、または8つのチャンバーにセグメント化することができる。配列解析のために、プライマーをアダプター配列にハイブリダイズさせる。4色の色素で標識したプローブのセットを配列決定プライマーへのライゲーションについて競合させる。プローブライゲーションの特異性を、ライゲーションの連続の間の4番目および5番目の塩基の全てを調べることによって実現する。使用するライブラリーの種類によって決定したラウンド数で5〜7ラウンドのライゲーション、検出および切断により、全ての5番目の位置における色を記録する。ライゲーションの各ラウンド後に、1つの塩基によって5'方向に相殺される新しい相補的プライマーがさらなるライゲーションの連続のために置かれる。プライマーのリセットおよびライゲーションのラウンド（1ラウンド当たり5〜7サイクルのライゲーション）を、単一のタグに対して25〜35塩基対の配列が生成するまで5回、逐次的に繰り返す。メイトペア（mate-paired）配列決定を用いて、第2のタグについてこのプロセスを繰り返す。そのようなシステムを使用して、本明細書に記載のプロセスによって生成した増幅産物を、例えば、異種性の核酸を、本明細書に記載のプロセスによって生成した第1の増幅産物にライゲーションし、第1の増幅産物を生成するために最初に使用したものと同一固体支持体または異なる固体支持体を使用してエマルジョン増幅を実施してことによって指数関数的に増幅することができる。そのようなシステムを使用して、指数関数的な増幅プロセスを迂回し、ガラススライド上の本明細書に記載の固体支持体を直接選別することによって、本明細書に記載のプロセスによって生成した増幅産物を直接分析することもできる。

10

20

【0135】

ピロシーケンスは、合成による配列決定に基づく核酸の配列決定方法であり、ヌクレオチドが取り込まれた際に放出されるピロリン酸を検出することに頼る。一般に、合成による配列決定は、探索されている配列の鎖と相補的なDNA鎖である1つのヌクレオチドを1つずつ合成することを伴う。試験核酸は、固体支持体に固定化し、配列決定プライマーとハイブリダイズさせ、DNAポリメラーゼ、ATPスルフリラーゼ、ルシフェラーゼ、アピラーゼ、アデノシン5'ホスホ硫酸（phosphosulfate）およびルシフェリンと一緒にインキュベートすることができる。ヌクレオチド溶液を逐次的に加え、除去する。正しいヌクレオチドの取り込みにより、ATPスルフリラーゼと相互作用し、アデノシン5'ホスホ硫酸の存在下でATPを産生するピロリン酸が放出され、配列を決定することを可能にする化学発光シグナルを産生するルシフェリン反応がおおられる。

30

【0136】

ピロシーケンスに基づいて当業者が使用することができるシステムの例は、一般に以下の工程を伴う：アダプター核酸を試験核酸とライゲーションし、試験核酸をビーズにハイブリダイズさせる工程；エマルジョン中で試験核酸内のヌクレオチド配列を増幅する工程；ピコリットルの多ウェル固体支持体を使用してビーズを選別する工程；および増幅されたヌクレオチド配列をピロシーケンスの方法体系によって配列決定する工程（例えば、Nakanora, 「Single-molecule PCR using water-in-oil emulsion」 Journal of Biotechnology, 102巻：117〜124頁（2003年））。そのようなシステムを使用して、本明細書に記載のプロセスによって生成した増幅産物を、例えば、異種性の核酸を本明細書に記載のプロセスによって生成した第1の増幅産物とライゲーションすることによって指数関数的に増幅することができる。

40

【0137】

特定の単一分子の配列決定の実施形態は、合成による配列決定の原理に基づき、上首尾のヌクレオチド取り込みの結果として光子を放出する機構として単一对蛍光共鳴エネルギー転移（単一对FRET）を利用する。放出された光子は多くの場合、感度を強化した、または高感度の冷却電荷結合素子を内部全反射顕微鏡（TIRM）と併せて使用して検出する。光子は、導入された反応溶液が、配列決定プロセスの結果として合成される成長中

50

の核酸の鎖に取り込むための正しいヌクレオチドを含有する場合にのみ放出される。FRETに基づく単一分子の配列決定では、エネルギーは2つの蛍光色素、時にはポリメチンシアニン色素Cy3およびCy5の間を長距離の双極子相互作用によって移動する。供与体はその特定の励起波長において励起され、励起状態のエネルギーが受容体色素に非放射的に移動し、今度はその受容体色素が励起される。受容体色素は、光子が放射放出されることによって最終的に基底状態に戻る。エネルギー転移プロセスにおいて使用される2つの色素は、単一のFRET対における「単一对」を表す。Cy3は、多くの場合、供与体フルオロフォアとして使用され、多くの場合、第1の標識ヌクレオチドとして取り込まれる。Cy5は、多くの場合、受容体フルオロフォアとして使用され、第1のCy3標識ヌクレオチドが取り込まれた後の連続的なヌクレオチド付加のためのヌクレオチド標識として使用される。フルオロフォアは、一般に、エネルギー転移が首尾よく起こるためにそれぞれ10ナノメートル以内である。

10

【0138】

単一分子の配列決定に基づいて使用することができるシステムの例は、一般に、プライマーを試験核酸にハイブリダイズさせて複合体を生成する工程；複合体を固相と結びつける工程；蛍光分子を用いてタグを付けたヌクレオチドによってプライマーを反復的に伸長する工程；および各反復後に蛍光共鳴エネルギー転移シグナルの画像を捕捉する工程を伴う（例えば、米国特許第7,169,314号；Braslavskyら、PNAS、100巻（7号）：3960～3964頁（2003年））。そのようなシステムを使用して、本明細書に記載のプロセスによって生成した増幅産物を直接配列決定することができる。一部の実施形態では、放出された線形増幅の産物を、固体支持体、例えばビーズまたはガラススライド上に存在する固定化された捕捉配列と相補的な配列を含有するプライマーとハイブリダイズさせることができる。合成による単一のFRET対に基づく配列決定のために、プライマーと放出された線形増幅の産物の複合体を、固定化された捕捉配列とハイブリダイズさせることにより、放出された線形増幅の産物を固体支持体に固定化する。プライマーは多くの場合蛍光であり、したがって、固定化された核酸を有するスライドの表面の最初の参照画像を生成することができる。最初の参照画像は、真のヌクレオチドの取り込みが起こる場所を決定するために有用である。「プライマーのみ」の参照画像で最初に同定されなかったアレイの場所で検出された蛍光シグナルを非特異的蛍光として棄却する。プライマーと放出された線形増幅の産物の複合体を固定化した後、多くの場合、結合した核酸を、a) 1つの蛍光標識したヌクレオチドの存在下でポリメラーゼ伸長する工程b) 適切な顕微鏡、例えばTIRMを使用して蛍光を検出する工程c) 蛍光ヌクレオチドを除去する工程、およびd) 異なる蛍光標識したヌクレオチドを用いて工程aに戻る工程の反復によって平行して配列決定する。

20

30

【0139】

一部の実施形態では、ヌクレオチドの配列決定は、固相一塩基配列決定の方法およびプロセスによるものであってよい。固相一塩基配列決定方法は、試料核酸と固体支持体を、試料核酸の単一分子が固体支持体の単一分子とハイブリダイズする条件下で接触させる工程を含む。そのような条件は、「マイクロリアクター」中に固体支持体分子および試料核酸の単一分子を提供することを含んでよい。そのような条件は、試料核酸分子が固体支持体上の固相核酸にハイブリダイズすることができる混合物を提供することも含んでよい。本明細書に記載の実施形態において有用な一塩基配列決定方法は、2008年1月17日出願の米国特許仮出願第61/021,871号に記載されている。

40

【0140】

特定の実施形態では、ナノポアシーケンシング検出方法は、(a) 配列決定する核酸（「核酸塩基」、例えば、連結されたプローブ分子）を、配列特異的な検出器と、検出器が核酸塩基の実質的に相補的なサブシーケンスと特異的にハイブリダイズする条件下で接触させる工程；(b) 検出器からのシグナルを検出する工程、および(c) 検出されたシグナルに従って核酸塩基の配列を決定する工程を含む。特定の実施形態では、核酸塩基が孔を通過するにつれて検出器がナノポア構造に干渉したら、核酸塩基とハイブリダイズした

50

検出器を核酸塩基から離れ（例えば、逐次的に解離し）、塩基配列から離れた検出器が検出される。一部の実施形態では、核酸塩基から離れた検出器は検出可能なシグナルを放出し、核酸塩基とハイブリダイズした検出器は異なる検出可能なシグナルを放出する、または検出可能なシグナルを放出しない。特定の実施形態では、核酸内のヌクレオチド（例えば、連結されたプローブ分子）を特定のヌクレオチド（「代表的なヌクレオチド」）に対応する特定のヌクレオチド配列で置換し、それによって拡大した核酸を生じさせ（例えば、米国特許第6,723,513号）、検出器を、核酸塩基としての機能を果たす拡大した核酸内の代表的なヌクレオチドとハイブリダイズさせる。そのような実施形態では、代表的なヌクレオチドを、二元配置またはそれよりも高次の配置に配置することができる（例えば、SonniおよびMeller, Clinical Chemistry、53巻（11号）：1996～2001頁（2007年））。一部の実施形態では、核酸を拡大させず、拡大した核酸を生じさせず、核酸塩基を直接供給し、（例えば、拡大していない核酸塩基としての機能を果たす連結されたプローブ分子）、検出器を直接核酸塩基と接触させる。例えば、第1の検出器を第1のサブシーケンスとハイブリダイズさせることができ、第2の検出器を第2のサブシーケンスとハイブリダイズさせることができ、ここで第1の検出器および第2の検出器はそれぞれ、互いに区別することができる検出可能な標識を有し、第1の検出器からのシグナルおよび第2の検出器からのシグナルは、検出器が核酸塩基から離れた際に互いに区別することができる。特定の実施形態では、検出器は、核酸塩基とハイブリダイズする領域（例えば、2つの領域）を含み、それは長さが約3～100ヌクレオチド（例えば、長さ約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95ヌクレオチド）であってよい。検出器は、核酸塩基にハイブリダイズしないヌクレオチドの領域を1つ以上含んでもよい。一部の実施形態では、検出器は、分子ビーコンである。検出器は、多くの場合、本明細書に記載のものからそれぞれ独立に選択される1種以上の検出可能な標識を含む。各検出可能な標識は、各標識によって生成されるシグナルを検出することができる任意の都合のよい検出プロセスによって検出することができる（例えば、磁気プロセス、電気的プロセス、化学的プロセス、光学的プロセスなど）。例えば、CDカメラを使用して、検出器に連結された1つ以上の区別可能な量子ドットからのシグナルを検出することができる。

【0141】

特定の配列解析の実施形態では、読み取りを使用して、より大きなヌクレオチド配列を構築することができ、これは、異なる読み取りにおけるオーバーラップ配列を同定すること、および読み取り内の同定配列を使用することによって容易にすることができる。読み取りからより大きな配列を構築するための配列解析方法およびソフトウェアは当業者に公知である（例えば、Venterら、Science、291巻：1304～1351頁（2001年））。特定の配列解析の実施形態では、特定の読み取り、部分的なヌクレオチド配列構築物、および完全なヌクレオチド配列構築物を、試料核酸内のヌクレオチド配列間で比較することができる（すなわち、内部比較）、または参照配列と比較することができる（すなわち、参照比較）。内部比較は、時には、多数の試料から、または配列の変形を含有する単一の試料供給源から試料核酸を調製する状況において実施する。参照比較は、時には、参照ヌクレオチド配列が公知であり、試料核酸が、参照ヌクレオチド配列と実質的に類似している、または同じである、または異なるヌクレオチド配列を含有するかどうかを決定することが目的である場合に実施する。配列解析は、当業者に公知の配列解析用の装置および構成成分によって容易になる。

【0142】

本明細書において提供される方法により、複数の核酸（例えば、上記で生成したヌクレオチド配列種、増幅された核酸種および検出可能な産物）における核酸種のハイスループットな検出が可能になる。多重化は、2つ以上の核酸種を同時に検出することを指す。多重化された反応を質量分析と併せて実施するための一般的な方法が公知である（例えば、米国特許第6,043,031号、同第5,547,835号および国際PCT特許出願

10

20

30

40

50

WO 97/37041を参照されたい)。多重化により、個々の標的核酸種について別々の質量分析を実施しなければならないことと比較して、単一の質量スペクトルだけで複数の核酸種（例えば、異なる配列の変形を有するいくつか）を同定することができるという有利点が提供される。本明細書において提供される方法により、一部の実施形態では、配列の変形を高いスピードと正確度で解析するためのハイスループットな、高度に自動化されたプロセスが与えられる。一部の実施形態では、本明細書の方法は、単一反応において高レベルで多重化することができる。

【0143】

特定の実施形態では、多重化される核酸種の数としては、限定することなく、約1～約500（例えば、約1～3、3～5、5～7、7～9、9～11、11～13、13～15、15～17、17～19、19～21、21～23、23～25、25～27、27～29、29～31、31～33、33～35、35～37、37～39、39～41、41～43、43～45、45～47、47～49、49～51、51～53、53～55、55～57、57～59、59～61、61～63、63～65、65～67、67～69、69～71、71～73、73～75、75～77、77～79、79～81、81～83、83～85、85～87、87～89、89～91、91～93、93～95、95～97、97～101、101～103、103～105、105～107、107～109、109～111、111～113、113～115、115～117、117～119、121～123、123～125、125～127、127～129、129～131、131～133、133～135、135～137、137～139、139～141、141～143、143～145、145～147、147～149、149～151、151～153、153～155、155～157、157～159、159～161、161～163、163～165、165～167、167～169、169～171、171～173、173～175、175～177、177～179、179～181、181～183、183～185、185～187、187～189、189～191、191～193、193～195、195～197、197～199、199～201、201～203、203～205、205～207、207～209、209～211、211～213、213～215、215～217、217～219、219～221、221～223、223～225、225～227、227～229、229～231、231～233、233～235、235～237、237～239、239～241、241～243、243～245、245～247、247～249、249～251、251～253、253～255、255～257、257～259、259～261、261～263、263～265、265～267、267～269、269～271、271～273、273～275、275～277、277～279、279～281、281～283、283～285、285～287、287～289、289～291、291～293、293～295、295～297、297～299、299～301、301～303、303～305、305～307、307～309、309～311、311～313、313～315、315～317、317～319、319～321、321～323、323～325、325～327、327～329、329～331、331～333、333～335、335～337、337～339、339～341、341～343、343～345、345～347、347～349、349～351、351～353、353～355、355～357、357～359、359～361、361～363、363～365、365～367、367～369、369～371、371～373、373～375、375～377、377～379、379～381、381～383、383～385、385～387、387～389、389～391、391～393、393～395、395～397、397～401、401～403、403～405、405～407、407～409、409～411、411～413、413～415、415～417、417～419、419～421、421～423、423～425、425～427、427～429、429～431、431～433、433～435、435～437、437～439、439～441、4

10

20

30

40

50

4 1 ~ 4 4 3、4 4 3 ~ 4 4 5、4 4 5 ~ 4 4 7、4 4 7 ~ 4 4 9、4 4 9 ~ 4 5 1、4 5 1 ~ 4 5 3、4 5 3 ~ 4 5 5、4 5 5 ~ 4 5 7、4 5 7 ~ 4 5 9、4 5 9 ~ 4 6 1、4 6 1 ~ 4 6 3、4 6 3 ~ 4 6 5、4 6 5 ~ 4 6 7、4 6 7 ~ 4 6 9、4 6 9 ~ 4 7 1、4 7 1 ~ 4 7 3、4 7 3 ~ 4 7 5、4 7 5 ~ 4 7 7、4 7 7 ~ 4 7 9、4 7 9 ~ 4 8 1、4 8 1 ~ 4 8 3、4 8 3 ~ 4 8 5、4 8 5 ~ 4 8 7、4 8 7 ~ 4 8 9、4 8 9 ~ 4 9 1、4 9 1 ~ 4 9 3、4 9 3 ~ 4 9 5、4 9 5 ~ 4 9 7、4 9 7 ~ 5 0 1) が挙げられる。

【0144】

多重化されたアッセイを用いた質量スペクトルの分解を実現するための設計方法は、プライマーおよびオリゴヌクレオチドの設計方法および反応の設計方法を含んでよい。例えば、表 X および Y に提供される多重スキームを参照されたい。多重化されたアッセイにおけるプライマーおよびオリゴヌクレオチドの設計について、プライマーの設計用の同じ一般的なガイドラインが、間違ったプライミングおよびプライマー二量体を回避することなどの単一単位からなる (uniplexed) 反応に適用され、わずかに多いプライマーが多重反応に関与する。質量分析を適用するために、1つのアッセイについての質量スペクトルにおける、被検体のピークを、休止ピークおよび任意の他の副産物のピークを含めた、アッセイが多重化される任意のアッセイの産物から十分に分解する。また、被検体のピークは、使用者が指定した質量範囲内、例えば、5,000~8,500 Da の範囲内に最適に入る。一部の実施形態では、多重解析を、例えば、染色体異常の質量分光測定的検出に適合させることができる。特定の実施形態では、多重解析を、本明細書に記載のさまざまな塩基またはナノポアに基づく配列決定方法に適合させることができる。多重解析を容易にするために、商用生産されたマイクロ反応チャンバーまたはデバイスまたはアレイまたはチップを使用することができ、それらは、市販されている。

【0145】

胎児の異数性の検出

胎児の異数性を検出するために、いくつかの方法は、母系遺伝性対立遺伝子と父系遺伝性対立遺伝子の比を測定することに頼る。しかし、染色体の変化を数量化する能力は、無細胞核酸の母性の寄与によって損なわれ、測定する前に母体の DNA に由来する試料を枯渇させることが必要になる。有望な手法では、胎児の DNA および母体の DNA の異なるサイズ分布を活用する、または胎児に独占的に発現されている RNA を測定する (例えば、US 20060252071 として公開され、これによって参照により組み込まれる米国特許出願第 11/384128 号を参照されたい)。胎児の DNA が母体の血漿中の全無細胞 DNA の約 5% のみを占めると仮定すると、トリソミー試料と健康な対照との間の比率の差が 1.6% から約 1.2% まで減少する。したがって、対立遺伝子の比率の変化の信頼できる検出には、無細胞 DNA の胎児の画分を、例えば、本発明の組成物および方法を使用して富化することが必要である。

【0146】

いくつかの方法は、母体の血漿から胎児の染色体異数性を検出するために、父系遺伝性対立遺伝子に対する母系遺伝性対立遺伝子の比率を測定することに頼る。二倍体のセットにより、1:1 の比率がもたらされ、トリソミーを 2:1 の比率として検出することができる。この差の検出は、胎児の DNA の存在量が少ないこと、血漿試料中の過剰な母体の DNA および測定技法に変動性が存在することに起因して、統計学的なサンプリングによって損なわれる。後者には、デジタル PCR または質量分析のような測定精度が高い方法を使用することによって取り組む。試料中の無細胞 DNA の胎児の画分を富化することは、現在は母体の DNA をサイズ排除によって枯渇させること、または、胎児で発現される RNA のような胎児に特異的な核酸に焦点を合わせるもののいずれかによって実現される。胎児の DNA の特徴の別の区別は、その DNA のメチル化のパターンである。したがって、本明細書では、胎児と母親との間の示差的なメチル化に基づいて胎児核酸を正確に数量化するための新規の組成物および方法が提供される。方法は、母体試料の胎児核酸部分を数量化し、それによって胎児の形質を出生前に検出することを可能にするために、感度のよい絶対的なコピー数の解析に頼る。本発明の方法により、ゲノム内におよそ 3000

個の、母体のDNAと胎児のDNAとの間で示差的にメチル化されているCpGリッチな領域が同定された。選択された領域は、測定した試料全てにわたって高度に保存された示差的なメチル化を示した。さらに、発生制御において重要な遺伝子について領域のセットが富化され、これらの領域の後成的な制御が生物学的に関連性のある、一致するプロセスであることが示されている（表3参照）。胎児のDNAの富化は、現在は、我々のMBD-Fcタンパク質を使用して全無細胞DNAを捕捉し、次いで高度にメチル化されたDNA画分を高い塩濃度で溶出することによって実現することができる。低塩溶出液画分を使用しても同等に、MBD-Fcをメチル化されていない胎児のDNAを富化することができる。

【0147】

10

本発明は、第13染色体、第18染色体および第21染色体上の、母体のメチル化のレベルが低く胎児のメチル化のレベルが高い63個の確認されたゲノム領域を提供する。これらの領域を捕捉した後、SNPを使用して、上述の対立遺伝子の比率を決定することができる。高頻度のSNPを使用する場合、親が逆のホモ接合体遺伝子型を有し、子がヘテロ接合体遺伝子型を有するSNPを少なくとも1つ見つけることの高い信頼度を実現するために、およそ10種のマーカーを測定しなければならない。

【0148】

ある実施形態では、絶対的なコピー数を数量化することを利用する、染色体異常を検出するための方法が提供される。二倍体染色体セットは、全ての染色体にわたって示差的にメチル化された領域について同じ数のコピーを示すが、例えば、21トリソミー試料は、第21染色体上の示差的にメチル化された領域について1.5倍多いコピーを示すことになる。二倍体染色体セットに対するゲノムDNA量の正規化は、参照として不変の常染色体を使用することによって実現することができる（同様に本明細書において提供される一表1B参照）。他の手法に匹敵して、全体的なコピー数が少ないので、単一のマーカーでは、この差を検出するために十分である可能性が低い。一般には、妊娠期間が10～12週の母体の血漿1mlに、およそ100～200コピーの胎児のDNAがある。しかし、本発明の方法により、二倍体の染色体セットと異数性染色体セットの高度に信頼できる識別を可能にする検出可能なマーカーの冗長性が提供される。

20

【0149】

データ処理および染色体異常の存在または非存在の同定

30

本明細書で使用される染色体異常を「検出する」という用語は、上記で生成した増幅された核酸種、ヌクレオチド配列種、または検出可能な産物のセット（集合的に「検出可能な産物」）を検出することから生じるデータを処理することによって染色体の不均衡を同定することを指す。本発明において取り組まれているように、任意の適切な検出デバイスおよび検出方法を使用して、検出可能な産物の1つ以上のセットを区別することができる。染色体異常の存在または非存在に関する転帰は、これらに限定することなく、確率（例えば、オッズ比、p値）、尤度、百分率、閾値を超える値、または対象または試料についての染色体異常の存在に関連する危険因子を含めた任意の適切な形態で表すことができる。特定の実施形態では、転帰は、感度、特異性、標準偏差、変動係数（CV）および／または信頼水準の1つ以上、または前述のものの組み合わせで提供することができる。

40

【0150】

検出可能な産物の1つ以上のセットに基づいた染色体異常の検出は、これらに限定されないが、感度、特異性、標準偏差、変動係数（CV）、閾値、信頼水準、スコア、確率および／またはその組み合わせを含めた1つ以上の算出された変数に基づいて同定することができる。一部の実施形態では、（i）診断方法のために選択されたセットの数、および／または（ii）診断方法のために選択された各セットの特定のヌクレオチド配列種を、一部において、または完全に、そのように算出された変数の1つ以上に従って決定する。

【0151】

特定の実施形態では、感度、特異性および／または信頼水準の1つ以上を百分率として表す。一部の実施形態では、各変数についてそれぞれ独立した百分率は、約90%を超え

50

る（例えば、約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 %、または 99 % を超える（例えば、約 99.5 % 以上、約 99.9 % 以上、約 99.95 % 以上、約 99.99 % 以上））。変動係数（CV）は、一部の実施形態では百分率として表され、時には、百分率は約 10 % 以下（例えば、約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % または 1 %、または 1 % 未満（例えば、約 0.5 % 以下、約 0.1 % 以下、約 0.05 % 以下、約 0.01 % 以下））である。確率（例えば、アルゴリズムによって決定される偶然によらない特定の転帰）は、特定の実施形態では p 値として表され、時には、p 値は約 0.05 以下（例えば、約 0.05、0.04、0.03、0.02 または 0.01、または 0.01 未満（例えば、約 0.001 以下、約 0.0001 以下、約 0.00001 以下、約 0.000001 以下））である。

10

【0152】

例えば、スコア化またはスコアは、特定の染色体異常が、対象／試料において実際に存在する、または存在しない確率を算出することを指してよい。スコアの値を使用して、例えば、実際の染色体異常に対応する可能性がある増幅された核の検出可能な産物の変動、差、または比率を決定することができる。例えば、検出可能な産物から陽性のスコアが算出されることにより、単一の試料の分析に特に関連性のある染色体異常が同定される。

【0153】

特定の実施形態では、シミュレートされた（またはシミュレーション）データが、例えばアルゴリズムを訓練すること、またはアルゴリズムを試験することによってデータ処理することの助けになり得る。シミュレートされたデータは、例えば、血清、血漿などにおける胎児核酸および母体核酸の異なる濃度の仮定上のさまざまな試料に關与する。シミュレートされたデータは、実際の集団から予測され得ることに基づいてよい、または、シミュレートされたデータセットに基づいてアルゴリズムを試験するため、および／または正しい分類を割り当てるために偏っていてもよい。シミュレートされたデータは、本明細書では「仮想の」データとも称される。試料内の胎児の／母体の寄与を数の表またはアレイ（例えば、参照生体分子または増幅された核酸配列の切断産物の質量シグナルに対応するピークの一覧として）、質量スペクトルとして、ゲル上のバンドのパターンとして、または質量分布を測定する任意の技法の表示としてシミュレートすることができる。シミュレーションは、ほとんどの場合、コンピュータプログラムによって実施することができる。シミュレートされたデータセットを使用することにおける 1 つの可能性のある工程は、同定された結果の信頼度、すなわち選択された陽性／陰性が試料にどのくらいよく適合するか、および追加的な変形があるかどうかを評価することである。一般的な手法は、選択された試料よりもよいスコアを有する無作為の試料の確率を推定する確率の値（p 値）を算出することである。特定の状況では、p 値の算出はひどく高くなり得るので、少なくとも 1 つの試料が参照試料と適合する（分解された変形あり、またはなしで）と仮定される経験的なモデルを査定することができる。あるいは、ポアソン分布などの他の分布を、確率分布を説明するために使用することができる。

20

30

【0154】

特定の実施形態では、アルゴリズムにより、信頼度の値を、算出された真陽性、真陰性、偽陽性および偽陰性に割り当てることができる。染色体異常の出現の尤度の割り当ても、特定の確率モデルに基づいてよい。

40

【0155】

シミュレートされたデータは、多くの場合、*in silico* プロセスで生成される。本明細書で使用される、「*in silico*」という用語はコンピュータを使用して実施される研究および実験を指す。*in silico* の方法としては、これらに限定されないが、分子モデリング研究、核型分析、遺伝的計算、生体分子ドッキング実験、および分子相互作用などの分子の構造および／またはプロセスの仮想表示が挙げられる。

【0156】

本明細書で使用される「データ処理ルーチン」は、取得データの生物学的な有意性（すなわち、アッセイの最終結果）を決定する、ソフトウェアにおいて具体化することができ

50

るプロセスを指す。例えば、データ処理ルーチンにより、収集されたデータに基づいて各ヌクレオチド配列種の量を決定することができる。データ処理ルーチンにより、決定された結果に基づいて計器および／またはデータ収集ルーチンを調節することもできる。データ処理ルーチンおよびデータ収集ルーチンは、多くの場合、統合され、それにより計器によってデータの取得を操作するためのフィードバックがもたらされ、したがって、本明細書において提供されるアッセイに基づいた判定方法が提供される。

【0157】

本明細書で使用されるソフトウェアは、コンピュータによって実行される場合、コンピュータ操作を実施するコンピュータ可読のプログラムの説明書を指す。一般には、これらに限定されないが、フロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスク、および磁気テープを含めた磁気媒体；およびCD-ROMディスク、DVDディスク、光磁気ディスクを含めた光学的な媒体、およびプログラム説明書を記録することができる他の媒体を含めた、コンピュータ可読の媒体上に記録されたプログラムの説明書を含有するプログラム製品でソフトウェアが提供される。

【0158】

異常または正常性を予測する異なる方法により異なる種類の結果がもたらされる。任意の所与の予測について、4つの可能性のある種類の転帰がある：真陽性、真陰性、偽陽性、または偽陰性。本明細書で使用される「真陽性」という用語は、染色体異常を有すると正確に診断された対象を指す。本明細書で使用される「偽陽性」という用語は、染色体異常を有すると間違っ

て同定された対象を指す。本明細書で使用される「真陰性」という用語は、染色体異常を有しないと正確に同定された対象を指す。本明細書で使用される「偽陰性」という用語は、染色体異常を有しないと間違っ

て同定された対象を指す。これらが発生する比率に基づいて、任意の所与の方法の性能の2つの尺度を算出することができる：（i）感度値、陽性であると正確に同定される予測陽性の割合（例えば、正確に、または不正確にそのように同定される全ヌクレオチド配列セットに対する、レベル比較検出／決定によって染色体異常を示すと正確に同定されるヌクレオチド配列セットの割合）、それによって染色体異常を検出することにおける結果の正確度が反映される；および（ii）特異性値、陰性であると正確に同定される予測陰性の割合（正確に、または不正確にそのように同定される全ヌクレオチド配列セットに対する、レベル比較検出／決定によって染色体の正常性を示すと正確に同定されるヌクレオチド配列セットの割合）、それによって染色体異常を検出することにおける結果の正確度が反映される。

【実施例】

【0159】

以下の実施例は、単に例証として提供され、限定としては提供されない。当業者は、本質的に同じ結果または同様の結果を得るために変更または改変することができる種々の決定的でないパラメータを容易に理解されよう。

【0160】

以下の実施例1において、出願人らは、胎児胎盤組織と母体の血液との間で示差的にメチル化されているゲノム領域を同定するために、メチル化されたDNAを捕捉する新しい融合タンパク質をCpG島アレイと組み合わせて使用した。ストリンジェントな統計学的手法を使用して、試料間で変動をほとんど示さない、したがって、根底にある生物学的な機構を示唆する領域のみを選択した。主に第13染色体、第18染色体および第21染色体に位置する85個の示差的にメチル化されたゲノム領域を検証した。この検証のために、これらの85領域を網羅している261個のPCRアンプリコンを調べる定量的質量分析に基づく手法を使用した。結果は、非常に良好に一致し（95%の確証）、この手法の実現性がもたらされている。

【0161】

次に、出願人らは、異数性を試験するための、対立遺伝子の比率ではなく絶対的なコピー数の測定に頼る革新的な手法を提供する。

【0162】

(実施例1)

以下の実施例では、10対の母体と胎盤のDNA試料を使用して、示差的にメチル化された領域を同定した。これらの結果を、質量分析に基づく定量的メチル化アッセイを使用して実証した。まず、母体の軟膜に由来するゲノムDNAおよび対応する胎盤組織を最初に抽出した。次に、MBD-FCを使用して、各DNA試料のメチル化された画分を捕捉した。図1～3を参照されたい。2つの組織画分を、異なる蛍光色素で標識し、Agilent（登録商標）CpG島マイクロアレイとハイブリダイズさせた。図4を参照されたい。これは、出生前診断のために利用することができる示差的にメチル化された領域を同定するために行った。したがって、2つの判断基準を使用して、潜在的な富化マーカーとしてのゲノム領域を選択した：観察されたメチル化の差は、試験した試料対全てに存在しなければならず、領域は200bp超の長さでなければならなかった。

10

【0163】

DNAの調製および断片化

母体の軟膜に由来するゲノムDNA（gDNA）および胎盤組織に由来するゲノムDNA（gDNA）を、それぞれQiagen（登録商標）（Hilden、Germany）からのQIAamp DNA Mini Kit（商標）およびQIAamp DNA Blood Mini Kit（商標）を使用して調製した。MCIPについては、Nanodrop ND 1000（商標）分光光度計（Thermo Fisher（登録商標）、Waltham、MA、USA）を使用してgDNAを数量化した。TE緩衝液500μl中2.5μgのDNAの300～500bpの平均断片サイズへの超音波処理（Ultrasonication）を、Branson Digital Sonifier 450（商標）（Danbury、CT、USA）を用いて、以下の設定を使用して行った：振幅20%、超音波処理時間110秒間、パルスオン／パルスオフ時間1.4／0.6秒間。ゲル電気泳動を使用して断片の範囲をモニターした。

20

【0164】

メチル-CpG免疫沈降

試料当たり56μgの精製MBD-Fcタンパク質および150μlのProtein A Sepharose 4 Fast Flowビーズ（Amersham Biosciences（登録商標）、Piscataway、NJ、USA）を、15mlのTBS中、4℃で一晩回転させた。次いで、MBD-Fcビーズ（150μl／アッセイ）を2mlのUltrafree-CL遠心濾過デバイス（Millipore（登録商標）、Billerica、MA、USA）中に移し、分散させ、緩衝液A（20mMのトリス-HCl、pH8.0、2mMのMgCl₂、0.5mMのEDTA、300mMのNaCl、0.1%のNP-40）で3回、急速回転させて洗浄した。超音波処理したDNA（2μg）を、2mlの緩衝液A中洗浄したMBD-Fcビーズに加え、4℃で3時間、回転させた。ビーズを遠心分離して結合していないDNA断片（300mMの画分）を回収し、その後に濃度を次第に増加させたNaCl（400mM、500mM、550mM、600mM、および1000mM）を含有する緩衝液600μlで2回洗浄した。各洗浄工程を通した流液を別々のチューブ内に採取し、MinElute PCR Purification Kit（商標）（Qiagen（登録商標））を使用して脱塩した。平行して、200ngの超音波処理した投入DNAを、対照としてMinElute PCR Purification Kit（商標）（Qiagen（登録商標））を使用して処理した。

30

40

【0165】

マイクロアレイの取扱いおよび分析

マイクロアレイハイブリダイゼーション用の蛍光標識したDNAを生成するために、各試料について、600mMおよび1MのNaCl画分（富化されたメチル化されたDNA）を混ぜ合わせ、BioPrime Total Genomic Labeling System（商標）（Invitrogen（登録商標）、Carlsbad、CA、USA）を使用してAlexa Fluor 555-ahadCTP（母体）または

50

Alexa Fluor 647-aha-dCTP (胎盤) のいずれかで標識した。標識化反応は製造者のマニュアルに従って行った。釣り合わせた母体／胎盤対の違うように標識したゲノムDNA断片を混ぜ合わせて最終的な体積を80 μ lとし、50 μ gのCot-1 DNA (Invitrogen (登録商標))、52 μ lのAgilent 10 $\times$ ブロッキング試薬 (Agilent Technologies (登録商標)、Santa Clara, CA, USA)、78 μ lの脱イオン化したホルムアミド、および260 μ lのAgilent 2 $\times$ ハイブリダイゼーション緩衝液を補充した。試料を3分間、95 $^{\circ}$ Cまで加熱し、混合し、その後、37 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベートした。次いでAgilent CpG Island Microarray Kit (商標) において、67 $^{\circ}$ Cで40時間、Agilent SureHyb (商標) チャンバーおよびAgilentハイブリダイゼーションオープンを使用してハイブリダイゼーションを行った。スライドを、洗浄液I (6 $\times$ SSPE、0.005%のN-ラウロイルサルコシン) 中、室温で5分間洗浄し、洗浄液II (0.06 $\times$ SSPE) 中、37 $^{\circ}$ Cでさらに5分間洗浄した。次に、スライドをアセトニトリルおよびAgilent Ozone Protection Solution (商標) に、それぞれ30秒間浸した。画像を直ちにスキャンし、Agilent DNA Microarray Scanner (商標) を使用して解析した。マイクロアレイ画像を、Feature Extraction Software v9.5および標準のCGHプロトコルを使用して処理した。

10

【0166】

亜硫酸水素塩処理

20

ゲノムDNAの亜硫酸水素ナトリウムによる変換を、EZ-96 DNA Methylation Kit (商標) (ZymoResearch, Orange County, CA) を使用して実施した。1 μ gのゲノムDNAおよび代替の変換プロトコル (二重DNA変性) を使用し、製造者のプロトコルに従った。

【0167】

定量的なメチル化解析

SequenomのMassARRAY (登録商標) システムを使用して、定量的なメチル化解析を実施した。このシステムでは、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型 (MALDI-TOF) 質量分析をRNA塩基特異的な切断 (Sequenom (登録商標) MassCLEAVE (商標)) と組み合わせて利用する。次いで、メチル化の状態について検出可能なパターンを解析した。PCRプライマーを、Sequenom (登録商標) EpiDESIGNER (商標) (www.epidesigner.com) を使用して設計した。85個の標的領域を網羅する合計261個のアンプリコンを検証のために使用した (増幅長の中央値=367 bp、min=108、max=500; アンプリコン当たりのCpGの数の中央値=23、min=4、max=65)。各リバースプライマーについて、in-vivo転写に対する追加的なT7プロモータータグ、ならびにフォワードプライマー上に10merのタグを加えて融解温度の差を調整した。MassCLEAVE (商標) 生化学を、以前に記載された通り実施した (Ehrlich Mら (2005年) Quantitative high-throughput analysis of DNA methylation patterns by base specific cleavage and mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A、102巻:15785~15790頁)。質量スペクトルを、MassARRAY (商標) Compact MALDI-TOF (Sequenom (登録商標)、San Diego) を使用して取得し、メチル化の比率を、EpiTYPER (商標) ソフトウェアv1.0 (Sequenom (登録商標)、San Diego) によって生成した。

30

40

【0168】

統計分析

全ての統計計算を、R統計ソフトウェアパッケージ (www.r-project.org) を使用して実施した。まず、アレイプローブをそれらの遺伝子位置に基づいてグル

50

ープ分けした。その後、1000bp未満離れたプローブを1つのグループにした。示差的にメチル化された領域を同定するために、対照試料を参照として使用した。対照試料では、血液に由来する対照DNAのメチル化された画分を、それ自体に対してハイブリダイズさせた。理想的には、この試料は約0の2色チャンネルの対数比を示すはずである。しかし、ハイブリダイゼーション挙動は変動するので、プローブは平均対数比0.02および標準偏差0.18を示す。次に、我々の試料において観察された対数比を対照試料と比較した。二元配置の、対応のあるt検定を使用して、グループが同一であるという帰無仮説を検定した。4つ未満のプローブを含有したグループをこの分析から排除した。4つまたは5つのプローブを含むグループについて、全てのプローブを対応のあるt検定において使用した。6つ以上のプローブを有するグループについて、一度に5つのプローブからなるスライドウィンドウを使用し、それによって1つのプローブが増大するごとにウィンドウを移動させた。各試験試料を対照試料と比較し、p値を記録した。10個の試料のうち8個がp値<0.01を示した場合、または10個の試料のうち6個の試料がp値<0.001を示した場合、ゲノム領域を、示差的にメチル化されているとして選択した。グループが、p値<0.01である試料を8個未満、およびp値<0.001である試料6個未満示した場合、ゲノム領域を、示差的にメチル化されていないとして分類した。いずれのカテゴリーにも入らない試料をこの分析から排除した。示差的にメチル化されていると同定されたゲノム領域のサブセットについて、定量的なメチル化解析を使用して結果を確認した。

10

【0169】

20

GO解析を、オンラインのGOstatツール(<http://go-stat.weihi.edu.au/cgi-bin/goStat.pl>)を使用して実施した。P値を、フィッシャーの直接検定を使用して算出した。

【0170】

マイクロアレイに基づくマーカーの発見の結果

示差的にメチル化された領域を同定するために、単球のメチル化されたDNA画分をそれ自体に対してハイブリダイズさせた標準試料を使用した。この標準物質により、ゲノム領域における蛍光の測定値の変動性に対する参照がもたらされた。次いで、示差的にメチル化された領域を、10個の胎盤/母体試料のそれぞれの対数比をこの標準物質と比較することによって同定した。この試験の目的は、母体のDNAおよび胎児のDNAの信頼できる分離を可能にするマーカーを同定することであつたので、標的の選択は、連続したゲノムDNAのひと続きにわたって安定な、一貫したメチル化の差を示す遺伝子に限られた。これは、多数のプローブにより示差的なメチル化が示されたゲノム領域に対する解析に焦点を合わせた。選択は、同様に、個体間の差が強力なものを除いて、全ての試料が示差的なメチル化を示した標的領域に限られた。2つの試料が、マイクロアレイ解析において一般に低い対数比を示した。標的を選択するために対応のある検定を使用したもので、これは結果に負の影響を与えなかった。これらの選択の判断基準に基づいて、母体のDNAと胎児のDNAとの間で示差的にメチル化された3043個のゲノム領域を同定した。21778個の領域ではメチル化の差は示されなかった。示差的にメチル化された領域の分布における染色体間の偏りは観察されなかった。示差的にメチル化された領域は、2159個の既知遺伝子の隣、またはその範囲内に位置した。示差的にメチル化された領域の大部分は、プロモーター領域(18%)およびコード領域の内側(68%)に位置するが、ほんの数領域は、遺伝子の下流(7%)、またはプロモーターからコード領域(7%)への変わり目に位置する。示差的なメチル化を示さなかった領域は、プロモーター(13%)および下流の(5%)場所について同様の分布を示したが、プロモーターからコード領域への変わり目に位置する領域の割合が高く(39%)、コード領域の内側の割合が低かった(43%)。

30

40

【0171】

胚性幹細胞(ES)において、ポリコーム抑制複合体2(PRC2)の標的となる遺伝子が発生を制御している遺伝子として富化されることが示されている(Le et al.)

50

2006年) Control of developmental regulators by Polycomb in human embryonic stem cells. Cell, 125巻: 301~313頁)。多くの癌の種類において、示差的にメチル化された遺伝子がPRC2の標的となる遺伝子として富化されることも示されている (Ehrich Mら (2008年) Cytosine methylation profiling of cancer cell lines. Proc Natl Acad Sci U S A, 105巻: 4844~48頁)。この試験で示差的にメチル化されていると同定された遺伝子のセットも、PRC2の標的となる遺伝子として富化される (p値<0.001、オッズ比=3.6、95%、オッズ比のCI=3.1~4.2)。示差的にメチル化された遺伝子のセットのGO解析により、このセットが、発生の際に重要な機能のために有意に富化されることが明らかされている。10種の最も富化された機能のうち6種として、発生プロセスまたは形態形成プロセス [解剖学的構造の形態形成 (GO:0009653、p値=0)、発生プロセス (GO:0032502、p値=0)、多細胞性生物体の発生 (GO:0007275、p値=0)、器官の発生 (GO:0048513、p値=0)、系の発生 (GO:0048731、p値=0) および解剖学的構造の発生 (GO:0048856、p値=0)] が挙げられる。

10

【0172】

Sequenom (登録商標) EpiTYPER (商標) を使用した検証

マイクロアレイの所見を検証するために、第13染色体、第18染色体および第21染色体からの63個の領域ならびに他の常染色体からの追加的な26個の領域を、異なる技術によって確認するために選択した。Sequenom EpiTYPER (商標) 技術を使用して、母体試料および胎盤試料におけるDNAメチル化を定量的に測定した。EpiTYPER (商標) 法の説明については、Ehrich M、Nelson MR、Stanssens P、Zabeau M、Liloglou T、Xinariano S G、Cantor CR、Field JK、van den Boom D (2005年) Quantitative high-throughput analysis of DNA methylation patterns by base specific cleavage and mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A, 102巻: 15785~15790頁) を参照されたい。標的領域内の個々のCpG部位について、母体のDNA試料全てにわたる平均のメチル化の値および胎盤試料全てにわたる平均のメチル化の値を算出した。次いで、平均の母体のメチル化と平均の胎盤のメチル化との間の差を、マイクロアレイの結果と比較した。2つの技術からの結果は良好に一致した (図7参照)。85個の標的領域について、定量的な結果により、マイクロアレイの結果が確認される (95%の確認率)。全て第18染色体に位置する4つの標的領域については、結果は確認することができなかった。この矛盾の理由は今のところ不明である。

20

30

【0173】

メチル化の差を同定することに焦点を合わせるマイクロアレイと対照的に、DNAのメチル化を定量的に測定することにより、絶対的なメチル化の値を解析することが可能になった。85個の確認された示差的にメチル化された領域の検証セットでは、26個の領域のサブセットが、母体のDNA試料においてより多くメチル化されており、59個の領域が胎盤の試料においてより多くメチル化されている (表1A参照)。興味深いことに、胎盤の試料において低メチル化されている遺伝子は、胎盤の試料において高メチル化されている遺伝子よりもより大きなメチル化の差を示す傾向がある (低メチル化された遺伝子メチル化についての中央値の差=39%、高メチル化された遺伝子についてのメチル化の中央値の差=20%)。

40

【0174】

(実施例2)

実施例2は、母体試料中に存在する胎児核酸の量を検出するための非侵襲的な手法 (本発明において「胎児数量化器法 (Fetal Quantifier Method) 」

50

と称される)を説明し、それは胎児の形質(例えば、胎児の性別またはRhD適合性)を検出または確認するため、または21トリソミーなどの染色体異常を診断するために使用することができる(どちらも本発明において「メチル化に基づく胎児の診断方法」と称される)。図10は、胎児数量化器方法(Fetal Quantifier Method)の一実施形態を示し、図11は、メチル化に基づく胎児の診断方法の一実施形態を示す。どちらのプロセスでも、母体試料から得た胎児のDNAを使用する。試料は、示差的にメチル化されている母体核酸と胎児核酸を含む。例えば、試料は、母体の血漿または血清であってよい。胎児のDNAは、母体の血漿中の総DNAのおよそ2~30%を構成する。試料中に存在する全核酸に対する胎児の寄与の実際の量は妊婦間で変動し、これらに限定されないが、妊娠期間、母親の健康および胎児の健康を含めたいくつもの因子に基づいて変化し得る。

10

【0175】

本明細書に記載のように、母体の血漿中の胎児のDNAを解析することによって生じる技術的難題は、胎児のDNAを、共存しているバックグラウンドの母体のDNAと識別することができる必要性にある。本発明の方法は、母親に由来する試料中に存在する比較的小さな百分率の胎児のDNAを富化するための手段として、胎児のDNAと母体のDNAとの間で観察されるそのような差、例えば、示差的なメチル化を活用する。この手法の非侵襲的性質により、従来の、小さいが限定されている胎児損失の危険性を伴う出生前診断方法、例えば羊水穿刺、長期にわたる絨毛サンプリングおよび臍帯穿刺などに対する主要な有利点が提供される。また、この方法は、任意の特定の細胞分裂相にある胎児の細胞に左右されないで、この方法により、染色体異常の存在、さらに、その性質を決定するための迅速な検出手段が提供される。さらに、この手法は性別に依存せず(すなわち、Y染色体の存在を必要としない)、多型に依存しない(すなわち、対立遺伝子の比率は決定されない)。したがって、本発明の組成物および方法により、母体試料中に存在する胎児核酸の量を正確に決定するための改善された普遍的な非侵襲的手法が表される。

20

【0176】

アッセイの設計および有利点

母体試料から非侵襲的に単離された胎児のDNAを正確に検出および定量化することが必要とされている。本発明では、母体の血漿または血清中を循環している、無細胞胎児核酸(ccfDNA)の存在を活用する。商業的かつ臨床的に実用的であるために、本発明の方法は、有限で入手可能である胎児のDNAのごく一部のみを消費するべきである。例えば、試料の50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、またはそれよりも少ない。さらに、この手法は、好ましくは、1つ以上の(全てが好ましい)以下のアッセイが含まれる多重アッセイ形式で開発するべきである:

30

- ・試料中に存在するゲノム等価物の総量を検出するためのアッセイ、すなわち、母体のDNA種および胎児のDNA種の両方を認識するアッセイ;
- ・男児の妊娠から単離した胎児のDNA、すなわち、Y染色体に特異的な配列を検出するためのアッセイ;
- ・胎児と母親との間で示差的にメチル化されていると特定された領域に特異的なアッセイ;または
- ・調査される全ての組織において低メチル化されていることが公知である、制限効率についての対照としての機能を果たすことができる領域に特異的なアッセイ。

40

【0177】

アッセイの他の特徴は、以下の1つ以上を含んでよい:

- ・各アッセイについて、標的配列と比較した1つ以上のヌクレオチドの差などの競合剤の区別可能な特徴は別として、標的配列と同一である、または実質的に同一である、標的に特異的な競合オリゴヌクレオチド。このオリゴヌクレオチドをPCR反応に加えると標的と同時に増幅され、これらの2つのPCRアンプリコン間で得られた比率は、母体試料中に存在する標的特異的なDNA配列(例えば、特定の遺伝子座に由来する胎児のDNA)の

50

数を示すことになる。

・アンプリコンの長さは、好ましくは、増幅がより短い断片に向かって偏らないように、同様の長さであるべきである。しかし、増幅効率がほとんど等しい限りは、異なる長さを使用することができる。

・示差的にメチル化された標的は、表1A～1Cから、または母親と胎児との間で示差的にメチル化されていることが公知の任意の他の標的から選択することができる。これらの標的は、妊娠していない女性から単離したDNAにおいて低メチル化されてよく、胎児の試料から得た試料において高メチル化されていてよい。これらのアッセイは、制限効率についての対照としての機能を果たす。

・異なるアッセイから得られた結果を使用して、以下の1つ以上を数量化することができる：

○試料中に存在する増幅可能なゲノムの総数（ゲノム等価物の総量）；

○増幅可能なゲノムの胎児の割合（胎児の濃度または百分率）；または

○胎児に由来するDNA配列間のコピー数の差（例えば、胎児の第21染色体と第3染色体などの参照染色体との間の）。

【0178】

試験に使用されるアッセイの例

以下は、例えば、図10に提供されるような本発明の方法を実施するために使用する反応工程の概略である。この概略は、本発明の範囲を限定するものではなく、むしろSequenom（登録商標）MassARRAY（登録商標）技術を使用した本発明の一実施形態を提供する。

【0179】

1) 血漿試料からのDNAの単離。

【0180】

2) メチル化感受性制限酵素（例えば、HhaIおよびHpaII）を使用したDNA標的の消化。

【0181】

各反応について、入手可能なDNAを水と混合して最終的な体積を25μlにした。

【0182】

10ユニットのHhaI、10ユニットのHpaIIおよび反応緩衝液からなる反応混合物10μlを加えた。試料を、制限酵素にとって最適な温度でインキュベートした。HhaIおよびHpaIIにより、メチル化されていないDNAが消化される（半分メチル化された、または完全にメチル化されたDNAは消化されない）。消化した後、加熱工程を使用して酵素を変性させた。

【0183】

3) 総容積50μlで、PCR試薬（緩衝液、dNTP、プライマーおよびポリメラーゼ）を加えることによってゲノム増幅PCRを実施した。例示的なPCRおよび伸長プライマーが以下に提供される。さらに、合成の競合オリゴヌクレオチドを既知濃度で加えた。

【0184】

4) 反復実験（任意選択の）－PCR後、試験のPCR工程後の期間に導入される変動を最小限にするために、反応物50μlを5μlの平行する反応（反復実験）に分割した。PCR後の工程としては、SAP、プライマー伸長（MassEXTEND（登録商標）技術）、樹脂加工、spectrochipおよびMassARRAYの施工が挙げられる。

【0185】

5) 増幅可能なゲノムの数量化－Sequenom MassARRAY（登録商標）技術を使用して、各アッセイについて増幅産物の量を決定した。PCR後、一塩基伸長アッセイを使用して、増幅された領域を調べた（工程3において導入された競合オリゴヌクレオチドを含む）。対象の部位のすぐ隣にハイブリダイズさせるために設計された特異的

10

20

30

40

50

な伸長プライマーを導入した。下に提供される伸長プライマーを参照されたい。これらのDNAオリゴヌクレオチドを、iPLEX（登録商標）MassEXTEND（登録商標）プライマーと称する。伸長反応において、iPLEXプライマーを相補DNA鋳型とハイブリダイズさせ、DNAポリメラーゼを用いて伸長させた。デオキシヌクレオチド三リン酸およびジデオキシヌクレオチド三リン酸の異なる組み合わせを酵素および緩衝液と一緒に含有する特別な終結混合物により、iPLEXプライマーの制限伸長を導いた。プライマー伸長は相補的なジデオキシヌクレオチドが取り込まれるまで起こる。

【0186】

伸長反応によって、それぞれが独特の分子量を有するさまざまな長さのプライマー産物を生成した。結果として、プライマー伸長産物を、MassARRAY（登録商標）Analyzer Compactでマトリックス支援レーザー脱離／イオン化飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析を使用して同時に分離し、検出することができる。この分離および検出の後、SEQUENOMが登録商標を持つソフトウェアによってデータを自動的に分析する。

10

【0187】

6) 胎児核酸の量および濃度の算出—試料中に存在するゲノム等価物の総量、男児の妊娠から単離した胎児核酸の量（および濃度）、ならびに胎児核酸の量（および濃度）を、示差的にメチル化された標的に基づいて算出するための方法が以下、および図18および19に提供されている。

【0188】

20

上記のプロトコールを使用して、下記のアッセイの1つ以上を実施することができる。すぐ下に提供される配列に加えて、多数の標的を調べる多重スキームが下の表Xに提供されている。

【0189】

1) 試料中の増幅可能なゲノム等価物の総数を数量化するためのアッセイ。

【0190】

標的を、第13染色体、第18染色体、第21染色体、X染色体、またはY染色体上に位置しないハウスキーピング遺伝子中で選択した。標的は、単一コピー遺伝子であるべきであり、メチル化感受性制限酵素の任意の認識部位を含有するべきでない。

【0191】

30

下線が引かれている配列はPCRプライマー部位であり、イタリック体は一塩基伸長プライマーのための部位であり、太字（C）はヒトDNA上で伸長されるヌクレオチドである。

【0192】

ApoE第19染色体：調べられた太字のヌクレオチドCを有する45409835～45409922 DNA標的配列。この節で提供される染色体の位置は全て、2009年2月のUCSC Genome Buildからのものである。

【0193】

【化1】

GATTGACAGTTTCTCCTTCCCCAGACTGGCCAATCACAGGCAGGAAGATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCT
GGTCACATTCTGGC

40

ApoEフォワードプライマー：

【0194】

【化2】

5'-ACGTTGGATG-TTGACAGTTTCTCCTTCCCC

（5'末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー）

ApoEリバースプライマー：

【0195】

【化 3】

5'-ACGTTGGATG-GAATGTGACCAGCAACGCAG

(5'末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー)

ApoE伸長プライマー:

【0196】

【化 4】

5'-GCAGGAAGATGAAGGTT [C/T]

プライマーは、ヒトDNA標的においてCを伸長し、合成のDNA標的においてTを伸長する

10

ApoE合成の競合オリゴヌクレオチド:

【0197】

【化 5】

5'- GATTGACAGTTTCTCCTTCCCCAGACTGGCCAATCACAGGCAGGAAGATGAAGGTTTGTGGGCTGCGTTGCT
GGTCACATTCTGGC

(57位の太字TはヒトDNAと異なる)

2) 試料中のY染色体配列の総数を数量化するためのアッセイ。

【0198】

ゲノム内の他の所に同様の配列またはパラログ配列を有さない、Y染色体に特異的な標的を選択した。標的は、好ましくは単一コピー遺伝子であるべきであり、メチル化感受性制限酵素(複数可)の任意の認識部位を含有するべきではない。

20

【0199】

下線が引かれている配列はPCRプライマー部位であり、イタリック体のヌクレオチド(複数可)は単一塩基伸長プライマーのための部位であり、太字(C)はヒトDNA上で伸長されるヌクレオチドである。

chrYにおけるSRY: 2655628-2655717(逆相補物)

【0200】

【化 6】

GAGTTTGGATAGTAAAATAAGTTTCGAACTCTGGCACCTTTCAATTTTGTGCGCACTCTCCTTGTTTTGACAAT
GCAATCATATGCTTC

30

SRYフォワードプライマー:

【0201】

【化 7】

5'-ACG-TGGATAGTAAAATAAGTTTCGAACTCTG

(5'末端にダッシュによって分離された3bpの質量タグを含有するプライマー)

SRYリバースプライマー:

【0202】

【化 8】

5'-GAAGCATATGATTGCATTGTCAAAAAC

40

SRY伸長プライマー:

【0203】

【化 9】

5'-aTTTCAATTTTGTGCGCACT [C/T]

プライマーはヒトDNA標的においてCを伸長し、合成のDNA標的においてTを伸長する。5'末端の小文字「a」は、非相補的なヌクレオチドである

SRY合成の競合オリゴヌクレオチド:

【0204】

【化 1 0】

5'- GAGTTTTGGATAGTAAAATAAGTTTCGAACCTCTGGCACCTTTCAATTTTGTGCGACTTTCCTTGTTTTTGACAAT
GCAATCATATGCTTC

3) 試料中に存在する胎児のメチル化されたDNA配列を数量化するためのアッセイ。母体のDNAと胎児のDNAとの間で示差的にメチル化されていることが公知の領域において標的を選択した。配列を、メチル化感受性酵素のいくつかの制限部位を含有するように選択した。この試験のために、HhaI (GCGC) およびHpaII (CCGG) 酵素を使用した。

【0 2 0 5】

10

下線が引かれている配列はPCRプライマー部位であり、イタリック体は一塩基伸長プライマーのための部位であり、太字 (C) はヒトDNA上で伸長されるヌクレオチドである、小文字は、メチル化感受性制限酵素の認識部位である。

c h r 1 2 における T B X 3 : 1 1 5 1 2 4 9 0 5 - 1 1 5 1 2 5 0 0 1

【0 2 0 6】

【化 1 1】

GAACCTCTTTGTCTCTGCGTGCCggcgCGCCCCCTCccggTGGGTGATAAA^CCCACTCTGgcg^cccg^cCCAT^gcg^c
TGGGTGATTAATTTGCGA

T B X 3 フォワードプライマー :

20

【0 2 0 7】

【化 1 2】

5'- ACGTTGGATG-TCTTTGTCTCTGCGTGCCC

(5' 末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー)

T B X 3 リバースプライマー :

【0 2 0 8】

【化 1 3】

5'- ACGTTGGATG-TTAATCACCCAGCGCATGGC

(5' 末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー)

30

T B X 3 伸長プライマー :

【0 2 0 9】

【化 1 4】

5'- CCCCTCCCGGTGGGTGATAAA [C/T]

プライマーはヒトDNA標的においてCを伸長し、合成のDNA標的においてTを伸長する。5' 末端の小文字「a」は、非相補的なヌクレオチドである

T B X 3 合成の競合オリゴヌクレオチド :

【0 2 1 0】

【化 1 5】

5'- GAACCTCTTTGTCTCTGCGTGCCCGGCGCGCCCCCTCCCGGTGGGTGATAAAATCCACTCTGGCGCCGGCC
ATGCGCTGGGTGATTAATTTGCGA

40

4) 酵素の制限効率についての対照アッセイ。

【0 2 1 1】

調査される組織のいずれにおいてもメチル化されていないことが公知の領域において標的を選択した。配列を、使用する各制限酵素に対してただ1つの部位を含有するように選択した。

【0 2 1 2】

下線が引かれている配列はPCRプライマー部位であり、イタリック体のヌクレオチド (複数可) は、一塩基伸長プライマーのための部位を表し、太字 (G) はヒトDNAにお

50

いて伸長されるリバースヌクレオチドであり、小文字は、メチル化感受性制限酵素の認識部位である。

C A C N A 1 G c h r 1 7 : 4 8 6 3 7 8 9 2 - 4 8 6 3 7 9 7 7 (逆相補物)

【 0 2 1 3 】

【 化 1 6 】

CCATTGGCCGTCCGCCGTGGCAGTGCGGGCGGGAgcgcAGGGAGAGAACCACAGCTGGAATCCGATTCCCAC
CCCCAAAACCCAGGA

H h a I フォワードプライマー：

【 0 2 1 4 】

【 化 1 7 】

5'-ACGTTGGATG-CCATTGGCCGTCCGCCGTG

(5'末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー)

H h a I リバースプライマー：

【 0 2 1 5 】

【 化 1 8 】

5'-ACGTTGGATG-TCCTGGGTTTGGGGTGGGAA

(5'末端にダッシュによって分離された10bpの質量タグを含有するプライマー)

H h a I 伸長プライマー：

【 0 2 1 6 】

【 化 1 9 】

5'-TTCCAGCTGTGGTTCTCTC

H h a I 合成の競合オリゴヌクレオチド：

【 0 2 1 7 】

【 化 2 0 】

5'-CCATTGGCCGTCCGCCGTGGCAGTGCGGGCGGGAGCGCAGAGAGAGAACCACAGCTGGAATCCGATTCCCA
CCCCAAAACCCAGGA

検証実験

本発明の感度および正確度を、モデル系および臨床的な試料の両方を使用して測定した。異なる試料において、全コピー数を数量化するための2つのアッセイ、メチル化を数量化するための3つのアッセイ、Y染色体に特異的な1つのアッセイおよび1つの消化対照アッセイを含有する多重アッセイを実行した。表Xを参照されたい。追加的なアッセイを伴う別の多重スキームが表Yに提供されている。

表X： PCRプライマーおよび伸長プライマー

10

20

30

【表 X】

遺伝子 ID	*	第1のプライマー	第2のプライマー	伸長プライマー
SOX14	M	ACGTTGGATGACATGGTGGCCGACGGGAAT	ACGTTGGATGCTCCTTCTAGTGTGAGAACCG	CAGGTTCCGGGGCTTGGG
HhaI_CTRL	D	ACGTTGGATGACCCATTGGCCGTCCGCCGT	ACGTTGGATGTTTTGGGGTGGGAATCGGATT	CGCAGGGAGAGAAACACAG
TBX3	M	ACGTTGGATGGAACCTCCTCTTTGTCTCTGG	ACGTTGGATGTGGCATGGCCGGCGCCAGA	CCCTCCCGGTGGGTGATAAA
SRY	Y	ACGTTGGATGGCAGCAACGGGACCGGTACA	ACGTTGGCATCTAGGTAGTCTTTGTAGCCAA	AAAGCTGTAGGACAATCGGGT
ALB	T	ACGTTGGTAGCAACCTGTTACATATTAA	ACGTTGGATCTGAGCAAAAGGCAATCAACCCC	CATTTTCTACATCCTTTGTTT
EDG6	M	ACGTTGGATGCATAGAGGCCCATGATGGTGG	ACGTTGGATGACCTTCTGCCCTCTACTCAA	agAAGATCACAGGCGAGAAGAGG
RNアーゼP	T	ACGTTGGATGGTGTGGTCAAGCTCTTCCCTTCAT	ACGTTGGCCACATGTAATGTGTGAAAGCA	ACTTGGAGAACAAAGGACACCGTTA

表X：競合オリゴヌクレオチド配列

遺伝子 ID	*	競合オリゴヌクレオチド配列
SOX14	M	GGTCGGCCCAACGGGAATCCGGGCTCTGTGGGCCAGGTTCCGGGGCTTGGGTTGTGCCGGTTCTCACACTAGGAAGGAG
HhaI_CTRL	D	CCATTGGCCGTCCGCCGTGGCAGTGGCGGGGGAGCGCAGAGAGAACCCACAGCTGGGAATCCGATTCCACCCCAAAA
TBX3	M	GAACCTCCTCTTTGTCTCGGTGCCGGCGGCCCTCCCGTGGGTGATAAATCCACTCTGGCGCGGCCCATGC
SRY	Y	GCAGCAACGGGACCGCTACAGCCACTGGACAAGCCGTAGGACAATCGGGTAACATTGGCTACAAAGACCTACCTAGATGC
ALB	T	GGTAGCAACCTGTTACATATTAAAGTTTTATTACTACATTTTCTACATCCTTTGTTTCAGAGTGTGATTGCCCTTGGCTCAGTATCTTCAG
EDG6	M	CCCTCTGCCCTCTACTCCAGGCGCTACACCCCTCTCTGCCCTGGTGATCTTTGCCGGCGTCCCTGGCCACCAICATGGGCCCTCATG
RNアーゼP	T	GTGTGGTCAGCTCTTCCCTTCATCACAATCTGGAGAACAAAGGACACCGTTATCCATGCTTTTCAACACATTACATGTGGG

【0218】

表Y：PCRプライマーおよび伸長プライマー

10

20

30

40

50

【表 Y - 1】

遺伝子ID	*	第1のプライマー	第2のプライマー	伸長プライマー
EDG6	M	ACGTTGGATGTTCTGCCCTCTACTCCAAG	ACGTTGGATGCATAGAGGCCCATGATGGTG	TTCTGCCTGGTGATCTT
RNアーゼP	T	ACGTTGGATGTCAGCTCTTCCCTTCATCAC	ACGTTGGATGCCTACCTCCACATGTAATGT	AACAAGGACACCGTTA
ApoE	T	ACGTTGGATGTTGACAGTTTCTCCTTCCGC	ACGTTGGATGGAATGTGACCAGCAACGCAG	GCAGGAAGATGAAGGTT
SOX14	M	ACGTTGGATGCCGTGCGCCGCCACCGAAT	ACGTTGGATGCTCCTTCCCTAGTGTGAGAACGG	aAGGTTCCGGGGCTTGGG
SRY no2	Y	ACGTTGGATAGTAAATAAGTTTCGACTCTG	GAAGCATATGATTGCATTGTCAAAAAC	aTTTCAATTTTGTGGCACT
SRY no1	Y	ACGTTGGATGCACAGCTCACCGCAGCAACG	ACGTTGGATGCTAGGTAGGTCTTTGTAGCCAA	AGCTGTAGGACAAATCGGGT
TBX3	M	ACGTTGGATGCTTTGTCTCTGCGTGGCC	ACGTTGGATGTTAATCACCAGCGCATGGC	CCCTCCCGGTGGGTGATAAA
CACNA1G dig CTRL 1	D	ACGTTGGATGGACTGAGCCGCCAGAACTCG	ACGTTGGATGGTGGGTTTGTGCTTTCACAG	AGGGCCGGGGTCTGCGCGTG
DAPK1 dig CTRL 2	D	ACGTTGGATGAAGCCAAGTTTCCCTCCGC	ACGTTGGATGCTTTTGTCTTCCAGCCAGG	GAGGCACTGCCCGGACAAACC
ALB	T	ACGTTAGCGTAGCAACCTGTTACATATTAA	ACGTTGGATGCTGAGCAAGGCAATCAACA	CATTTTCTACATCCTTTGTTT

【0219】

表 Y：競合オリゴヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

【表 Y - 2】

遺伝子 ID	*	競合剤
ED66	M	CCCTGCGCCCTGCTCAAGCGGTACACGCTCTTGCGCTGGTGATCTTTGCCGGCGTCCGTGGCCACCATCATGGCGCTCTATG
RNア—ゼP	T	GTGTGGTCAGCTCTCCCTTCATCACAATACCTTGGAGAACAAAGGACACCGTTATCCATGCTTTTTTCAACACATTACATGTGGGAGGTAGG
ApoE	T	GATTGACAGTTTCTCCTTCCCCAGACTGGCCAAATCACAGGCAGGAAGATCAAGGTTTTGTGGGCTGGCTTGGCTGCTCACATTCCCTGGC
SOX14	M	AAACCAGAGATTCCGGGTCGGGCCCAACGGAATCCCGGCTCTGTGTGCCGCCAGGTTCCGGGGCTTGGGTGTTGCCGTTCTCACACTAGGAAGGAGC
SRY no2	Y	GAGTTTTGGATAGTAAATAAGTTTCGAACCTCTGGCACCTTTCAATTTTGTGGCACCTTTCCCTTGTGTTTGGACAATGCAATCATATGCTTC
SRY no1	Y	GCAGCCAGCTCACCGCAGCAACGGGACCGCTACAGCCACTGGACAAAGCTGTAGGACAATCGGGTGACATTGGCTACAAAGACCTACCTAGATGC
TBX3	M	GAACTCCTCTTTGTCTGTGGTGGCGGGCGGCCCTCCCGGTGGGTGATAAATCCACTCTGGCGCGGCCCATGCGCTGGGTGATTAAATTTGGGA
CACNA1G dig CTRL 1	D	GTGGGTTTGTGCTTCCACGGGTGCACACACACGGGCGAGACCCCGGCCCTTGCCCGGCCCTACCTCCCGGAGTTCTGGGGCTCAGTC
DAPK1 dig CTRL 2	D	GGGCCAGCTTTTGCCTTCCAGCCAGGGCGGGTGAGGTTTGTCCGGGAGTGCCTCGAGCAACTGGGAAGGCCAAGCGGAGGGAAC
ALB	T	GGGTAGCAACCTGTACATATTAAGTTTTATTACTACATTTTCTACATCCCTTTGTTTAGGGTGTTCATTGGCCTTTGCTCAGTATCTTCAGC

【0220】

T = 総量のためのアッセイ

10

20

30

40

50

M = メチル化を数量化するためのアッセイ

Y = Y染色体特異的なアッセイ

D = 消化対照。

【0221】

ゲノムDNAを使用したモデル系

試料中の増幅可能なゲノムのコピーの総数を決定する際に、方法の感度および正確度を決定するために、妊娠していない女性の血液から単離した異なるDNA試料のサブセットを試験した。各試料を、およそ反応当たり2500コピー、1250コピー、625コピーまたは313コピーを含有するように希釈した。増幅可能なゲノムのコピーの総数を、3つの全コピー数アッセイから得たDNA／競合剤の比率の平均を取ることによって得た。4つの異なる試料からの結果が図12に示されている。

10

【0222】

反応を最適化するために、モデル系を開発して血漿から単離したDNA試料をシミュレートした。これらの試料は、一定数の母体のメチル化されていないDNAを含有し、これに異なる量の男児の胎盤のメチル化されたDNAをスパイクした。試料に、母体のメチル化されていないDNAに対しておよそ0%～25%にわたる量をスパイクした。結果が図13Aおよび図13Bに示されている。胎盤のDNAの割合を、メチル化アッセイ（図13A）、SR Yマーカー（図13B）および全コピー数アッセイから得た比率を使用して算出した。メチル化アッセイ（TBX）用、Y染色体アッセイ（SR Y）用および全コピー数（APOE）用のプライマー配列が上で提供されている。モデル系により、実施したメチル化に基づく方法がY染色体法（SR Yマーカー）と等しいことが実証され、したがって、性別に依存しない胎児の数量化器（quantifier）としてのメチル化に基づく方法が検証されている。

20

【0223】

血漿試料

臨床的な試料における方法の感度および正確度を調査するために、男の胎児を有する妊娠中の女性から得た33個の血漿試料を、表Xからの多重スキームを使用して調査した。全試料のうちの一部のみを使用するという重要な要件に応じるために、各反応について、抽出物4mlから得たDNAの4分の1を使用した。

【0224】

全コピー数の数量化

全コピー数の数量化からの結果は図14Aおよび図14Bに見ることができる。図14Aには、各試料についてのコピー数が示されている。2つの試料（25番および26番）は他の全ての試料よりも有意に高い全コピー数を有する。一般に、血漿1ml当たり平均でおよそ1300個（766～2055の範囲）の増幅可能なコピーを得た。図14Bは、結果を要約している、所与の値の箱ひげ図示す。

30

【0225】

メチル化マーカーから得られた結果とY染色体マーカーから得られた結果との間の相関

図15Aおよび図15Bでは、各試料について胎児のコピーの数がプロットされている。全ての試料は男児の妊娠由来であった。得られたコピー数を、メチル化マーカーまたはY染色体特異的なマーカーのいずれかを使用して算出することができる。図15Bにおいて見ることができるよう、所与の値の箱ひげ図により、2つの異なる測定値間の最小の差が示された。

40

【0226】

メチル化マーカーから得られた結果とY染色体マーカー（SR Y）から得られた結果との間の相関を示す結果が図16に示されている。さらに、実施したメチル化に基づく方法はY染色体方法（SR Yマーカー）と等しく、性別に依存せず、かつ多型に依存しない胎児の数量化器（quantifier）としてのメチル化に基づく方法がさらに検証されている。表Xに開示されている多重化されたアッセイを使用して胎児核酸を決定した。

【0227】

50

最終的に、対照に対する競合剤の消化の比率を使用し、この値を平均全コピー数アッセイと比較することによって消化効率を決定した。図17を参照されたい。試料26以外の全ての反応で効率が99%を上回ることが示されている。

【0228】

データ解析

質量スペクトル分析を、Type 4 (Sequenomのソフトウェア製品) を使用して行った。個々のDNA被検体および競合剤アッセイについてのピークの高さ (シグナル対ノイズ) を決定し、さらに解析するためにエクスポートした。

【0229】

各アンプリコンに存在する分子の総数を、DNA特異的なピークを競合剤特異的なピークで割って比率をもたらすことによって算出した。(図18および図19の「DNA」ピークは、所与のアッセイについての被検体のピークであると考えられる)。反応に加えた競合剤分子の数が既知であるので、比率に、加えた競合剤分子の数を掛けることによってDNA分子の総数を決定することができる。

【0230】

各試料中の胎児のDNAの割合 (または濃度) を、男児の妊娠についてY染色体特異的なマーカーを、全ての妊娠についてメチル化された画分の平均を使用して算出した。簡単に述べると、Y染色体について、被検体 (DNA) のピークを競合剤のピークで割ることによって比率を得、この比率に、反応に加えた競合剤分子の数を掛けた。この値を、増幅可能なゲノム等価物決定 (総量のためのアッセイ (複数可) を使用する) の総数から得た同様の比率で割った。図18を参照されたい。試料中に存在する核酸の総量は、母体核酸と胎児核酸の合計であるので、胎児の寄与は、より大きな、バックグラウンドの母体の寄与のごく一部であると考えることができる。したがって、これを図18に示されている方程式に転換すると、試料中に存在する全核酸の胎児の割合 (k) は、方程式: $k = 2 \times R / (1 - 2R)$ と等しく、ここでRはY染色体量と総量の比率である。Y染色体は一倍体であり、総量のためのアッセイでは決定のために二倍体の標的を使用するので、この算出は、母体の割合の50%よりも小さな胎児の割合に限られる。

【0231】

図19では、メチル化特異的なマーカーを使用することによって胎児の濃度を同様に算出することが示されている (メチル化を数量化するためのアッセイを参照されたい)。Y染色体特異的なマーカーと対照的に、これらのマーカーは二倍体の標的由来であり、したがって、Y染色体特異的なアッセイについて述べた限定を省略することができる。したがって、胎児の割合 (k) は、方程式: $k = R / (1 - R)$ を使用して決定することができ、ここで、Rはメチル化アッセイと全アッセイの比率である。

【0232】

シミュレーション

第21染色体に由来する20種のマーカーおよび1つ以上の他の常染色体に由来する20種のマーカーを使用する測定システムを仮定する第1の単純な検出力計算を実施した。100コピーの胎児のDNA、25個のコピーの測定値の標準偏差および0.001未満であるべき第1種の過誤の確率から開始して、本発明の方法により、全事例の99.5%で、二倍体の染色体セットと三倍体の染色体セットを弁別することができることが見いだされた。そのような手法の実用的な実行は、例えば、絶対的なコピー数を測定するための競合的なPCR手法を使用するシステムである質量分析を使用して実現することができる。この方法では、単一反応において20回のアッセイを実行することができ、繰り返した測定の標準偏差約3%~5%を有することが示されている。この方法を、例えば、核酸を分離するためにメチル結合剤を使用して、または母体核酸を消化するためにメチル化感受性酵素を使用して、メチル化されている核酸とメチル化されていない核酸を区別するための公知の方法と組み合わせて使用した。図8は、過剰なメチル化されていないDNAの存在下でメチル化されたDNAを捕捉し、それによって分離するためのMBD-FCタンパク質 (メチル結合剤) の有効性を示す (図8参照)。

【0233】

第2の統計学的な検定力分析を実施して、本明細書に記載のメチル化に基づく胎児の診断方法の実施形態の予測的な検定力を査定した。トリソミーの第21染色体特異的なマーカー群を参照マーカー群（例えば、第21染色体以外の常染色体）と区別することの尤度を実証するためにシミュレーションを設計した。多くのパラメータが、マーカーの2つの集団を確実に識別するための能力に影響を及ぼす。本シミュレーションのために、実験に基づいて最も起こる可能性が高いことが示された各パラメータについての値を選択した。以下のパラメータおよびそれぞれの値を使用した：

コピー数

母体のコピー数 = 2000

10

第21染色体、X染色体およびY染色体以外の染色体についての胎児のコピー数 = 200

正倍数性の胎児の場合の第21染色体についての胎児のコピー数 = 200

異数性のT21胎児の場合の第21染色体についての胎児のコピー数 = 300

胎児のDNAの百分率（メチル化に基づく富化前） = 10%（上記参照）

メチル化の頻度

母体のDNAについての標的領域におけるメチル化の百分率の平均 = 10%

胎児のDNAについての標的領域におけるメチル化の百分率の平均 = 80%

メチル化されていない母体のDNAおよび消化されなかった母体のDNAの百分率の平均（すなわち、制限効率の機能（数ある中で） = 5%

20

第21染色体をターゲティングするアッセイの数 = 10

第21染色体、X染色体およびY染色体以外の染色体をターゲティングするアッセイの数 = 10

図20に結果が示されている。x軸の変動係数（CV）と単純なt検定（y軸）を使用した、アッセイ集団を識別する検出力との間の関連性が示されている。データにより、全事例の99%において、CVが5%以下という条件で、有意水準0.001で2つの集団（正倍数性対異数性）を識別することができることが示されている。このシミュレーションに基づいて、方法は、出生前に胎児の異数性を検出するための、性別に依存せず、全ての民族性において研究される（すなわち、対立遺伝子の偏りがない）有力な非侵襲的な診断方法を表す。

30

【0234】

（実施例3）

追加的な示差的にメチル化された標的

第21染色体上に位置しない示差的にメチル化された標的

以前のマイクロアレイ解析に基づいて、追加的な示差的にメチル化された標的を、さらなる解析のために選択した。マイクロアレイ解析の説明については実施例1を参照されたい。マイクロアレイスクリーニングの間、胎盤組織とPBMCとの間で示差的にメチル化された領域（DMR）を規定した。領域を、EpitYPE確認のために、胎盤においてPBMCと比較して高メチル化されていることに基づいて選択した。変化の方向性を選択した後、領域を、有意性に関して最も有意から始めて低下させて設計した領域を用いて、統計的有意性に基づいて選択した。これらの試験を、8対のPBMCと胎盤の試料において実施した。追加的な非第21染色体標的が、表4Bの各標的からの代表的なゲノム配列と一緒に表1Bに提供されている。

40

【0235】

第21染色体上に位置する示差的にメチル化された標的

マイクロアレイスクリーニングにより、1つのDMRのサブセットのみが第21染色体上に位置することが明らかになった。しかし、マイクロアレイによる第21染色体の適用範囲は不十分であった。したがって、第21染色体上の356個のCpG島の全てを、UCSCゲノムブラウザの標準設定を使用して検査するためにさらなる解析を完了した。下の表1Cに示されているように、これらの標的のいくつかは、表1Aにおいてすでに検査

50

した標識と重複した。より詳細には、各CpGの約1000bp上流および約1000bp下流を含めた第21染色体上に位置するCpG部位を、SequenomのEpiTYPER（登録商標）技術を使用して調査した。SequenomのEpiTYPER（登録商標）技術の説明については実施例1「Sequenom（登録商標）EpiTYPER（商標）を使用した検証」を参照されたい。これらの試験を、8対のPBMCと胎盤の試料において実施した。さらに、DMRは、規定されたCpG島の外側に位置してもよいので、以下の特性を持つ潜在的な候補領域を同定するために、公的に入手可能なマイクロアレイデータに対してデータマイニングを実施した：母体の血液と比較して胎盤において高メチル化されており、規定されたCpG島に位置せず、4つより多いCpGジヌクレオチドを含有し、かつメチル化感受性制限酵素の認識配列を含有する。次いで、これらの判断基準に適合した領域を、8対のPBMCと胎盤の試料に対してSequenomのEpiTYPER（登録商標）技術を使用して検査した。追加的な第21染色体標的が、表4Cの各標的からの代表的なゲノム配列と一緒に表1Cに提供されている。

【0236】

表1Bおよび表1Cに、異なる標的の詳細を、それらの場所および分析の異なる相、すなわちマイクロアレイ解析、EpiTYPER8解析およびEpiTYPER73解析の間に分析されたかどうかを含めて、提供している。「YES」は、それが分析されたことを示し、「NO」はそれが分析されなかったことを示す。表1Bおよび表1Cの列の定義は以下に列挙されている。

- ・領域名：各領域は、規定された、または近くの領域内にある遺伝子（複数可）によって名付けられている。遺伝子名がない領域が列挙されているが、近傍にrefseq遺伝子を有さない遺伝子座のみを含有する。

- ・遺伝子領域：遺伝子に極めて近接して、またはその範囲内に含有される領域について、遺伝子領域は、この領域の、近くの遺伝子との関連性をさらに説明している。

- ・Chrom：UCSCゲノムブラウザのhg18ビルドを使用してDMRが位置づけられる染色体。

- ・開始：UCSCゲノムブラウザのhg18ビルドで示されるDMRの開始位置。

- ・終了：UCSCゲノムブラウザのhg18ビルドで示されるDMRの終了位置。

- ・マイクロアレイ解析：この領域が、マイクロアレイ解析によって、示差的にメチル化されていることが同様に／最初に決定されたかどうかについて記載している。10対の胎盤とPBMCの試料のメチル化された画分を、MBD-Fcタンパク質を使用して単離した。次いで、2つの組織画分を、BioPrime Total Genomic Labeling System（商標）を使用してAlexa Fluor 555-ahadCTP（PBMC）またはAlexa Fluor 647-ahadCTP（胎盤の）でのいずれかで標識し、Agilent（登録商標）CpG島マイクロアレイとハイブリダイズさせた。これらの試験で検査した多くの領域は、最初のマイクロアレイを含有しなかった。

- ・EpiTYPER8試料：この領域が、EpiTYPER技術を使用して、8対の胎盤と末梢血単核細胞（PBMC）の試料において示差的にメチル化されていると解析され、決定されたかどうかについて記載している。検査のために選択した領域は、多数の判断基準に基づいた。まず、マイクロアレイ解析からのデータに基づいて領域を選択した。次に、第21染色体上に位置する全てのCpG島の包括的な検査に着手した。最後に、CpG島に位置する領域よりも低いCpG頻度を有する第21染色体上の選択された領域を検査した。

- ・EpiTYPER73試料：この領域が、その後、73対の胎盤とPBMCの試料からなる同じ試料コホートにおいてEpiTYPER技術を使用して分析されたかどうかについて記載している。この第2の試料コホートにおいて分析するための選択された全ての領域を、EpiTYPER8の列に記載の実験からの結果に基づいて選択した。より詳細には、この追加的なコホート内の領域は、EpiTYPER8試料分析において決定されたものと同様のメチル化のプロファイルを示した。例えば、表1B～1Cに列挙されている

10

20

30

40

50

領域の全てが、規定の領域内の検査したCpGジヌクレオチドのかなりの部分において異なるレベルDNAのメチル化を示している。CpG部位の示差的なDNAのメチル化を、対応のあるT検定を使用して決定し、p値（胎盤組織とPBMCを比較した場合）が $p < 0.05$ である場合に、その部位を示差的にメチル化されているとみなした。

・以前検証されたEpiTYPER：この領域またはこの領域の一部が、以前の実験の間にEpiTYPERを使用して検証されたかどうかについて記載している。（実施例1および2を参照されたい）。

・母体に対する胎盤の相対的なメチル化：示差的なメチル化の方向について記載している。「高メチル化」と標識された領域は、PBMCと比較して胎盤試料中の示した領域内で多くメチル化されおり、「低メチル化」は、PBMC試料中の示した領域内で多くメチル化されている。

10

【0237】

表1A

【0238】

【表 1 A - 0 1】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
chr13 グループ 00016	chr13	19773745	19774050	chr13:19773518- 19774214	0.19	0.22	0.32	0.1	高メチル化
chr13 グループ 00005	chr13	19290394	19290768	:-	-0.89	0.94	0.35	-0.59	低メチル化
CRYL1	chr13	19887090	19887336	chr13:19887007- 19887836	-0.63	0.74	0.21	-0.53	低メチル化
IL17D	chr13	20193675	20193897	chr13:20193611- 20194438	-1.01	0.53	0.13	-0.39	低メチル化
CENPJ	chr13	24404023	24404359	:-	0.57	0.17	0.49	0.32	高メチル化
ATP8A2	chr13	25484475	25484614	chr13:25484287- 25484761	0.81	0.16	0.43	0.27	高メチル化
GSH1	chr13	27265542	27265834	chr13:27264549- 27266505	0.57	0.13	0.19	0.05	高メチル化
PDX1	chr13	27393789	27393979	chr13:27392001- 27394099	0.55	0.06	0.2	0.14	高メチル化
PDX1	chr13	27400459	27401165	chr13:27400362- 27400744; chr13:27401057- 27401374	0.73	0.12	0.26	0.14	高メチル化

【 0 2 3 9】

10

20

30

40

【表 1 A - 0 2】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
MAB21L1	chr13	34947737	34948062	chr13:34947570- 34948159	0.66	0.11	0.17	0.06	高メチル化
RB1	chr13	47790983	47791646	chr13:47790636- 47791858	0.18	0.45	0.48	0.03	高メチル化
PCDH17	chr13	57104856	57106841	chr13:57104527- 57106931	0.46	0.15	0.21	0.06	高メチル化
KLHL1	chr13	69579933	69580146	chr13:69579733- 69580220	0.79	0.09	0.28	0.2	高メチル化
POU4F1	chr13	78079515	78081073	chr13:78079328- 78079615; chr13:78080860- 78081881	0.66	0.12	0.23	0.11	高メチル化
GP06	chr13	92677402	92678666	chr13:92677246- 92678878	0.66	0.06	0.19	0.13	高メチル化
SOX21	chr13	94152286	94153047	chr13:94152190- 94153185	0.94	0.16	0.4	0.25	高メチル化
Z1C2	chr13	99439660	99440858	chr13:99439335- 99440189; chr13:99440775- 99441095	0.89	0.13	0.35	0.22	高メチル化
IRS2	chr13	109232856	109235065	chr13:109232467- 109238181	-0.17	0.73	0.38	-0.35	低メチル化

【表 1 A - 0 3】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
chr13 グループ 00350	chr13	109716455	109716604	chr13:109716325- 109716726	-0.37	0.77	0.41	-0.36	低メチル化
chr13 グループ 00385	chr13	111595578	111595955	chr13:111595459- 111596131	0.87	0.06	0.2	0.14	高メチル化
chr13 グループ 00390	chr13	111756337	111756593	chr13:111755805- 111756697	0.71	0.12	0.34	0.22	高メチル化
chr13 グループ 00391	chr13	111759856	111760045	chr13:111757885- 111760666	0.86	0.11	0.36	0.25	高メチル化
chr13 グループ 00395	chr13	111808255	111808962	chr13:111806599- 111808492; chr13:111808866- 111809114	0.96	0.13	0.35	0.22	高メチル化
chr13 グループ 00399	chr13	112033503	112033685	chr13:112032967- 112033734	0.38	0.26	0.43	0.18	高メチル化
M6F2L	chr13	112724910	112725742	chr13:112724782- 112725121; chr13:112725628- 112725837	-0.47	0.91	0.33	-0.58	低メチル化
F7	chr13	112799123	112799379	chr13:112798487- 112799566	-0.05	0.97	0.55	-0.41	低メチル化
PR0Z	chr13	112855566	112855745	chr13:112855289- 112855866	0.29	0.15	0.3	0.16	高メチル化

【 0 2 4 1】

10

20

30

40

【表 1 A - 0 4】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロアレイの平均対数比	EPI TYPERでの母体のメチル化の平均	EPI TYPERでの胎盤のメチル化の平均	胎盤-母体のメチル化の差	母体に対する胎盤の相対的なメチル化
chr18 グループ 00039	chr18	6919797	6919981	chr18:6919450- 6920088	-0.38	0.88	0.39	-0.49	低メチル化
CIDEA	chr18	12244327	12244696	chr18:12244147- 12245089	0.23	0.14	0.23	0.1	高メチル化
chr18 グループ 00091	chr18	12901467	12901643	chr18:12901024- 12902704	0.16	0.15	0.43	0.29	高メチル化
chr18 グループ 00094	chr18	13126819	13126986	chr18:13126596- 13127564	0.41	0.07	0.34	0.27	高メチル化
C18orf1	chr18	13377536	13377654	chr18:13377385- 13377686	-0.12	0.95	0.69	-0.26	低メチル化
KLHL14	chr18	28603978	28605183	chr18:28603688- 28606300	0.83	0.07	0.19	0.12	高メチル化
CD33L3	chr18	41671477	41673011	chr18:41671386- 41673101	-0.34	0.49	0.44	-0.05	低メチル化
ST8S1A3	chr18	53171265	53171309	chr18:53170705- 53172603	1.02	0.09	0.25	0.16	高メチル化
ONECUT2	chr18	53254808	53259810	chr18:53254152- 53259851	0.74	0.09	0.23	0.14	高メチル化
RAX	chr18	55086286	55086436	chr18:55085813- 55087807	0.88	0.11	0.26	0.16	高メチル化
chr18 グループ 00277	chr18	57151972	57152311	chr18:57151663- 57152672	0.58	0.08	0.21	0.13	高メチル化

【表 1 A - 0 5】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
TNFRSF11A	chr18	58203013	58203282	chr18:58202849- 58203367	-0.33	0.88	0.28	-0.6	低メチル化
NETO1	chr18	68685099	68687060	chr18:68684945- 68687851	0.65	0.09	0.22	0.13	高メチル化
chr18 グ ル ー プ 00304	chr18	70133945	70134397	chr18:70133732- 70134724	0.12	0.93	0.92	-0.01	未確定
TSHZ1	chr18	71128742	71128974	chr18:71128638- 71129076	0.23	0.95	0.92	-0.03	未確定
ZNF236	chr18	72664454	72664736	chr18:72662797- 72664893	-0.62	0.17	0.1	-0.07	低メチル化
MBP	chr18	72953150	72953464	chr18:72953137- 72953402	0.6	0.44	0.72	0.28	高メチル化
chr18 グ ル ー プ 00342	chr18	74170347	74170489	chr18:74170210- 74170687	-0.2	0.78	0.48	-0.3	低メチル化
NFATC1	chr18	75385424	75386008	chr18:75385279- 75386532	0.23	0.14	0.84	0.7	高メチル化
CTDP1	chr18	75596358	75596579	chr18:75596009- 75596899	0.07	0.97	0.96	-0.01	未確定
chr18 グ ル ー プ 00430	chr18	75653272	75653621	-	0.52	0.24	0.62	0.39	高メチル化
KCNKG2	chr18	75760343	75760820	chr18:75759900- 75760988	0.01	0.84	0.75	-0.09	未確定

【表 1 A - 0 6】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロアレイの平均対数比	EPITYPERでの母体のメチル化の平均	EPITYPERでの胎盤のメチル化の平均	胎盤-母体のメチル化の差	母体に対する胎盤の相対的なメチル化
OLIG2	chr21	33317673	33321183	chr21:33316998-33322115	0.66	0.11	0.2	0.09	高メチル化
OLIG2	chr21	33327593	33328334	chr21:33327447-33328408	-0.75	0.77	0.28	-0.49	低メチル化
RUNX1	chr21	35180938	35185436	chr21:35180822-35181342: chr21:35182320-35185557	-0.68	0.14	0.07	-0.07	低メチル化
SIM2	chr21	36994965	36995298	chr21:36990063-36995761	0.83	0.08	0.26	0.18	高メチル化
SIM2	chr21	36999025	36999410	chr21:36998632-36999555	0.87	0.06	0.24	0.18	高メチル化
DSCR6	chr21	37300407	37300512	chr21:37299807-37301307	0.22	0.04	0.14	0.11	高メチル化
DSCAM	chr21	41135559	41135706	chr21:41135380-41135816	1.03	0.06	0.29	0.23	高メチル化
chr21グループ00165	chr21	43643421	43643786	chr21:43643322-43643874	1.14	0.16	0.81	0.65	高メチル化
AIRE	chr21	44529935	44530388	chr21:44529856-44530472	-0.55	0.62	0.27	-0.35	低メチル化
SUMO3	chr21	45061293	45061853	chr21:45061154-45063386	-0.41	0.55	0.46	-0.09	低メチル化

【表 1 A - 0 7】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPEでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPEでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤 - 母体 の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
C21orf70	chr21	45202815	45202972	chr21:45202706- 45203073	-0.46	0.96	0.51	-0.46	低メチル化
C21orf123	chr21	45671984	45672098	chr21:45671933- 45672201	-0.63	0.92	0.43	-0.49	低メチル化
COL18A1	chr21	45754383	45754487	chr21:45753653- 45754639	-0.18	0.97	0.72	-0.25	低メチル化
PRMT2	chr21	46911967	46912385	chr21:46911628- 46912534	1.08	0.04	0.25	0.21	高メチル化
SIX2	chr2	45081223	45082129	chr2:45081148- 45082287	1.15	0.08	0.36	0.28	高メチル化
SIX2	chr2	45084851	45085711	chr2:45084715- 45084986; chr2:45085285- 45086054	1.21	0.07	0.35	0.28	高メチル化
SOX14	chr3	138971870	138972322	chr3:138971738- 138972096; chr3:138972281- 138973691	1.35	0.08	0.33	0.25	高メチル化
TLX3	chr5	170674439	170676431	chr5:170674208- 170675356; chr5:170675783- 170676712	0.91	0.11	0.35	0.24	高メチル化

【表 1 A - 0 8】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPEでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPEでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
FOXP4	chr6	41623666	41624114	chr6:41621630- 41624167	1.1	0.07	0.27	0.2	高メチル化
FOXP4	chr6	41636384	41636779	chr6:41636244- 41636878	1.32	0.04	0.33	0.29	高メチル化
chr7 グループ 00267	chr7	12576755	12577246	chr7:12576690- 12577359	0.94	0.08	0.26	0.17	高メチル化
NPY	chr7	24290224	24291508	chr7:24290083- 24291605	0.93	0.09	0.3	0.21	高メチル化
SHH	chr7	155291537	155292091	chr7:155288453- 155292175	0.98	0.19	0.52	0.33	高メチル化
OSR2	chr8	100029764	100030536	chr8:100029673- 100030614	1.21	0.08	0.43	0.35	高メチル化
GLIS3	chr9	4288283	4289645	chr9:4287817- 4290182	1.24	0.06	0.24	0.18	高メチル化
PRMT8	chr12	3472714	3473190	chr12:3470227- 3473269	0.86	0.07	0.23	0.16	高メチル化
TBX3	chr12	113609153	113609453	chr12:113609112- 113609535	1.45	0.09	0.56	0.48	高メチル化
chr12 グループ 00801	chr12	118516189	118517435	chr12:118515877- 118517595	1.1	0.06	0.25	0.19	高メチル化
PAX9	chr14	36201402	36202386	chr14:36200932- 36202536	0.89	0.11	0.32	0.21	高メチル化

【表 1 A - 0 9】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
SIX1	chr14	60178801	60179346	chr14:60178707- 60179539	0.95	0.1	0.33	0.22	高メチル化
ISL2	chr15	74420013	74421546	chr15:74419317- 74422570	1.08	0.08	0.27	0.19	高メチル化
DLX4	chr17	45397228	45397930	chr17:45396281- 45398063	1.25	0.1	0.32	0.22	高メチル化
CBX4	chr17	75428613	75431793	chr17:75427586- 75433676	1	0.07	0.27	0.21	高メチル化
EDG6	chr19	3129836	3130874	chr19:3129741- 3130986	1.35	0.04	0.87	0.83	高メチル化
PRRT3	chr3	9963364	9964023	chr3:9962895- 9964619	-0.85	0.9	0.09	-0.81	低メチル化
MGC29506	chr5	138757911	138758724	chr5:138755609- 138758810	-0.63	0.93	0.17	-0.76	低メチル化
TEAD3	chr6	35561812	35562252	chr6:35561754- 35562413	-1.17	0.92	0.13	-0.8	低メチル化
chr12 グループ 00022	chr12	1642456	1642708	chr12:1642195- 1642774	-1.33	0.66	0.09	-0.57	低メチル化
CENTG1	chr12	56406249	56407788	chr12:56406176- 56407818	-1.07	0.95	0.19	-0.77	低メチル化

【 0 2 4 7】

10

20

30

40

【表 1 A - 1 0】

遺伝子名	CENTG1	CHROM	開始	終了	CpG島	マイクロア レイの平均 対数比	EPITYPERでの 母体のメチル 化の平均	EPITYPERでの 胎盤のメチル 化の平均	胎盤-母体の メチル化の差	母体に対する胎盤 の相対的なメチル 化
		chr12	56416146	56418794	chr12:56416095- 56416628; chr12:56418745- 56419001	-0.94	0.85	0.16	-0.69	低メチル化

表 1 A の情報は、International Human Genome Sequencing Consortiumによってもたらされた 2006 年 3 月のヒト参照配列 (NCBI Build 36.1) に基づく。

10

20

30

40

50

【0248】

表1B： 非第21染色体の示差的にメチル化された領域

【0249】

【表 1 B - 1】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
TFAP2E	イントロン	chr1	35815000	35816200	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
LRRc8D	イントロン/ エクソン	chr1	90081350	90082250	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
TBX15	プロモーター	chr1	119333500	119333700	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
C1orf51	上流	chr1	148520900	148521300	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr1:179553900-179554600	遺伝子間	chr1	179553900	179554600	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
ZFP36L2	エクソン	chr2	43304900	43305100	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
SIX2	下流	chr2	45081000	45086000	分析した	分析した	分析しなかった	分析した	高メチル化
chr2:137238500-137240000	遺伝子間	chr2	137238500	137240000	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
MAP1D	イントロン/ エクソン	chr2	172652800	172653600	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
WNT6	イントロン	chr2	219444250	219444290	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化

【表 1 B - 2】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
INPP5D	プロモーター	chr2	233633200	233633700	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
chr2:241211100-241211600	遺伝子間	chr2	241211100	241211600	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
WNT5A	イントロン	chr3	55492550	55492850	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr3:138971600-138972200	遺伝子間	chr3	138971600	138972200	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
ZIC4	イントロン	chr3	148598200	148599000	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
FGF12	イントロン/ エクソン	chr3	193608500	193610500	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
GP5	エクソン	chr3	195598400	195599200	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
MSX1	上流	chr4	4910550	4911100	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
NKX3-2	イントロン/ エクソン	chr4	13152500	13154500	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr4:111752000-111753000	遺伝子間	chr4	111752000	111753000	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
SFRP2	プロモーター	chr4	154928800	154930100	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr4:174664300-174664800	遺伝子間	chr4	174664300	174664800	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化

【表 1 B - 3】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
chr4:174676300-174676800	遺伝子間	chr4	174676300	174676800	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
SORBS2	イントロン	chr4	186796900	186797500	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
chr5:429886900-429888200	遺伝子間	chr5	429886900	429888200	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
chr5:72712000-72714100	遺伝子間	chr5	72712000	72714100	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
chr5:72767550-72767800	遺伝子間	chr5	72767550	72767800	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
NR2F1	イントロン/ エクソン	chr5	92955000	92955250	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
PCDHGA1	イントロン	chr5	140850500	140852500	分析した	分析した	分析した	分析しなかつた	高メチル化
chr6:10489100-10490200	遺伝子間	chr6	10489100	10490200	分析した	分析した	分析した	分析しなかつた	高メチル化
FOXP4	イントロン	chr6	41636200	41637000	分析した	分析した	分析しなかつた	分析した	高メチル化
chr7:19118400-19118700	遺伝子間	chr7	19118400	19118700	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
chr7:27258000-27258400	遺伝子間	chr7	27258000	27258400	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化
TBX20	上流	chr7	35267500	35268300	分析した	分析した	分析しなかつた	分析しなかつた	高メチル化

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

【表 1 B - 4】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
AGBL3	プロモーター	chr7	134321300	134322300	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
XP07	下流	chr8	21924000	21924300	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr8:41543400-41544000	遺伝子間	chr8	41543400	41544000	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
GDF6	エクソン	chr8	97225400	97227100	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
OSR2	イントロン/ エクソン	chr8	100029000	100031000	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
GLIS3	イントロン/ エクソン	chr9	4288000	4290000	分析した	分析した	分析しなかった	分析した	高メチル化
NOTCH1	イントロン	chr9	138547600	138548400	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
EGFL7	上流	chr9	138672350	138672850	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
CELF2	イントロン/ エクソン	chr10	11246700	11247900	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
HHEX	イントロン	chr10	94441000	94441800	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
DOCK1/FAM196A	イントロン/ エクソン	chr10	12883000	12883500	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
PAX6	イントロン	chr11	31782400	31783500	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

【表 1 B - 5】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の相対的なメチル化
FERMT3	イントロン/ エクソン	chr11	63731200	63731700	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
PKNOX2	イントロン	chr11	124541200	124541800	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
KIRREL3	イントロン	chr11	126375150	126375300	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
BCAT1	イントロン	chr12	24946700	24947600	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
HOXC13	イントロン/ エクソン	chr12	52625000	52625600	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
TBX5	プロモーター	chr12	113330500	113332000	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
TBX3	上流	chr12	113609000	113609500	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
chr12:113622100-113623000	遺伝子間	chr12	113622100	113623000	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
chr12:113657800-113658300	遺伝子間	chr12	113657800	113658300	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
THEM233	プロモーター	chr12	118515500	118517500	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
NCOR2	イントロン/ エクソン	chr12	123516200	123516800	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
THEM132C	イントロン	chr12	127416300	127416700	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

【表 1 B - 6】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
PTGDR	プロモーター	chr14	51804000	51805200	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
ISL2	イントロン/ エクソン	chr15	74420000	74422000	分析した	分析した	分析しなかった	分析した	高メチル化
chr15:87750000-87751000	遺伝子間	chr15	87750000	87751000	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
chr15:87753000-87754100	遺伝子間	chr15	87753000	87754100	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
NR2F2	上流	chr15	94666000	94667500	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
chr16:11234300-11234900	遺伝子間	chr16	11234300	11234900	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
SPN	エクソン	chr16	29582800	295833500	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
chr16:85469900-85470200	遺伝子間	chr16	85469900	85470200	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
SLEF11	プロモーター	chr17	30725100	30725600	分析した	分析した	分析しなかった	分析しなかった	高メチル化
DLX4	上流	chr17	45396800	45397800	分析した	分析した	分析しなかった	分析した	高メチル化
SLC38A10 (MGC15523)	イントロン	chr17	76873800	76874300	分析した	分析した	分析した	分析しなかった	高メチル化
S1PR4	エクソン	chr19	3129900	3131100	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

【表 1 B - 7】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
MAP2K2	イントロン	chr19	4059700	4060300	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
UHRF1	イントロン	chr19	4867300	4867800	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
DEDD2	エクソン	chr19	47395300	47395900	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
CDC42EP1	エクソン	chr22	36292300	36292800	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化

表 1 C : 第 2 1 染色体の示差的にメチル化された領域
【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

【表 1 C - 1】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の相対的なメチル化
chr21:9906600-9906800	遺伝子間	chr21	9906600	9906800	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:9907000-9907400	遺伝子間	chr21	9907000	9907400	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:9917800-9918450	遺伝子間	chr21	9917800	9918450	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
TPTE	プロモーター	chr21	10010000	10015000	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:13974500-13976000	遺伝子間	chr21	13974500	13976000	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:13989500-13992000	遺伝子間	chr21	13989500	13992000	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:13998500-14000100	遺伝子間	chr21	13998500	14000100	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:14017000-14018500	遺伝子間	chr21	14017000	14018500	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:14056400-14058100	遺伝子間	chr21	14056400	14058100	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化
chr21:14070250-14070550	遺伝子間	chr21	14070250	14070550	分析しなかった	分析した	分析しなかった	分析しなかった	低メチル化

【 0 2 5 7 】

10

20

30

40

【表 1 C - 2】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に換 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
chr21:14119800-14120400	遺伝子間	chr21	14119800	14120400	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:14304800-14306100	遺伝子間	chr21	14304800	14306100	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:15649340-15649450	遺伝子間	chr21	15649340	15649450	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
C21orf34	イントロン	chr21	16881500	16883000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
BTG3	イントロン	chr21	17905300	17905500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
CHODL	プロモーター	chr21	18539000	18539800	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
NCAM2	上流	chr21	21291500	21292100	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:23574000-23574600	遺伝子間	chr21	23574000	23574600	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:24366920-24367060	遺伝子間	chr21	24366920	24367060	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:25656000-25656900	遺伝子間	chr21	25656000	25656900	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
MIR155HG	プロモーター	chr21	25855800	25857200	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
CYR1	イントロン	chr21	26830750	26830950	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

【表 1 C - 3】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以 前 に 検 証 され た EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
chr21:26938800-26939200	遺伝子間	chr21	26938800	26939200	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
GRIK1	イントロン	chr21	30176500	30176750	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:30741350-30741600	遺伝子間	chr21	30741350	30741600	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
TIAM1	イントロン	chr21	31426800	31427300	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
TIAM1	イントロン	chr21	31475300	31475450	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
TIAM1	イントロン	chr21	31621050	31621350	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
SOD1	イントロン	chr21	31955000	31955300	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
HUNK	イントロン/ エクソン	chr21	32268700	32269100	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:33272200-33273300	遺伝子間	chr21	33272200	33273300	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
OLIG2	プロモーター	chr21	33314000	33324000	分析した	分析した	分析しな かった	分析した	高メチル化
OLIG2	下流	chr21	33328000	33328500	分析した	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
RUNX1	イントロン	chr21	35185000	35186000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

【表 1 C - 4】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
RUNX1	イントロン	chr21	35320300	35320400	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
RUNX1	イントロン	chr21	35321200	35321600	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
RUNX1	イントロン/ エクソン	chr21	35340000	35345000	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:35499200-35499700	遺伝子間	chr21	35499200	35499700	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:35822800-35823500	遺伝子間	chr21	35822800	35823500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
CBR1	プロモーター	chr21	36364000	36364500	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
DOPEY2	下流	chr21	36589000	36590500	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
SIM2	プロモーター	chr21	36988000	37005000	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
HLC5	イントロン	chr21	37274000	37275500	分析した	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
DSCR6	上流	chr21	37300200	37300400	分析した	分析した	分析しな かった	分析した	高メチル化
DSCR3	イントロン	chr21	37551000	37553000	分析した	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:37841100-37841800	遺伝子間	chr21	37841100	37841800	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

【表 1 C - 5】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
ERG	イントロン	chr21	38791400	38792000	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:39278700-39279800	遺伝子間	chr21	39278700	39279800	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
C21orf129	エクソン	chr21	42006000	42006250	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
C2CD2	イントロン	chr21	42188900	42189500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
UMODL1	上流	chr21	42355500	42357500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
UMODL1/C21orf128	イントロン	chr21	42399200	42399900	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
ABCG1	イントロン	chr21	42528400	42528600	分析した	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:42598300-42599600	遺伝子間	chr21	42598300	42599600	分析した	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:42910000-42911000	遺伝子間	chr21	42910000	42911000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PDE9A	上流	chr21	42945500	42946000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PDE9A	イントロン	chr21	42961400	42962700	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PDE9A	イントロン	chr21	42977400	42977600	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化

【 0 2 6 1 】

10

20

30

40

【表 1 C - 6】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
PDE9A	イントロン/ エクソン	chr21	42978200	42979800	分析した	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PDE9A	イントロン	chr21	43039800	43040200	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:43130800-43131500	遺伝子間	chr21	43130800	43131500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
U2AF1	イントロン	chr21	43395500	43395800	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
U2AF1	イントロン	chr21	43398000	43398450	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:43446600-43447600	遺伝子間	chr21	43446600	43447600	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
CRYAA	イントロン/ エクソン	chr21	43463000	43466100	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:43545000-43546000	遺伝子間	chr21	43545000	43546000	分析した	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:43606000-43606500	遺伝子間	chr21	43606000	43606500	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:43643000-43644300	遺伝子間	chr21	43643000	43644300	分析した	分析した	分析した	分析した	高メチル化
C21orf125	上流	chr21	43689100	43689300	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
C21orf125	下流	chr21	43700700	43701700	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化

【表 1 C - 7】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
HSF2BP	イントロン/ エクソン	chr21	43902500	43903800	分析した	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
AGPAT3	イントロン	chr21	44161100	44161400	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
chr21:44446500-44447500	遺伝子間	chr21	44446500	44447500	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
TRPM2	イントロン	chr21	44614500	44615000	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
C21orf29	イントロン	chr21	44750400	44751000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
C21orf29	イントロン	chr21	44950000	44955000	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化
ITGB2	イントロン/ エクソン	chr21	45145500	45146100	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
P0FUT2	下流	chr21	45501000	45503000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:45571500-45573700	遺伝子間	chr21	45571500	45573700	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
chr21:45609000-45610600	遺伝子間	chr21	45609000	45610600	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	低メチル化
C0L18A1	イントロン	chr21	45670000	45677000	分析した	分析した	分析しな かった	分析した	低メチル化
C0L18A1	イントロン/ エクソン	chr21	45700500	45702000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化

【表 1 C - 8】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロアレイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
COL18A1	イントロン/ エクソン	chr21	45753000	45755000	分析した	分析した	分析しな かった	分析した	低メチル化
chr21:45885000-45887000	遺伝子間	chr21	45885000	45887000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PGBP3	イントロン	chr21	46111000	46114000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PGBP3	イントロン/ エクソン	chr21	46142000	46144500	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
COL6A1	イントロン/ エクソン	chr21	46227000	46233000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
COL6A1	イントロン/ エクソン	chr21	46245000	46252000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
chr21:46280500-46283000	遺伝子間	chr21	46280500	46283000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
COL6A2	イントロン	chr21	46343500	46344200	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
COL6A2	イントロン/ エクソン	chr21	46368000	46378000	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
C21orf56	イントロン/ エクソン	chr21	46426700	46427500	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
C21orf57	イントロン	chr21	46541568	46541861	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
C21orf57	エクソン	chr21	46541872	46542346	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化

【表 1 C - 9】

領域名	遺伝子領域	Chrom	開始	終了	マイクロア レイ解析	EpiTYPER 8 試料	EpiTYPER 73 試料	以前に検 証された EpiTYPER	母体に対する胎盤の 相対的なメチル化
C21orf57	下流	chr21	46542319	46542665	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	高メチル化
C21orf58	イントロン	chr21	46546914	46547404	分析しな かった	分析した	分析しな かった	分析しな かった	低メチル化
PRMT2	下流	chr21	46911000	46913000	分析した	分析した	分析しな かった	分析した	高メチル化
ITGB2	イントロン	chr21	45170700	45171100	分析しな かった	分析した	分析した	分析しな かった	高メチル化

表 2

【0 2 6 5】

10

20

30

40

【表 2 - 1】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	SNPs
chr13 グルー ブ00016	chr13	19773745	19774050	rs7996310; rs12870878
chr13 グルー ブ00005	chr13	19290394	19290768	rs11304938
GENPJ	chr13	24404023	24404359	rs7326661
ATP8A2	chr13	25484475	25484614	rs61947088
PDX1	chr13	27400459	27401165	rs58173592; rs55836809; rs61944011
RB1	chr13	47790983	47791646	rs2804094; rs4151432; rs4151433; rs4151434; rs4151435
PCDH17	chr13	57104856	57106841	rs35287822; rs34642962; rs41292834; rs45500496; rs45571031; rs41292836; rs28374395; rs41292838
KLHL1	chr13	69579933	69580146	rs3751429
POU4F1	chr13	78079515	78081073	rs11620410; rs35794447; rs2765065
GPC6	chr13	92677402	92678666	rs35689696; rs11839555; rs55695812; rs35259892
S0X21	chr13	94152286	94153047	rs41277652; rs41277654; rs35276096; rs5805873; rs35109406
ZIC2	chr13	99439660	99440858	rs9585309; rs35501321; rs9585310; rs7991728; rs1368511
IRS2	chr13	109232856	109235065	rs61747993; rs1805097; rs9583424; rs35927012; rs1056077; rs1056078; rs34889228; rs1056080; rs1056081; rs12853546; rs4773092; rs35223808; rs35894564; rs3742210; rs34412495; rs61962699; rs45545638; rs61743905
chr13 グルー ブ00395	chr13	111808255	111808962	rs930346
MCF2L	chr13	112724910	112725742	rs35661110; rs2993304; rs1320519; rs7320418; rs58416100
F7	chr13	112799123	112799379	rs2480951; rs2476320
CIDEA	chr18	12244327	12244696	rs60132277

【 0 2 6 6 】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	SNPs
chr18 グルー ブ00091	chr18	12901467	12901643	rs34568924; rs8094284; rs8094285
C18orf1	chr18	13377536	13377654	rs9957861
KLHL14	chr18	28603978	28605183	rs61737323; rs61737324; rs12960414
CD33L3	chr18	41671477	41673011	rs62095363; rs2919643
ONECUT2				rs35685953; rs61735644; rs8084084; rs35937482; rs35427632; rs7232930;
				rs3786486; rs34286480; rs3786485; rs28655657; rs4940717; rs4940719; rs3786484;
				rs34040569; rs35542747; rs33946478; rs35848049; rs7231349; rs7231354;
	chr18	53254808	53259810	rs34481218; rs12962172; rs3911641
RAX	chr18	55086286	55086436	rs58797899; rs45501496
chr18 グルー ブ00277	chr18	57151972	57152311	rs17062547
TNFRSF11A	chr18	58203013	58203282	rs35114461
NET01				rs4433389; rs344497518; rs35135773; rs6566677; rs57425572; rs36026929;
				rs34666288; rs10627137; rs35943684; rs9964226; rs4892054; rs9964397; rs4606820;
	chr18	68685099	68687060	rs12966677; rs8095606
chr18 グルー ブ00304	chr18	70133945	70134397	rs8086706; rs8086587; rs8090367; rs999332; rs17806420; rs58811193
TSHZ1	chr18	71128742	71128974	rs61732783; rs3744910; rs1802180
chr18 グルー ブ00342	chr18	74170347	74170489	rs7226678
NFATC1	chr18	75385424	75386008	rs28446281; rs56384153; rs4531815; rs3894049
chr18 グルー ブ00430	chr18	75653272	75653621	rs34967079; rs35465647
KCNK2	chr18	75760343	75760820	rs3744887; rs3744886

【 0 2 6 7 】

10

20

30

40

【表 2 - 3】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	SNPs
				rs2236618; rs11908971; rs9975039; rs6517135; rs2009130; rs1005573; rs1122807; rs10653491; rs10653077; rs35086972; rs28588289; rs7509766; rs62216114; rs35561747; rs7509885; rs11547332
OLIG2	chr21	33317673	33321183	
				rs7276788; rs7275842; rs7275962; rs7276232; rs16990069; rs13051692; rs56231743; rs35931056
OLIG2	chr21	33327593	33328334	
				rs2843956; rs55941652; rs56020428; rs56251824; rs13051109; rs13051111; rs3833348; rs7510136; rs743289; rs5843690; rs33915227; rs11402829; rs2843723; rs8128138; rs8131386; rs2843957; rs57537540; rs13048584; rs7281361; rs2843965; rs2843958
RUNX1	chr21	35180938	35185436	
SIM2	chr21	36994965	36995298	rs2252821
SIM2	chr21	36999025	36999410	rs58347144; rs737380
DSCAM	chr21	41135559	41135706	rs35298822
AIRE	chr21	44529935	44530388	rs35110251; rs751032; rs9978641
SUMO3	chr21	45061293	45061853	rs9979741; rs235337; rs7282882
C21orf70	chr21	45202815	45202972	rs61103857; rs9979028; rs881318; rs881317
COL18A1	chr21	45754383	45754487	rs35102708; rs9980939
PRMT2	chr21	46911967	46912385	rs35481242; rs61743122; rs8131044; rs2839379
SIX2	chr2	45081223	45082129	rs62130902
SIX2	chr2	45084851	45085711	rs35417092; rs57340219
SOX14	chr3	138971870	138972322	rs57343003
TLX3	chr5	170674439	170676431	rs11134682; rs35704956; rs2964533; rs35601828
F0XP4	chr6	41623666	41624114	rs12203107; rs1325690
F0XP4	chr6	41636384	41636779	rs56835416
chr7 グループ00267	chr7	12576755	12577246	rs56752985; rs17149965; rs6948573; rs2240572

【0 2 6 8】

10

20

30

40

【表 2 - 4】

遺伝子名	CHROM	開始	終了	SNPs
				rs2390965; rs2390966; rs2390967; rs2390968; rs3025123; rs16146; rs16145; rs16144; rs13235842; rs13235935; rs13235938; rs13235940; rs13235944; rs36083509; rs3025122; rs16143; rs16478; rs16142; rs16141; rs16140; rs16139; rs2229966; rs1042552; rs5571; rs5572
NPY	chr7	24290224	24291508	rs9333622; rs1233554; rs9333620; rs1233555
SHH	chr7	155291537	155292091	rs56728573; rs12340657; rs12350099; rs35338539; rs10974444; rs7852293
GLIS3	chr9	4288283	4289645	rs12172776
PRMT8	chr12	3472714	3473190	rs60114979
TBX3	chr12	113609153	113609453	
chr12 グルー ブ00801	chr12	118516189	118517435	rs966246; rs17407022; rs970095; rs2711748
PAX9	chr14	36201402	36202386	rs17104893; rs12883298; rs17104895; rs35510737; rs12882923; rs12883049; rs28933970; rs28933972; rs28933971; rs28933373; rs61734510
SIX1	chr14	60178801	60179346	rs761555
ISL2	chr15	74420013	74421546	rs34173230; rs11854453
				rs62059964; rs57481357; rs56888011; rs17638215; rs59056690; rs34601685; rs17551082
DLX4	chr17	45397228	45397930	rs1285243; rs35035500; rs12949177; rs3764374; rs62075212; rs62075213; rs3764373; rs3764372; rs55973291
CBX4	chr17	75428613	75431793	rs34728133; rs34573539; rs3826936; rs34914134; rs61731111; rs34205484
EDG6	chr19	3129836	3130874	rs11748963; rs7447765; rs35262202
MGC29506	chr5	138757911	138758724	rs61935742; rs12318065; rs238519; rs238520; rs238521; rs808930; rs2640595; rs2640596; rs2640597; rs2640598; rs34772922
CENTG1	chr12	56406249	56407788	rs11830475; rs34482618; rs2650057; rs2518686; rs12829991
CENTG1	chr12	56416146	56418794	

表 3
【0 2 6 9】

10

20

30

40

【表 3 - 1】

遺伝子名	母体に対する胎盤の相 対的なメチル化	PRC2標的
CRYL1	低メチル化	真
IL17D	低メチル化	真
GSH1	高メチル化	真
MAB21L1	高メチル化	真
PCDH17	高メチル化	真
KLHL1	高メチル化	真
POU4F1	高メチル化	真
S0X21	高メチル化	真
ZIC2	高メチル化	真
CIDEA	高メチル化	真
KLHL14	高メチル化	真
ONECUT2	高メチル化	真
RAX	高メチル化	真
TNFRSF11A	低メチル化	真
OLIG2	高メチル化	真
OLIG2	低メチル化	真

【 0 2 7 0】

【表 3 - 2】

SIM2	高メチル化	真
SIM2	高メチル化	真
SIX2	高メチル化	真
SIX2	高メチル化	真
S0X14	高メチル化	真
TLX3	高メチル化	真
SHH	高メチル化	真
OSR2	高メチル化	真
TBX3	高メチル化	真
PAX9	高メチル化	真
SIX1	高メチル化	真
ISL2	高メチル化	真
DLX4	高メチル化	真

【 0 2 7 1】

10

20

30

40

【表 3－3】

CBX4	高メチル化	真
CENTG1	低メチル化	真
CENTG1	低メチル化	真

表 4 A
【 0 2 7 2 】

10

20

【表 4 A - 0 1】

配列番号	遺伝子名	配列
1	chr13 グループ 00016	CAGCAGGCGCGCTCCCGGCGAATCTGCCCTGAATCGCGGTGAATGCGGGTGGGTGCAGGGCAGGGGCTGGTTTTTCTCAGCCGGTCTTGGCTTTTCTCTTTCTCTC CTGCTCCACACAGCAGCCCTCCGGGGTCCCATGGCTCCGGCTCAGAACAGCCCGGAACAGGGCGCCGCTCGCTGGGGGCCACCCGCTCTCTCCCC GGAACAGCTCCCGCGGGCTCTTGGCCCTCGCACTGGCGCCCTCACCCACACATCGTCCCTTTATCCGCTCAGACGCTGCAAAGGGCTTCTGTCTC
2	CENPJ	GCCTTGGATTATCCTCATTTGGCTAAATCCCTCCCTGAAACATGAAACTGAAACAAAGCCCTGAACCCCTCAGGCTGAAAGACAAACCCCGCTGAGGCCGGG TCCCGCTCCCACTGGAGGGACCAATCTGGGGCTTCTGGGACGCTCCTGTAGGACGCTGGCTCTCCGAGTGCGAGTTTTCGCCAAACTGATAAA GCACGCAGAACCGCAATCCCCAACTAACACTGAACCGGACCCGGATCCCCAACTGACAAAGGACCCCGGAACAGCGACCCCAAAACCGACACGGGACTCGG GAACCGCTATCTCCAAAGGGCAGC
3	ATP8A 2	TTTCCACACAGGGAGCCAGCATTTAGGCGCCAGATGGCATCTGCTGGAAATCACGGGCCGCTGGTGAAGCACACGCTTACCCGACGTGGGGAGGTGATCC CCCACCTCATCCCCACCCCTTCTGTCTGTCTCTT
4	GSH1	GCTGGACAAAGGAGCGCTCACTGTAGCTCTGCTGTGGATTGTGTTGGGGGGAAGAGATGGGTAAAGAGGTCAAAGTCTAGGATTCTTGGCGACCGCTACCAAGG ATTGGGTCCACAGCACAGAGGCTGATCGCTTCCCTTCTCTGCTCTGACCTCCAGACAGCAGCTCTAACCCAGCTGCCCGCAGCAAGAGGATGCCGACGGCTT

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

配列番号	遺伝子名	配列
5	PDX1	TCACCAGCACGAGCTGCTAGAGCTGGAGCGGAGTTGCGTTCTAATATGTACCTGTCCCGCTAAGTCGCATCGAGATCGCGA TGCCTGACACTGACCCAGGGCGCAGCCAGGAGGGGCTTTGTGCGGAGAGAGGGGACCCACAGCTTGGCTGGGGTCCAGGGGACTCTCTTCTTCTCTAGTTCA CTTTCTTGCTAAGGCGAAGGTCTCTAGGCAGGACGAGGGCTGAATCGTCCCCACCTCCAGCGAAACCCAGTTGAC
6	PDX1	TGGGCGGAGAGACCTTCGAGGAGAGTATGGGGAAGAAATGAATGCTGGGAGCGCCCTCTGGGCTCCACCAAGCCTCGAGGCGGGACGGTGGGCTCCGHTCC CGACCCCTTAGGACGCTGGACCGATACCTCCTGGATCAGACCCACAGGAAGACTCGGCTGGGGCCCGATATGTGTACTTTCAAACTCTGAGCGGCCACCCCTCAG CCAACTGGCCAGTGGATTCGGAATCGTGGGCCCTGAGGGCGAGGGGCTCGGAATCGATGCCTGTGCACGGTCCCGGCTCTCCAGAGTGAAGGGGCGCGGTAAAG GAGATCTCCAAGGAAGCCGAAAAAGCAGCCAGTTGGGCTTCGGAAAGAACTTTTCTGCAAGGAAGTGAATCTGGTCCCAAGAACTCCAGGGTGAACCCCAAGTAC CTGACTTCTCCGGAGCTGTACGCTCTCTCTGTCTTCGGGCTTGGGGGCTCCTTTTCAATAATGGACAGACACCAAGTGGCTTCAAAAGGTCTGGGGTGGGGG AACGGAGGAAGTGGGCTTGGGTGCAGAGGAAGACAGACTCCTGCCAAAGCTGAACGAGTTAGCCCTACCCAAAGTGGCGGCTGGCTCGGCATATGGCGTCCCA GAGCGCGCAGGACAGCCCGGCCCTGCTCACCCCGAGAGAAATCCAAACGCGCAGCCCTCTGCACCTCTTGCCTCCAGAGAC
7	MAB21 L1	AGATCCCGGTGCAATTAAGGCCGGGTGATCTGCACACAGTACCTATCTCGGATTCTCAGATTCTCAGTTTCACTTCGCTGGTGTCTGCCACCATCTTTACCACATCCCGG TAGCTACATTTGTCTACCGCTTGAGCCACCAGCGTCTGAACCTTGACCGGATTTTGCGGCCGAGAGAGTACCGGAGCGGTAAATGAATTCACCCACAGAGGA CATGCTCCTCTTTGGCGCGCTCGCTCAACTTCAGCACCGCGCAGCCGGCAGTGAGCCATCTGTCCACGAAATGAACACCCCCATTTTGGTTGAGATAAAGCACCA CTTCAAATTCGGT
8	RB1	ACTATGCCTTGAGGTCAAAACGTCGGATTTCCTGATCGATGCTGTCCTGTCCACGGAGCTACTGTCCCGTCAGACGGGAAGGCACGTTTCAGGGAGT AGAAACGCTGGGCTTGACAGAAAGGACCTGTTGCTGCCTTACATGGGGCGCGCAGGGTACTTTGAAATTCGCCAAGATTGCTTCGCGCGCGTCAGTTCACGG GACGTGCTGCTCGCTGGCACGAGGACCGTTCTACAAACTCGTTCTCTGGAACCGGGCTCGCTGGAGCGGAGCTTTGGTTTCCTTCGGAGCTGTGGGGAATGGT CAGCTCTAGGCACCCCGGGCAAGGCTGTGTGGCCTTGGTGGCCACTGGCTTCTCTAGCTGGGTGTTTTCTGTGGGTCTCGCGCAAGGCACCTTTTTTGTGGC GCTGCTTGTGCTGTGTGCGGGGTCAAGCGTCTCTCTCTCCCGCGCTGGGCCCTCTGGGGCAGGTCCCGCTCTGCGTGTTTGGCGCAGCTAGTA CACCTGGATGGCCTCCTCAGTGCCTGCTGCTGTGAGTCTGACGCTCGGGCGCTTCGCGCACCTGTGACTTGCCTTTCCCTTCTCAGGGCGCCACGCGC TCCCTTTGACCCCGCTTTATTCTGTGGTGTCTGAAAG
9	PCDH1 7	GCAATCGGGTAGCTACCGGGTCTGGAGAACTCCGACCCGACCTGCTGGACGTGACGCGAGACAGCGGCTCCTCTACACCAAGCAGCGCATCGACCCGCGAG TCCCTGTGCCGCCACAATGCCAAGTGCCAGCTGTCCCTCGAGGTGTTCCGCAACGACAAAGAGATCTGCATGATCAAGGTAGAGATCCAGGACATCAACGACAA CGCGCCCTCCTTCTCCTCGGACCAGATCGAAATGGACATCTCGGAGAAGCTGTCTCGGGCACCCCGCTTCCCTCCCTCACACGGCACATGACCCCGACGCGCGG AGAAATGGGCTCCGCACTACCTGCTCACGCGCAGCAGTACGGCTCTTTGGACTGGAGCTTAAGTCCGGGGCGACGGCACCAAGTTCCACAGAACTGGTCAATC CAGAAGGCTCTGGAACCGCAGCAACAGAAATCACCATACGCTCGTGTGACTGCCCTGGACGGTGGCGAGCTCCACGTTCCGCGCACCGTACAGATCAACGTTGAA GGTGATGACTCCAAACGACAAACAGCCCGGTCTTCGAGGCGCCATCCTACTTGGTGGAACTGCCGAGAAAGCTCCGCTGGGTACAGTGGTCAATGATCTGAACG CCACCGACGCCGATGAAGGTCCCAATGGTGAAGTGTCTACTCTTTACAGCAGCTACGTGCTGACCCGCTGACCCGCTGCGGAGCTCTCTTCCATCGACCCCAAGACCGGC CTAATCCGCTGTGAAGGCAATCTGGACTATGAGGAACCGGATGCTGGAGATTGACGTGCAGGCCCGGACCTGGGGCTTAAACCTTATCCAGGCCACTGCAAA AGTCAAGGTCAAGCTCATCGACCGCAACGACAAATGGCGCTCCATCGGTTTCGTCTCCGTTCGCTCAGGGGCGCTGAGCGAGGCGCGCCCTCCCGGCACCCGTCA TCGCGCTGGTGGGTCACCTGACCGGACTCTGGCAAGAACGGACAGTGCAGTGTGCGGTCTTAGCGGAGAGGACGGGCGCGGCGCGGCGCTGGGCGG CCCGGGGTTCCGTCCCTTTCAAGCTTGAGGAGAACTACGACAACTTCTACACGGTGGTGACTGACCGCCGCTGGACCGGAGACACAAAGACGAGTACAACGT

40

【表 4 A - 0 3】

配列番号	遺伝子名	配列
10	KLHL1	GACCATCGTGGCGGGACGGGGCTCTCTCCCTCAACTCCACCAAGTCGTTCGCGATCAAGATTCTAGACGAGAAACGACAAACCCGCTCGGTTACACCAAGGGCTCTACGTGACAGAGAAACAACATCCCGGAGAGTACCTGGGCTCTGTGCTGCCAGGATCCGACCTGGCCAGAACCGACACCGTATCCTTACTATCCTGCCCCGACATCGGCAGCGTGTCTATCTACACCTATGTCTGTGAATCCACGAAACGGGCCATCTACGCCCTCGCTCTCTTAACTTCGAGCA GACCAAGGCTTTTGAGTTCAAGGTGCTTGTAAAGACTCGGGGGCGCGCGCACTTGGAGAGCAACGCCACCGTGAGGGTGACAGTGTAGACGTGAATGACAACGGCCAGTGATCGTGTCTCCACGCTGCAGAAACGACACCGGGAGTGAGGTCCGCGAACCGTGGCTGGCTATCTGTGAGCACTGTGCGCGCCCTA GACAGCGACTTCGGCGAGAGCGGGCTCTACCTACGAGATCGTGGACGGCAACGACGACCACTGTTTGAGATCGAACCCGTCACGGCGGAGATCCGCAAGCTGCACCCCTTCTGGGAGGACGTGACGCCCGTGGTGGAGCTGGTGAAGGTACCGACCAAGCAAGCTACCTGTCCGAGTGGCCAAAGCTCATCATCCGCTCGGTGAGCGGATCCCTTCCCGAGGGGTACCAACGGTGAATGGCGAGAGCAACCACTGGGACATGTCGCTGCCGCTCATCTGAGCACTATCTCCATCATCCTCCTA ATGCGCCCTCTGCACCCCTAGAGCCAGAAAGACGCTAGGTGGGCTCGCGGCTCTTGCCAGGGCAAGGCTGGAGCGGACAGCGCAAAAGCCGCGCTTTCAGCCGCTGGTCGGGTCCGACGAGACCTGGGCGTGGGACACACCACAGGACAGGACAGGACCTGGGACGCCAAAGCTGAGAATCCTCGATGCCCGCGGAGAGCCCCGTGTTAT
11	POU4F1	TTCTGGAAACCGGGCCCCACTTCAGAGCCCCGGCCACCTTGGGTTCTGGTGGCCGAAGCCCGAGCTGTGTTTCTCCAGACTCGGGGAGTACATTGTGCGTAGGCAATTGTTTAGTTTGAAAGGAGGCACATTTACACACGACCCAGGCCCTGCAATGCAGGAGAAAGCCCCCAGGGCCAGGGTCGGCTGGCTTAGAGGCCACTTA GGTTGTTTAAAGCACAATGTGAAGGGCAGACAGAGGGGAGCAGGATATGGTAAAGTCTTCGGGTCTCAGAACAGGGGTGCCCTTGGGCTGTCCCCGGCGCC TGGGCTGTGACACTGAAGGTGGAATGGAGGAAGGAATGGAGAAAGGACGGTGAACCTTCGCTTCCCTCTGGCCGCTTCCAGGGTCATGCCCTGAGTGC TTTGATCCCAAGTGTCCGGCATCTTGGTCCGCTACTCCCAGGGATAGTACTGGGCTCTCTGCTGGCTACCTGGGGGCCATCCCCGGCAGTGGCTGCCCTC CGAGGCCCGCGGACCCAGCCAGAGCTGAGTTGGAGTTCTCCGGCCACGTTCCGGTCCGTTAGGCTCGGAGATTTCCCGAGACCGTCGCTCCCTTTC TGCTTGCACTGCGGAGCTCCCTCGGCTCTCTCTCTCTGTTCCCTAAGCCCGGAGTGGTGGCGGTACTGGGGCCCGTCGCTATCTCTGCTTCTTAAGGCA TTCAAGACTGGGCTCCAGCTGGGACCGGCAGAGAGGTTCTCAAGGAACCTGGTGGAAATAAGTTTTCTTTCTGCTGGTCTGTTTAAATTAATGCAACTCC TTGGGGACATTTTCTGGACGTTAACCAGACCACTTGAGATGTCGTTGATGACCTAGAGACCCAGATGATGCGTCCCAGGAAGTTCACTGCTGACTATTTGTC ACTCTTGGCGTTAATCTATAGATATAGACCTATGTACATATCTCCACCTGATCTCTCCGTGGACATGAACCCACCTACCTTGTGAAGCCCTACGGGTAC ACATGACTACTACGTCCTGTCCCAACAGGGGTGGGCTCCCTGCGTAAATAGTTGCCAGAGTTTCGACGCCCAAGTGAATAATGTCTTATGGCTGAACGTG GCCAAAGACTCTGTGATTAGGTCCAGAGGAGCAGAGACGTCGCCGCCCGCTGGGCTGCCGATTCAAAGCTGGAAGAAGGCGCTGATCAGAGAAGG GGCTTCCAGGTCTGGGTGAAACAACAACAACAAACGAACTCCAAACAGACACGCTGCCCATGACCCACGCAAGGACATAGGAAGTTCTGTGCGCTTC CTGCTCCGCGGATAGCCGCTGCTGCTGCTGCCACAGAACGACGACGCTCGGGTGGAGGTAGTCAATGGGACGACAGGGACCCCGACGCCCCACAAAGCG CGGCTCCGAGGACCTGGAAGCGGTGCTGCTGCTCTCCGAGGCTCCGCTCTGCCCTCCAGGACCAAGATCCCAAAAGGTTCTGGAAGCTGTGGAGAAAC TTTTTTAAACACTTCTTTTCCCTCTCTTCTCTGTTTGTATGACCCGTTTCCATCTGGGGCTAGAGGAGCAAGGACGACGCTTCCAGCCAGCCCTTGTGG CTTGCCATCGTCCATCTGGCTATATAAAGTTTGTGAGCGCAGTCCAGAGGCTGCGCTGCTCTCCCTCGGCTGGCAGAAAGGGGTGACGCTGGCAGCGGC GAGGAGCGCGCGCTGCCCTCGCGGGCTTTCGGCTTGGGGCAAGGTGAAGAGCGCACCGCCGTGGGTTTACCGAGCTGGATTGTATGTTGACCACTGC CTTCTTGGATCGGGCTGTGATTCTTCCCTCTTGGGCTGCTGCTCTCCCTCCCGCCGGGCGGATGTGAAGCTCGGAGCTGCGGAGAGGTTCCGCCAGCGG TACGGTGCCAAAGGATTTCAGCTGGCGGACATCCCTTACCAGGAGATCCAGGTAAGCGCGGCGGCTGCAGGGCGAGGCTGCAGCCCTCGGCTGCCGCAAGT
12	GPC6	

10

20

30

40

【表 4 A - 0 4】

配列番号	遺伝子名	配列
		CCCACTGGCCGCCCGGCGTCCCTTCTCCCTGTTGCTGAGTTGGTGTCTCACTTTCTGCCACCGCTATGGGACTCCGCGTCTCCGTTGGCGGGCGGATG CTCTTGGCGGCTTCTTCGGCGGGGGAAGTGTGGTCTCCGCGGCTCATTTGTGTGCACACGCGGAGCACCTTGGCTCCGCTCCCGTCTCTCGCGCCCTT CTACCCCTTAGTTGATGGCTCAGGCCCGGCTGGCCAGGAGCCCGGGTCACTCCGGGGCGGTGCAAGGCGAGACGAGAGCCGAGCCGCGCTCACTCCCGC GTTCTGGTTCGGGCAAACTTGGAAAGAACTGCGACCGCAGTTTGCCACGCGCCACAGTCTGAGTGGCCCTTCTCCACTCCGCGCTTGGCCGCGCAGGGCGGT GGAGAGCGGAGGGTCCCCAGCCCTCTCTCCCTATCCGTCCTTCGGGCGACAGAGCGCCGCGGCTCGGGCCGGGGGGGCAAGGCTGGGAGGGACC CTCGCCGGGACCTGGCTCTGGACCGCGGGTTCAAGGCTGGTTGGGACTTCAAGGCTGGGCTGCTTTCAGATGTGGGCGGGCTTCCCGTTAGGTTCC TCAGTGTCTCCCACTTGGCTGTGGCTCAAGGCGCGGGGACACCTGCCACCCGCTTGGAGCCGCGCTGCTGCCAGCGGAACAGCCAACTTTAGCGGGT GGCTAGCTGGGGATT
13	SOX21	CACTCAGTGTGTCATATGAGAGCGGAGAGACAGCGACCTGGAGGCATGGTGGGGCGGTGGTGAAGCTGCCGAAGCCTACACATACACTTAGCTTTGACA CTCTCTGTAGGTTCCAAAGACGAAGACACGGTGGCTTCAGGAGACAAGTCGCAAGGGCGACTTTTCCAAAGCGGAGATGGTGAAGTCTTTGGACGTGTAGTGG GTAGGTGATGATCCCGCGAGCCCTGTAGGCGCGCAGACTTCAGAAACAAAGGCGCTTCTGTGAGCGCTGTCTCCCGGAATCCGCGGCTTAACACATTC TTTCAGCTGCGGGCCAGGATCTCCACCCCGGCGCATCCGTGGACACACTTAGGTCGCTTTGTTTGGCAGTGAATCAAGTTGGGTAACCCCTTGTCTCAACA CTTGGGAAATGGGGAGAACTCCCCACCCCGCAACCTCCCGCACCCAGGTTCCCAAAATCTGAATCTGTATCTAGAGTGGAGGAGCGCTTAGAAAGCAAAAG AAACGGTGTCCAAAGACCCCGGAGAGTTGAGTGAGCGCAGATCCGTGACGCTAGGGCATCCAGGCTAGGTTGTGTGTGCGGGTCCGGGGGCG GCACAGAGACCGCGCTGTTTAGGTGGACCGCGAGTCCCGCCGCACTTGAACAGACTGCTCGCAGTTCCGCTCCCGCGGCCACAGAGAAAGTTCCGGGAGC GGTGAGCTAGCCGCGCGCTCATGTTTATT
14	ZIC2	AGTCACCTCCAGGATCAGAGGCGCGTTCGGTTCCTGCTTGGGGCATGGCAGAGGAGGCTGCTGGGGCCAAAGCCCGGCTGGACGGAGGGAAGAACTCGTCCC AGGACCGGCACGCCCATACCTGGCTGTCCAGAGCTTCTCCCTAGGCGGCACTTCGCTCTCTCTTCCCAACCCCTAGCCCTTTGTCTCTTTTTCAGAC GGATGTTTTCAGTCTCAAGTGGTTTATTTCGCGACAAACCCCTGAGATCAAGGGCAGATCAGAGCTGTACCGGAGGCTCGGGTTTCCCTGGACTCTGTGCT GTTCTGCTCCAGGTTGGCTAGGAAGGCTGGCGCGGCGAGGTGACGGTCTCCCGCCAGGTCCGCGAGGACGGGGGAGGTGTGTCCCGGTAGGTCC CTGGTGAAGCTCACCCGTGGCATCGGGACCCCGGGGAACCCACCGGGCGCCACTAGAGACTCGGTCCTACCTCCCGCACACTCCACCGAAATGATCGG AAGGGCGCTAGGCTGCTTCAAGGGCTCAGTGATAAAGGCTCAAAATCAGCTCCATCAAGACTTGGTTGAAGCTTTGGGTAGGTTTGTGTGTGTGTG TTGTTGTTGTTTGTGTTTAGCAGACACGCTCTGGAAGAGGCTCTCAGAACCCAAAGGTTCAATAATGATTTGTGGATGGATTGATTATAGTCTGATATC GCTCTGGTTCCACAGAAACCCGGAGCTCTTGGCCCACTGTTACCCAGCAGACCTAAATGGACGTTTCTGTGTTTTCACCTGGCAGCTCAGAACTGGACCGGAA GAAGTTCCCTCCACTTCCCGCTCCCGACACAGATCATTTGCTGGGTTTTTATTTTCGGGGGAAAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACA CCAGACTGGATCAGGTGATCGGGCAAAACCCCTCAGGCTAGTCCGGTGGGTGCGCGAGCATGAAAGGCTCCGTGGCGTTTGAACAGGTTGTGCAAAATGA GAACTTTGTAAAGCCATAACAGGGCATCTCTGAGGCTGAGTTACGCTCAAGGCTGAGGCTACTAGGTTCCAGCGAGTCCAGGCTTCGCCCCCGCGGAGC TGCCACAGCCAAAGATCTTCGGCAGGGAATTCGAGACCAAGGTTCTTCCACTCCT
15	chr13 グループ 00385	TTTTCGTGCGGCTGTTTTCATTCGCTAACGAGGACAGTTATTCTTAGCCCGCTCCGGAGGGGATCACAATCTTCCGCGAGTTGCCGTGCTGGCGGAAGTACTT GTTTTCTAACGACCCCTCGTGACAGCCAGAGATGTCCGTTTCTCGGAGCGCAGCACAGCTGTCCCATCGAAGACCTCGGGTGGGGGCCCGGTGGGGGCCCG GAGGCCGCTGGAGGGCTGTGGAGGGACGGTGGCTCCCACTCCGCTGGCGAAGGGCAGGCAACCAAGAGCTCTTTTGAGAGCCGTTTGGGATTGAGACGAG TAAGCCACAGCGAGTGGTTAGAAAGTAGTTAGGAAGAGGGGAGGTAAAGAAAGCCGAGTAGGGTT

10

20

30

40

【表 4 A - 0 5】

配列 番号	遺伝子 名	配列
16	chr13 グループ 00390	GTTGGGTGGACAAAGGGGACGCGCCACAGCAAGCCGGAAAGAGGAGGGCGGGGGCGCTTGGGGCTGCACGCCAGCTGGGCAAGAGCTGCC ACCTTCTGGGGCGAAGCGGTGCGGACGACGACGCGGAGCGGGCTGGAGGACGTAAGTGGGTCCACACCCCATGCCCTGCAAGGCTCCTTGGCCCTGCTT CTCCTCTGTCTCGGCGGAGAGGACGACCTCGGTTTACAGAAATTTC
17	chr13 グループ 00391	TGTGCCATTTAGTGAGAGGTGTTTGGGCAAGAAATCAATTTAACTGTACTGACCGAGGGCTTGACTGTATTAATCTGTACCGAAAAAATAAAAAA AAAGCAATGAGCCGCAAGCCTTGACTCGCAGAGTCCCGTCCGAGAGCCCAACAGCGGGCTCAGCCTCAGTCTC
18	chr13 グループ 00395	AGAGTCCAGTTCTGCAGGCGCTCCAGGGCTAGGGGTAGAGATGGTGGCAGGTGGTCAACTCTCTAGGGAAGAGAACTTGCATTACAAAGACTTGCT TTCTGAGCTGAAGTCAAAACGGGGCGTCAAGCGGCTCCGTTTGGCGGGGTGGAGGGCGCGCGCTGCCAGCGGAGCTGCCCTGGCTGGTGA TTGGAGGTTTAACGTCGGGAATTACGGGCTTTCGAGCTCAGATTTCGCGGCCAAGGGGCTCAGTTGCAACTTTCAAAAATGGTGTCTGGAAAAATAACAA ATTGAGACTCAACTGGTGACAGCTTTTGGCTATAGAGAAATGAAACTGCTTCCCTTTGGCGGTGGAACCTTTAAACTTCGAAGAGTGAAGAATACAATGAATA AAATGCCATAAGATCACTGGATTTCAGAAAAAGGAAGACCCCAATTACTCCCAAAATGAGGCTTTGTAATCTTTAAATCTCGAATTT CCCCCTACAACATCTGATGAGTGTCTTAAGAGCAAAACGAGCAAAATCCACCTCGAGAAATCAAAACCCCAAGCTCTGGCCCAAGGCTCTCCCGCGCTTTCTCTCT CGTGACTGGGGAATGTCCCGCCCCATCGCTACCTGGCTCTTGTCTCTCGCTCATCTTGAAGTGACCCGTGGACAATGCTG
19	chr13 グループ 00399	AGCTGCCCTCTGTGGCCATGAGCGGTGTCCAGCCCTTCCAAAGGTGCACCGGGGAGACGCTGGTTTCTGCTGCTGTGACCGAACAAGCCCCCTAAGATC AGTGCGGGAAACAGAAAGACCGGACCCCGACGGCCGAGTCCCAACGTGAGGCACCCCGGAGAGAAAAACACGTTACAG
20	PROZ	CCTCGGACGACCGGCATGGCTGGAGGCCAGTACGGCCAGGTGTGGCGGAGGGAGCGCCCTCTGGCTTGGGTCTCTCATCTCTGACAGGACGCTGCAAGGGCAG GAGCCCGCGCCCGTGTCTCGGCCCGCTCGAGGACAAGCCCAAGCCCGCTCTCCGCTGGGTTCGGACAG
21	CIDEA	CTTTAAGAGGCTGTGCAGGCAGACAGACCTCCAGGCCGCTAGGGGATCCGCGCCATGGAGGCCCGCCCGGACTATGCAGGAGCCCTCATCAGGCGAGTGCCCC GCGTCCCCCTGATTGCCGTGGCTTCCAATCGCTTGGTTGGTGGCTCATATTCCCTGTGCGCTCTAGTACCGTACCCCGCTCCCTTCAGCCCCCTGCT CCCCGATCTCTTGGCTCCGCGACCCCGGCACACACCCATCCGCCCCACTGGTGCCCAAGCCGTCCAGCCCGGCCCGCGGGCAGAGCCCAATCCCCGTCCCG CGCCTCCTCACCTCTTGAGCTGGGCACAGGTACAGGTGTGGCTCTTGGAGGTG
22	chr18 グループ 00091	AGACTTGCAGAACTCGGGCCCCCTGGAGGAGACCTAAACCGCCACGGTCTGGGAGGTTTCGGAGGGCTCGTGTGCTGTGCACTCCCAACACCAAGAAACCCCT GAGACGGAAGCTGCCAGCTGTGCTCCCTCAGAGCAGGGCGACGCAAGCCAGCGGACCCCGGGGTGGGGG
23	chr18 グループ 00094	TGCTCGGCTGGGGGCTCGCTCCGCACTTTCCGTTGCCAGAAATGCCACAGAGAGCGGGGGCGCCCCCAGAGCCCTCTTCGGGGCGGAGGCCCGCGCGTGTG TACGGAGTCCAGTCCCCCCCCAGGGAGTGGGGTGGCCGACCTTCCCCCTCCGCGCTCGGAGCCAC
24	KLHL14	TCTTGCACACCTGCTTGTAGTTCTGACCCGAGATCTGGTGTGTGAGGAACTGCACGCAGAGCTTGGTGACCTGGGGATGTGCAGGATCTTGTGACCCGACAGC

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

[illegible]

10
20
30
40

【 0 2 7 9 】

配列番号	遺伝子名	配列
		TTACCCGGCTTGGGAGGGGAGTTTCGGCTTTGACAGCATTTTCCTTTGCCGTCTGCTGGTGGATTCCCTATTCCCAAGTCGGTAATCGCCCCCGCAGTGTGA TCATAAGAAAGTTAAAGAAAACTAGGTTTCCTCGCAAGAGAGCCTCCCCAAAATCGGGGACTCCGGATACATTGAGTGGATTAGAAAATTATGTAAATCTTTCTCC TTTAGTTATTTTTCATCCTCTCTACAGTTTTCCTCTGATTTCGTGTGGTTCGGGGCAAGATAAAGCAGCCAGTAGAGCGGATAATAATAGCGCGGGGAAAT GAAC TGGAGACTGGCTGACAGTTCTTAACATTTTCTCATAGATCCCCCGAATGTCCAGGCTGTCTCTGGTGGTTTGTAGTACCCCGCGCTTCTTTGGGACCC GGGGACCAAGGAAC TGGCAGCTGGTCTTAGGGGTACAGTTAAAGCAGGATGACAGCTATTCTCTGCTCATCTCAGAGCGTCCGCCCCCTCATGTCGG TCGCGCAAGAACACACAGCTTTTAAAAAACACGTGCTTCTGCCCATATAGGCTGAAAGTGAAGGAAAGTAATGCTTCGCCATTATAGCGAGTTTCAGCTTTT AAAA TGTATCCCAAGCTTGTGAGATGAGAAAGCGTGGCATCCCGGGGTCTTCAGCCCCACCCCGGCCATGGTGCAGTCTGCAGGACAGGCCCGGGACAG CAC TGGCCACGCTGTAGATTTCCGCAGAGGATCGCTGAAGCTGCCCTCGTGGGAGACAGAAATGCCCTCTCCAGCGAGTGGAAAAGGCCTGCTGAGGACCCCG CTTTGCTCGAGCATTCAAATGTGTGCTGTGTTTATACCTGGGTGAAAAGGACAAGAGCTTAGCCCTTTTATCTGGCCATTTATCAGCAACTACAGTG TGTTGAGTGGTTATTA TACATAGGAGGCTTTTCAGTTTGGGTCACTAGATCAGTCTCTCAGACACTGATGCGAAGCTGGGACTGGTAAGTAGGTAATATG TGCTCGAGCGCTAGGGACAGGACAAATGGAGAAGAAAGCGGAGCTTCTCCGCCGGAGTATCGATCGGAATCCCGCCGGTAGCCCGCAGAGGGCCCT CGCGTTGGCCCCCGGGTTTAAAGCCAGCGCTCCGACGGGCTCGCCGGACTCTCAGACCGTTCGAGACACACCGTCCCTGCCCTCCCTCCCGC CAAACTGCCCTTCTCTCTCTCATAGGTTAGGTTCCCTTCTCTCATTTTGGCCCCCGCCCGGCTCTGCCAAACAGCAAGCAAGCGCCGGGTTTA GGGGCTCAGAAATGAAGAGTCTGATTTGGCCAGCGCCGCAAGCTACCTTAGCGAGGTACAAACAGAGGCGAGTCTCTCTCCGCCAGCTGCCCGTGT GTCAAGCCAAAGGTGGCACTTGAAGGAAAAGGGAGAAAAC TCGGAGAAAATTTAGATTGCCCAACGTTAGATTTCAGAGAAATGACTCCAAATGCACGGA TTCGTTCGGAAAAGGGCGCTAAGTGGCAGGTGGTTGCAACCCCGCCGGTCGGGCCCTTCGAGAGAGTTCCCCAAGACACCGCTTCGAGGGCGGTTTTCAGCAA CCTGACAAAGAGCGGCCAAGACAAATTTCTCGGGTTCGAGCACACTCTCGGGCTTGGGCCCCAGAGACCTCTAAACCAAGCACAAAACAAGAGGGAGTGA GAGAACCCAGGCTAGAACTTCGACGGGCATCCCACTGAGGAAAAGCAGAGCTCGTGGGAGGCATGTTTCTTCGACGCCCGGAAAATCGAGCCGAGCGCCG ACTACATTTACTGCAGAGTTTCGGCTCCAGTCAGAGCCCGGATCCCCAGCGGCTGCCCGAGCTGGTCTCAGTCCCCCGGTAGTCCGACGACCGGCCCTC TCCTGGCAGCAAGCTCCAGCGGCCAGTCTGAAGCCAAATCTGTTCAGCGGCCGAGGGCCCTTAGCCAAACCAACCATGATGTCCCTGGGCCACCTGATGCC GCAGGGCGGACACGCCCCGGCAGTGGCAGTGGCTCTGTAGGGCACCGCTGGGTGCTGTCTCCCGTGGCGCGGAGCTCTTGGTGCACACGG CCGTGGCACCTCCCAAGCGAGGAAACGGACCCCTTCGAGAGTCTCGCGCCCAACCCCAACCTCCCACTCCGTTCTCGCTGCTAGGCTCCCGACTCA GCCACCTCTCCTGGGGTTAGTTAGGATCAAGCTGGAGAGGCTGAACGCAACCCGTGCCAGTACGGAACAGACGATATGTTTGCCTGCTAGCTGCTGGA TGAATAATGAAAAGTTCGCTGCAGTCTGTGTTCTGTCAGTCCCGGTGCCGGAGAACACTTCCCAACACGCAATCAGGTGGCGGGAGCGGGCAGAGGAG GCGGACCCGAGGAGAGTGAACCCGAGCAGGAGAAGCAGCCAGCAGCCAGCGCCCTCGATCGGAGAGCTGGGCATTTATTTTATTTATTCAGGCTTTC CAC TGTGTGGTTATGTCACTTCTCAAACAAATGTGTATATGAGGAGATCGATGTCTGATATATGTTTAGAAGATTAAAGAGCATTAATGCTGGCAACAATAA CGTAAAGTGTGGACCCAGATTTCAATTGATCTGGGAAC TTGATCCGGCGGTTTCCAGTAGCCCCGACGGCGGCTCTTCCCAGCAGAGCGCTCACCAAGCGCAC GGCCCCGGGTTTCCAGCGGTGCCGCTTCGCCAGTCTCGCGGGTTCTCCCGTCTGACCGCAGCTCTCCCGCGGAGGCCCGCCGCTTACTTCCCG AGGTTTCTCCTCTCTCGGGGGCTCTCTGTGCCCTCTGCACCCCTCCCGCCCTGTGCGCACACACCGCTACTTGCCTTCGCGCTTCGCG GATCGGCTG
27	RAX	AAACGGAGATCTGCTTGGTGAAC TGAAGAGAGTCTTAGGAGAGCGGGACGCCAGGGCGCGGGGACACTTCGCTCTCGCCCTAGGGAAGGTGGTCTTGAGCG TTTCTATTGAAGTCAAACTTGAAAATATCAGCTGCCGCTGGACTAT

40

【 0 2 8 0 】

[illegible]

40

【表 4 A-09】

配列番号	遺伝子名	配列
32	chr18 グループ 00430	CCCTGTCACTGTCAACCATACCCATCCTGTCCCTCACGCCCTCCCCACATCCCATCTACTAC GAAGTAGAAATCACAGTAAATGAGGAGTTAGGGAATTTAGGGTAGAGATTAAGATAATGAACAGAGAGGAGGCGCTGAGACAGCTGCAGAGAGACCTGTGTTC CTGTGAGGTGAAGCTGTCTGTCTAAAGCCGGTTGGCGCTGAGAAGAGTACCGGGGAGCACCCGCCCTCCTGGGAGAGGATGGGCCCTCGGGACACCTGGGG GAAACCGACGGACAGACAGACACTATAAAGCGGGGAGACATCAGGGACCGGAAACAGAAAGGACCGCGCTTCGAGCAGCTGCCACGTGGGCCACAAAGCCC CGCCACGCCACAGCCTCTTCCCTCAGCACGCAGAGA TACTCCGGCGAGCGGAGGATGTTGAGGGAAGCCTGCCAGGTGAAGAAGGGGCCAGCAGCACAGAGCTTCCGACTTTGCCCTTCCAGGCTCTAGACTCGCGGCC ATGCCAAGACGGGCCCTCGACTTTCACCCCTGACTCCCAACTCCAGCCACTGGACCGGCGCAAGAACTGAGACCGCTTGCCTCTCACCGCCGCAAGTCG GTCCGAGGACAGACACAGTGGCAGCAACAAAAAAGAAACCGGTTCCGGGACACAGTGGCGGGCTGGACTTAACCTCAGCGGCTGCACCAAGAGAGCGCGC ACGTTGCGCCTGCTGTGTTATTAGCTACACTGGCAGGCGACAACCTCCGCGCCCGACTGGTGGCCCCACAGCGCGCACACACATGGCCTCGCTGCTGTG GCGGGTAGCCCGAAGGAGCACTACAATAATGCCGAGGCCCTTCTGATCCCAACCCCGCTCCCTGGTGTCCGAGTGACAGATTCTACTAATTGAACG GTATATGGGTCACTCCCTGTAACCGTTGGACGACATAACACCAAGCTTCAGTTCTCATGTTTAAATACATAATTAACGGAATGGCTGCAGAGCCAGCTGGGAAAC ACGGGATTGAATAATATGCTCCAGAAGCACAGACTGGGGGAGGCGAGAGCGGCTTCTAGCGGAGACCGCAGAGGAGACATACTCAGAACT AGGGCAATAACGTTGGTTCTCTTTGTATTGTTTATTTGTAACTTTGCTACTTGAAGACCAATATTACTATGTAAATTGTTTGTCTTGTATTTTAAAC GTACTTGCACAGTAAAGTTCCCAACAACGGAAGTAAACCCAGCTTCTCACACTCCCTAGGAGACTGTGTGCTGTGTGCCCGCGCTGGCTCACAGTGTCT AAGTGTAGCATCCGAGATCTGCAGAAACAATAATGTGAATTGGAATGATGGGTGAGAAATTCAGCTCGGGAAGAGATTAGGACTGGGGAGACAGGT GGTGCCTGTACTATAAGGAACCGCCAAACGCCAGCATCTGTAGTCCAGCAGGCTGCTGTAAAGGTTAGCAATTTTCTGTAGGCTTGTGTGCACACCGGT CTCTGGCTTTTCCCATCTGTAAATGGGTGAATGCATCCGTACCTCAGTACCTCCGTGAGGTGCTTCTCCAGTTCCGGCTTAATTCCTCATCGTCAAGAGTTT TCAGGTTTCAGGCCAGCCTGCAATCGTAAACATGTCCCAACCGGTCGCGAGTGGTTCATCTCGCTGTGCCCAACAGGCTGGAGAAGCTTGCCCAAG CCCTGAACATCTCTTTGCAGTTCAGAAAGCAGGCGACTGGACGGAGGCTCTTTGCTAAACCTTTTACAGGGAGCCCTGCTTGGACTACAGATGCCAGCGTT GCCCCGCCCCAAGCGGTGTGTGATCACAAAGACGACACTGAAAATACTTACTATCATCCGGCTCCCTGCTAATAAATGGAAGGGTGTAACTACAGGCAC GACCTGCCCCTTGTGCTAGCGGGTTACCGTGGGAAATAACTCGTCCCTGTACCCACACCATCTCAACCTAAAGAGAGATTGTGAATCTTTTCAAAACACTC TTCGTGAGTCGTCCTCCCTCCTTGTCCCGCCCTTACCCCTCAAGTCCCTGCCCCAGTGGGGGCTACCGGCTGCCGTGCGAGCTGCAGCCACGCGCAT CTCCTAGACGGCGAGTAGACACCAAGATAGTGGGACTTTGTGCCCTGGGATCGTTTACATTTGGGGGCGCAATGCCACAGTGTGTGATGAACCAAGTAGA TGGGAACAGGCGCGGAAACAGACAGAGGAAGACTAGGAGGAGACCCAGCCCCGATCCCTGAGTCCCTGAGTCCCTGAGTCCCTGAGTCCCTGAGTCCCTGAG GCTGGGTGGGCACTAGGTTAGTTTGTAGACTCTGCAGAGTCTCCAAACCATCCCATCCCCAACCTGACTCTGTGGTGGCGGATTTTTCGCGCGCATCCCAAAAGTGGC CCAGCTTCCCTTCTTCCCTTGGTCCCAAGCGGCTCAGCCCTCCCTCATCCCTCTGAGCGCCCTTCTCTCCCTCGCTCCCTCGCTCCCTCCCTCCAGT CCCTCCCCAAGATCTCCCGGCCACGGCGCCCATTTGGTTGTGGCAGGAGGAGGCTGTGCCCGGCTGGGAGTTTCAITGAGCGGAAATTAGCCCCGATGA CATCAGCTTCCAGCCCCCGGGGGCCAGCTCATTTGGCGAGGACGCCCCCTCCAGGACAGCACATTTGTTCCCGCCCCCGCCCCCGCCCGCTGCCGCGCT CGCGCTGCCACCGGGCTATAAAACCGGGCGAGCCCTAAAGTGGGATGCTTATTATAGATCGACGGACACCAAGCGCCGGTGGCAGGTTCTTCCCTGAG GCTTTTCGGAGGAGCTCCTCAATCGCATCCAGATTAAGTGTCCCGGCCCAACAGCAGCGCAGCTTATATCCAGGACAGACTCTCTCTCAACTCGGCTGTG ACCCAGAAATGCTCCGATACAGGGGTCTGGATCCCTACTCTGCGGGCATTTCTCCAGAGGACTTTTGTCTTCTGTCTCTCCACACTCACCGCTGCATCTCC CTCACAAAAGCGAAGTCGGAGCGACAACAGCTCTTTCTTGCCCAAGGCCCCAGTCACTGGTGGTGAAGTCCCGCTGGCTCTCCAGATCCAGCATGGACTCTGGG
33	OLIG2	

【 0 2 8 2 】

[illegible]

40

【 0 2 8 3 】

配列番号	遺伝子名	配列
41	SIX2	GGTGTACGGAGACTTTCTCCACTGCAGGGCGGCGCTGGGGCGGGCATCTGCCAGGCGAGGGAGCTGCCCTGCCGCGCAGATTGTGGGGAACGGCGTGGAGAC ACCCATCGAGGGCACCCAAATCGCCTCTGCATCTGATTCCATCTCTGCAACCCAGGAGAAACCATTTCCGAGTTCAGCCGCGAGAGCACCCCGCGGAGTTGCC AAAAGAGACTCCCGCGAGGTCGTCGGAACCTTGACCTTGACCTGACACCTTGACGCGAGGCTTTTCAGGACCAGTCTCGGCTCGGTAGCCTGGTCCCCGACCCCGG ACCAGGAGTTCCTTCTTCCCTTCTCTGCTCACAGCGCGCGCCGCGGACGGCTCCAGGAAGAGACACCAACCCCGGCTGGGGCGGAGGTTTCAGGCGGCAGGAA TGGAGAGGCTGATCCTCCTTAGCCCCGGGCAATTCACTTAGTGGCGAGCCCTGAGTTTCAGCCTGACTTTC CACTACGGAATCTGCCCTGGACTGGTTTCAGATGCGTTCGTTTAAAGGGGGGGCTGGCACTCCAGAGAGGAGGGGGCTGCAGGTTAAATGATAGCCACCGAAGCA CCTAGGGCCCCCATGCGGGAGCGCGAGCCGCCAGTCACTGACCCCTGTCTTTTCTCTCTCTCTTCCCTCTCCACCCCTCACTCCGGGAAAGCGAGGGCGG AGGTAGGGCAGATAGATCACACAGACAGGCGGAGAGGACAGGAGTACAGATGGAGGACACAGAAATGCAAAAAGACTGGCAGGTGAGAAGAAAGGAGAGA AACAGAGGAGAGAGAAAGGGAGAAACAGAGCAGAGCGCGCGCGCGCCCTGAGTTCGATTTCCCTTCCCTGACCTTCAGTTTTCACGTGCAAAA TCCACAGAAAGCAGGTTTTCGAGAGTCGAATACCTTTTGTCTCACTGCCACAGCAGCACCGGGACTGGGCGTCTGGAGCTTAAGTCTTGGGGTCTGAGCCTGGGAC CGGCAATCCGCGCAGCGCATCCGCGCCAGTCTCGAGAGCTGCAACCCGCCCAAGGAGTACGCGCGGCAAGAACTTCTGCGGCCCAATTTCTTCCCCAGCTT TGGCATCTCCGAAGGCACGTACCGGCCCTGGGCAAGCTCTCTCGTCTTCCACTTCGACCTCGAGGTGGAGAAAGAGGCTGGCAAGGCTGTGGCGTCCGTG GTGTGGGGGGCAGCAGGCTGCCCCCTCCCCGCTCTGCAGCGAGTTTCCAGCCAGGAAAGGAGGGAGGCTGTTTCAGGAAATTCAGTGCCCTTCACCTAGC GACTGACACAAGTCGTGTATAGGAAG GGAGCTGAAGTCAGAAAAGATGGGGCTCGTTACTCACTTTCTAGCCAGCCCTTGGCTCCCGCAGAGCCGTCATCGCAGGCTCCTGCCCCAGCCTCT GGGTTCGGGTGAGCAAGGTGTTCTCTTCGGAAGGGGAAGGCTGCGGGTCGGGACGTCCCTTGGCTGCCACCCCTGATTTCTGCATCCTTTTTCGCTCGAATCC CTGCGCTAGGCATCCTCCCCGATCCCCCAAAAGCCCCAAGCACTGGGTTGAGGAAGGAACGGTGCCAGGCCCGACAGAGCTGAAAGGAGGCCCTCA AGGTTCTCTTTGTCTACAAAGTGGAGAAGTTGCTCTACTCTTGGAGGCGAGTGGCCCTTTTCCAAACTTTTCCACTTAGGTCCGTAAAGAAAAGCAATTCAATACAG ATCAGCGCTTTCGGTTCGAGGATGGAAAGAACTTC TTTTCTGTTACAGAGCTGAGCCCACTCATGTGTGTGCAAGTAGCGACTATCTCTCGGCCCACTTCCACCCAGAGCAATGTGGCGGCCCGCCAGCGGGTGGAGCG ATTGCCAGCGCGCAAGGGCGTTTAACGCCATAACCCCTCCTCTCTGCGTTGCCAAGCCGCTAGGTGCGCCGTTTCCAAACGTGGCTGCGCGGACTGAAGTCCGA CGACTCCTCGTCTCAGTAGGAGACACACCTCCCACTGCCCACTAGCCGAGCTATGGCAGAAATCGGGGCAACGGTAATATCTGGATGGGCGCAGGCTCCCC TGAGGCTGTGCTTAAGAAAAAAGGAATCTGGAGTAGCCTGAGGGGCCACAGAGGGGCCCTCTTTCGATCGTCTCCAGCCTTAGGCCAAGGCTACGGAGGC AGGCGGCCGAGTGTGGCGCCAGCCCGCGGAGGACTGGATGGAGGACGAGAAGCAGCCTGCCCTCTGGGCGACAGCTCGGACGCGAGCCTCGCCGCTCGCGG CCTCAGCCTTCGGTCCAGCGTCTTAAAGCCCGGCCCATTTTACAGATGCAGGGCAGGGAGACAAGAGGCATCTCCGGGGCCGAGTAGAATGATGGCGCGGCT TCTCCCGGCCCTTGATTTTCGAGGCTGCGGCCGGGGCCCTACATGCAGCGGGGAGGCCCTGGCCGAGAGCGTCTGCAAGGAGGGCGAGTCTGCCCGGTCGCG GCAGGAGTAGGCCCCACAGTCACTTCTCCCTAGGAGCCCGCGCAGCGGTAGGGTATGGGACTGGGGACCGCAACCGGGACCTGGCCGAAATCAGAGCCCTCAGC AGAGAACGCCGAAACTCTGGGCGCGCGCTCGCTTCCCGCTAGTGGAAATGGTTTCCCGTCACTCCGTTCCCACTCAGCCCCCGGTAGGGAGCTCTGATTTG CAATGCACAGCACTTGGAGGTTGCAATGCCCCCGCAATTTGCAGATGGAATACTAAGCTTAGGCCGGCGTGGTGGCTCAAGCCTATCATCTCAGCCCCCTTG GGAGCCAAAGCCGGGAGGATTTGTTGAGCCCCAAGAAATTCAAAACCAAGCTTAGCAACATAGCGACCCCGTCTCTACAAAATAAAATAAAATATCCGGGC GTGGTGGCAGCGGCCCTGTGGTTCCAGCTACTCCGGAGGCTGAGGTGGGAGGATCGTTGAGTCCGGGAGGTCGAGGCTACAGTGAGCGCTGATCGCACCACTGC ACTCCAGCCTGGGCGACAGATGAGACCTTGTCTCAAAAAGGAAAAAAGAAAAAGAAAGTAAGCTTCAAAAGAACTCTGATAATAGTTCTGGGTCTGTGCAGC
42	SOX14	
43	TLX3	

40

【表 4 A - 1 2】

配列番号	遺伝子名	配列
		GGTGGCGGCCCGCTCTCGCCCTAAAGCAAGCGCTCTTTGTACTGGGTGAGGAGCTTTGAGTAGTGAGGTGGAGATGCAAGCTTCGGGGTGGCGCAGCCA CCCTGACACTAGGCCCGGGTCCGAGTGGGACAGAGAGTCTGCCGCTCTGAGTTGGCTCTGAGTTCCAAAGGGCCCCCGCACTTCTAGCCTCCCAAGGCTTGC GGCTGGCGCCTTTGCCATCCGTGCCAAGTGGGAGACCTAGCCGCGACACACAGAGTCCACCGGGCCCTGGCGAGGT AACTTAGCCTTCGGCTTCGGCAGCTTTGCCAAGAGTGGCGCGAGCTAGGGCTAGGCTCTTGGGACCTCGGTCGAAGCAGCGGCTAGCCAGTTCGAT CGCCAAAGCCTGGGCTGCCGACAGTGTGCGCGCTCTGTTCGCCCGCGCGCGAGCGCTCTGGAATAGCGATGGGGGACACGCGCTCCAACTTTCTGCA GAGACCATCGGGCAGCTCCGGGCTTAAGCAGCGACCTACCGAAGGTTCTTGGGAACCTTTGCCAAATCCCAAGCTCTGCCTCGGTCCAGCTAAACCGTGTGT AAACAAGTGCAACAG
44	FOXP4	ATAAAGGACCGGTAATTTTCGCGAATGCGGATTTTGAGACAGGCCCCAGACGGCGCGGATTCCTGTGTCCCCCAACTGGGCGATCTCTGTGAACACACCTGC GTCCCAACCCGATCCTAGGTTGGGGGAAAGGATATGGGAACCTTGAGCCAGAGCGCGCCCGCTTCTTCTTGTCTCCCGGCTTCCCTGGCCAGCCCCCTC CGGCTGGTTTCTCGCTCACTCGGCGCTGGCGTTTCGGGCGCTTGAGATCACCGGCTGTCTGGCACCCCAACGTCAGTCTCCCGCAGGTGACCGCGGC GCCTGGAGCCGGGAATAGGGTGGGAGTCCGGAGAACCAACCCGAGCTGAAGTTGCCATTCGGGTGACTCCCGAGAAAGCCCGGAGCAATTTGGCCAATG CGGGTTTACCTGAACCTCAGCATCTCACC
45	FOXP4	AATTGGAAACCCCTGGTATTTGCTGTTGGGGGAGAAACGTCATAATAAATAATTAATGATGAGTTGGCAGGGCGGCTGGGGTTTCGGCGCAGGGCGCA GGGTGTCATGGCAATGTTACGGCTCAGATTAAGCGATTGTAATTAAGAGCGACGGTAATTAATACTCGCTACGCCATATGGGCCCTGAAAGGACACAAA GGTTCTCCGCATGTGGGTTCCTCTCTTTCTCCTTCCACAAAGCACCCAGCCCCGTGGTCCCCCTTTGGCCCCAAGGTAGGTGGAACCTCGTCACTT CCGGCAGGAGGGGATGGGCGGTCTCCGGCAGTTCCHAGGCGTCCCTCGTTGCGCACTCGCCCCGCCAGGTTCTTTGAA
46	chr7 グループ 00267	GGGAAGCGATCGTCTCTGTCACTCGGCTGGGCACTAGCCCCCTCCCGTTTCAGGGCGCGCTCCCGGATGGCAACACTATAAAGTGGCGCGGAAT AAGGTTCTCTCTGCTGCTCTCGGTTTAGTCCAAAGATCAGCGATATCACGGTCCCCGGAGCATCGGCTGCAGGAGCCATGGCGCGGAGCTATACCAAGA GTTCCCGCGGGGCAAGCAGCGGGGCTGCAGGTTCTGGAGGATGAGAAGCTGGAGCTGGTCCCCGTGCCCCAGAGCGGCTCACGGGACTTCTACGTGCGGG ATGCCCTACCTGGTCTGCACACGCGCAAGACGACCGAGGTTCACTACCACTGCACCTCTGGCTCGGTAAAGGACGGCGGGCGGGGACCCCGACGCAACC AAGCCCGCGAGGGAGGCGTAGGGTCTGAGATTTGCAAGCGTGGGATTAAGGGACCGCAACTGAGCTAG
47	NPY	CTCAGGGGCGGGAAGTGGCGGTGGGAGTACCCAAAGCTGACTGCCGAGGCCCTCTTCCCGGGCGGAGGAAGCTCCAATAAAGCCCTGTGCGGACCCGCTC TCTGCACCCCATCCGCTGGCTCTCACCCCTCGGAGACGCTCGCCCGACAGCATAGTACTTGCAGCCAGCCACGCCCGGCGCCAGCCACCGGTGAGTGTCTACGA CCGCTCTGTCTAGGGTGGAGCGGAACGGGGCGCCCGGAACTTGTAGAGACGACGCTCCCGCTGTGAGGCCCTGGGATGATCGCGCTCCAC TCCCCAGCGGACTATGCCGGCTCCGGGCCCGACGCGGACAGCCCTCTTGGCGGTAAATTCACCTTGTTCCTCTGTCTGCTCCCTCTGATTTGTCCACGGCCCTTC TCCCGGGCCCTTCCCGCTGGCGGTCTCTGAGTTACCTTTTAGCAGATATGAGGGAGAACCCCGGACCCGCTATCCCAAGGCAGCTGGCGGTCTCCCTGCGG GTGCGCGCCTTAGGCCCAGGAAGCGGTGCGCGGTAGGAAGTTTCCCGGACGCGCATCGAGTAGGAATCCCTGGAGCTTAGAGCCCGCCCTGCCCAC CTCCCTGGATTTCTTGGCTCCAAATCTCTTTGGAGCAATCTTGGCCCGAGGAGCAATCTCTTCCCTTCCCAACCGAGCTGTCACCCCGAGGTGATCTCTG CTGTACAGCGTTGATCCCTTGAAGCTAGGCAGACCAAGAGTAACAGAGAAAGAACTTTCTTCCAGACAAGAGTTTGGCAAGAGGAGAAAGTGAACCCAGC AGGAAGAACTTCCAAATCGGTTTGAATGCTAAACTGGCGGGGCCCCACCTTGGACTCTCGCCGCGGCTTCTTGGTCCCTGAGACTTCGAACGAAGTTGCGC GAAAGTTTTCAGGTGGAGCAGAGGGGCAAGTCCCGACCGGACGCGCCCGGAGCGCAAGGTGGTGTAGCCACTCTCTGGGTCTCTCTGCGGACTGGGACGA GAGCGGATTTGGGGTCTGCTGTGTAGCAGGAGGAGGAGCGCGGGGGCGAGAGGAGGAGGTGCTGCGCGTGGTGTCTGTAATCCCCAAGCCCTCGCTTGAG

【0 2 8 4】

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

[illegible]

【 0 2 8 6 】

[illegible]

40

【 0 2 8 7 】

配列番号	遺伝子名	配列
56	ISL2	AGGGCCAAATGGCAAGACAGCCTCCGAAGTGC CGGATGACAGGAAAAGATCTTCAGTTCTTCTGCCGCTAGAGAA GTGCGGGATACAAGCCTCTATTGGATC CACAACTGGAGTCTGCCCTTCGGA ATCTGGTGGCCCTTTTCTGGCGAGCCCTGGGAGATCCAGGGAGBACTGGGCGCTCCAGATGGTGATGTCTGTACCTTCACAGCAAGGCTTCCCTTGGATTG AGGCTTCCCTATTTTGTCTGGATCGGGTTTCTCTTGTCCAGTGCAGCCCCGGTTCGGGTTCCGGGCGCTGC CGGAGCCCAAGGCTGCATGGCAGTGT GCAGCCCCCAGTGGGTGGTGTGCACCTCCGTCCGAGCTGCAGAAAGTGGGAGTGCAGGTCTTGCCCTTTCCTCACCGGGCGGTTGGCTTCCAGC ACCGAGGTGACCTATCGTGGCAAGTTTGGGCCCCCGCAGATCCCCAGTGGAGAAAGAGGGCTCTTCGATCGGATCGAGTGTGGGCTCCCCGCAAGCAAT GCAGACCTAAATCACTCAAGGCTGGAGCTCCAGTCTCAAAGTGGCAGAAAAGGCCAGACCTAACTCGAGCACCTACTGCCCTTCTGTCTGCCCGCAGAGCC TTCAAGGACTGACTGGGACGCCCTGGTGGGGGAGTCCCATCCGCATGAGAACGCCGTGCAGGGCAGCGAGTGGAGTGCAGAGCTACCAAGCCCGCTGG AAGCGCTCAGCGAGTTTGGCTCCAGAGCGACCTGGACCAACCCGCTTCCAACAGCTGGTAGGCCCTACCCGCCCGACCTCGGACTCTGCGGGT TGGGATTAGCCACTTAGCTGGCAGAGAGGGAGGGGTGGCTTGGCTGAGGGCTGGGTACAGCCCTAGGCGGTGGGGAGGGGGAACAGTGGCGGGCT CTGAACCTCACCTCGGCCATTACCGCCCTAAACCAAGTCTCCCTGGATTAAAGTGTCAACAGAGTGCAGGATTAAACCAACCCGCTCCCCCGCCCTA ATCCCCCTCGTGGCTGGGACCTGGCTCTCTCCGAGGGCTTGCTCTCAGTGGGGCGGTCCTCCAGTGGCGCCAGGTCCTCTTCAGTCCGACTCGGAGCAGCGGC CCTGGAGCACAGCTCGGTGCCCTTTCACCTGCCCTTTCGGCGCCAGGTCCTCTTCAGTCCGAGTCCGGCTCCCTAGGCAACTCTCTCCGCA GGAGTGAACCTCCCTGCTCGAGCTCCGGACACCCCCAACAGTATGGTGCCGAGTCCCGTGGAGACGTGAGGGGACCCCTCCCTGCCAGCCCGGAC TCGATGCTCCCTGCATGAGACTCAACCATGCTCAGGCCATTCCAGTTCGAAAGCTCTCGCTTCGTAATTATCTATTTGTTATTTATGAGAGATACCGA GAGACAGGCTCGGACAGCCCAAGCGCCAGGATGCAACCTGCTTTCACAGACTGCAGACCCCTGCTCCGAGGACTCTTAGTTTTTCAAACCAAGCAATCTGGG ACTTACAGGGTTAGCTGCGCTCTCCTCTCTCTACGTGGCGCGGCTCTGTCTCTCCACGCCCGACCTGTGT AGGCTCTTCAGACTGCCATTTCTCCGGGCTTCGCTGAATGGGGGCTCTATCCAGCGCGGGCGGCTCAGGCGGCTGGGGCGAAGATCTGATTTCT TTCTTCCCGCCGCAACCGAATTAATCAGTTTCTTCAACCTGAGTTACTAAGAAAGAAAGTCTCTTCCAAATAAAACTGAAATCACTGCGAATGACAAATAC TATATCAAGTTCTGTTTGGGCGCGGTGGGTGGATGGAGGAGAAAGGCAACGGATAATCCCGAGGGCGCGGAGTGAGGAGGACTATGTCGCGGTGGAAAT CTCTGTCCGCTGGCAATCCGCGCAGGTGGGCTCTGAGTGTGGCTGGGGTTACAGACCTCGGCAATCCGGTGCAGGGGCAACAGAGACCTCTCTCTGCTA GGCGTGGGTAGGCACTGTATGGAGCCCAAGACTGCCAGAGCACTGCACACTCAACAGTGTTAGGGTGCCTGTATAGACCCAGGGAAGGGGTGGT TCGGAGGAAATTCCTGCTACCGGGAAGTTCGGGCTGATCAAAACAAGGAATGCACTCACCTCCGTGGGTGCTTGTGTGCGCAAGGAATTAATTACCG GAGCGTTCGATGGCTTTCGCCGCGCACCAAGAAGATAGCAAACTACCGTCCACCGCGGATCAGGTCCAAAT GATGCTCTGTTTCTAGAGCTCCAGAGCCAAAGTAGCGAGAGGCTTAGGAGCAGAGAGCGGGCGCGGAGGCCAGGTCGCGCTGGGGCTGAGGGGA CTTCGTGGGGTCCCGGAGTGGCTTAGAAACAGGAGCTGGAGGGCGGGGAAGAGCTTAGAGCTGAGCGGGGACGAACGGGAGCGCAAGGGGAGATGAAC GGAATGGCCGAGGAGCCACGATTCGCCCTTGTGTCCGCGACCCCTTGTTCGCACAGGCAACGAAGCCCTCCGACTGACCGCGGCTGAGCAGCAGCG AGTGTGAAGTTTGGCACCTCCGGCGCGAGACGCGCTCTTGGCGCGCGCTCTCGCTCCGGTGTGTGGAGTGTCTGCGCCCTATGCGGCCCTGCCGAGGGCG CCGCCAGGGCCCGGAGTCCGTGGGTTCGGGTGGGGGACCCGCGAGCGGACAGCGCGCCCGAGGGGACGGGCGCGCTGGCCCTGGGCTGGGTGTGT CTGGGCCCGGCTCCGGCTCTTGAAGGACCGCGAGCAGGAGGCTTGCGAATCCCTTGGCTGAGCGTCCACGAGAGAAAGAAAAGACAAAGCAGAGCAGAG GTGGAGCAGGGATGGGGCGGGCAAGAGCCATCCCGGCTCTCCACACCGCCCTGACACGCAACCGGCTGTGTGGGACCGCACGGGGCTCGGGCGAG CAGGGAGGAGGAGCCTGCGCGGGCTCGTGTTCGCCAGGAATCCCGAGAGCTCCAAGACGCTTGGTGTGAACGACACGCTCCATTTCAATTAC
57	DLX4	
58	CBX4	

40

【表 4 A - 1 6】

配列番号	遺伝子名	配列
59	EDG6	CACC TTGCAGCTCTTGCGCCACGGAGGCTGCTGTGCTCCCGCGGCTGTACCCACCGAGACCCACGTGGCCCCCTCCCCAGGGGTGTAGGGGTGACGGTTGTCTT CTGGTGACAGCAGAGGTTGGGTTTGGGACTGATCTCTAACGAGCTTACAGCGCAAACTTAGGATTCCCTGAGTGTGGGTGCGCGGGGGCAAGCAAGG TGGACAGCGCTGCCCTGGTTCCCTGACTAGTTGCGGGGGTGGGGCCGGCTCTCAGGGGCCACAGAAAGCTGGGTGTACAGAAATAATTTTCTCC TGCCGTGTTTGGCTTTTCCCTGGCATTTTTCGCCAGGGCGAAGAACTCTGCGCGGGGACGTCCACCGCGGAGGAGGGGTGCGAGGCTGGCGCGGGAAG CGCTGTAGGTGGCAGTCACTCCACGCCGACAGGCCCTGTGCGCGTTCGGACCATCGGAGGTCTGCAGCAACTTGTCCCGGCGAGTCCCTTTGTCCGGG AAGGGCTGAGCTTCCCGACACTTACCCTCCCTCTTGAAAATCCCTTGAAAATCTGTGTCAATGGTGTTCGCGGGCTCAGGTTCTGGGCTGCGGGG GGAGGCGAGCGGCTGCTGCAGCTCCCTGCTGCGAGGGGCTGCGGAGTCCGCTTCGCTCACTACGCCACCGGCTCAGGGGCCACGCTCAGGACTTCAGGCTTCG CCACACAGCAGACCCGTTGCCCGCAGACGAGTTGCGCAGGACCCGGCTGGGCCAGCTACCTGAGGGGCCGCCCAAGCACTTCAGAAAGCCCAAGAGCCCCCGGCCACC TTTCTGTGCTGCCCTGTGCGCGGCAGGAAGCTGTGAGGCTCCCGAAGACTACCTGAGGGGCCGCCCAAGCACTTCAGAAAGCCCAAGAGCCCCCGGCCACC CCCGCTCCCTGGCTTTTTCGCAACGACTTTGAAAGTGAATGCACAGCACCAGCAATTGACTTCCCTTCCGTGGTTATTTATTTTGTCTTGTGATGGTGGG CAGATGGGAGAGAGGCCCTTACCTAACCTCGGTGGCTGGTCCCTAGACCACCCCTGCCAGCCGTGTGGGAGGAGCTCAGGTCCCGGGAGAGCGAATGGGC GCCAGGAGTGGACAGAACTCCTGGGAAGGTACAGCGGACGCCCTGGAAAGCTCCCTGATGCCCCAGAGGGCCCTTCTGGAAACCTCCCGGGGGGTGCCCC ATACCATCCACCCGGCTGTCTTGGCCCTCCCGAGGAGCCCGCAGGAAACTAGCCCTACCTTGGATTCCAGAGCCCTTCTGCTGGGCTCCTGCCCCGA CTTCGGATAACAGCTCCGCAAGGTCGCCAGAGGGCCGCTGGCTGCTTATTTGATAGTCCCTCCAGAGAGGGGTGGTCCAGAGCCCTTGGTTCTGCT GCCAGACTGAAGCTTCCAGACGCCACTTCGGTTTGGGCCCCCAGGGCCCTCAGGGCCCCAGGAGGAGAGTCTATCTAGCTCAGCCACAGGCTCGCTCC TGGTGGGGCCAGGCTGAAGAGTGGACCTTGGAGAGTTCGGAACTTCTTCGCTGAGCGGTGTCTGGGCCAGGAGATTGCCACCGCCACGCCACCGAACCAG GACCCGACCATCCCGGGGAATAAACGACTTCTTAAGGAATCTTCTGCTGAGCGGTGTCTGGGCCAGGAGATTGCCACCGCCACGCCACCGAACCAG TTTGGGCTCTGCCCTTGAGCGGCCGCTGTGGCTTCCCGGTCGCTCCCGGACTCAGAAAGCTCTCAAGTTGGTATCGTTTTCGCCGCCCTCGGAGGTGGATT GCAGATCACCGAGAGGGATTACAGTACAGAACTACAGAACTACAGCGCTTAAACAGCGCTCATTTCTCTCCCTTGCTCTTAGAAAACTTCGCGCTGGC GTTGATCATATCGTACTTGTAGCGCAGCTTAGGGCAGCGAACTGTGGGTGTGCGTGCAGGGGAGGCTGTGAGGAGGCCCTGCACCTCCGCCCTCCAC CCTTCTGGAGGAGTGGCTTTGTTTCTAAGGTGCCCCCCCCAACCCCGGGTCCCCACTTCAATGTTTCTGCTCTTGTCCCAACCGCCCGTGAAGCTCGGCTTT CATTTGGTCGGCGAAGCTCCGACGCCCCCGAGTCCACCTAGCGGGCCGCGGCACTGCAGCCGGGGTTCCTGCGGACTGGCCCCGACAGGGTGGCGGGAC GGGACCGGGGCCCCGAGACCGGACGCCAGGGTCTTTGGCAGGGGCCCAAGCACCCCT
		TGGCGCGCGGGCCACAGCGGGCTCATTTGTTCTGCATACAACTACAGCGGCTGGCGCGGCGCGGGGGCGCGGAGGATGGCGGCTGGGGGCGCTGGCGG GGGTGTCCGTGGCGCGAGCTGCCCTGGTGGTGGTGGAGAACTTGTGTGTGTGGCGGCAATCACCAGCAATGCGGTGCGGACGCTGGGTCTACTATTGGCT GGTGAACATACGCTGAGTGAAGTCTACGGGCGCGGCTTACCTGGGCAACGTGCTGTGCGGGGGCGCGCACTCCGTCTGGCGCGCGCGCCAGTGGTTCC TACGGAGGGCTGCTCTTACCGCCCTTGGCGGCTCCACCTTCAAGTGTCTTCACTGAGGGGAGCGCTTGGCCACCATGTTGGCGCGGTGGCGGAGAGC GGGCGCAAGAACAGCGGCTTACGGCTTCACTGGGCTGTGGCGGCTGTGGGATGCTGCTTGTGGGTGGAACTGCCCTGTGGC CTTTGACCGCTGCTCCAGCTTGTGCCCTCTACTCCAAGCGCTACATCCCTCTTCTGCCCTGGTGTCTTGGCCACCATCATGGGCTCTATG GGGCCATCTTCGCCCTGGTGAAGCCAGCGGGCAAGAGCCCCACGCCAGCGGCGCGCGGCTGTGAAGACGGTGTGATGATCCCTGTG GCCTTCTGTGTGTGGGCGCACTCTTCCGGGTGTGTGTGGCGGAGCTTGTGGCTCCAACTCTTGGGCCAGGAGTACCTGCGGGGCACTGACTGGATCCT GGCCCTGGCGGCTCTCAACTCGCGGCTCAACCCCATCATCTACTCTCTCCGACGAGGAGGTGTGCAGAGCCGCTGCTCAGCTTCTGCTGCGGGTGTCTCC

10

20

30

40

【表 4 A - 1 7】

配列番号	遺伝子名	配列
60	chr13 グループ 00005	GGCTGGGCATGCGAGGGCCCGGACTGCCTGGCCCGGGCCGTCGAGGCTCACTCCGAGCTTCCACCACCGACAGCTCTCTGAGGCCAAGGACAGCTTTC
		TAGTAAGGCACCGAGGGTGGCTCCTCTCCCTGCAGCGGCTGTCGCTTACCATCCTGAGACCGTGACCTCCTCACACAGCGCCAGGACAGGATCGCGGTGAG
		CCAGCAGGTGACTGCGATCCTGGAGCTGGTCGACAGCGGCATCTGTCACGCGGTGGAGCGCCCTTGCAGCCGCGAGCGCATCCCCAGCTTCTGGACGCACT
61	CRVL1	GTGAGCGGTATATGACGACAGCTCATATGAGATGCCCGCAGGCTGCTATGACGCGCCACGTCCCCACAAAGCCCATGGCAGGCGCCCGGTGCCGAGCAC
		GCACTGGCCCCATGGATCTGTGCCCCAGGCTCAGCCAGGCACTGCGCCGTAAAGTTT
		TCTCATCTGAGCGCTGCTTTACACAGAGCTCTGTAGGACTGAGGCAGTAGCGCTGGCCCGCCTGCGAGAGCCCGACCGTGAGCGATCGCTCGCGCCCTTCCCA
62	IL17D	TGCGCGCCTGGCGGGCCCGCTGCCCTCGGCTGAGCCCGTTTCCCTACCCCGGGCACCTTCCCTCGCCCGCACCCCGGCCAGTCCCTCCAGGCTTGCGG
		GTAAGCCTGTCTTTGCCAGAAGCGCTCTCCAAGCT
		CAGTCCCCGAGGCCCTCCCGGTGACTCTAACAGGATTTTACGCGCGCGCGCGGGCTGCCCTCCAGGGGTGACCTCACCCGTGCTCTCTCCCTGCAGAAATCT
63	IRS2	CTTACGACCCGCGAGGTACCCAGGTACCTGCCTGAAGCCTACTGCCTGTGCCGGGCTGCCTGACCCGGCTGTTTCGGCGAGGAGACGTGCGCTTCCGAGC
		GCCCCGTCTACAT
		AGAGAGACATTTTCCACGAGGCGGAGTTGTGGCGCTTGGGGTGTGGGGGAAGGACGGGGACACGGGGTGTACCGTCTGTGTGGAGGAGAAAGTCTCGGAAC
63	IRS2	GTGGCGGGCGGGCCCGCTCGGGTCTGGCGGATGACCTTGGCGCCCGGTTGGGGTCCGGGGCTGGCTGGCTGCAGGAAGCCCTCGACTCCCGACACCT
		GCTCCATGAGGCTAGCCTCTTACGCCCGACAGTGGGTGGCCACGCGGGAGCTTCTGGCTTCGGGGGGCCCGGATAGTTCCGGCGGGTGGCGGCCACA
		CCAAAGCCATCTGGGTAGTACCATTTGTCCTCGGTTCGAGGACAAACGATGAGCGCGCCCGGGCTTGGCGGTGGCAACGCGCGGGTGGCGGGGCGAG
63	IRS2	GCGGTACAGTCCCCGGGGCGGGCGGTGGCGCGGTTCGAGAGACGACGAGGAGACGCGGACGCGGGGGCAACGCGGGGATACGGGGAGAGGCCT
		CGGGGACAGGAGCCGTCAGGAGCCACGGGGTGGCGCTCGGGGCGCCCGGTAGGAGACTTGGGGAGCTGAAGTCGAGTCAATGTAGTCGAGAGC
		GGAGACCGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCCCGGGGTGCCCTGAGCCACGACGAGCCCGGGCTGCTGGCGGACAAAGCGAGGACGAGGACGAGCCCGCGACGC
63	IRS2	CAGCAGGGAGGCGCGGGCGGACAGGCGGGCCCGGGCTCGCCAAAGTCGATGTTGATGTACTGCCCGGGCTCTTGGGCTCCGGTGGCAGTGGGTACTCGT
		GCATGCTGGGCAAGCTGGGCAAGCCCTCCAGGACAGGCGGTGGGCTCACCGCCCGCGCGCTGGCCAAAGACCCCTCCGGGCGGCCCGCGTAGGCCGC
		ACGGCGAAGGCATACAGGCTGAGGGGTGCGGTGGGCGGGCCCGGAGGCGCTGGCTGGCCCTGGCTGGCGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCT
63	IRS2	CTCAGGATGCGCCCGACGGGGAGCTCATGAGCACGTACTGTCGCTGTCCCGCCACAGGTGTAGGGGCTTTGAGGAGCGGGGCAAGGAGCTGTAGCAGC
		AGCCGGAAACGCCCTGAGCGGCTCCCGCGGGGTGCAGGGTTCGGAGAAAGTCGGCGGGGTGCCCTGGTGACCCGCTGCTGGGGGACACGTTGAGG
		TAGTCCCGCTTGGGCAAGAGCTTGCCATCTGCATGCTCCATGGACAGCTTGGAACCGCACCATGCGCATGTACCCACTGTCTCGGGGAGCTCTCGGGCGG
63	IRS2	CGAGTGGCCTTGTAGCCGCCCGCTCGCCGGGAATGTCTGCCCGCCGACAGAGTGGGTGCTGGCCCGCGAGGCCCGCCGAGAAGGACACGGCGGGCGGG
		CGGGCGGGCCCTGGGCTGCAAGATCTGCTTGGGGCGGACACGCTGGCGGGCTCATGGGCATGTAGTCTGCTCTCTGAGTCCCTGCCACTGCCCGCG
		AGGGCCGCGCGGGGCTATGGCATGTAGCCGTGCTCTGCCCGCAGGTTCGTGCTGGAGTCCCTGTGGGAGCCGATCTCGATGTCTCCGTAGTCTCTGGGTA
63	IRS2	GGGTTGGTAGGCCACCTTGGGAGAGGACCGGGGACAGGCGGGCGGCGCCCGCTGCCCGGAGAGTGGCCCGCATCAGGCTGTATTCATCCAGCGAGG
		CAGAGAGGGCTGGGGACCGCGCTGCCGGCTGGCGTGGTCAGGAGTAGGTCTCTTGGCAGCCCTCGGTCCAGTCTTGGGCCCGCTCCCGGAGACC
		CGGGGTAGGAGCGGCCACAGTGGCTCAGGGGCTGTCCATGGTCATGTACCCGTAGAACTACCGCCCGCCCGCGCTCTCGGGCGGGGGCTCTCCCGCAT
63	IRS2	GGACTCGGGCGTGTGCTCGGTGGCTGCAGAGGCGCGCAGGTGCGCTGGGTGGAGCCGTACTCGTCCAGGACATGAAGCCCGGGTCTGCTGGGGAGCCCCG
		AGGGGAGGCGCTGCCGCTGGAGGGCCCGCTGCCCGGGGCGCTGCTGCAGCGGATGCGGCAAGGCGGGTGGCGGGCCGGGCTAGGAGCCCCGAGCGC

【 0 2 8 9 】

10

20

30

40

【表 4 A - 1 8】

配列番号	遺伝子名	配列
		TGGCCGCTGCTGGACGACAGGGAGC
64	chr13 グループ 00350	TAACCTAAAGAAATGAAGTCAATGCCCGGGCTGCACCCGGGAAACTGCACACAGCGAAAGATCGCACTGAGATAAAGAGCTGAAAGCTATTCCCCAATTCAGCT GTTTCAGCCGTGCGGCTCACAAATGGGCTCACAGACGCGCAGCATC
65	MCF2L	GTTTCCACAAATCCACCTCGTAGCTGGGGCGTGCCGCTTGCTCCGGCAGAACACACTTACCTTTAATGGGACTGAAAAGTTGGCCACGAGTTCTCT GATCATTTGTGTAGGTGCTGCGTGAAGCTGAGACGTGGGTGAGCCACATCCAGGGGCTTTGAGCCCCCACCAGGGGCTGAGGGGAGGCTTGTCTGTAC TCGCACAGGAGGACACAGGGCTGCAGTGTTCACATCCAGGGCTCTTATCATTTGGGATCTGAGGAATTTCCGAGAGGAAGTGCGAATTAACAATGATGAAAAGT TTGTGAGTGAAGTGAAGGACAGGCTGCTATTTAGCACTGCATGGGCAATTAATGTCACACAGAGACGGGGCAGAGGTCAAGAGCCCTCGAGGGCTGGGAGAGTTT GGAGGATAGAACTCATCAGAGCAACAATGAAGCCAGACCTCGAGCGGCTTCCCTTCGGGGCTTCTTAGAATGCAGCATTTGGGGACTGAGCTGTCCAG GTGAAGGGGGCGCTCACGGTGTGTGAAGCGCCCTCGGCTCAGCCCTCTAAGAGACTCGGCAGCCAGGATGGGTCAAGCATGAGCCCTCAAAGGAGGTTAGG AAGGAGCGAGGAGAGAAAAGATATGCTTGTGTGACGCTCTGGCCGAAGTGAACAATTTGATCAGATAATGATCATCTCCCATTTGAGGGTCCCGACACAAGGAC TCGGGAGGAGGCCACGGAGCCCTGTAAGGAGACGCCACAGGGAGCCTCGGGGCCCCAGGTCCTGGGATCACTGGATGGTAAGCCGCCCCCTGCCCTGGCGT TCCAGCTGCAGGAGGGCGGCCAGGCCCTTCTCCGACTGCAGGGGTAGCGGGCTCGGGCCGGAGACCCCGCGCTGTCTGGGGCTGCGGTGGCTGGG GAGGGCGGGCCCCCGACGCCCGGAGGAAGGGCACCTCACCGCCCCCAGAGAGCGCTGGCGCTGCGGGCTGCAGAGGACCCCTCCGGGGCAGAGGCAGG TTCCACGGAAGACCCCGGCGCTGGGGCTTCCCCGGAGACTCCAGAG
66	F7	ACTTACTGCTTCCAAAAGCGTGGGCACAGCCTTATATGACTGACCCCGCCCCCGAGTCCAGGCGGCCCATGCAACCGCCCCAACCGCCCAACCGCCACTCCA AAGGTCACCAACCACTGCTCCAGGCCACGGGCTGCTCTCCCAAGGCTCAGGGCCCCCTTCCCCCTCCACCGCAGGGCTGAC
67	chr18 グループ 00039	TGCCACACCCAGGTACCGCCCCCGCGCGAGAGCCGGGSCAGGTGGCGCGGGATGCTCCCAGAGGSCCGGCCAGCAGAGCGATGGACTTGGACAGGCTAAGAT GGAAGTGACCTGAG
68	C18orf 1	TCGCCAGCGCAGCGCTGGTCCATGCAGGTGCCACCCGAGGTGAGCGCGGAGGCGAGCGAGTGCCTTGCACTTACGCAACCGGCAACCGCCACTA CGACGGGCGGTGACGGCCATCTGGGGCGCGGGCGAGCCCTATGCGGGCCCGCAGGTGTTCCGCTGCGGCTGCGGCGGGGGCAGCGAGCTTGTCCAGACGGCGC TGAGCCCTGCACGGCCGCTTCCGGCTGCTGGGCAACCCGCGCCGCAACGACCTCTCGCTGCGGCTGAGCGCTCGCCCTGGCTGACGACCGCGCTACTTCTGC CGCGTCGAGTTCCCGGGCAGCTCCATGACCGCTACGAGAGCCCGCCACGGCTCGGCTGCACGTGACAGGCGAGGCGGCTGGGAGCGGCTCCCGGGCTCCC TTCCCGCCCTCCCGCTGCGCCCGCCCAAGGGCTACGTGGGTGCCAGGCGCTGCTGAGCCAGGAAGGGCAACGAGACCCAGCCCTCTCTCTACCCCCAGGGA TCTCACACCTGGGGGTAGTTTAGGACCACTGGGAGCTTGACACAAATGCAAAATCCAGGTCCAGGAAGGGCTGAGTGGGCGCGGGAATAGGCATTTGCCGTG ACTCTCGTAGAGTGACTGTCCCCAGTGGCTCTCAGACGAAGAGGGCGAGAAGACAAAGTGAATGGCAATCTAAATATGCAAGAGGTGCAATGTGTGTGTCT ACCAGCCCGGAAAGACACTCGCAGCCCTCTACCCAGGGGTGCACAGACAGCCCAAGTAGTGCTTAGCCTTAGCAGACCTTGATATACAAAGATGCTCTG AACCAGGGTCCCGTCCCTAGAGCAGTGGCTCTCCACTTAGCCCCCACCCTGCTCTGCGACAATAATGGCCACTTAGCATTTGCTAGGAGCGGGACCTAGTC CAAGCACCCACAAGCATGAATTTGCCAAATCTTTTACGCAACCTCTTAAGGCAACTGCTATCATGATCCTCACCTTACACATGGAGAAGCAGAGAGATGA TAGAATCTTTCCGCCAAGGCCACATCTGTATTGGGACGGGGCAGCCTGGCACCAAGTGCCCAATCTCTCCCTTCTGACAGCCCCCACCCCTCCGGCTCTGGC

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

【 0 2 9 1 】

[illegible]

40

【 0 2 9 2 】

[illegible]

20

10

20

30

40

【表 4 A - 2 1】

配列番号	遺伝子名	配列
75	AIRE	TTCCGAAGTGAGAGTTCTCTGAGTCCCGCACAGAGCGAGTCTGTCCCCAGCCCCCAAGGCAGCTGCCCTGGTGGTGAFTCAGGCCAGGCCCGGAGACTTCC CGAGAGCGAGGGAGGACAGAGCGCTCCATACAGGGAAGTGTCCCTGCGGAGGCCCTGGCCCTCATTTGGCGCCGGCGAGCGGCCCTTTGCTCTTTGCG GTGGTCCGGGGGATAAACAGCGGCGCGGTGGCTCGACACCGGGGAGACAGGCGGCGGCACACAGCCGCGCGAGGCCACACAGCCCCCGCGGACCCGAGGC CAAGCGAGGGGTGCCAGTGTCCCGGACCCACCGGTCCCGCCAGCCCCGGGTCCCGCGCCACCCCATGGCGACGGAGCGCGCTACGCCGGCTTCTGA GGCTGCACCCGACGGAGATCGCGGTGGCGTGGACAG
76	SUMO 3	ACGCACACTGGGGGTGTGATGAAAGGGGACGCGATGGATAGGGGTGGCGGCACACTGGGGACCGGACGGGAGGGGTGAGCACACACTGGGGGTGTGATGG AGAGGGCGACGCAATAGGGAGGGGTGGCGGCACACAGGACGCGATGATGGGACGGGTGGCGGCACACAGGTGGCATGATGGGAGGAGTGGGTACACACC ATGGGGGGCGTGTGGGAGGGCGTGGCGGTACACCGGGGGCGCGATGGGAGGGGTGGCGGCACACCGGGGGACCGCGATGGGTCGACACACGCGGC GCGATGGGTGGGAGTAGGTGCACACTGAGGGCACGATTGGGGAGACACGAAAGGAGAGGGGTGGCGGCACACTGGGGACCGCATGGCCGGGACACGATCGGGAG AAGTGGGTGAATACCGGGGTCCGATGGCGGCCCTTGAAGGACGGCAGTGTCTGTACAGGGGCCAGGCCCTCAGAGCGCGCCCTTGGGGGTAAACCCAGAC GCTTGTCCCCGAGCCGACTCCGTGCACTCGACACAGGATC
77	C21orf 70	CCACAGGGTGGGGTGGCCCCACCTGCCCTGTCCATGTGGCTTGGCCCTGCGGGGAGAGGGAATCAGGACCCACAGGGCGAGCCCCCTCCCTAGGCCCGCGGCA CCGACTGGATCTCAGTGAACACCCCGTACGCCCATCCAGAGGCTAGAAGGGGA
78	C21orf 123	TTGAGGTCTCTGTGCATGTCTTGTGCGTACCTTGACTTTTGGCGTGAGGGGTGGCCAGTGTCTCTGGTGGCTTTGCCAGACAACCTGGTCTGCCGGGCGGAGCATT CATGCTGGTC
79	COL18 A1	TGACGCGCCCCCTCCCGCAGCTCCACCTGGTTGGGCTCAACAGCCCCCTGTACGGCGGCATCGCGGGGCATCCAGTGTCTTCCAGCAGG
80	PRRT3	AACACACTGTCTCGCACTAGGTGCTCGCGGAAGAGCGGGCGTCTGATGTCTGGGTCAGGTTGATGGCGATGGCGCGCAGATCCAGCTCGCTCAGCGATGG CGCGGTCCACACCCGTTGCGGACAGTCCCGGGCCACCCCTGGGTCCGGACCCCAACGACGACGCGAGCCCCAGGCCCTGAATGGCGGTGGCCAGCTGCC CACTCTCCGCGGGGTTCGGATGAGGCTCTTGTGATGTCCAAAGTGCCTGCAACAGTTGCTGGGCCCTGCATAGCAGTATTTGGTCTGCTCGGCACCTCG CTCTTTCTGACGGCGCCGGGCACCGCAGACGATCAGCTTAGCCACGAGTGTCTCCGTGGGGCGCTGGGTCTCGGGCAGCCACCGCGGCCAACGCCAG GGGAGCGGCCCATGTACGTCCAGGAGCGCGACGCCAGAGTGGACACCCACAGGCCCCACGAGAACGGGCCACCGCGGCTGGGCCGTACAGCCAGAGCG CAGCCGCCAGCTGCAAGCCGTAGCCAGCAGCCCCAGCGCGGCCCCACAGCCACAGCCGAGGGGCCCGGGCTGGCATCCACAGCCCCGTGGGGCGTCCAGCAGG CGGCGACGGCACAGGAGAGCGTGGCCAGAGCCAC
81	MGC29 506	GTCTGCAGAAAGCCCGGGCGGCTGCAGGGGGCCACGCACTCGTCCAGGGAACGGTGGCGCAGGAGCAGCCGGGGGGGGCGCGGCCCTTGGGGG ACTCTGGGGCCGGGGCGCAGCTCGATCTGACGCTTGGGCACTGTCCGGGCTTGGCGGCGGGCGGCCCTCTCCAGAGGCACCTCCACACACTCGAATCGG CTGGGGCGGAGGACTTGGCCCAAGGGCGCGCAGCTCTAGGTAGTGGCCAGCGGGAGCCACCATCGGGACCTGGGACTGGCGTGGGACCGCGGGGAGAC GCTGGCCCCGGGGCAAGGGCTGATGAAGCCCGGCTCCGTGAACCTGTGTGGGCCCTCGCATCTGCGCCGGAGAGCGGACAGGGGTCCGACGCCGAA GATGACTTCCATCTCCCCGACGGCAGGCTGCGCAGCTGGGGCTGGGTGGCGCCGGAACCTGGGCCCTCGGGGAAACCCGAGCGGGGCCGTGCCGT GGCGGCTATTCTGGGCGCTGACGGACAGGCGAGGCTGCGCGCCCGCCCCCGCCAGAGCCACCCAGGGCCAAATTCGCTGGGCCCTTTCGGGTCCGGCCCAACG TCCGGGGGCTCCGGAGAACCTGGAGCCGTGTAGTAGGAGCTGACGAACCGGAGGAGTCTTGGCGCGCGCGGGGGCTGGGCGAGCTGCCTCGGGATCCAGG

【0293】

10

20

30

40

【 0 2 9 4 】

配列番号	遺伝子名	配列
82	TEAD3	CAGGGCTGGCGGGCGAGCGCGTCAAGCATGGTGGGCGCGGACGCGGTGCACATATCTCCCTCGCATTCGCTCCGCTGGTGCGGC CTGGAGAGAACTATACGGGCTGTGGGAGTCAACGGGGGACATATCACCGGGCTCTCTTCCACATCTCTCTCCGGGAAGGACCCCGTTCCGGGCTTCGACCGGC GCAGACTGGGCTGACCCACTTTTCTTTGGGCCCACGTAGTCACTCGAACTCCAGGCCGTAGCGGGAGGAGAGGAGGAGCAGCGGGGTGCCAAGGTGTGG GCTGGCCCTGGTTAGGGGGGAGCCCCGGCTTGTATTAGAGGAGGAGCGGAGGAGGATCCAGACACACAGGCTTTCGGCGCCACAGACTCGCCCCGCGCAGCGGC TGGCGGCTCCGACGTCAACAAACCGGTTGGGTGAGAGGGCAGAGAGCAGGGGGAAGGGCCCGGAGTCCCGCCCGCCCCCGGACAGCACGTACATCTTTGCC CTCGTCTCACAGGATGATCTTCGG
83	chr12 グループ 00022	GAGTGGGAGTGAAGGGGTGCATFGGGCACTCAGCGCGGCCCTTGGGAGGACGGGCGGCCCGACCTGCCCTCCTGTGTGGGAAGGCCGTCCAGAAAGCAGGAGC CCCCGGGGAACAACTGGCTGGACGGGGCGGCCCTTCAGTGTCTCTCCCCAGCCTGAGAGTCGCTTCCCACCACCTGGGCACGAACCTGCTCTGGGATCTCCGGCA AGTTCTTGGCCCTCCTGTCTCGGTAAATGCAGATCGTGGCGTCTT
84	CENTG 1	TCTTCTTTCCGCCCTTAGGGGGCACAAAGCGGGCATGTCCAAGCGCCTTAGGAGCCCGTACCGCTGGGGACCTCCCTTCCGCGAACCCCGAGCGGGTAGACCCAG AGCAATCCGAGTGTGAAACAAATGGAGAGGGGGCGGTGTAGCTGGGGTCTCATGCTCTGTTGGGAGAGGAGGTGAGTTGTGTCTTCTTGGAAAGCGGTGGG GGCTGTGCCCTCGTGGGGGTAGAAAGTGTCTCCCGTGGGGCGGGTGCAGATCGGAGAGGTAGTGGGTGCGTCTGTCCAGCGGTCCGCCCGGTGTGGTCTGCC CGGCCCGCTGGGGATGGGGGTGTCTCTCCCGTGGCAACTATACCAAGCAACCGGGGCGTCCGCGCGGCCACGCTAGCGGCGTGTCTCCGGCGCGGGGG CTGGGCGTGGCGGTGATGCTGGGCGTGGTGGCGGCTGGGCGGTGTTGGCGCGCTGCCGCCCTCACCCGGGCAGCGGTGTGGAGAAGGATGTCTGGCGCACAG CTGGCTTCCAGCCTGGCGGGGTAGAACACAGCGCGCTGGCGCCCTGGGGCGTACGGGCGGCCACGCTCCGCGCGCTACTAGAGGGCGGAAACGCCCGCGTGAACCG GCGTCCCGAGGGGCGCCACACCGCGCGCGCCCTCCCCACATGGCCAAAGCTACTTCCGGGTCCCTCTGGGAATTTTCGGGCTTTCCCGCGCCAGGCGTTTTC GAGATGAAGCCTCAAGAGACCCCTTTCTTCCCGCCAGCTACAGTACCCACAGCAGCAGTTCGCTGTATGACGACGTGGCGGAGCTCGGCCGCGCAGGTGGAGTGGG GAGCGCAGCTGTGGGTCTCTACGCTGGTGTTCGAGCGGCCCGGTGTCCGGCATGGGCCAAAGAGCAGGAGAACGGTAGCCACGCTCTGGGCCGTGACGGCGGGCCCA CAGCTGGCGGCCACAGGGCTCTCCGAGGTGCTCAGCGCGGCCAGGAACAGTAGTGTCTGCTACTTGGCGCGAATCCACGACTCGCGCTCTCTCTCCCTGCAAGACC AGGGATCAACGGAAAGGCTCTAGGGACCCCGACAGGACTTCTGCCCCCTACCCACGGGACCGTCTCAGGTTCCGACACCCCTCAGCAACCTTCCCCCGCTCT GTTCCTTACGCTTACCGCGAAGAGTCCCGGAGGGCTTGGCACGGCCCTCGGTGTCTGCTTTCCACACGCGGTTGGCGGTGTCTGTTGCCAATAGCCGTCAACA CCAGGTTAGCTTCCCGTGGCCAGTCGTCCAAGTCCAGCGAGCGAAACGCGGACAGGTGTGTGCCCAGGTTGCGGTGGATGCCAGAACATCTGATGCAGATGAGG GCGCCAGGTTCAAGCTGGCCCCACGTGGGTCTCGGGAAGGAGCGTAGAGTCTGGCTCCACGCGGGCAGCACAGGACACCCCGCATTCACACTACACTCCCTAGC CCCTCCGCTGCCCTCTTGGCAGCTCACTGGGGGCCCGCAGTCCACGCAGATTGAATTCCTCTTGGCGTTTCCGGATCGCGCTGGAT
85	CENTG 1	AGCCAGGTCCAGCCCCCGGCTTGACACCGCGCGGAGCTTCCCGGGGCGCCAGCTGGCGGGGAACACTCTGGGATTCGGAGCCATCTGCTCCACCCCGCTCCG GAGCCAAACCCCGGGGCGGCTCCGCTCCCGACCCCGCTCTCTCTCCGGGAGTGTGAGCCGAACCAAGAGTCTCTCTGCCATATCTCTCCAGTAGGAAAAATAG TAATAATAATAGACACCTTGGCCCCGTAAACAACTACTTCTCCCGTACCCTCCCAAGTCTCCGGGTACGGATTGCTTTTGCAGCAGTTCCGCCCCCACC TGACTACTCCAGGTTACGCCCCGGTGGGTTTCAATGCGGCTCTGGGAGGGGGTGGCAGTGGGGAAAGTAGGCTTCTTATCCGCCCTCTCTACTTCAACA TTTAAATATCTGCACGTTCCAGCCCCCGGACCTCGGTACCGCCCAATCCGCCCTTCACCGACAGAAACATCACTAGCCTGCTCTCAGCCCCAGGGGACGAC TAGTCCCTGGCGAGAAGCTGCTGCAAGGTCACTGTATGCCAAGTCACTGAGGCTGGAAGTGGGCTCTCTGGAGCAATTTCTAGTCACTCTGATCAAG CTAAACAGGCAAGCCCCGTTTCCATGCTCCAGAGTTCACTGAGGCTGGAAGTGGGCTCTCTGGAGCAATTTCTAGTCACTCTGATCAAG GACGTTACTTTCCCCAGAAAGCTCTGAGGCTGAGTCCCTCTTGAAATCAAGTCTTTTCTCTCTGTGCGCACAATGTAGCTACTCGCCCCGCTTCAGGACTCTCTATTCT

【 0 2 9 5 】

配列番号	遺伝子名	配列
		TTGCCCCBAATCCTTGACAGAGGGGTGAGCTTGGTTATCCCGCCACCCACAGAGAAAAGCTTCCCTAGTTTCTCTGGACCTCGCTCCTCCACCCCAAGCTGAGCAT TCCAGGTACCTTCCCTCCCTGTTCTCAAGCCCTGACTCAACTCACTAGGGAAGCGCGGAGCTCGGCGCCACGACGTCCCTGGACCCGCTGCCAGAAGACAG GCTGGGGGTCCGGGAAGGGGCCGGAGCCAGGAGGCCCTCCTGTGCTCTTGGTGAAGATGCCGCTGATAAACTTGACATCTTGCGGTACGAGTGGATGCTC GGCCCCCTCCGGCCCCGTTTCAGCCCCGAGCTCGAGGCTCCAGAGTCAATGGAGTGCAGGCCCGGGGGCTGGCGGAAGCAGCGGTACAGCAGTGGCT GGACTCGGAGTTGGTGGAGGGTTAGCGAGGAGGAGAGACCGGAGCGGTCCGGATGCAAGTCACTGTGTCCAAGTCTTACTCTTGGCTTTCGAGGGGA CAACTTCCCTCGGGCTCCAGCCCCAGCCCCAGCCACAGAGGTGCAAGTGTAGACCCCTCCCCGGCGGCGGCGGTGGCGGCGCAGAGACCGAAG CTCCAGTCCCGGCGCTGCTCTTTGACCCCTTGACCTTGGGCTTGCCCTCGCTTTCGGGCCATGACAGGCGGCTACCCGCGCCCTTGCCCCCGCGGCTTTGGCT CCACTCGTGTGTCACGGTCTTGCAAGGCTTGAGAGCCGCGGAGGAGGCGCACTTGAGCCTCCGGCTGCCGTTGCCAGGGTGCAGAGATGAGCCAGGGAT GCCGCGCCCGCCCGGCTTCGGGCTCCGGCCCGCCAGCTCGGGCTGCTGAGCAGGGGCGCGCGGAGGAGGTGGGGCGCCCCCAGGCTTGGGTCGGGGC TCAGTCCCGGAGAGCGGGGTCCCGAGGAGACGGCCACAGAGGAGAGGCGCGCGGAGCGGAGACTGGCGGGCGCGGACTGGCGGAGCCCGGGAC AGGGTGGGGCTCCGGCCCCCGGTGCCCGCTGCTCGTGTGATCACAGCGCATCTGCCGTTGGAAGAGACTCGTGCCTTCTTGCCCCGCTCCCTC CGCGCTCGGGGCTGCCAGGATCCCCAGTCTCGGAGCCTCTGGCACCGCGCGCGCGCGCGCGAGACGGAAGCGCGCGGCGGAGGACCGGACTCGA GCTTAACAGGTCAGCGAGATGAGGTAGGTGCTTTCGGCGCTGAAGCGCGCCGCGCCCGCTCATGGGCGCGGAGACCCCGAGCTGGGAGGGGAGG GGACTCCCCGGACTGCCCTCAGGGGGCCCGGCCATGGGGCCGCCCTGCTCGTCCCCAGCCCCCGGACCCCGCTGAGCCCCCGGCCCGGCTCCGCTGTCCG CGCGCTCCCGCTCCGCTCGGCTTGGCGCCCCCTCCCATCACATGGGGGCCCCCTCCCCATGCTCCCCGCTCGGCCCCACCTCTTTGAGCCCCCGGACCT TGGTGTGCTCCAGGGAGGGCGCGGACCGTCCACCCCGCTGGTGGGGCGCTGAGATGGTGGGGAGGGCGGGGAGGACAGTAGTGGGGCAAAATGGG GGAGAGAGGAAAAGGGAGACAAAAGGGACCCGAGGCTAGGGAAACGAACCTGTGCGGGGAGGCGAGGGCGGGGAAATTGGGACTCAAGGACAGGGGCC CGCGATCGGTCGGAAGAGGCTAGAGGAGGGTGGGAAGCTAGTGG
86	chr18 ゲループ 00304	AGGAGGCAAGGCTTCGAGGGCATGCTGGGAGAGCGCAGGGAACGCTGGAGAGCGCGGGAATACTGGGATTGGCTCCGAGGGCTGTGAGGAGGGCAAGG GGACATCCGATGAAGGACGGACCGGGGCGAGCCCGGAGCGTCTCTGAGGGCAGCAGGAGGGAGCTGAGGACGCGGGCTCTCAATCGACGCCCCACAG AGACCAAGAGCCCTGGCTTGGGGGCGAGCTGCTTGAAGGAGGCAGACGGAAACGAGGAGACTGCTGGAGCCCTTCGCGCCACCCGCGCTTTCTCTCCCT GAGGAGCGCTGACGCATCTGCAGTGCAGGAGGCGCTGGGCGTTAGAAGTGTGCTTTTCCAGTTTGTAAAGCAATTTCTCTGTTCTCTCCACAGGTTGC GGAGGACAGGTACGGGCCGCGCATGAGGGCAGGATC
87	TSHZ1	TCGACCCGCTACTATTATGAACACAGCACCAGCCCATTGACTTAACCAAGTCCAAGAACAGCCGCTGGTGTCACGCTGGCTGATTTCGGTGGCATCACCTCTG CGGGAGAGCGCACTCATGGACATCTCCGACATGGTGAAAAACCTCACAGGCGGCTGACGCCCAAGTCTCCACGCCCTCCACAGTTTCAGAGAAGTCCGATGC TGATGGCAGCAGCTTTGAGGAGGC
88	CTDP1	TGTGCCGTGCGACACAGACGCCCTCAACGTGCGAGAGCTGTGAGCGGGGCGGTGCTCTTGGGATGGAGCCCCCGGGGAGAGCTGCCCGCCACACCACTCCGAC GTGATCCATGCTGGACATAAAGTGTCTTCCCTCCGCTAGTCACTCGGCCGAGCGGGCCCCCTCGCTCTTCTGGTGTAACTTCTTTCTGTGCGTCTCTCTCCCACT CCGTGCAGTTCAG
89	KCNQ2	CCATGGCGCTGCGCGCGGAGTTCGGGCTGCTTCTCTCGGTGGCCATGGGCTCTTCGGGCCACTGGTGCACCTGGCCGAGCGGAGCTGGGC GCGCGCGGACTTCTCCAGGTCGCCCGCAGCTATTGTTGGGCGGTATCTCCATGAACACCGTGGGTACGGGACATGTTCCCGGACAGCTGCCCGGGCA GGTGTGGGCTCAGCAGCATCTCAGCGGCATCTCTGCTCATGGCTTCCCGTCACTCTCCACACCTTTTCGCGCTCTTACTCCGAGCTCAAGGAGC

【表 4 A－2 4】

配列 番号	遺伝子 名	配列
		AGCAGCAGCGCGGCGCAGCCCCGAGCGGCCCTGCAGGAGGACAGCACAGCCTCGCAGGGCCCCGACAGCGGGGCGCTG GCCGACGACTCCGCGGATGCGCTGTGGTGGGGCAGGGCGGTGACGCCTGCGCGGCCAC

10

20

30

40

表 4 B
【 0 2 9 6 】

【 0 2 9 7 】

配列番号	遺伝子名	配列
90	TFAP2E	GTCTAACATCCAGGTGGCGCGCTGGCTCCCTGGAGGGGGGAGCGCGCGCGGGACTACGTGCACAACCGCGGGACGCGGACTC ACGTGCACAACCGCGGACCCAGCGCCAGCGGACCCAGCGCCAGCGGACCCAGCGCCAGCGGACCCAGCGCCAGCGGACCCAGCGCCAGCGGAC CCAGCGCCAGCGGACCCAGCGCCAGCGGCTCTGTGGCCAGTGGAGCGAGTGGAGCGCTGGCGACCTGAGCGGAGACTGCGCCCTGGACGCCCCAGCCTAG ACGTCAAGTTACAGCCCGCAGCAGCAGCAAGAAAGGGAAAGGGCAGGAGCCGGCAGATTGGATCCGGAGGTCTGTAGCCAGGGGAAAGCGTGGGCGGTTCGAC CCAGGGCAGCTGCGGGCGGAGGCAGGTGGCTCCTTGTCTCCTGGAGCCGCCCTCCCCACACACCTGCCCTCGGCGCCCCCAGCAGTTTTTCACCTTTGGCCCTCC GCGGTCACTGCGGGATTGCGGCTTGC CGCAGCCCCAGTGGGAGTGAATTAGCGCCCTCCTTTCGTCTCGGCCCTTCCGACGGCACGAGGAACCTCCTGTCTCTGC CCCACAGACCTTCGGCCCTCCGCCGAGTGGGTACTTGGAGCCTGCCCGCCAGGGCCCTGGAATCAGAGAAAGTGCCTCTTTGGCCACCTTGAAGCGTTCGGATCCC TACAGTGCCCTCCAGCCTGGCGGGAGCGCGGCTGCGTTCGCTGAAGTTTGGGTCTCTTGGTGCAGAAAGGAGGCAGCTGCAGCCTCAGCCCCACCCCCAGAAAGC GGCCCTTCGCATCGCTGCGGTGGCGCTTCGCGGCTTCGACTTCGCCAGCGCCGCGGGGCAGAGGCACCTGGAGCTCGCAGGGGCCCAGACCTGGGTTCGAAAAGC TTCGCTGACTGCAGGCAAGCGTCCGGGAGGGCGGCCAGGGGAAAGCCCGCGGCTTTACACACACTTCGGGTTCCTAGTTCAGTTCGATCCGCGGTATTGGGC AGGAAATGGCAGGGCTCAGGCCGACCTTAGGAGTATAAGGGAGCCCTCCATTTCCTGCCCACATTTCACCTCCAGTTTTCACACCTATCCACAGACACACAGA AAGCAAGCAGGACTGTGGGGAGACGGAGCTTAACAGGAATATTTCCAGCAGTCA
91	LRR8D	CACCTTCCCCGAGGTAAATATTTTCTGGGGGTAGGGGTGGGGTGGGAGGTGAAGAAAGAAAGGCGCATCACACTGGGCACCCGGCGGAGGAA GCGTGGAGTCCATTGATCTAGGTACTTGTGGGAGGGGAGAACCCGAGCAGCAGTGCAAAACGGAAGGGCTGTGAGCGAGCGGGCGGGGTGGCTGGCAGCG AGGCCACAGCAGGGGGGGCCCGGCCGAGGCCCGCCACCTCGGCACCAACGCGGGCAGCCGTTGCGGCGGGGTGCGCACGGCCAGGGAGCGCTGGGTGCCCA CCATGGCAGTTATGCAAGCGGTGACCCCTGGTCTTGCTTCCCGCCGCTGCACCTCTTCTCCCGCTGCCGACACTTGGATCTCTCTAGCTCTTTCTCTC CCGTGTGTTTTCAAAACAGGAAGTGCACGGTGTCTATAACGTGCTGCCGGGTCTCAGGATGGAGGAGTGAAGTCTCTCTGTCGCCGTTCACAGCCTCCGGAGC TCGCCCCAAGCCCGTCCACAGAGCGGCCCTGAGAGAACAGGGTGGCCGCTTGGTTCAGGTGCGCGGGGTTCGGGTTCAGGGAGCGGGTTCGGGAAGTCT GCGGCACGGAGCACTGCTAGTGTCCGATCTGCATCTCCAGCTCTGTGCTGCAGCTTCACTTGC CGCCCGCCCCACCACTAGCTTCTTCAACCGGGGTCTCTGCCCCAA ACTCTGGCTGCTGCCGCCCTGGGTTTCGGGCCGGCGGAAGGCCCTGGGCTGCGCTGCGGAGCGGCCCTCGAGGACTTCCACTAGGGCGCTTTCCAGGCTGGACTG CCGCGGGCTGCGCTGAGACTGCCAGTGTCTGGGGAGTCTTTCCTGGAGTCCCGAGTGCCTCTTCCACC
92	TBX15	CTCCTTCCCAAGTTACGCCACCGGTTCGAGACGGCAGGAGACCCCGGAGTGCAGAGAAAGCTCAAAACCGGCACGCAAGTTCGGTCTCTAGCCAAAGCTGAAAAACGCT CTCGGATTTCGGGCACACGGCCCTAGACACAGCCCCGATCTTCCAGTCTCTAGTGCCTGGTCGAGACGGTTCTATCTCTTTTGCAAAGAAGCCGGAAA

40

【表 4 B - 0 2】

配列番号	遺伝子名	配列
93	C1orf51	TCTCGGTTGCAATCCCAACCCCTCTCTACCCAGCAGGCGAGGACACCCAACTTGGAGGAGAAAGGGTGGGGAGGTGAACACAGAGACCGGAGAGTACAGAGG GCTGGGCGCGGAGAGCAGGAGAAATATACCGTGTACACACACCTCCATTTCTCTACACACACGTTGCAGACACAAAATCACTGACGGTTTCCACGCTGCGCTCGTG AGCGGAGGTGTTCAAAGAGGGGAGAGTAGTTACTTCCGAGACGGAACCGGGGGTCCACAGTCCCGCGCTTCAGTAGACACAACCAATCTCTGAACACTCAA ACCGCGCATCTCTGGCGCATCACCATCTCTATTAAAGGCACAGGGCTCCGCGCTTTCTCCCTCCCTCTCTTTCCACTCTTTTCCCA
94	chr1:17 955390 0- 179554 600	CTGCCAGAGATGTCTGTCTTGGCGCCCGCATGCATGCGCTGCGGGCTGGCTGCACCTCCCGGGCGGCGCCACGGGTTGGCCCCCGCGCTTCTACGTGTTG GGGGATGCATGACCTTGGAGATCCGTAGTTGGCCCTTAACCTTCTCGGAATCTCTCTGCACGCGTGCCTGTCTCTCTCTGCACGCTCTGTCTGCTGCTCTCTT GCAACTTCTGTGGAAATGTCTCTGGGTGGGAAACGCGCGCGCTCTTTGGGACTTAGGTGTGAGTGTGCGCCCTTGCAGCGCTCAGGCGCAGCATCC CGCTCGAGGATGCAGGGTTCTCACCAAGCAGTGAAGGGGACTCACGCGCGCGGGAGCGGAGCCAGGCTCCGAGAAGGAGCAGGCTCGAGCGCTGGGTTT TCGCAAGCCTTGGGGCTCTGGCGCGCTTCCATGCGCTCCGGCGCGGGCGGCTCAGCAGGTCCCGGCTTCGGGAAGTTTGTGCGGGATCGCTGGTGGGA GGCGCGCGGCGAGTGGCTGAGCTTGCAGCGAAAGTTTCCGTGAAGGAAACTGCAATGTGCTTTGGAGGCGACTCGGGACTGCTGTAGGGTGGACTGGGTGTCT ATGGAGTTGCGGGTCAAGCGAGTAGGTGGGTCTCTTCTGGGACAGGACTGGGAATTTGGGCTCGAAGTAGGG
95	ZFP36L2	AGGGGTGTCTCCAAACATCTCTGAACCGCTTCCCTTCTCTCACTGGCGCGCTTTCCTCACTGCTCGGAGATGGAGGCGGCTGAAGATTGGCAGGCGG CGGCCAGGCTCGAGGCTGGGAGACTCAGAGCGCGTGAAGCTGCGGAGCTCAGGAGCGGCTTAGGTAGCTGTGCGGTCGACAGCGAGTCCGGG TCTGACTCTCGGGCTGGAGCAGCGGAGACAGCGCTCCCGAGCGGACTACAGAATCCCGGTGTGCGGCTGGGGCCCTGGATTGGCAGTGGTGGAGTCTTCTG AGCCTAACAGCTACTAGGAATGACAGAGTTGCAGATGGCTTGTGCGCGCGGCGGCTCAAGCGTCTGGTCCAGGCTCTGTCTCTACGGCAGGCGCGC GGCTCAACGGGCGAAGGAAATCGGGCTGACAGTCCATAGGTCCACGCTCCCTGACCTCAGGGCCAGAGCTCGCATTCGCCAGAGTAGGCGGTGGTTA CTCTCCCTGGAAGCGCGCGGCAAGTGGAGTGTGCTGCACTGCGGCTTTGGAGGCTTAGGTGCGCCAGAGTAGGCGGAGCCCTGTATCCCTCCTG GAGCGGCTTGGGTGAGGTCCAGTACTTAGGGAGGAGGACGCGCTGGTGTCTCAGGTAAGCTGGGCGCTGTAGTCTTGTATTTAGTCTCATGT CCGCTTTGTGCGGCTCTCCGATTTGTGGTCTCTCCAAAGAAAGTCTCTAGGGCAGCTAGGTGCTCTTTGGGTGTCGCGAGGCGGCGCTTCTC GGACCTATCCCCAGAGGTGTAACGGAGACTTTCTCCACTGACGGCGGCTGCGGCGGCTGCGGAGGAGGAGTCCCTGCGGCTGCGGAGTGTGGGA AACGGGTGGAAGACACCCCATCGGAGGACCCCATCTGCTCTGCACTCGATTCATCTGCAACCCAGGAGAAACCATTTCCAGTTCCAGCCGAGAGG ACCGCGGAGTTGCCAAAGAGACTCCCGGAGGTGCTCGGTAACCTTGACCTGACACCTGGACGCGAGGCTTTTCAGGACAGTCTCGGCTCGGTAGCCTGG TCCCGACCAACCGGACAGGAGTTCTTCTCTCTCCCTGCTCACCAGCGCGCGGCTCCAGGAGGAGACCAACCGCGCTGGGGCGGAGG TTTACGGCGGAGGAGGCTGATCTCTCTAGCCCGGCGCATTCATAGGTGCGGAGGCTGAGGTTCAGCTTCCGCTGACTTTCCCGACTCCCGCGGCG GCTTGGTGGCTCTCGGCTCACCTTACACCTGTGTACTAAAGGCTGCTACCTCCCGAGGTGTACGTCCGCGGCTCGGCGCTCATCGGGGTG TTTTTTCACCTCTCGGCTGCACTTTCTCTCAGCTCAGCTCACATCTTTCAGTACACAGCCACTGGGTCTCCCTGCCCTCCAGCTTTCTTAGGCAGC TTTGAGGGCCAGACGACTGAAGTCTTACTGTAGGATGGAAACAGATGAAAAGGAAGGGCCAGTCAAAAGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCACTG TCCTTCACAAAACATTTATTTCTGTCAGCGCTTTCGGCAGATGGGCTTAGGGGTGTGGAGGCGGCTTCCAGGATGCTGGTCTGCTGCT TTTTTCAATGGCCAAAACGTATTTCTTACACGACTAAAGATAACCAAGACTAGTACACCTGTCTCTCACCAGATCTCCCTGGCTCTGTGTAACTTTCC TGGTGCAATGCGATGGCACCCAGCTCCCGAGGAGGACCTCCCTCAGATACCATTTGGGGTAGGATTTGAGTCTCGAGAGGTCAGCGGGCGCGG GGGTGGGGTGGGAAGGAGACTGACAGGACACACCGGAGCTCCGCTCTCTCTGCGGCTTAGCCCGGCTTAAATGACCCCAAGCAGATTTCCTG TCTCTGGTCTAGCCAGCTGCCCTAGGCTGATTTTATTTCTTCTATGGGTTTCAACCTTAAAGGCGGCTGGTTCATGGGACCAATGAAG ATGCTTTGTAGCAAAATGCTTTTCAGGGGAGCAGAAAGAAAGATTTGGGCACTTCCAGTCACTTGGTGGCTGGAAACAACACTGGTGACTTTCACGAC
96	SIX2	...

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

[illegible]

40

【 0 3 0 0 】

[illegible]

40

【 0 3 0 1 】

配列番号	遺伝子名	配列
103	chr3:13897160-138972200	GGTGGAGGAGGGCGTTCCCGCGTCCTCCTTTCAATCCAGAGCAGCTCAACGACGTGGCTCCCTTTCTATGTATCCCTCAAAGCCTTCGCGGTAGGCTCTAGTGGACCTAGCAGTGGGAGAGCTACTTGGGCTGGTTTCTTTCTGTAGCTGCAGGGATGGGCATCGGCCTGGAAACCAGAAAGCAGGAGCTGGGCACAGCAGAGATAATTAAAGAAAAATAATGAATAATTGATGGCGGATGGGGCGCTAGAAATCCCTGGGGCTCTACTTTAAACACAGAGATTCCGGTCTGTTGTGGCGCCACAGTTCCGGGGCTTGGCGGTTCCCGGTCTCTACACTAGGAAGAGCTGAAGTCAGAAAAAGATGGGGCTTCGTTACTCACTTTCTAGCCAGCCCCCTGGCTTGGTCCCGCAGAGCCGTCATCGCAGGCTCTCTGCCAGCCTCTGGGTCGGGTGAGCAAGTGTCTCTTCGGAAGCGGAAGGGCTGCGGGTTCGGGACGTCCTTGGCTGCCACCCCTGATTCTGCACTCTTTTCGTCGAATCCCTCGGTAGGCATCCTCCCGCATCCCCCAAAAAAGCCCCAAGCACCTGGTCTGGGTTGAGGAAGGAACGGGTGCCAGCCCGACAGAGGCTGAAAGGAGGCCCTCAAGGTTCTCTTTGCTACA
		GAGGTTGCTGACTCAGGAGCCAGGAGCTGAGAAAACCTCTAGGCTAGCAGCCGTTGAGCCCTAAATTTATTTTCTGGCTTTCTCCGAAATGCTCGTTTCCCTCATCTTTCTGGTCTCTTTCTGGTCTCTTTATTTTCCCAAAACGCTACCTCACTTCGTCCTCTTTCTCCCTCCCTCCCTCTCTTTCTCTATFACTCTCTTCCCACTTTAGCCTTGCAGGCCCTCTCCCGGTTGTGAGAGCTCAAGAGACGCGGAAACTCAAGGATCTGSCCTGACCAGGACGGGATTAGCGGGGAAGTGGTGA
104	ZIC4	CGGCCTGAAAAGGCTGGCTCGAAACCCGTCCTCTGAAAGSACTCTCCCGGCACAAAGTCACACCCCGCAGGCCCTGCTGGCCAAAGAAACAAGAGGATCGGGCTGGATCCAGGAGAAACAGGTTTTCGCTCTCGGATCTCCCTGGGCAATCAGGGATCCTGAGCGCTATACCCCGCAGTCGTACGGAGCCTCTGGGAAAGGGATTAAGGGTGACTTCCACTTTCAGCTTCGGCTACTTGTTCCTCGGTCCAGCCTTCTCTGCTCTCTTACCTCGTCTTAGGCCCTCTGTAGAAAGTGCA
		CGCCGCGTTTCCCTTCCAGGCTCTGAGAGGGCCTGCAGGCCGCTGGCCGCTCCGACAAGATGCCCTCCAGTGCTAGGGGGGCCACTTTGGCGGGATGGGGGTCCGTTGGTTAAAAAAACTTAAGTTCTGGCTCAGTCGAGTGGCAAAAGCCGAGGGTTCGGGGTTGGSGGG
105	FGF12	TACTGACCTGGTCTCCGCTCACCCGGCTCTTCGGCGCGTCGAGAAGCGCACTTTGCTGAACACCCGAGGACGTGCCCTCTCGCACAGGGAGCGCCCCGTCTTTGCTGGGCTGGAGCGGCGCTTGGAGCGCCACACTCGTTCGCTGTTGGACTCCCTCGCTTCGCGTTCTGCGGATCAAGAGAGCTGGCTATCGCCCGCAGCCATAGCTGCTCAGCAGGGCTCAGGCCCCAGCCTCTACTGCGCCCTCCGGCTTGGCTCCCGGGCGAGGACGACCTGGCGGCCAGGAAAGGGCAGTCGCGGGGAGGCAGTGTAAAATTGAGGAGGCTCGAGTATCGAAACCCCGGCTCACAAAGTTAGTCAAAAGTCTGGGCAGTGGGCACAAAATGTGTGAAAATCCAGATGTAAACTTCCCCAACCTCTGGCGCGCGGGGGCGGGCGGGTCCAGGCCCTCTTGGCAAGTACAGCTTGCACCCCAAACTTGCACCCCAAGCGCATCGGTCCAAAGGGCAGTGGGAGTTTAGTCACACTGCGTTTCGGGTACCAAGTGAAGGGAAGAACGATGCCCAAAATAACAAGACGTGCCCTCTGTGTGAGAGGCGCAAGCGTTGTAAGGTCTCCAAAGTATACATACATATAGAAAACCGCTTTACAAAGCAGAGTCTGGACCCAGCGGGTAGCGCGCCCCCGGTAGA
		AAATACTAAAAGTGAATAAACGTTCTTTTAGAAAACAAGCCACCAACGACAGAGAAGGAGGAAGCAATTAACCTCCCTGGCGCCCGCGGTTCTGAAGATTAGGAGTCCGTCACAGCGGTGAGGTCTACAGAAATGCATCGCGCGGCTGCGGCTTTCAGAGGGCCCGCCACCCGAGTTCTTGGAAATTCGAGAGGCGCAAGTGGAGTACCCGGAGTCTGGGTAGGGCGCGGGGCGAGGTGTTTCCAGCTGCGGTGAGAGCAACTCCCGGCCAGCAGCACTGCAAAAGAGAGCGGAGGCGAGGGGGAGGGCGCAGGAGGAGGAGATCTCTCGAGGGCCAAAGCACCCCTCGGGGAGAAACACAGCAGAGAGCGAATCTGCGGGTCCC

40

【 0 3 0 2 】

配列番号	遺伝子名	配列
106	GP5	TTGGGGGGCCCCCGCGCGCGCTCCCCAGGCCCGGAGGGGGCGCTCAGGGTGGAGTCCCATTCATGGGCTGAGGCTCTGGGGCGCGCGGAGCC GCGCGCGCGCTCCGGCTGGCTCA GGGGACACAGAGAGGGGGTTCGGGGCCCTGTGAGAAATGAAGAGCACAGAGCGGAGAGGGGAGGAGAGGGGAAAAGGAAGCGTGGCAGTGAGAGAGAAAGG AAGAAGAGAGGAGGAGTGGGAGGGGAGGAGAGCAAGACAGACGCGGTCTGGATTCCCTCCGAGCCACATCTGGTCAGGTTCTAAGTAATTAGAAAGATTTT CCCATTTGGTTTACCCAAAGGCTCTCTCTGTGATTAAATTTTCGAAAGAGTTGGCCAAATTTAATCATAGCAAAACAGATGATCAGGCTGATCATGGCTGAACAG CTAAAGCAGAAAAATAAAACCCCAAGAACGGACTATGATCTTTGACCTTTGCCCGTGTACCGGTGGGCCACACCCAGGGTCTTGAGCTGTTGGGAGCCAAAG GCTGGTGGACAGGGGCTTCAGGAGGAGTGTCCGACGCGGGGGGGAGGCGGGCCCGGGGCTCCGGTACCCCTCCGCGCAGGGCCCAAGAGCGG CAGCGCGCGGTGCGCCCAAGGCGCTGCGACACCGTGGGGCTCTTCCCCCGCCACGAGGCTAGGTGCTGCGCGACGCCACCCAGGAAGGGCCCCAGGCCACAGT CGCAGCGCCAGGAGTTGTGCCCCAACAGGACCTCCGTACGCGGGGCAGAGCCCCAAACACGTCGCCAGCAGGCTCTCCAGCTGGTGTGTGGTTCGAGCTGGACG CTCTCCAGGCTGCTGAGATTGCGGAAGAGGGCACGGGCAGGGCGCGCAGCCTGTTGGCGCGCAGGGACACC
107	MSX1	GCCCCGTGCACCGGGTCCAGCCGCCCAACTCGAGCTAGAGCCCCAACCACTGCCCCAGTGCCTGAGTTGCAGTCTTTGGGTCTCTTTAGAAAACCTGGAGATG TGCGTAAAAATTCAGATGCCGGTATTCCCCGAATTTCCCCAGGCTTCAGCATATCTCGGGCGCCTGTGGACAGATGGAGGCTACCAATCGCTCCGGCGTCCGCGAG CCGACCCCTGCCCGCAGACCCCGGACGCTTTCGGGATAATAAAGTTCCCGCTCTAATTCATTTTCCCTTAATCTGGACGCCCTTAATCTACAGCTTTTATTGGC CCAGTTAAAAAGTCAGGGAATTTCGTGTCCCTCCGCGCTCGGATAAATTACCCCTAAATGGCCACGGCAGCCCCCTTGTGTTTCTTGGAGATTAGAACCCTCCGCGAG TCATCAATGGCAGGGCGAGTGAGCCGCCAATCACCTCCGCTACCTCCCTGAGAGCCGTGGCTGGCGCGCAGGAGGAGGCGCATAAAGCGACAGGCGCGCAGA AAATGGCAAGCCCCGACCCGCTTCAGGC
108	NKX3-2	AGGGTGCTCTGTTTCAATTAGAAAAAGGGCGCCCCCTCAGGGCAGACTCAGCCCCAGTGCCAGGGGACAAGTCTTGGCTAACGGGAGCTGGAGCTGGGTTTCAC CTCCAGGTGCTCTCTTGGGGGGCGCCCCGTGCAGGCTACAGGCTACAGCTGTACGGCCGGTCCGGAGCGCGGGAATCACCTCGTGCCTCAGCCCCAA GCGGGTTCAC TGGGTGCCTGCGGCAGCTGCGCAGGTGGAGAGCGCCAGCCTGGGAGCAGTAGTACGGGTAATAGTAGGAGGCTGCAGTGGCAGAAAGCGGAGG GTGGCCGACAGCACTTCGCCCGGCAGGTATTGTCCTGTGTCGCGCACCAAGCACTTTACGGCCACTTTTGGCGGGCGCGCGAGGCCAGCAGGTCGGCT GCCATCTCCGGCGCTTTGCTTGTAGCGACGGTCTTGAAACCAAGATTTTCACCTGGTCTCGGTGAGCTTCAGCGACGCGGCCAGGTCTCGCGCTCGGGCCC GGACAGGTAGCGCTGGTGGTTAAAGGGCGCTCCAGCTCGAAGACCTGCGCGTGGGAGAAAGCGGCCCGGAGCGCTCTTTGGGTGGCTTGGGCGCGCGCGCT CCTCCTCTCTCTCCGCGACGCTTCGCCGCCCGCTGCCGCCCGCGCGCGCTGCACAGCGGCACACGTGTGACCTCTGGGGCCAAACACCGTCTGTC TCGGTCTTTGGGTGCGGTGCGCTGCGGACCCCGGTGGGAACAGAAACAAGAGACTGCAGGCCACAGACGAGGTGAGGCCGGGCTCAACTGCAGGGGTAC GGGAGTGGGCGGAAATACACTTTGATCCCACTCAAGCGGAGCGGAGGTCTGGGAGGCCCTGGGCCCGGAGACCAGTCTTACACTCTTGGCCCCACTGGGTATC CCATAGGCCCTCTTCTGGGAGGGCGGACAGCTCAGCCGTGTGTCAACGCTGTGTGTCAGACCACTCCCCACCTCTCTGGGCCCGCAGGCTCCCTCAG TAACITGGGGCACTCGACCCGAGCATCCCGGAAAGCCCTCCCGGCTCTCAGCGTTGAGCATTTGGATTCTAGACTGCATTTCCGTCTCTCTGCTTGGGTTTCAAG CGCCTCTCCACACTTAGITTCACGACACACCGCGCGGTCTCTCGAGCACACACTTGTCTGGTGCAGGTAAGGAAGGTGGAGGGCGGATCCTGGGGCCAAAGG TATTTAGAAATCTTTACCCCTCAGCCGCTGGGATTGCTGTGAGAGACATGGAAACAGGCTGAGCCGAGGCTTAGATGAGAGATGGACTGGAGATAAAGAGG GAGGTTGCCCTGCATCGAGTTTGGACCCCTGATCCACACAGCTTCTCGGTCTGTACCCGCCCTCCGAGAACTCCAGCAGAAAGGTCACAGGTCAGCGGTCCC CTGTGTTGAGGCTACAGAAGCTTGTAACCACTAGGGCAGGACCCGGGTCTTCCAGACCAAGGACAGGACAGGCCACGGCTGAGGAGGCCCTCTCTCTCTG CTCCAGGATGAACATAAGACCCCAATCCGGGATCTTCGGGCTAGGGCTGCTCTCCAGACCTTGGGTCTGAGAAAGCCAAACAGCCCTTTCCCAAGCTCTAG TTCTGAGATTTCTCAGCTCTGGCCCACTCGGAGGTGTTCTTCTACCACTTATCTTGGGGCGCGCCCTGGGACCTTGAACCTGGCAGGCTCTCTGGTTC

40

【表 4 B - 0 7】

配列 番号	遺伝子 名	配列
109	chr4:11 175200 0- 111753 000	AGAGCTAGGTCACTGGCTACCTGAGGTCTCTGAACCCCTCACTTTTCCGCTTCCCTGATTTTGGGATTTTGGGACACAGACACGGCAGAAAAGCACTGGCGACGAA CTCAAAAACCTCCCGAAGCGAAGGGGACAGCGGTCTCTCCCAACCCAGTAAATGCATTTGGCCCAAGATGTCTCAGGCCTCACCCACGACGTAGGGCTCTGAGG AGCTACTCCGGTCTCTCGGGGGCT
		GAGAAAGGATGTGGCGGGGGCTCTCCGGCCCTGGACTCCCTGGTGGACTAGAAAAGGCAAAAGAAAGTGGTGCACATCTGTGGGCCAGACTGGTGGCGGATCT TTGGAGCGCAGCAGCAAGGCGCGCCAGGGCTGAGCCACAGACCGCCACAGAGAGGCCCGCCAGGCCCGGAGAGCGCGCTGCGGGGGCGTGCAGCGCA GGCTTAGGGCCCCCTGCTTCGCCCCAGCTGGACCCCGGGGGTCCGTGCAGCTCGAGCGTGTGGGTGCGATGCCCTGCCCTGAGACTTCGGGCTAGGGATGC GGCGGGAAGTGGGGTGGCGGCGAGCTGCAGATTAGATTCTTTTGGCCGAGGGACGTGCAAACTTAGTCCCGGGCCAAAGAGGGCGACCCCG GAGTGGCTAGGTGGCCCTCCGGGTTCCCGCTTCTCCTAGTGCCTCTGAAAATACCGTCAAGGTAAAGGAGACAGGCAGTAAGTCTTACCACCAACCCGCTTT CCCCATGTCTATTGGCCAAABAACCTGAACATTAAAGATAAGCAGCTGTTCAGTCAATGGAAAGCGGTAGGGCGAGGTGTACCCAAACCCCGTTTAGACGGCCA ATGAAGTCTTAGGAAAAGCGCCCGGGGCGAGCTCAGGTGGAGCGGCTGCACCTCGGTCTGTCTAAGGGATGGGTGCGTGGTACCCACGGAATTTCATGGG TCCAAAAGGTCTCTGGTCACTGTCCAAACATCCATCCCTGGCGCATGGCGGTTGACAAAGATGGCCCGCCACAGAGGAAGGAGGATCCGGGACGGGGAAC TCGCGCCGGGAAGCTGTAGCCCCAGAGCTGCAGCTCAGCATTCGCAAGAGATTCACTTTTCTCTCGTGTCTCGAGAAACAGATAAACAAGACACCCGCTC ATCAGATAAGAACGCTCTCTCTCGATGTACCGGATTCAAGAGGTAGTGGAGAAACTGACGTCA
		CAGGTACGGCAGAACTTCTGGCCCTTCCCGCTACTGGCACCCCAAGCAGGATGCACCTGGATGCGTGGCAGGGCGGGATCTCTGGGAGCGTCTCAGCCACG AGGAGTGGGGAAGCAAGAGGGAAGGCTTACCTTCTCGTGGTGGCAGAGGTGGTGGCTAGCAGAGGGGATGCAAGGTGTTGTCTCTGGGGGAACG GTCCGACTCAAGCATGTCCGGCCAGGGGAAGCCGAAGCGGACATGACCGGGCGCAGCGGTCTCTCACTGGACGACAGAGATGGCATGGTGGATGGTCT CGTCTAGGTCACTCAGGACAGCGGGGGGGAAGACGAGCAGCAGGAATCTCTTGGTGTCCGGTGGCAGTGTCTATGACCAAGCGGGATCCAAAGCCCGGCTGC TCCAGCACTCTCTCATGTGCTCGTGGCCAGCAGGTTGGGACCGCGATGTTCTGGTATTCGATGCCGTGGCACAGCTGCAGTTGGCAGGATGGGCTTGCA ATTGTGGCGCTTGTAGGAAGTCTGGGTGGCCAAAGAGGAAGAGCCCGCGCCAGCCAGGACAGCAGTGGAGGCGAGGAAGAGCAGCAGCAGCAGCAG GGCCCTGCAGCATCGTGGGCGCGCACCCCGAGGGGCGCAGAGGAGCGGAGCCGGGGAAGGGCGAGCGCGGAGTTCGAGCTTGTCCCGGCGCGCTCTCTT CGCTGGGTGCGACTCGGGGCCCCGAAAAGCTGGCAGCCCGCGGCTGGGGCGCGGAGAACCGGGAGCACAGCGCGGCGAGGCGCTGCAAGCCCGCG CGCAGTCCGGGGGCTCCGACCCGGGGAGCAATAGCCGTTGCTGGGGCACAGCCAGAGTTTCTTGGCTTTTATGCAAACTTGGAGGTGGGGGA GCAAGGAGGAGCCAAATGAAGGTAAATCCGAGGAGGGCTGGTCACTACTTCTGGGTCTGGTTTTCGTTTGAATGCCCTCACGCGCTTGTGGAAGGGAAT TCTGGGTGCCCGCCCTCCCTTAGATGCCCGCGCTGCCCGCTTAGATTTCTTTAAACAACAACAGAGAGCTGGCCGCTGCGCCCGCCACAGTGAAGGAGC AGGGCGCGGCTGCGGGAGTGGGGGCGACGCAAGGCAACCCCGAGCGGCTCGCGACCAAGTACTGGCGGGAACGCGCTAGCCCGCGCTGCCCGGGGCCCC GGGCTTGTTTTGGCCCCAGTCCGAAGTTTCTGTGGGTTGCCAGGCATGAGTG
111	chr4:17 466430 0- 174664 800	TGCGATCATTAATAATCAGTTCTCCCTCCCTGCTGAGGTAGGGCGGGGAGATTATTAATTAATCTCTCTTTTCTGATAGCAGAACTAGGCGGGGTGTGGGA GGAGCGAGGAGGAGCAACCTTAACCTTCCCTTCACTTCTCTGATTTGAAGCCTCAGGGCCACCGGCTCAGTCTCTGTATACGTTGGCGGACTCGCGAGGTTTCC AGCAGCTCATTCGGGACGCGGTGTCTAGTCCAGTCCAGGTAACCTGGGCTCTCTGAGAGTCCGACCTCCATCGGTCTGGGAGCGACTGGTTCGAGTTGAGAT GCTGGGAACCGTCTGCTTCTCCCGCGCGGGTCTGCTGTTTCTCTCCCTCGCGTCAACAAGCCCGGCTATGAGCAGGGCTTTAATCCTTCCCTTCCCTCACC CGCAGGTTTACCGAGCAGCCCGGAGCTCTCAGACATGCTGCGCTGGCGGGCCAGAGGAGGGGTGGGGGCAATGCCCTCTGCA
		GGGCTTGGGCGCGAGGCTTCCCTGGACTTCGCGAGTCCCGCTTCTCCCGATTCAGAACTGCCAGACCTGCCGAGCCCGCTTCAACCGGTTTCCC AATCCAGCGGTTAGCCCCCTGGCCCCCTTTTGGTCTCCACTTTTGGCTAGGTTGGTGAATCGACCCCTCCGCGGAGCAAGACGGATGGCT
112	chr4:17 467630	

10

20

30

40

【表 4 B - 0 8】

配列番号	遺伝子名	配列
113	SORBS2	GGCAGGAGCAGGTTTCAGGAGCTGGGCCAAGGTATTCTCTGCTTCCGCTTTTGTGTCGCCCCCCCCCGCCCTGCTCCCGCTTCCCGCCAGCATCTCTCCCTTTTCTGCTCAGGAGTGTTCGCCCCGGGGTCCACCCCGGCTTCCAGAGATACGCTAGAGTTGCCCTCCACGTCCTGTCGCGCGGCCCTACCCACCGGGTTGCCTTCGGGCCCTTCGGTCTGTAGTCGGCTGTGAGCTAGCGAACAGGAACCCCGAGGCCGCCAGCTCTACGCTATTA
		TTCCTGGGGCTTGGATGGGTGCGAGCGGGACCCGGGGAGTGGGAGTGCAGGCTCTGAGCAAGCAAGGGTGCACCTTGCACCTCTGCCGGGCATGAAGAAAGTAAGGAAGGAAGAGCTACCCGGGTGGAGACAGACCGGGGGCGCGAGCTTGGTGTGGGGGGCCACTCCGGGGGAGGGAGGGCTACCAAGTACTTCCTCGAGTCCGGAGCTAGAAAGAGGCTTCGGGCCAGGTTCCCTTGGAACAGGTGTCGAGTTGTTGGGAGAGGGGCTGCAAGAAAGAGGGGTGCAGAAACTGGTTTCATTAGATGGAGCTTCGGCGGAACCGCGAGGACACCTTGGCAGCGGCTGTGCTTGGCTAGGCCGGGAGGGAGAGGCTCCGGACGGGAGAGTGTCCCTAGGACCCAGACGCTCCGGAGCGATCCGGGCCGCTGGGAAGCCCTGCCACACAGAGTGGATCCCCAGATTCACTCCCGGCTGCCCTGCTCTGAGCTGAGAAAGGGATCTGGTTCTTCACAATACCGTGGATGGCGGGGAAGGGAGGGAGCCTGGGGTAAATCCCATCTTGGTTTCCTCG
114	chr5:42986900-42988200	TGTCACAGAAACCCAGCAGCGACCCAGACTGGGTTCCTGAGGCCGAGCCGAGTCCGTGCGGGGGCTGGGAAGAGAGGCCCGCCGGAGCTCCCTTGTGACAGAACTCCACAGAAACCCAGCAGCGACCCGAGTGGCTTCCCCAGCCCCAGCGCCCGCCGGTAACCTCAGGCGCACTGGGCGCAACTGGGGCAGCTGGCGACACCGCAATCTGCAACTGGGTGCTGGGCCACTGAGAAATGAGAGCGCAGACCAACGAGCGGTGCCGCGCCGAGAGACCTCGGCTGGCGAAATGGGTGCCGAGTGCAGTGCACCGCCAGCCGGGGGTGTCAAGGACAACATTCGTTTGTACGACGCCAATGGGCCGTCAACAGAAACCATCGACTCTGAGAAAAAGAGAGGTTTCGGCCACCGAGAAACTCCGTACGACAAGTGTGTGGCAGAAAAACCGCTACTCCGCGCCACAGGCAAAACAGCAATGGAAACCCAGGTGCTGCAGCGTGACACCGGACTAGAGGTCTCGGATGGAGAAAGCGCGCAGCGACGAGACCAAGAACTA TGTGTAGCACAACTAGTAGAAAAACCGTCTGTGTCGGCCATC GCGGAGAAAGCGCGGATCAGAAACAAGCGACTTCGATGCAGGGAACCGCGCAGCCACTGGAAGAAAGTACCCACGTGGCTGCCAGGAAACACTGCAGT TTTGACGGCAGCTGTGGGGATGCCACAGAGAAACATGCACGTGCCACTGAAGTACATCCAGCTCCGCGAGTAGTGTTCATATGATCAAGAAACCGCCAGTTGG GCTCTGCTAGAAACTTTTAGTCTCTCCCTTAAACGGCTATCTCACCACAACAGACAATGCCCTTACCCAGCACCTAGCGGTGCTGAGACCCGCTGGGCCAGCAC AGAGCGCAGAGCAGTACGGGTACGGAGAAACGCCGGACTCAGTGAACACAGCCTTGCTCCAGCGGATTCCCGGCTTCCGCGGACGCCACAGGCAGAGTGCCTG CCGGGAACCTCTGGTCCCTAAACCGATTAGATTGTGGGAGTGGGGGGGACACTCACAAGTTGTGTGAAGGGAACCAAGCGGCAATGGGACCCCGCGAGCACT TGCCCGCAGCAAAATGCCTGCTGTGCAAAAAAACAACATTTTGGCGCAAGAAATGTTGGGCCAGAGAGCATCCGCTGTGCTGACAAAAGGAGTAGCAATGG CAATGAGAAACCGCGCGCCACCGCGCGCGGCTCAGCCCTATGAT
		CAAAACGCTGAGAGACAAAAAGACACCAACCCACAGGACTGGGTCTCTGCCAGCTCTTCACTCCGCTGACCTGACCTTCCACGCCCTTAGTCTCGAGCGGAC TTGACCTGTGGGGAGTACCGAACCGTCCCATGAGGCCCTTCAAGCGGCCAGGTGGCTCCGCCACTCTCTCCACCCCACTCTCCACCCCGCCAGCCCATC GGTCCATCTTCGATCTGCAAAACACGCGGGTTCAGGACGCACTCGGTCCAGGCTTGTGACCACTCTTTCTCTGTACTTTGGGAGCCAGGCCACCGCTCAG GATCACAGTGAAGAGAAAAAGACACAAACCGCAGGACAGGGCGGCTGGGGAAGGAACTGCTAGGACCGCTCATTTGTACAGCTGGCGTGTCCACCGGATCGC AGGACCGGTCGAGGCTTGTCTCTCTGCGACCCGAATACTCTCTGCGCTCTCGACCTCTCTCGGACTCAGGGCTCCGGCTCCCGGCTCATCACGGGAGACCAA TTGGTTTACAAATAGTATGATAAACCTGGACCGACCTTGGGGCTGTGTAAAAGTCTACTGACAGATGTAATGGAGGTTGTAGCAGTCAACAAGCCCTGTCTG GACCGTAGCATTAGTTCAGAGACTATTTCTGTGTGCGACCCAAAATTACTGCGCGTGTAAACCAATTTCCCGGACGGAAGATAAACAGAGATTCTTTTGAAG CGCGAGATGAAACAGATGGGTATCGCAAAACAGTTCCCCAAAATACACAGACTCTCTGGGCCAATTACAGTGGTTAGCTCTGAATGGCAGAGGAATAAGTTT TCTTTGCTGCTAAATGTCACAAAAGTCACTAAAGCACAGAGAGGCCCTCTGTTTGTGCAAACTTGTCTAAATTAATCTGCGCTGGGCCACTTGCAGAAA GCAGAACCACTCCCGCCCCACCTCGCCCTCCAGCCCGCGGGTTACGGCGTTTGTGAAAGACAGAACCTTTGGGCTAGGGACCCCGGCACTGGTGTCTCGAAG TCCGAATCCCGCGCGCGAGAAACACGACACAGAGAAAGAAATCCACGGCGGCTCTCTCTCCAGCGCCAGGCCGGTGTAGGAGGGCGCTGGGGCTCGGGCTGCCACC

【 0 3 0 5 】

配列番号	遺伝子名	配列
116	chr5:72767550-72767800	CCTACCCGACATTGGGAAGCAGCCCTTGGCTTCCGCTCCCGCGGCGCTCAGCCTCCGGTCCCGCCCGAGGTTGCGGTTCCTCTCCCGCATGCCCGTCTCGGGCCC
		CACGGAGCAAGAGATAGACGATGACGAGGCGGGCCCATCCATCCGGGCGGACGAGGTACGGCCCGCCACAGGCAAAAATTGCGCAAGCCCGGCGCAGGGA
		TTTTCGGGGCGCTGGGTCCAGGTGCGCGGCCGAAATCCTCAGGGAATACTCCGAGGGCCACACGGTCTAGGCCACAGGGCTGCTGGGCCCGGGCCTGGCTCA
		GAGCGCATTCGGSCGGGAGCGCGACGCGCACCCGGGCTCTCTCCGAGCCGAGGCAGGCACTGAGTCTCGGGCCACGCCAGGTGCCCTCCCGGCTGGTGCG
117	NR2F1	AGACCCCGGCTGCTGGAGGCTGGGACAGGCGAGGCTGAACCCACGCACTGAATCTCGAAGCAGGAGGCTCGGAGGTCAATCGGCCACAGTCCG
		CTGAACATGTCCTGCTCGTGCCAGGGCGGGGACAGGAGAAGACAGGGCGGACAGCCCACTGCAGAACTGCGGTGCGAAGGTCCGGGTC
		ACCGCGTCCCGGACCCGGAAGCCGCTGGCGGGGCGCGGGAGGAGGTGGGTACCGGGGCGCTCCGGCCGAGGAAGGGCTCCGGCCGGCTGTCCG
		CGCTGGGAGCGCGGTGACGGTTACCGCTGTGACCTGACCCCGGGGACAAAGGCTTCCGGGTGCGCGGCCATGGCCCACTCTTC
118	PCDHGA1	AGTCGCTGCCAAATTAATGAGCCACGTCAGGTTGGGTTTACAGCTCGGCGGGAAGCAGCCGAGTGGAATAAGACTCGGGCGCTCCAGAGGCTCCCGCAC
		AACTGCAGAGGCTGCCCGG
		TTTCCAAAGACAGAAGAGGGAACATAGCGGCTTTTTCCTACTCCGCTGACCCCAACAGTCTGGGCTGTGCGTTGTAACGCACTTGCGGGGCGCTTCAGCTTGGGA
		TGAGGGCGAAGGGCTCGGATGGGTGGGAAGCAAGGACCGGCAACAGGTGGGAGGTGGCGACTTTTGTCTCGGGGAAGGAAATCGGCTGTGTGTGAAAGG
119	NR2F1	GCGGAAAGCAGTAGCGCACAGAACTAGTGTCTCGGGGTCCC
		CCCTCCTGTGGCTGCTTGGGCAGACGCTGTGGCTGTGGATGGGCCCAACATCGAGAGCCTCGAGGAGAAGTCCAGTGGCACTGGAGGAGTACGTGAGGA
		GCAGTACCCCAACAGCCAGCCGTTTGGCAAACTGCTGCTGGACTGCCCTGCTGGCACGCTGCTCTCCGTCATCGAGCAGCTCTTCTTCTGTCGTCG
		TTGGTAGGTAACCCCCCATCGAAACTCTCATCCGGGATATG
120	PCDHGA1	TCCTCCTTTGTGTATGTCAACCAGAGGATGGAGCGATCTTTGGCCAGCGTACCTTTGACTATGAATTGCTGCAGATGCTGCAGATTGTGTTGGGGTTCGAGA
		CTCCGGCTCTCCCCCATTTGCATGSCAACACATCTCTGCTGCTGCTGCTAGACGAGAAATGATAATGCCCCAGTGTGCTGCACCCACGGCCACAGCTGGGAAC
		ACTCAGCCCCCAGGCTCTCCCTGCTCTGCTCCTCTGGCTCTGGTCACCAAGGTGACAGCCGTGGATGCTGATGACAGGCCACAAATGCCGTGGCTCTCCTAC
		TCACTGTTGCCACAGTCCACAGCCCCAGGACTGTTCTCTGTTGTACACACATGTTGAGGTGGCGCACAGCCCCGGGCTTACTGGAGGATGACTCTGCACACCCA
121	PCDHGA1	GCAGGTGGTGCTGTTGAGGACAAATGGTGACCTTCACTCTCTCCACAGCCACAGTGTGCTGTTCTGGAGGATGAGGACCTGAGGAATGCCCCAAAT
		CCAGTGACTTCCTCATACACCTCTGAGCGTTACAGACTTACCTTTTACCTCATTTGTGGCTTAGCGACCGTCAGTCTCTTATCCCTAGTCACTTCACTTTT
		CTGTACGCAAGTGCTTCAGGGAACGCAGACGGGACGGGGTGAGGGCACTGCTGCAGGGCCAGGACTCACCTTCCCGGACTTCTATAAGCAGTCCAG
		CCCCAACCTGCAAGTGAGCTCGGACGGCAGCTCAAGTACATGGAGGTGACGCTGGGCCCAACAGACTCGCAGAGCCACTGCTACAGGACGTGCTTTTCAACGG
122	PCDHGA1	CCTCGGACGGAGTGACTTCACTTTTCTAAGACCTCTCAGCGTTACGACGCCACAGCTCTGGCGCTGGAGCCCTGACGCCATCCGGTCCCGCTCTAATACGCTG
		CGGAGCGGAGCCAGGTGAGGGCTCGGGCCGGCCCGGGGACCTTGGGGGGCGCACTGGAGAAGCCGCCCTCTCATAAAGGATTGAACATTGCATCCACT
		CTCTCCGGCCGGCTTGGTCGCTGGCTGCGCTCCACCCGATTCTCGGGATCAATTGGACCGTTTGGCGCAAAACAGAGTGGCCGATTAAGGGAATGGGGCTCCGAG
		CACCGGGGTGGTGGCGACTGTGGCGAGGGAGGTGGGACCGACCCCACTCACTCAAAAAGCCCGGGGCTCTCTTCGAGCTTCCGGTGAATTTTCGGG
123	PCDHGA1	CGATTTCCGGGTGTTCGGGGTCCCGGAGGAGGCACTCAGATCCACCTCTCAGCCAGCTCTTAGCGCGGCTCCGGCACGCTTCGCGGCTCTGTAGA
		TTTTCCTCTTCGATTCTCCCCAGCTCCACGATCTGTGACTTTCAGTTTACCTTCCCTATCCCGCATCACCAACCCGCACTGTCTGCGGGACTTAGGTGTGC
		GGCGGGGCTATGCGTGTCTCCCTGCTGGCCACCCCAACGGCCCAACAAAGTTGCACGGCTGCCCACGCCCCCAACACAGTGCGCGGACGACGACGCA
		CTCCTCGCACGTGGGCTTACGGGAATACCAAGTTTCACTGCCACTGCTCGCGGCCAGATTACAGGSCCTGTTCCGGTCCACTCGCAGCTCCCTCTGTCGCGCTC

【表 4 B - 1 0】

配列番号	遺伝子名	配列
119	chr6:10 489100- 104902 00	CCTCCGCGGGCTCAGGAGTACTCTAGCTGATTGTGGCGGCTCCAGATCGCGGGCCGAGGACAGGCGAGGACTCCGGAGGCTCTCTCACT CTCCACACTGCGCGCGGGTGGCGCGGGTCCGCTGGCGGGGGCTCAGCAGAGCGGGGGCCAGGAGCGCTGAGCGACTGCGGCTCTAAGTCCCGGGGG CAGGACTCTACGATCCTTGGGCCAGAGGTCGGATCGGTCCCGGACTCCGCTCAAGAGGTGCGGAGCCCTCAACCCAGAAAGCTCGAGCAGCGGACAGG AGCTGCCAGTGGCGAGGGGGG
120	FOXP4	ATTGTCTGTTGTGCCATTTGTCGCACCTGTTGTTCTTGTCTCAGGGAACACCGTGGCCAAACCCAGATCGGATACAAATGTTGGGCTCTGGACTGAGCCTTCCAAC CACATTAGCCATGGGCAGCATTTGTTGCTCCGCTGCTGTTATTTTAAATATGATTGTACGTTAAACCAACCACTTCTCTCTGCTCCCTTCTCAGCTGCAATGA TGTATGTTACTTTTGGTAACTGGATTTCACTAACATTTATGAACCTCTCAATAAGTAGTAAAAAGCAAATTTGTGTGAAGAAATTTCCACCTCATTAACAG TGTTCTTTTGGGGTCAAGCTGATATTTTCTTTTGTGTAGATTTTCTTATAGTCTTCTTCTTAAAGCCCTGGGGATGAAAGGAGAGCCGCTCCACC CAGCAGGGGCTTGTGCTCCCTAGAGGGCGCTGGGCGCGCTTCTTGGCTGTCCCGCGCGCTTCCACCTTCCCAAGCCAGGTGCCACCCAGCTGGG TCGCTGCGGCTTCCCTTCTTGGCCAAATCCGATTACTTCGACGCTGCAGATGGCATGCGCGCTTAAGGCGAGCTTCCGCGAGCTCCCGAGCTGAGCAC TCCTCCTATCTGGGGCTGAGAGGAGCTCTGGGCTTTTCCAGGCCAGGTTGCGGCTGTAGCGCTTTCGAGGACAGTCCCAAGATAGGCTCTTGT CCTTCGACGCCCTTGGCACAAAGCGCACTGGCGCTCCGCTCAACCCACTTGCCTTTGGGGCGGCTTCAACCTTGGGAAGACAGGCTTGGGGGAAGCGAG AGGAGAGGCCCGGAATAGAGGTTCCGGCTCAATCTTTCCAGACGAGGCTTGGTGTTCAGCTCAGTTGGATCTTCCAGCGGGCTCTTGGGCCCAACAGA ATGTGTTTGTCTTACACCGGACGGCAAGCGGAGTCCGCTCAGTGAAGCAGCGAGTCCGCGAGTTCGGAGCGGTTGTGCCCCCAGAGACTCGCCAGCGCCCC CAGACACTCGCCAGCCGTCCTCATCTCTAAATCCACCGTCCAGGCCCGGGCTTGGGAAGA
121	chr7:19 118400- 191187 00	CCGTGCTCCTTAAGAACTGGGCTCATCTCCACTCCAGTGCCTGTCACGTGTGCTCCGCGAGGACGCGGCCAGGAGCGGCTGGGGCTGCCCCG CCCTCTCCTCCCTCCCGGGTAACTCCGGGCTCCATCAGTCTGTTAATTCACATAATAGAGATCGCAGAGGTGTTAATTTGGAACCCCTGGTATTGTGC CTGTTGGGGAGAAACGTCATAAAAAATTAATGATGAGTTGGAGGGCGGGCTGCGGTTTCGCGGAGGCGCAGGTTGTCATGGAATGTTTACGGC TCAGATTAAGCGATTGTTAATTAAGAAAGCGACGGTAATTAATCTCGTACGCCATATGGGCCCGTGAAGAGCACAAAAGGTTTCTCCGATGTGGGTTCCC CTTCTCTTCTCCTTCCACAAAGCACCCAGCCGCTGGTCCCTTTGGCCCCAAGTAGGTGGAATCGTCACTTCCGCGCAGGAGGGATGGGGCG TCTCCGGCGAGTTCCAGGGCTCCTCGTTGCGCACTCGCCCGCCAGGTTCTTTGAAGAGCCAGGAGCTCCGGGAAGTGGAGCCCCCAGCGGCCCGCAG ACTGCTCAGAGGGAAGGACGCGGGCTTTGACCCAGCTTCTTCCAGCGCATCTGACGAGGCTCTAGGCTGACATAGGCTCCGAGGTGCCCTGGCTGGCT CCCCACGGGAATGCTGAGGTTGGGCCACTAGGCTCTGCCTAAGTGCAGGACCTGAGCTCAGACAAATC
122	chr7:27 258000- 272584 00	GGGATTGCCGGCTTGAGAAAATATGAAGAAACCGATTCTCCTTCCACTTTGCCAGTGCACCTTCTCCTTCCACTTTCACTGCTGGTGGGGCGGCGACTCTTT ACGACATATAAGCGGAAATTTCTGAAAGTGGCCCCCGGGATCCCGCGCCGACCCCTGCTGTGCTAATGTGGGCTGTCTCCGAAATTCGAGGTTGGG CTTTGCCCTGAATCTGTTGCTATTGCTCCCTTGTACCGCTGACACTTGGCACCGCGCTCTCTAGCAGCGGCCAGACGCGGGGCTGGGGG
123	TBX20	GTTGCGAGCGCGGCACAGGTTGCTGGTAGCTTCTGGACTCTGGAGGTTGGCTTCTTCTAAGCCGATGGCGGGAAGAACCTCGTTTCCACAGCTTCCCCG ACCCCGCGCTTGCCTTTGGGACGGGAAGCGCGCGGGTGGTTCAGTCCCTTGGCGCGGAGCCCTTCCATGGCTGGCTCCTCTGGGGGCCCCCTTGGG CCTGTGAGCAGGCTCTACTTCCCTCAGAGAAGATCTTCTCTTCCCGCATCGAAGTGTCCCTTCTGTATCTCTGAAATAACCCCTCTCTGGGTGAGGCCAGTTC CCCTCTGTCGCGCTCTCCCGAGCGCTCCGGAGGCTCGTGAGGACCCCGTGCACTTCAAGTCCAGGCGACAGGTGCTTCCCCAGGTG CAGTGCGCCCTTACCGGAGCACCATGGCTTCCCGCTTACCCCAATTTGTAGGACAGTGTGAGGTTCAAGCCAGCTGTCTCTGCGGGCCGCTGTG ACCTTAGGCTATCTGGGCTGCTCGAGGCTTAGTTTCCCTAGTTGTGAAGAGGAGGTTGTGACCATGGCCCGGAGCTCTCCGAAAGGCTGTGCGGATTGCTCG

【表 4 B-11】

[illegible]

【 0 3 0 9 】

配列番号	遺伝子名	配列
130	NOTCH 1	CAGGSCAAGATTTCAGACACATTGAGTGACTTCCCGTCCCGAGGTGACTTGTGACGTCCAGTGAGTAACATTGGAACTGTCGTCGGGGCAAGGTGTGTGTC TAGGAGAGACCGGGGCTCACTCAGCTTTCAGAGAGCGACCGGGCCGACTTCAAAATACACACAGGTCAATTATAGGACTGGAGCCGCGCAGGACA ACGTCCTCGAGACTGAGACATTTTCCAAACAGTGTGACATTTTGTGGGCCCATATAAAATGTAACGCGAGGTGACGAACCCGGCGGGAGGGTTCTGTGTC TGGCTGTGCTCGCTCGCTGGCGGTGGAGGTTATAGTTCCAGACCTGGCGGTGCGGATCGCGGGCCGATCCCGGAGGAGTGTAGGTACCTTCAGCCCG ACACCTCCCGCAATCATGGGGACACCGGCTTGGATGAGACACAGCGGTGGAATAACAGCCTTCGTGAAACTCCACAAACACAGTGGAACTTGAAGACAACTAC AGCCCCGGTGTGGGAGAGACCTCAGTACCCCATCAGTTCACCTTCGCCAAAGTTTCCCTCAGTGGGACTCCAGAGTGGTGGCCCCCATGCCCCGTGC GTCTGTAAAGTGCCTGATTTGTGTAACCTCTGCCCCCTACTTGAAATGAATAACAAAACTGTTCCGAATTAGCGAACTTTAAAGCCCCGTTATCTGT CTTCTACACTGGCGCTCTTAGGCCACTGACAGAAACATGGTTTGAACCCCTAAATGTTGCTATCAGTCTCAGTACGGCAGGTCTCTCAGTGACCTGTGACGCC GGAGTTGAGGTGCGCGTATCTTAAACCGCGCGAACCGCACCCGGCTCAGCGTAGAAAACTATTTGTAATCCCTAGTTTGCCTCTCTGAGCTTTAACTCCCC ACACTCTCAAGCGCCGCTTCTCTCGTCTCTCGCTCGAGCAAAAGTTTCTATGGCATCCACTTACCAGGTAAACCGGATTTCCACAAACAAAGCCCCGGGTG CGGTCCCTTCCCCGGCCGGCCAGCGGAGTGACAGCGGGCGCCGGCGCTGGCGAGGAGTAACATTTGGGGCTCCAGCCCTTCAGAGCGCTCCGCGGCTGTGC CTCCTTCGGAAATGAACCCCATCCAAACGGGGGACGGAGCGCGGAAACCGGCCCAAGTGCCTGTGTGCGGCGCTCTGCGAGGCGAGCGGCGGCAAG GGAGGAGGAGGCAGAGCGGGGTGGCTGGACCTTCGGCATCAGCTCATTTCTCCCTGCTACACACATACACACAAATAATGTTTCTAAAAAGTTTCAGTTGC GACTTTGTGCTCGCTGCTCTGTTTCACTCTGCTCGTGGCCGGGGAATGCTTCTGGGGCCGACCCCGGATGCTGGCTAATTGCTGCCGCGGGTTCCCGTCG CCGCTGTGACCTTGAACGCGCGGACGGGTACAGGGGTCCCGGAGGGCAGTGGCCGCGACTCGCCCGGTGCGCGCGCGCTCTGTGGGCTGC CCGGCGCGCGCAGTGTGACGCGG
131	EGFL7	CTGAAAGCCGTCAGGAAACACACATGTTCAACCCCTGGCGCTCCCCCAAACTCTCATTTTCAGTAACCTGTGTGTTTCCGCTCGTCAACAGCTGAAACCG AGCGAACTTGGGGGCCCCACACGCGGCCCTGCTGTGGCACGGGCTCATCTGTCCCCGGCTGGGGAGTCAGCTCTCACCGCCACCTCTCTCCACG ATAGTCTCTGTGCCACTCAGCGCCCGGCAAGCCAGCCCTGCCTGCCACGGCCACAGCAGCCTCAGAGAGTGCCTCTCTGCGCCAGGTCAGGGCCCTGAG CTGTGCTTCCCGCAGGTCGAGGGCAGGACACTTGTCTGAGGCTTGGTGGGCAATGGCACCTCTCAGGGCTCAGCCCCCGGGCAGGCTCGGTGACCATG GGCTACAGCAGGGAATTTCTGGGCCAAAAGCTCCAGCTCTACTAGGGCATCTGTCTGCAATGACACTTAACTGACCGCTTGGGCTGTGGGGAGCCCTG TTTTCAGGGAAGTGAAGGACCGCCAGTTTCTCTTTGGACTGTATGAGGCACGAACGATCTCTAATAAGCCAGGTCTCCCCCGCTGGCTCCCTGGGGCG GTGCTGTGGCTCGGCCATGAGTCACGCTGGGTAAACCCACTACGGGAAGAGGCGAGGAAGCTGGAGCCACCGCCCTCTGTGCCCGTGTGTCATCTCGGCAC GAGCGCACCGTCGCTCGCTCGCTCAGGGCTTTTGGGATGTGGCGGAGACGGGGAGTC
132	CELF2	AAATCATCAGAAATGGCTAAATGAAAAGACAGACAACAGCAAGTGTGACAAGGTGTGGGGCGCCAAATGCTCTGTCACCTGCTGGCAGGGGACCTGAGAAC TGCAGGCAATTCCCTGGCTTCCCTGCCCTCTCTGGACTGGGACCCCCAGGACAGCCTTAAGGAACATGCAATTATCTTACGCTTGCCAAAAGATAACACGA AGATGTTCAAAGCTAAGCCCCAGGCTGTAAGAGCTCCAAAGCACAGCAAGTGTGAGAACTGGGGGAGTCTGTCTCTCCAGGATGCTCCCATCACTG CTGCCAGCAGTGGGGATGCCGTTCCCTGGGGTGTGGCAAGGGGCTGTGTCTCTCTGCCGGGTGCCGGCCCTCTCAGGTTCACTTTCCCATCTCTTAAGCC CACGTCCTGCTGACGTTCAAGTTTGCCAGGCCACCAACGGGTGACACGCCCCGGCGAGTGGGGACTCCGCACTTTCTGGCAAC ACCCCTTGTGCTGGTCCCATAAACAAATGTGCTTTTAAAGGGAGCCCCCTCCAGCTCCGGCTTTTCTCCAGCTGGCAGCCCAATCAGCTGCGCAGAG CTGCATAGCTGGACCGCTTTCATCTCTGATAGCAACAACGTAATAATTGATGACACATGATGCTCGGCACCTCTGCAAAATCATCACCCGCATCTTGCA TTAGTCATCTGACGACTGCCAAGTGTTCATTTCTTTCCATGTGACTTTATATTACCACCTCTCTCTCTTCCAAAAACCTCCCAAAAAGGGCGGTGGG GCGGGGCGGGCAGGAGAGGGAGAGAAATCCAGCAGACATCTAGCTCTGCTTTCTTTCCAGCCACAGCCAGGTAGGGCTGATAAGCGCTGATGGCTT

40

【表 4 B-14】

配列番号	遺伝子名	配列
133	HHEX	GATGGAGCCTTGCAGAGCTAGACCTGCACCTTAACCTTGACGTGCCTCCGAGCCTCCAAGATGTCCACGCCCTGGGTGACAGCGGCGAGGGCGCTGCCCCCGTG CTCCCCGGCTCTGCTCGACAGCAGCAGCGAGTGAAGCCCTCGCGCGCGCGGAGGAGAACTCATGGTGCTCCGCTTTGTTTAGTTTCATCAAAATTCTACGA CTCATTAGGCACATTTGGCACTGCTCTTCTTCTCTCTCTTCCGCTCCCGCTCCCACTATTTTCTTCTCTGTCCTCATCTGTCGCGCCTAACT CTGGCTCCCGGTTCCGTTTTTACAGATAACGGCAGCAGCCAAACAAGATGAACGGAGCTTGGATCACTCAGACCAACAGACCCAGATGCCATTAAAGATGTTTTGT CGACAGATCCCCCGGTCTAGGTTCGGAAGAGAGCTGAAAGAACTTTTGTAGCCCTTACGAGCCGTCTACAGATCAACGTCCTCCGGGACCGGAGTCAGAAC CTCGGCAGAGTAAAGGTACAGAGCGCGGGGGGGTTCGCCAGGGCTCAGGTGGGCTGCGGGGACATGGGGCTGTCCGAGGCCCCAGCCTGCAGAGGAAG GCGGTAGGCAGGAGGCTTGAAGCAGCCGGTCTGGCGGCCCTGTGTCTCCAGGGCTGTCTCCGACTCTCCCGCAACCCCGCCCGCTGCCCCCGGGGA CAGGTTGAGGCGGGAGAGAGGACCGAGGCGGGAGCGCAGAGGCTCGTCT TAACAAATAAGCCGCCCTGGTCCGGCTGTGGTGACCCCTTGGGCTTCGAGGCTCGAGCCCTAGGTAAATAAGGAAACGCGGGCGCTCTCTAGATTTTAA ATGAACCTCTGTTATTGGAAGCTTCAGTAGGGACCCCTGAAACAATAAACGCTTTAATTAGCATTTTAATGTCTCCATTATTACGCGCGGGCTCTAGCTCAGCC CTTTACCTTACCTTCTCACCGTTAACAGGGGAGGGGATTGTATTTTATGTTTCATCTTTTATGTTTATCTCTGCTGTCTGATTCACAGCCTCGA GGGTTTGATGATCGGCGCCGAGCCTGGCTGTGTGCTGCTGTCTGGGCTGGAGCGGACCTCAGCGGGCGCGGCTGGGGCTAACGTTTTCACAGTGCGCC TGAGTTTCTCTGGGTTACTGCTGGGACCGCGGAGGAGGAAGCAAGAGTTTTCGAGCTAGACCAACAGGAAACACATTGACGGAAATGTTGCCATAGCCCCATG GGGTGGCTTAACTGGCCCCCGGGCTGGTGTAATCAGAGGAGGCGCGGCTCCCCGGCCAGGATGGAGGCTCTCGCGCAACCTAATTCGGGTG TCCGGGCGCAGCGCTTCCCGCGCAGCCAGGCTTGTCTGGTGCAGCAGCCCCGCTCTCTCCCAACACGCAACACCCGGTGTTCGAAGTGGGGCTCACCAAGG GAGATCCAAGGGGCAAAAGTTATGTATAATCCGAGAGCCACTGGGAAAGAGGGTCGTGTTATGTAAG CTACCTGTGCTATCTCTGAGCTGTAGTCTTCTGAAATGATCGTTTGGCTTCCAGCAAGCAGGCGCTCCCCAAAGTTCAATCCCACTCTTGCAGTTTCACCT CGGGATGCTTCCGAGAAATTCAGCGCCTAAGCAGACAAGGTCAAAGTAAACCGCTTCACCGCTGCTTCTGGCGCAGGGGCCAGAGCGCGTGCAGCTCCCCAG CACAGACCAACAGCAGGAGAGGGTCCGGGCGGAGCCCTGGGCTGTAGATAAGCAAAAGCACCCATTTCTCTCTCTATTTACTCCAGAGGCACCTCTCTCTCC CCCACTCTGGCATCTCTTTATCACTGGCTCCCTCTCCCTGTGGCATATTTTGGTAGTAGAATGCTGAGTCCAGGGAGCGGCTCTTTATCCAAGCAGTGG GGACATCAGCCTGGAGCCTGAGCATGAACCAAGATGCAGACTCTGCTCTTGGCTCCAGGAGTGCCTCCGACC CAGTGCTCCGCTCCGGGAATTGCATCGTCAGACAAACGGGACCGTGATAAACGACCTTTCCGTCTCTATTGTAGATCACTCAGACGAGATTGAACGTGA CTGTGTTCCCTTCGAGGGGAGCGCGTTCAGGGTAGCCGAAGCTTGGGCTGAGGGGGGCCCTCAACAAAGCGCGGTGGGGCGGAGCCTCAACTCG ATGAGAAATGACAGGCGTTTGGGGAATCTGGGCTCCGGCGGGACAGCAAGCAGGACTTTGGGGGACACCGCTTCTCAACAGAGCAAGGCTGGCCCA CGTTCCGGTTCTCTCACTTCTTTATTGCTTCTTTTGTCTGCAAGTTCCATCTACCCCTCCAGCTACAGAGCCCACTCTAGGCACAGGAAGCTTCC CGGAAAGAAAGGCTGTCCAGAAAGACCGCAGAGAGACTTTCCAAACTTCGGGCATAGCCACGGCAATTCCTAGCTGCTGAATGCCAAGGCGGCGGTAA GCGCGCTTAAATCTAGACCTCTCTCACTATTTCAAAAAATAACAACGTGCCAGTACCGCCACCTCCGAGATACCGCGGTGGTGTCTGCCAGGACGCGCAG GGCCAGAGCGCCACTCCAGCATCGAAATGGCAGAGAGAAAGCGCAGCTCCAAATTTCCCTTCAGAGGTTAAGCCTCAATCATTTGTGTCTCTTCTCTAGGACT GCTGGCGCTCTCGCCACTTGGCGATGATTATGGCCCTAGAACTCGACCGCGGAAGCAACTAATAGGAAACATATGGTGTCAATTTGGATGCTCCGCGCTCGCG CACACCGGGAACGAGGGACAAAGCCCTGCGCGCGCGCCGAGACCCCGCCCTCGGGGCTGCCAGCGGGCGGAGGACAAACGCTCAGGCTGCGC GCGCTGGCTGGGCGCGCGCAGAGACAGCCTGCGGCTGGGAGTGTAGCTCCAAGGGGAGAGCCAGCGCCGAAGGCGGCTACCGGCCAAGCCCTGGGG TCCGGCAGGTTCTGCACAACTCTCCCGCAAGCTCGCCACCTTTGTGCCCCCTTTCTCAG
134	DOCK1/ FAM19 6A	CTACCTGTGCTATCTCTGAGCTGTAGTCTTCTGAAATGATCGTTTGGCTTCCAGCAAGCAGGCGCTCCCCAAAGTTCAATCCCACTCTTGCAGTTTCACCT CGGGATGCTTCCGAGAAATTCAGCGCCTAAGCAGACAAGGTCAAAGTAAACCGCTTCACCGCTGCTTCTGGCGCAGGGGCCAGAGCGCGTGCAGCTCCCCAG CACAGACCAACAGCAGGAGAGGGTCCGGGCGGAGCCCTGGGCTGTAGATAAGCAAAAGCACCCATTTCTCTCTCTATTTACTCCAGAGGCACCTCTCTCTCC CCCACTCTGGCATCTCTTTATCACTGGCTCCCTCTCCCTGTGGCATATTTTGGTAGTAGAATGCTGAGTCCAGGGAGCGGCTCTTTATCCAAGCAGTGG GGACATCAGCCTGGAGCCTGAGCATGAACCAAGATGCAGACTCTGCTCTTGGCTCCAGGAGTGCCTCCGACC CAGTGCTCCGCTCCGGGAATTGCATCGTCAGACAAACGGGACCGTGATAAACGACCTTTCCGTCTCTATTGTAGATCACTCAGACGAGATTGAACGTGA CTGTGTTCCCTTCGAGGGGAGCGCGTTCAGGGTAGCCGAAGCTTGGGCTGAGGGGGGCCCTCAACAAAGCGCGGTGGGGCGGAGCCTCAACTCG ATGAGAAATGACAGGCGTTTGGGGAATCTGGGCTCCGGCGGGACAGCAAGCAGGACTTTGGGGGACACCGCTTCTCAACAGAGCAAGGCTGGCCCA CGTTCCGGTTCTCTCACTTCTTTATTGCTTCTTTTGTCTGCAAGTTCCATCTACCCCTCCAGCTACAGAGCCCACTCTAGGCACAGGAAGCTTCC CGGAAAGAAAGGCTGTCCAGAAAGACCGCAGAGAGACTTTCCAAACTTCGGGCATAGCCACGGCAATTCCTAGCTGCTGAATGCCAAGGCGGCGGTAA GCGCGCTTAAATCTAGACCTCTCTCACTATTTCAAAAAATAACAACGTGCCAGTACCGCCACCTCCGAGATACCGCGGTGGTGTCTGCCAGGACGCGCAG GGCCAGAGCGCCACTCCAGCATCGAAATGGCAGAGAGAAAGCGCAGCTCCAAATTTCCCTTCAGAGGTTAAGCCTCAATCATTTGTGTCTCTTCTCTAGGACT GCTGGCGCTCTCGCCACTTGGCGATGATTATGGCCCTAGAACTCGACCGCGGAAGCAACTAATAGGAAACATATGGTGTCAATTTGGATGCTCCGCGCTCGCG CACACCGGGAACGAGGGACAAAGCCCTGCGCGCGCGCCGAGACCCCGCCCTCGGGGCTGCCAGCGGGCGGAGGACAAACGCTCAGGCTGCGC GCGCTGGCTGGGCGCGCGCAGAGACAGCCTGCGGCTGGGAGTGTAGCTCCAAGGGGAGAGCCAGCGCCGAAGGCGGCTACCGGCCAAGCCCTGGGG TCCGGCAGGTTCTGCACAACTCTCCCGCAAGCTCGCCACCTTTGTGCCCCCTTTCTCAG
135	PAX6	CTACCTGTGCTATCTCTGAGCTGTAGTCTTCTGAAATGATCGTTTGGCTTCCAGCAAGCAGGCGCTCCCCAAAGTTCAATCCCACTCTTGCAGTTTCACCT CGGGATGCTTCCGAGAAATTCAGCGCCTAAGCAGACAAGGTCAAAGTAAACCGCTTCACCGCTGCTTCTGGCGCAGGGGCCAGAGCGCGTGCAGCTCCCCAG CACAGACCAACAGCAGGAGAGGGTCCGGGCGGAGCCCTGGGCTGTAGATAAGCAAAAGCACCCATTTCTCTCTCTATTTACTCCAGAGGCACCTCTCTCTCC CCCACTCTGGCATCTCTTTATCACTGGCTCCCTCTCCCTGTGGCATATTTTGGTAGTAGAATGCTGAGTCCAGGGAGCGGCTCTTTATCCAAGCAGTGG GGACATCAGCCTGGAGCCTGAGCATGAACCAAGATGCAGACTCTGCTCTTGGCTCCAGGAGTGCCTCCGACC CAGTGCTCCGCTCCGGGAATTGCATCGTCAGACAAACGGGACCGTGATAAACGACCTTTCCGTCTCTATTGTAGATCACTCAGACGAGATTGAACGTGA CTGTGTTCCCTTCGAGGGGAGCGCGTTCAGGGTAGCCGAAGCTTGGGCTGAGGGGGGCCCTCAACAAAGCGCGGTGGGGCGGAGCCTCAACTCG ATGAGAAATGACAGGCGTTTGGGGAATCTGGGCTCCGGCGGGACAGCAAGCAGGACTTTGGGGGACACCGCTTCTCAACAGAGCAAGGCTGGCCCA CGTTCCGGTTCTCTCACTTCTTTATTGCTTCTTTTGTCTGCAAGTTCCATCTACCCCTCCAGCTACAGAGCCCACTCTAGGCACAGGAAGCTTCC CGGAAAGAAAGGCTGTCCAGAAAGACCGCAGAGAGACTTTCCAAACTTCGGGCATAGCCACGGCAATTCCTAGCTGCTGAATGCCAAGGCGGCGGTAA GCGCGCTTAAATCTAGACCTCTCTCACTATTTCAAAAAATAACAACGTGCCAGTACCGCCACCTCCGAGATACCGCGGTGGTGTCTGCCAGGACGCGCAG GGCCAGAGCGCCACTCCAGCATCGAAATGGCAGAGAGAAAGCGCAGCTCCAAATTTCCCTTCAGAGGTTAAGCCTCAATCATTTGTGTCTCTTCTCTAGGACT GCTGGCGCTCTCGCCACTTGGCGATGATTATGGCCCTAGAACTCGACCGCGGAAGCAACTAATAGGAAACATATGGTGTCAATTTGGATGCTCCGCGCTCGCG CACACCGGGAACGAGGGACAAAGCCCTGCGCGCGCGCCGAGACCCCGCCCTCGGGGCTGCCAGCGGGCGGAGGACAAACGCTCAGGCTGCGC GCGCTGGCTGGGCGCGCGCAGAGACAGCCTGCGGCTGGGAGTGTAGCTCCAAGGGGAGAGCCAGCGCCGAAGGCGGCTACCGGCCAAGCCCTGGGG TCCGGCAGGTTCTGCACAACTCTCCCGCAAGCTCGCCACCTTTGTGCCCCCTTTCTCAG
136	FERMT3	GGGCCCTCGCGGCTCAAGCGCCAGGCTGGAGAGAGAGTCTGAGGATACCACGGGCGTGTGGCTGGGTGCTCACTCCCGCCCTCTCTTCATGAGCGGCTTTTC TCCGGCAGGTTCTGCACAACTCTCCCGCAAGCTCGCCACCTTTGTGCCCCCTTTCTCAG

【 0 3 1 1 】

[illegible]

40

【表 4 B-16】

配列番号	遺伝子名	配列
142	TBX3	CCCTGGTGGCCCGAGAGAGAGCTAGGCCCTGCCAGCACAGAGCGGAGAGCGTGGGCCCTTCGGAAAGGTAAGTTCTCCGCCAAGGGTCCCGAGGGAGCTGGACGTGAATCTGGACTGCCCCCAGCTTCGGGGTTTCGATTCTGGGTTTTCGGCGTCCCCAACCCCGAGGGCTTCOGAAGCATGGCCTGGCTCCAGGCCCGGTCTGTAAGGACTGGAACGGCAGCAAAATGTGCAGGAGGAGCAGTTCGGCCGAGAGCAAGGTCAAGCCCGGGAGAGCGGGCAGCTTC CAGCGCCGCCACAAGCTCCAGGCCAGCTGGGCCGAGACCCCTTGCTTCAGAGAGCACAAACCGGTCCTTTCTCTCAGCCAGGCTGCAGTGGCTGCCCCGAGCTTCGTTTCCCAAAGCTGTTAATAACGATATGTCCCAAAATCCGAGGCTGCTGTTGCTCCAGATGCCAAGAACCCGAAATCCTTCTCCC AAACCTAGGTCGACGAGATGAGTTCCCTACTTTGACCTCTTGAGCCGAGGTGGCCGGAAACCGAGGCTAGGCCCGCCGGGGTGCAGGAAAAAGGGGAAACTC CGAGGCTAGCGTCTTTTCCCTGTGGTTCCCTTCTCCGGCATCCCGGACTCGGGCCCTGCAGCCACCTGGAACGGCATTCAAAGATTCTGCAAGTCCAGCTTC ACAGACTGGCTTTCCAGAGCGTCCGAAGCCCGCACCAAGCAAGATAAAGGAGAGAGAGATCGCAACTAGATTGAGAAATCCTCGTTCTTTTCCCCCAATCGTTCCGGCAGTAAACTCCGAGCCGGCTACAGCGGCATCCTC ACTGTCCTCTCCCTCAATTCCTATTTTTTGGCCATAGCTCTAACTTAACCTTGATCACCCAGATCGCTACTTCTGACCCCCCATCTCCTCTCCACACCA ACCTCCAGCGCGGAAGCAGAGAAACGAGAGGAAAGTTTGGGGGTTCGAATCGAAATGTCGACATCTTGCTAATGGTCTGCAAACTTCGCCCAATATATGACTG ACCTCCAGACTCGGCCCGAGGAGGCTCGTATTAGCAGGAGGCGCGGTAATTCCTGGATCAAAAGCGGAAGGTGCGAACTCCTCTTTGTCTCTGGTGCC CGCGCGCCCCCTCCCGTGGGTGATAAACCCACTCTGGCGCCGCCATGGCTGGTGATTAAATTCGGAACAACAAAGGGGCTGGTGGCCACTGCATT CGGGTTAAACATTGGCCAGCGTGTTCGAAAGCTTGCTGGGCTGGCCCTCCAGGAGAACCCACGAGGCCAGCGCTCCCCCGGA
143	chr12:13622100-113623000	CTCAGGAAATCACATGTCCGCTGGCTGGTACCAATGTATTATAGACAGGAGAGGGTCGTGGAATCGCCTCGCTCTTTCAGCTTGGCGCTAAGGC GCGAATCTCGATCCTCCTAGTATTCTCTGGGCTGTCTCTATCTCAGTCTCTGTCTTCTTCTCCTCCCTCGGCCAGTCTTTCGGTCTCTTTT CCTCGAATGCACGTGGAATTCGGAATTGAATAATTAGGTCAGAAATCTCCCTTTTCTTCCAGTTATCCGGCGCTGCCCAAGCTTAGCGGCTTGATCTGCA TAGACATCTATCTACCCGCAACAAGATCCGAGTGCAGAGCAAACTAACTGTCTCGCACCATCCCCCTGCTCTGTAGACCCACTGCCCATCCCAAGCCAC ATCCTTAGGTTCAAGTAGGACTCCAGCGGATGATTCGGAGAAATGCCCTGCTTTCGAAGGCCCAACCCGTGTTTTTATTCTTTTCTCTTGGCCGCTTG ACCAACTTTGGTTTCTTTCAAGGCCCGGAGTGCTCGCCGCGCTTGCTTTCCGCCGCCAGGAGACCCGGGACTGTGGTTTCCGCTCGCACATC CCAGCCTGGTGCACACAAGAGCCTGGCGAGCTTCCCTCGCGGCTTACAGTCAACTACTTTGGGCCCTCGGTTCCCTGCTCTGTAGATCAGAGAAGGGAC GGGCGAAATGCCCTGCGAGGAGGGTTGGCGAATGGGTTGGTTGTTGCAAGACTGCACTTCTGTACATGGACGGGGTTGGGGGTCACACATGGAAGAACTC CTGCCCTGACGCCCAAGAGCACCCGCTTTCCAGCTCGTCCCACTCCCGGATGTTTACCCACCTTCATG
144	chr12:13657800-113658300	TTTGGGCAACCAACCCITCCCAAGCCTCGGTTTCCCGATCTTGTGGGATCCTTGGGCGCAATGGGTTGGAAGCACCTTGGAAAGCTACAGAGTACCGGGT CGGGACAAATTCGGCACTGCCCCAGTTCAGTGGTTTATAGAAATTTCTTTCTCTCTCTCAGGTCCACTAAGACCGAGAGAGAGAGAAAGTCGACTCTGGCA CACCCGGGCGAGGGCTGCGGGATTCGGGAGCTGGCGCGTTGATTTTTCGGAGAAATCCTCCACTTGGGTGACGTTCGGGACGCCCGCGGGCGGTGAGGT TAATGCCCAGGCTTTTCTCTAAAGCTCCGGGAATGATCCGGCGAATAAAACGGGTGCTGCAAAAGTTAATGAATTGTACAAGAGGCTGAGGGTGGGACTTC GACCCGGGAGCCAGAGCGGTTCTGGTGGACGCTTCCCGTGGGCTAGGGGTGGCTGGGCTTTCCAGCCCGAGGTTCTGCAG
145	THEM233	CCAGACAGTTAAGGTAAACGTTGAAGTCAAGAGGAAGTAGTAGTCTGTTGCCAACTGGATAGGTTGGTCTGTCCCATCTAAATGTATTAGAATTAAGTGG CTTTTAAAAAATGAGCTGGTCATCTTCAGCCCGACGGGCTGGCCAAATTTGGAACTTAATGGGCCCTTTCGGTCTCCTTCCCTGAGCCTCCTTTTATTCAGACTTC TCAGTGTAGTCTGTGCGTCCCTCCGACGATCTCAGGGAGTGGGTGCTTCATCTGCTGTTCCTTCCCTCAGGCTGACGCTCCCGCTGTCTTCCCCGCT CCCCCTACTCCTTTTCTCCTTCCCTTCCCTGTGGGGAGGCTCTTGGCCAGGTCCTTGAGCCCGGGCGGCTGTGGCAGAGGACGCAAGGGGTGAGGTC ACGTCTCCCTTGAGCCCCGAGCGCTGGCTTTTCAGAGCCTCGCCACAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGACCCACACAGACCCGTCTCTTCCCGCTTCCCGC

【 0 3 1 3 】

[illegible]

40

【 0 3 1 4 】

配列番号	遺伝子名	配列
149	ISL2	TTATCCAGATGGTCCACGAGGAGGGCTCGTGTCTGGTGTCTGTGGGTACTCTGTGCTCTACTCCAGCTCATGGCGCTGTGTGGTCTCTCGCCACCCTGCTGTGCAAC CTCGGCGCCATGCGGAACCTCTATGGATGACCGGGCTGCAGCGGCACCGCGCTCTCTGCACAGGACTGTGCGAGCCGCGCGGAGCGGAGGAGGAGC GTCCCTCAGCCCTGAGGAGCTGGATCACCTCTCTGCTGTGGCGCTGATGACCGTGTCTTCACTATGTGTTCTCTGCCCCGTAAATTGTGAGTCCCCGGGCCCC CGAGCAGCAGGGCACTGAGACTGTCCGGCCGGGATGCGGGCGGGAAGGGTGGAG CTTCGCGCGGGTATCTGGTGCCTTTTCTGGGCGAGCCCTGGGAGTCCAGAGAGAACTGGGGCTCCAGATGGHGTATGTCTGTACTTCACAGCAAGAGCT TCCCTTGGATTGAGGTTCCATTTTGTCTGGGATCGGGTTCTCCTTGTCTCCAGTGGCAGCCCGCTGTTCGGGTTCGGGCGCTGCGCGGAGCCCAAGGC TGCATGGCAGTGTGCAGCGCCCGCAGTCGGGTGTGCACCTCGHCGGCAGCTGCAGAAAGGTGGAGTGCAGGTCTTGCCCTTCTCACCGGGCG GTTCGGTCCAGCACCGAGGCTGACCTATCTGTGGCAAGTTTTCGGGCCCCCGGAGATCCCACTGGAGAGAAAGAGGGCTTCCTCGATGCGATCGAGTGTGCGCCTC CCCGAAAGCAATGCAGACCCCTAAATCACTCAAGGCTGGAGCTCCAGTCTCAAGAGTGGCAGAAAGGCCAGACCTAACTCGAGCACCTACTGCTTCTGCTT GCCCCAGAGCCTTCAGGGACTGACTGGGACGCCCTGTGTGGCGGCGAGTCCCATCGCCATGAGAACGCCGTGCAGGCGAGCGCAGTGGAGGTGCAGACGHA CCAGCGCCGTGGAAGCGCTCAGCGAGTTGCCCTCCAGAGCGACCTTGACCAACCGCCTTCCAACAGCTGGTAGGCGCTTGCCTTACCGCGCCCGACCTCG GGACTCTGCGGGTTGGGATTTAGCCACTTAGCCCTGGCAGAGAGGGGAGGGGTGGCCTTGGGCTGAGGGGCTGGGTACAGCCCTAGGCGGTGGGGGAGGGGGA ACAGTGGCGGGCTCTGAAACCTCACTCGGCCCATTAACGCCCTAAACAGGCTCCCTGGATTAAAGTGTCTACAAGAGAGGTGCGAGGATTAACCAACCCCG CTCCCCCGCCCTAATCCCCCTCGTGGGCTGGGACCTGGCTCCTTCTCCAGAGGCTTGTCTCAGCTGGCGGCGGTCGCCAAGGAGACACTTTCGGACT CGGACACGCGGCCCTGGAGCACCACTCGGTGCCCTCTTCACTGCTGCCCTTCCCGGTGTTTCGGCGGCCAGGTCTCCTTCTCCAGTCCGGCTCCCTTAGGC AACCTCTCCGGCAGGCGTGACCTCCCTGTCTCGCAGTCCCGGACACCCCAACAGTATGGTCCGAGTCCCGTGCAGACGTGAGGGGACCCCTCCCTGCG CAGCCCGGACCTCGATGCTCCCTGCATGAGACTCACCATGCTCAGGCCATTCCAGTTCGGAAGCTCTCTCGCCTTCGTAATTATTTCTATTGTTATTTAT GAGAGATACCGAGAGACACGGTCTGGACAGCCCAAGGGCCAGGATGCAACCTGCTTCAACAGACTGCAGACCCCTGCTCCGAGGACTCTTAGTTTTTCAAA ACAGAACTCTGGACTTACCAGGTTAGTCTGCCCTCTCCCTCTCCTCTCTACGTGGCCCGCTGTCTCTCCACGCCCCACCTGTGTCCCCATCTCGGCCG GCCCCAGCTCGCCACGCGGACCCCGCCCTGCCACGTCAGCGCTCCCTGGCGGCTTCGCCCGGCTCCTAGCGGGGAAAAGGAAGGGGATAACTCAGAGG AACAGACACTCAAATCCCAAAGGCATGATTGCTGGGAAACAGTAGAAACAGACTTGCCCTTGAAGTGTTTAAGTTATTCGACGGAGGACAGAGTATGTGAG CCTTTCCCGAACAAACAACGTAAGTTATTTATTTGTGAGAACAGCCAGTTCATAGTGGACTTGATATTTTGATCTTAATAAAAAATAATAACCCGGGG CGACGCCACTCCTCTGTGCTGTTGGCGGGGGGAGGGCCGGGAGGCCAGTTACGGGTTCAGGCTGGCGTCCGCTTCGCGGGGCTCCGCGTGTCTGCGGGCGGG GCGGCCCCGTGGGATGGGCGC
	chr15:877500	AGTTTGGGGAGCCTTTTCTCCATTTGAGAAAAACAAACTTACAGCGAGGGGTGAGGGTTAGGGTTTGGGATTGGGAAATAATGTGGTGGGAGCCCCCCCCAA GGAACTGAGGAGGGGCTGCAAGGATTACCTGGGCATACGTTTCCCTAGAAATCACATTCAATTGTATTTTATAATTATTTCTAAATCTTTTCATGCGAAGAA AGTCAGTAGTGAGTGTAGTACTGGTGGGCTCCTGTATCACACTTGCACTCTCTGTAGTGTGCCTTAAAGGTCTTTGGGAATGGAAAAATAFAAAACTGCTTCGTG ATGCGTCATCTTTATCCCCCACCCTCCCCACCCATTCCAAATATATTTTCTACTTCCAGCCCTAAATTCGGGGCCCCCTACCGAGGCCGCGCCATGATCTTTGAGGGCG GCAATAGGGGAGGCGGCTCTGTCCACCCACGCTGGTGTATGCGCTTCGTTCTGTGCCCCGTTATGTGGGTACATGCTTTTCGGCGTACGAGCTGAGCG TCCAGGCCAGTGCCTCAACCTCTCAGTAATGTTTACCAGGCGCTGTCGCAATGAGACTATTCGATGGCATTTGTCATGCGGCGGCGCGCTCTCGGC CCTCCGCGGCTTGCCAGACTGTCTGCAACCACTCACCGCTCTTTTGGCGAGGAGACTCAGGCTGTAACCGGAGAAAAACACTTCAACCTGGAACCCCTAAC TCAGTCTCGCAAAAGATGCGAGGAGGAGACTTGCCTCTCTAATAAATCTCGCGCCCCGACATCTGGCCCCCTAGACCTGCTCGGTAGAGGACTGGCTGGTG GATGCGCGGTCCAGGCGGTGGGCACTCGACCCACCTCTATTTTCTCTCCGAGGCGCCCTTGATTAACACTTTTCGGTTTGGCTTTACATCCGGGATGTGCAAT

40

【 0 3 1 5 】

配列番号	遺伝子名	配列
151	chr15:8 775300 0- 877541 00	TCCAGGGAATCATAAATATTATTATCTATAAATTATCTAACCCCAAGGTTCCAGAAAAATCT
		ACATTCCCTCTAATAATGTGGGCTTTCTGTGTACATGGGGCGGATATCCAGGACTCGGTTCCCTGGGTGGAATTCACCCAGGAATACAATCGATTTCCTGAACCTCGGTAAAGCCACAGGCAGCTCTGAAAAATGAACGGTTTGCTAAAGTGGGGAGATCTCACCGATCGAACGTTTAAAAATGGCTTTGATTCATTCAGCTCTCCCGATTTATCTGTGTTTACAAATAGAAAGCTCAGAGCTTCTGTCCGCCAGTCTTTCGATGACTCATGTCCGGTGGCCACACGGTTTCAGGATACACGGGATGTTT
		AGAAAAATCGCTGCATATCGGAGTTTCCCTAGCAGTTTCCATTTATTACTGAACGCAGCGGGCCGCTGAAAAATCCAGCTCGACTCTTGTCTAATGACTGGGTAGGACCTTCGGGGTCTCTCGACGGTGTCTGAGGGTGTTCCTGGGTCCGATGTGGGAGGCTCGCGGGGACTAGGTTCTTCGAGAGCGGAGCGGGCGCCGACAGAAACC
		CGAGACTGTTCGGGGGCCGATGCGGGATCCCTGGGCTGCGGTTCTACGAGAAACGCCAATGGCCATGCCCTCCAGACTCCTCCACAGCCCAGTCACTACTAGGCCGGCCCTGGCCCGAGATCCCTCCAGAGCCCCCTGGCGCTCGCTCGGCCCCGCTGGAAATTCGCTCCAACAACAGATGCTCATTTT
		TGGAATAATCTAGAAAAATAACAAGATCTTGTGTTGTTATGATTCACGGGAGTTAACTGATGGAGGGCCATTTACATGAGGGCAGACACTGTGGGGCGGAAGGTGACCTCTTGAGCTAGGCTTTAAAGTAGAACGGCTCCAAAATCCCATAATCTCCGGCTTACCGGTTGCAAAATCGAACCCCTGCGGGAAAAACAGACACTTCTGTTTCGTGGCTTCGCTCCAGCCCCACGACGGCTCGTTTAGTCCCCGTGAGTCAAGCCCGAGCCTTCTCTAGTCTCTGGAACAAGGGCTCCAGGTCGCGGGCGGGAAGCCGCAAGAGGGGGGAGTAGGGAATTCCTCCAGCTCCGAGGGCATC
152	NR2F2	TCCTCTCGGCTCAGATGTCTGCCACCTGTCCACAGCAGGAGGAACCTTGAACCCACTCTCCCGCAGTCCCAAGCGGTTCCGCAACCCCGGCGGCGCCCTGACACCGAGTGGGTGGAGGAAGAGGCAGCTGGCGGGGATGGGCCATTTAGACCTCTTGAAAAATATATAAGACAGGATGGGTAGAGATTTCTCCGGGAGAAA
		GTTTCAGGGTGCATCGGCTCGCGCTGGAGGAGTACCCGAAATGCCAGCAGGAGAAAAATGCAACCTGTTTAGGCCACACCTTCAATCCCCGAGGCTGTCTGGAGAGACTGCGTGGGGGACTTGC CGGCTTCCCACACCGGCTCGAATCCACTCCCGGGCTGCTGGCTCTTGCCACTCGCGCTTGAAGCCAGTGGCTCTCAAGCCCTCGGCCCGCGCGCAGCCTTCAACCCGGCGCGCACCAAGACCTGGCCGAGTGGACTCCCGCAGCTCGCTGCGCCCTGGGCTCTCCGTCGAGGAGGACGGAGGCTGAGCCGGGAGCTCCCTGGCGTGGTGGGCGCCCCCTTGAGGCTCTGAGGCTCGCAATCCCTGA
		AAGCCAGTCCCTTCGTACCCCGGGGCTCTTAATCACTCGGTATCGATTTCCCTAACTCTTTTCATCCTGTTGAAGACACATCTTAAACACTCCAGCCC
		GGAGTGTCTCGGCTTTATCCACACTAATAAAATGATTTACCTTCTCTCCGGCTCTCTCCAGAGGAAATCGTTCAGCCCGGCTATTTCTGTGTGATCAGTAAATATTAGTGCCTGACATCTTAGTGGGCTTCGGATCGATTGCGGGCCACCGGGAGTGGCAACGTCGCGGGGCGGCGCGCGAGCTCGCG
		AGGGGCTCCTCCCGCTCGCCCGCGGCGCTGATTTACGGCCCTGCAACCACTAAGGGGGCGAAAGCGGCTTGAAAAATTGGCTTTTCAACCTTTTAC
153	chr16:1 123430 0- 112349 00	TTTTGACATTCAGCCACTTCCCAGGCTCTAATTCGCCCCGACTCTCTCCCTCCCGCTACTTAAGGTTGCCCTGTGCGCCCTGCTCGAGCCCTTCGAGCAGCAACGCGGGGCTCGGCCCTCGGCCCGGGGACCACTATCACAGCCCTGAGCCGACGCGGGGAGGCCCGGCCCTGCTATGGGGTGGCTCTTCGAGCTTCGAGATGCTCTCCGCCCGCCACACCTCTGAGGAGGAGAGGGGTGGAGAGGCCAGAGCTGCACTGCTGGATGACGAGCCGCTCTCCCTGCTPACCTTCTCCGACCCGCTGCGCCCTTCTCCTACTCTGGAGACTGATCTCTCGAGCTCCATCGGGCCGATGGCGTGGAGCGGTACTTTCTCTCGCAGAAAAAACTCCTCTCTTTCTTAAGATCAGAAAAAGCGCTTAGCTTGGAAATGTTAG
		CCTAGGCATTTCTACGCCCCGTTTGTCTGGAGGGGCATTTAGGCCCTGGCCAGCTTAGCCAGCTTACAAGGAGTGTACTGGGTGAAAAACAGCCAGCGGGGAGCCAGTCTAGTCTGTGSCCCGCGCAGGTGCTTGGATGGGGAAGCAGCAAAATGCCACCTTCTGCCCCACCCCTCTCTCCCTCTTTCATGGGGGAACTGGGGGTGGCA
		CGCGCTGCCGGTGCAGCGGGCTCAGGCTGTGGCCCTGCTGACGTTGGTCCCCATCAAGCCATGTGACGAGCAGCCAGCCACAGAAAGAGGTTTCAACAAGCGTTATCGTTTCTTGGAACTCCAACCTCGGCGACTTCCCCGAAGACCGGCTGTGCTTGGCGGGCGGCTGGCACACAGGGGACAAGCTGCCCTCTCTCTCTCGTGCCTCCGCGCGCGTCTATCTCAGTCTCAGTCTACCTGGAAGCAGCACTCCACCTCTCAGCCAGCGGCCCTCGGCTCAGTCCAGGTCACCGGCAACCC
		CGGAGCGGTGGGCGAGGGCTGCTCCGCCAGCTCTGTGATGTTTCAGGCGGGCTGCACCGCCGGACCCCTTAGTG

【 0 3 1 6 】

配列番号	遺伝子名	配列
154	SPN	GCACTGGTTCCCTTTACCTGAGCCAAACACCTACCAGGAAGTTTCCATCAAGATGTCAATCAGTGCCTCATGTCAACACCACTCATCTGCTGCTGT CCCATAACAGCAAACTCTAGGATCCACACCGTGACAGGTGAACCAATAACAAGAACTCTCCAGAAACCTCCAGTAGGACCAGTGGAGCCCCCTGTTACACAC GGCAGCTAGCTCTCTGGAGACCTCCAGAGGCACCTCTGGACCCCCCTCTTACCATGGCAACTGTCTCTGGAGACTTCCAAAGGCACCTCTGGACCCCCCTGTTA CCATGGCAACTGACTCTCTGGAGACCTCCACTGGGAACCATGGACCCCCCTGTTAACATGACAACTGGCTCTCTGGAGCCCTCCAGCGGGGCCAGTGGACCCACAG GTCTTAGCGTAAACATACTACAATGATGTCTCCAACGACTCCACCAACGCAAGCACTGTGCCCTCCGGAACCCAGATGAGAACTACAGAGGCATGCTGCC AGTGGCTGTGCTTGTGGGCCCTGCTGGGGGTCAATAGTCTCTGTGGCTCTGTGGCGCCGGCGCAGAAAGGGCGGACTGGGGCCCTCGTGTGCTGAGCA GAGCGGCAACCGTAACGGGGTGGTGGACCGCTGGGTGGGCCAGCCCAGGTTCCCTGAGGAGGGGGCCGTGACAGT
155	chr16:85470200	TGTCGACAGGCACACAGAGCGCCGCCAGGCAGGCCCTCAATCTTCAACCCGAGCTCCCGAAGTCCGCGAGGAGTGGAGCAGCGGGTAGGAAGCGGGCC GAGGTCCTCCCGACGCTGGGCCGCAACTGTCATCGCAGATCCCTGAAAAACGAGCTCTGTAATCGTTGCCGTTCAGCGGGTGTACAATTGCAGCCCTTATGTTTCC TGCCGTGTTTACCTTCCCTGAGCGGCGCCAGAGATGCACACAGCTGCCCTGAAGCGGGACGTGACCTCTGGCACCTCTGTGAGGTCCCTGGG
156	SLFN11	GTGGCTCTCGGCTCCAAACGGGGTGGCCGTTTCCCTTCTCGCACCCCTCTTCTCTCCCGGTGCCTGCGGTCCCACCTTCCAGATACCCCTCGGAGAGTCCAGC TGAGCTCTCGCCAGAGCTTTCCCTTCCAAACCCGCTCGACTTGCCAGATCCCAAGCTGGGCTTCTCTCTCCATCGCCCCAGAAAGTGGGTCTTGGAGACCCAG GCAAGAAATTTGGGCCCTCCGCTTCTGTTCAGACCCCGGACCCCTTGCCAAAATGCGGCAGATGTGCAGATTGGGCCCGCTTGGTCTCTGGCTGGGTTTATGGA GCCTCGGCTGAGGCAGGCTCCGCAGACCCCGAGCCAGAGTGGGATTTAACGGCGGCCGCTGCGCTGTGCTTGGTCAACCCCGTAACCGTACACGCTGCTAGTGA ATATGAAAAAACCTGCCAGCGTCTGCTTTTCTGCCCCGCTGCAGTCTTTAGCACCCGCCAGGATTCGTCCGAGTGTTTGGA
157	DLX4	TTTAGTGTGTCATATAAACATCCCAGCTAATCTCAATAGACTTTTCCCTGAGCAGAGGCTGAAATTCGAAGTAATGCAAAAGAGACTCCGGGAGAGCGGTCCGCC GATGGTGAGCGGGAGACGGGCGTGGGAGCCCCACTGCAGTGTGGGATCGAAGTGGTGTGACCCCCAAGACCTCTCCCTCTCTCTCCCCGGGAGCTTCTC CAGGGTTATTTGGGAAATGAGGGGAACTCCAATCCCTGAGAAAAGCGCTCAGGGGCTTGCTGAGGTGAGCGCAATGGAAGCACAAAGCCGGGCTGGCCGTGGG CTCAGTAACCACTCGGCTGCCGCTTGCGCCAGCACTAATGCTCGATCAGAAAAGAAAAAGAGCGCAATAATTCCAAATTCAGGAAAAGTCAAAATCCGA GAGGGGGACGAGGTCTCTTCAGACTGCCCATTTCTCCGGGCTCGCTGAATSCGGGGCTCTATCCACAGCGCGGGGCCGAGCTCAGCAGGCTGGGGCGA AGATCTGATTTCTTTCTCCCGCCGCCAAACCGAATTAATCAGTTTCTTCAACTGAGTTACTAAGAAAGAAAGTCTTCCAAATAAAACTGAAAAATCACTGC GAATGACAAATACTATAAGTTTCGTTTGGGGCCGGTGGGTGGGATGGAGAGAAAGGCAACGGATAATCCCGAGGGCCCGGAGTGAGGAGGACTATGG TCCGGTGGAAATCTCTGTTCCGCTGGACATCCCGCAGGTGCGGCTCTGAGTCTGGCTCGGGTTACAGACCTCCGGCTCCAGGGGCACAGACAGAGA CTCTCTCTGCTAGGGCTGCGGTAGGCAATCGTATGGAGCCACAGAGACTGCCGAGAGCACTGCCGCTACCAAGTGTAGGGGTGCCCGGTGATAGACCCGCCAGG GAAGGGCTGGTTCGGAGGGAAATTCCCGCTACCGGAAGGTTCGGAACCTCGGGGTCAATCAAAACA
158	SLC38A10	CATGTTGCTTCAGGAAGGAGGGACGAGAGCCCTGGGCTTGTGGTGTCCACGTGGACAGCTAATGAGGAGCCCTTGCCGATGAGGAGCATGCGTTCCTCCGACGGG GCGGCCGAATGCGGAAGGAGCCGCCATTCTCTCCGCCCTGACCGCGGGATTCTCTGACAGCAGATGAGAAAACGGCGTGACTCAGCAGGGTCCCTCCACAGGCCCC GAGCGTCACTGTGTGACCCCCCGGCTTCCCCACGGCCACGCGGAGAAAGGGAAGTCCCGGCTCCAAGGGCACCCAGAGATGCGGTGCATGTGGC AGGATGGCCCCAGCCCCGTCGGCAGCCCCAGCTTCTCTGCCCTGGTTTCTCTTCTCCACGGGTACAGGCCCTCTGTAGTACTTTGGAAGCAGGAAACACACAG GCTAGTAACATATGAATGGTCCAAAACACATCCTTATTACTTTTAACTACTTAGGAAGAGCACAGCGTTTGCCAAAGCCCGAGA

40

【表 4 B - 2 1】

配列番号	遺伝子名	配列
159	S1PR4	GGCGGGGGCCCGGAGATGGCGGCCCTGGGGGCCCTGGCGGGGCTGTCGGTGGCCAGCTGCCTGGTGGTCTGGAGAACTTGTGGTGTGGCGGCATCA CCAGCCACATGCGGTGCGACGCTGGGTCTACTATATGCTGGTGAACATACGCTGAGTGACCTGCTCACGGGCGGGCCCTACCTGGCCAAACGCTGCTGTGTCG GGGCGCCGACACCTTCCGCTTGGCGCCCGCCAGTGGTTCCCTACGGAGGGCCCTGCTCTTACCGCCCTGGCGCCCTCCACCTTCAAGCTGCTCTTCACTGCAGG GGAGCGCTTTGGCCACCATGGTGGCGCGGTGGCCGAGAGCGGGGCCAACAGACAGCCGCTCTACGGCTTCATCGGCCCTCTGCTGGCTGCTGGCGCGGCTGC TGGGATGCTGCCCTTTGCTGGGCTGGAACCTGCTGTGGCCCTTTACCGCTGCTCCAGCTTCTGCGCCCTTACTCCAGCGCTACATCCCTCTTCTGCGCTGGTG ATCTTCGCGCGGCTGCGCCACCATCATAGGCGCTCTATGGGGCCCTTCCGCTTGTGACGGCCAGCGGGCAGAAAGGCCACGCCAGCGCGCGCGCGCAA GGCGCGCGCCCTGCTGAAGACGGTGTGATGATCCTGCTGGCTTCTGCTGGTGTGCTGGGGCCCACTCTTTCGGGCTGCTGCTGGCGACGCTCTTTGGCTCCAACC TCTGGGCCACAGGATACCTGCGGGGCATGGATGCTGGCCCTGGCCGCTCCCTCAACTCGGCGGTCAACCCCATCATCTACTCTCCGACAGGAGGCTG TGCAGAGCCGTGCTCAGCTTCTCTGCTGGGTGCTCCGGCTGGGCATGCGAGGGCCCGGGGACTGCCCTGGCCCGGGCTGCTAGGCTCACTCCGGAGCTTC CACACCGACAGCTCTCTGAGGCCAAGGGACAGCTTTCGGGCTCCCGCTGCTCAGCTTTCGGATGCGGGAGCCCTGCTCCAGCATCTCCAGCTGCGGAGCA TCTGAAGTTGAGTCTTGGTGTGATGGTGCAGCCACCGGCTGGTGCAGGAGGCCCTCTGGGGTACAGGAAGCTGTGTGACCGCAGCCTCGCCCTGTATG GGGACAGGGAACGGGACAGGCCCCCATGGTCTTCCCGGTGGCCCTCTCGGGGCTTC
160	MAP2K 2	GGCGGGGTTGCCACACTGTCCCTTTCTGCATGGGAGGAAGGGGCTCGAGAACTGAGTCAAGCCACACAAACAGAGGATGGACAGAACTCCTGAGTAGCGAGGG TGCTTCCCGGGCGGAGGAGGGGGAAGACGAGGAAGACGAGGAGGAGGAATAGGAGACACCATAGACAGAGGGCTGCCCTCAGACCACAAAGCGCTTCCT CATCTTTCTCGCCCTTTGATGCGCCCGCAACGTGACTCTGCGAGCAGCGGGGACAGCCAGGTCTCCCTCGCAGCGGGGAAAGGGCTCCAAAGCGGGTG CTGCTTGTCTCGGTACATGGTACGTGGGGCCCTTGTCAAACTTCACTTCTGCTGCTTCAATAAACTTCAAAAGGGATCGACAGTTTGCAGGGTGTAC CAAAGCATCTGTGTTTGCAAACGACGCTGTGCGGACGGGCTGTATACCTGATGAGCTCGGTGTGGCGGGGTCGGCAGCATTTCTCCGGGTTTTCAGCTC TGGCCACTTCTCCTTTTGTTCACCCCAATCTACCCCACTTCTGGGCTTCGAGCCAGAGTGTCTTAAAGGGGGCACGT
161	UHRF1	GAGGAGACTTTGTCTCAAAAAAATAAAATGAAAGCTGAGAAATTCAGAGCACAAAGAACAGCGGCCCTCTTTTAGCTGTCAACATG GGGAGCCGTCCCTGTTGACGAGCTCCAAAGGCTCCCTGTGCCCTCTCTGAGACCGCAAGAGGAAAGTGGCAGCGACAGTGAATCGTGGTGTCTTTGTGGCG GTTGTGTTGACCTCACTGACCCCGAAGTGGCGCTCTAGGGTCTGTCTCAGCGGTACCGCGCGGGTCAAGGGCAGAGTTCCGCTGTCACTAGCCCTCCAC CCGTCTGTGTGGATGCCCTCGCGGCGCGTCCAGCCACCGCCGCCCTCTGTGGGTCTGTCTCTCCGTCTAGGATCCTCCTGCATCCGTTT TCCTTCTCCTCCCTCTCTCCCTCCGTCTGTCTGCGCCACCTGAGGTTGTGCGAGGCGCTGAGACGGGCGCAGGAGCTGT
162	DEDD2	TGCTGTCCCGTCCCTGTGCGAGTCCCTCAAGATGCTAGAGTGAAGTCTCTTAGGGTGAAGATGGTCTCTCCAGGAGAGGTTGGCCCGGAGACTTGGAGG TGGGATCAATCCTGCCAGTCTGGATCAGGAGGCTCTGTGCGGGCGCGCCCTCTCTCTCTCCATCAGCAACAGGCGCGCGCGGCGAGCCTCATAGTCAAGC TCATCCACACTGACACGAGCGGAACAGCTTCCCGGCCACAGCTCTCGCAGGGCTTCAGTCAAGAACACGCCCGCAGAGGGCTGACAGGGCGCCACTCAG GTAGTCGCCCCCAGAAAGGCTCCAGATAGGAGCTGTGAACTGTATGTACAAACACAGAGCCAGGTCCCTTGAAGCGCAGCACTGCGGTGGCTGCCCAA ACAGTCCAGTGCAGCTGCGCGCAGCGCTGCGGCGCGGGATGCCAGCCCTGTCTCAAGGCTGGCCCATGCTCGCAGTACTCTGCTGAACCCGAGCGGAGTG TCTGAGGGGAAGGAGGATTTGTGAGGGAGGGGCGCAACACTAGACACACTTATGGGAAACGCCCTTCTCCCTCC
163	CDC42E P1	TGATGCGCGGCCCCAGGGGGCAGAGGGCGCGCCACCATGAGCTGGGCAAGCTCTCGCTGTGGGTGGGTGTCCAGTTCAACAGGAAAGAGGGGCTGACT GCAGACATGATCAGCCACCCACTCGGGGACTTCGCGCACACCATGATGTGGCGGTGGCGGGGATGTCTTCGGGGACACGCTCTCTCAGCAACACGCTGG CAGTCCGGGAGCACCCATCGCTCACCCCGAGCTTCTGTGGCCAAAGAGTGCAGCTGTGTGGAGGGTGGGGCGCCCCCGGAGGATGGCATCTCCCTGTG CACCTCCCCGGCTCCACCGGCCATCTCCCCCATCATCAAGAACCCCATCTCCCTGCCCCAGCTCAACAGGCGGCTACGACAGCCTCGTGGTTGGCAAGCTC

【0 3 1 7】

10

20

30

40

【表 4 B－2 2】

	配列番号	遺伝子名	配列
			AGCTTCGACAGCAGCCCCACCAGCTCCACGGACGGCCACTCCAGCTACGGTGAGGGCCTGGGCCATCTTGGCCCCACTTTTCAGA

10

20

30

40

表 4 C
【 0 3 1 8 】

50

【表 4 C - 0 1】

配列番号	遺伝子名	配列
164	chr21:9 906600- 990680 0	GGCGGGCAAAAGCCGCGCAACAAAAAGCTGCGCTACGGGGCGAAAAAGCCGCGGGGAGCCAAAAAGCCCGGGGCAAAAGCCACCGTGGCGGG CGCAAAACAGCCGCAAAAGCCGCGGTGGTGGGGCAAAATCAGTGGGAGCAGGGGCAAAAAACACAAAAAGCCGCGGGGCGGCAAAAGCCCA
165	chr21:9 907000- 990740 0	TGGCTTTGCTGGAGTGTGATAGGAAATGTGCAGCCAAAGACAAAAAGAGATGTAAGTAGGCTTGACATCATTCAGCTAAGAACCCAGATGTTACCTTG AGGGTATTAACTAATAAGCAGTTTAAATCAGAAATGGCACATTCTGATTTGTTTTTTGTATGTTTACATTTGGCAGGCATAGATACTGTTGAAAAAGAGAAAAAG TCAGTACATAGAGGTAAACAAGCTTAAATATGTGCCAAGTCTAGAAACAAGAGACTAGGGGGATAAGGACCTTTCGAAATTAATGCAAGATTGAAAACTGAT TGGCTGGGGGATGAGGCAAAAGGCAGGTCTTTAAGGTCAATCCCTGTGTTTGTGCTTTAAGTTGTTAGCGGGTGGTTTATCATATATTGTAGAA
166	chr21:9 917800- 991845 0	TTCTCTGGGAATGTACGCTAACCTGAGCCTAGGGCCTGAGCCCAAGGGCAGACTGAGGCTCCCCAGCACAGGGGAGGTGCTGCCCTGTGACAAAGGGTAGTGCT GGCACAGTGCAGGCTACTCCCTAGAAAAGATCAGCTTGAATATGCAAGAAAGAGCAGGACCCCTCGGGCTGAGGCAGAGGTGGAATGGGAAGTGCATGGTGGTAAT TTAGTTCTCCAGAGGCCAGAAAGTAGGAGGAGCGGTTGGAATGCTGATGGCCCAAGAGGAAAAACCCCTGGACTACCTTGGCCTCCCAAGAGACTCTCATAGTAATT GCGGCTCCCTGCAGTGGTGAAGCCAGAAAGGAGTGTGCCCAATGCTGTTCATCATCCAGTCCACCCCAAGGAGTCAACAGATGAGTATGCTCATGAGTGT GGTCACCTCATCAGTCAATTGCTCAGTTGTGAAAAAGAAATTGTTGAGAGAAAGCAAAAGTGTTTTCCATGAGCCAAAGGTCAGCCAAAGTTATGCTTAATGAG GAGGACTGGAGACAGCGTGTACAGACACCCGAGAAAGGAGCACTGGGCAAGGGCACATTCTCCAGGGCAGAGCCCAAGAAAGCGTCTGGCACCCAGACACTCA GGGAACGTGAAGGCTGGCAGGGGCCCCGCCAGT
167	TPTE	TCCCCCAGCTGGGTATTAAGCAAACTTTCTCTGTCTATGGGCGGCAGAGACCACCATCTAGTTCCCCCGCCAAAACTTTACATGATTTTAATTCTCCTGATGAA GATGAGAGGATAACAGCCAAACAGAGAGGGCAGAGGATGGATGGGACTCCCTTGCTCAGAGACCTCACCTCTAGGTCTTTTACCTCTTATGAGAAATAAGTCAG TTCTGTAGTAAGAACTCTGTGTCCACGGCAACCCCAACAGAACTCTTAGCGCTCTTTGTGATTTCTGTAGAAATGGGGAATAGAACGAGCTTGGCCCCAAGACTGC ACAGACTTAAAAACATACTATTCTTTGAAATGGCAATCATTTAAAAAGTCAGGAAACACAGGTGCTGGAGAGGATGTGGAGAAATAGGAACACATTTTACACT GTTGGTGGGACTGTAACTAGTTCAACCATGGTGGAAAGTCAGTGTGGCGATTCTCTCAGGATCTAGAACTAGAAAATACCATTTTGACCCAGCCATCCCATTA GGGTATATACCCAAAGGACTATAAATCATGCTGCTATACAGACACATGCACACGTATGTTTACTGCAGCACTATTCAATATAGCAAGACTTGGAAACCAACCC AAATGTCCCAACAATGATAGACTGGATTAAAGAAAATGTGGCACATATACACCATGGAAATCTATGAGCCATAAAAAATGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGA CATGGATGAAATTGGAAATCATTTCTCAGTAACTATCGCAAGAAACAAAAACCAACACTGCATATTCTCCTCATAGGTGGGAACTGAACAATGAGAACACG TGGACCCAGGAAGGGAAACATCACACTCTGGGGACTGTTGTGGGGTGGGGGAGGGGAGGATAGCATTTGGGAGATATACCAAAATGCTAGATGAGGAGTTT

10

20

30

40

【表 4 C - 0 2】

GTGGGTGCAGCGCAGCATGTCAACGTTTACATATGTAACTAACCTGCACATGTGCACATGTACCCCTAAAACTTAAAGTATAATAAAAAAATACTGTT CTGCCATACATACAGATACTCATTAAGATGAGGAGAGGATGGGTGGGAGAAATGTACCAAAACCAAGACCAAGGATAATAAACCTCAGAGCAGAG ACTATCTCTAGTATATTTTCTTTTGTATGTAAATGGAGAGGATATATTTACTCTGTATGAAGAAGTTTACATCAAGTGTTCAGCTTCTCTGTGGGTAC AGAGAAATAACAGAGGCTCAGTTATGCTCTCTGAATAACTATGTTTGTAGTGTCTTCTAAACATAATATAATTTCACTAAAAATAGACAAGTTGATAGGA CTTGGGGCATAACTCATGACTCAAGCTATCATTTTATAGGATGTGAGAAAACAAAATAGATGAACATTTAAAAATACACTCATATTTCTCGTAGAAAAAGG ATTTTGAATATTTTACATCAAGACATGGTAAATGTTTAAAGCAATGAATATGCTAAATTACCATGATTTGATCATTTATGCAATGTAAATGTACTGAAACAT CACATTTACCTCAATAATATGTACAAATTTATATGTGCAATTTAAATTTTGTAGTATAAGAAAAATAAACTTCAATTTAAGAAAAACAACCAACTTTTAA AAAAAGGCAAAATACGTGAACAGATACTTCACTAATAGAGATTTGCAACTGGCAAAATAAGCAAAATGAAAACTGGTCACTCATCTATCTATAGAGAAATG CAGATTAAACTACAATAAGAAACAATGCTGCCGTCAGACGCAATGTTTGTACCGTTTCCAACTGTCCAGCCCTCCCGGGCATCGCTGGGACCCCTA CGCCGAGTCCCGCTCCCGCGGCCCAAGGGCGGACTGGGCAAAATGGGAGACCCCGCCGAGCCCTTCTAAATCGTCAGCGTGAGTGTGACGGCAAGAGGG ACCCCGCAGACCCCGGACCCCGCTCCCGGGGAGACTCAGGAAACCCGACCCCAAGCCCTTCTAAATCGTCAGCGTGAGTGTGACGGCAAGAGGG ATGACCCCGGATCGCCGACCTTCCCGTGGCGGAAGCGCAGAGCCAGCTGGGAGGGGGCGCTTAGAGGAGCGGCTAGAAAGCAGACACGGGAACT CAGGTCACTCTGGGGGGACAAGACACAGAGACCCGGGGCGCTCGGGGCGCGGGAGCTCCGACAGACCGGGCGGGCGCCCGCTGGCGCGGGCGG GGCGCGCCCTTTACTGCGCTCCGGCTCCTAGGCCATTTCTCACGCGCGCGGGCGGGAGCTAACACCACTCAGCCGGCGGGGTTTGAATGA GGAGAGCGGGCGGAGAGGGGACGGGAGGGCGGAGGGAGGGAGCTCGCGAGTTTCTCGGCCCTTTGTGCGGACACCTCCCGGATTCGG CGCCGCAACCCGGCCCCAAAGACAGGGGAGCCCGGGGAGGGGTTAGCCATCCGCGAGGGGCTTAGTCCCTCGGCCCTCAAGACCCCGCCCCAA CAAAAGGAGTCCCCACCTTACCCCGCCCGAGGACTTAGGCCCTGGGTCACTCGGGCGGGAGCTAGTGTAGGCGCGGGGTCCTTAGAGCGG CGGGCGCAGCGAGTCCGGCGCTGGTTAACTGTTGGGTGAGAACTGTTTCACTAGTAGCAGTGTGTTGCCCCCTCCCTGGCGCGCGCTCGGAGACGCCCCG CCCCGCTTGAACGGCGCGCGCCCGCCAGCGCCAGCTGACTAGATAGGCGCGCCCCGTTCCGCCCGCGCGGAGACTCCGCCCTCCGGGAGCG ACGAGCGGGAGCGCGCACTACAGTTCTTGTCTGGGACTCCCGGACGCGCGCGCTGCGCACCTCCCGGACCCCTCCTCCGGCATTCGGCTTA ACGTGGCGGGCGCGCGGAGTAGCGGTGACAGTTACCCGGCGGGGGGGAGGGGTTGGCCCGCGAGGGTGTGCGCAGGCAAGACCCGGGTC CTGTCCCGCGCCCTCCTCTGCAAGGTGTGCTTGGCGAGGGGAGGGCGCCCGCCGCAACCCCTGGGTCAACCCCGAATACAAACAAAACCTTAAC GCCATTGCTCGGGGTTAGAAGGCAAGTGTGCGTGTCTAGAAAAGAAAGCCACGCAACAAGACCGCACGCGCGGTGATACAGTGACACGAAACACCCAAA TCTCTTTTGAAGGGAACCAAGCAGTGCGTCTATGCCATAATCCAGCACTTTCGGGGCCAGGCGCTCACTAAACCCGAGAGTTCAAGACCCAGCTG GGCAATACAGCGAAACCTGTCTCTACGAAAAATAAAAAATAGCTGGGCATAGGGCTGGGCACGCTGGCTCACGCCCTGTATCCAGCATTTGGAGGCGG AGCGGGCGGATCAGAGGTTCAGAGTCCAGACCATCTGGCTAACACAGTAGTAAACCTTCTCTCTACTAAAAATACAAAAAAATAGCCGGCGGTGGTGGC AGGTGCCCTGTAGTCTAGCTACTTGGAGGTTGAGGCAGGAGAAATGGCATGAATCAGGGAGCGGAGGTGCAGTGAGCTGAGCTGCGCCACTGCACCTCCAGC CTGGGGGACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAAATAATAATAGCTGGGATGGTGGCTGGCACACATGGTCCCGACTCTCAGGAGGCTGAGGTGGAA GGATCTCTTGATCCCGGGAGGTCAAGGCTGAGTGAAGCAAGATGGCATCACCGCACTCCAGCCCTGGGCCACAGACCCCTGTCTCAAAAAAAGAGAAAGT GGGGAAGAAAATGTAATACAAATTAATACCAACAGCAATAGTAGTACTTTTCCATGGAGCTGGGAGGGAATAAATGTTTGTAAAAATTAATAATGTTT TACGCTAGAAATCAACTTCTCTTATGCTTCTTTTACTTACCCCTTATAGTACTTAGTAAATCTCAGAAATCCTATCCTTCTGATCTCTCTGAAATGTAT GTACCCCTTCCCTTCTATCTCACCAACCATGTTCTTCTTGTCTCTTCTAGCCCTGTATAATATCTATAATCGCACCTCTGTACCTGCTCTCTTCTTAGTC CAGAAATACGTTTCTCTAAATTCACCAATAACCATCTCTGCTACTGCTTGTGTGAAAAATCTCCAAAAAATAATTTTACTTTTCCAAAAATAGTCAGGCTCCCTC TCTTAGGATACAAAAACCAACCATGGTCCAGCCAACTCTTTCAGCCCTGATTCTCAGCTATATTTATTGACCTCTCTCTTCTCCCAAGCACTTGGCTAGAT AATAATTAAGAGTGGCGCAAAACAAATGGATTCTCTCCCTCATGGAGCTGTATTTTCACAGGAAGCAGACATTAATAAATAAATAAACAACAAAAA TAGACAAGCATATAATACAGTATGTATCTTAGAGAAATATACACTCATGCAAGAAAGCATACACAAGATGCAGCACTGTTTCCAATAGCGAAAAAGCTAGAAAC		
--	--	--

【 0 3 2 1 】

[illegible]

40

【 0 3 2 2 】

[illegible]

40

【 0 3 2 3 】

[illegible]

40

【表 4 C - 0 6】

		AGGAGCGTTGAAGCCCCAGATGAGCACACAGAGGAGGAGAGCTGAGGCCCCGAGAGCCCTGAGAGCCAGACGACACCGGGGAGGA GCGCCAGGCCCCAGATGAGCACACCGGGGAGGAGCGCCGAGGCCCCAGATGAGCAGTGGGGAGGAGCCCGAGAGCCCCAGATGAGCAGTGGCGGGGAGG GAGCCGAGGCCATCCCGCTTGCCTTGCAGCGCCCATTTGACAGGATCGCGGAGATCAACTCAACATCGACACTGACGAGACAGTGTAGCGAGCGGG GCTGTGCGGGGTGATGAGGACCCCTGTTCCAGGCACTCAGGCCGCGCCATGGCTCGGTCTGTGGTGGCCCTGTGCGGTGGGCTGGAGAGGCCCTCT GTGAGCTAGGAACAGTCGCTTTTGTGACCCCTCCCATCATGCCCTCCAGCCCATGGCCCCACATCTGAACATAAGCCCTCTGTGGAGCCCTGTGGGAGA GCGCTCTGCTCCCGAGACCTCTGGAACATGACCTTGGCGTTTACTCTGCAGCCAGCGCGGCTCTGAGGCCGTGTGAGCGACCGCATCCAGCACATT TGATGAGAACGAGGACATCTCGGAGGACAGCGACATTGCTGTGCTGCCAGGTTGAAGGCCAGAGCCAGGTGCGGGGCTGCCCATCCCGCCCAAGAGCTCTGC CGAGAGGTGCAGCCCCCAGAACACCCGTCAGATGCCAGACGCCCTGCTGTTTATGCGCGG
176	chr21:1 564934 0- 156494 50	TTTGGGCCACGAGGCAAGTTCAAAGCGGAGAGACTTTTGTGTTTATAAAATGATGGTGAGCAGCTCCGGTTTTATGTCAAACATCAGGGTTTCGTGACGATATA AACATTT
177	C21orf3 4	ATTGCCGTACTTGTGCTTCCCTTTGTATGATTTCTTTGATGCTGCCGAGTCACCTGATGGCTAGCTCTGCTGGCAAGTAATTCAAAAATGCTGTTTATGTAGA AAGAAAGGTAGGGACTTTACACACTCTGTCTATTAAAGGGAGCAATTGAAGAACAAAGGAACCTAGTAATAATCCATATATATTCCTTTTGTGTTGCGAAACA CTGTAGCACAAACACATTTGTGTTTACGCCAAATGTTTACTTCTCTTTTGTAAATACGCATATAGTAGGTTGTCTCCACATATGTACAAATCCATATTTTAT TTAAACGTATATAGTCAATTGTTCAATATTATAGGCTGCAAAACATTTCTCAATCTCAAAGACTTTTACATATCCACTCCACACAGCTATTTGTTTATTTT AAAAGTTCTTAAATTAAAAAAATAAAATAATACTAATACTCTCTGTTGGTTGATTTTATTAAGCAACTTAGGATTTCAACACAGTTTAAATCATATATTGATG ACTCAGATCCTGGCAGGCTTACAAATTCCTGTGAATGAGAGCACAGCTAATAAAATAATTACGAATTAATTTATTAATAAAATCATAGGGTTTTTTTCATTAT CACATAGAAATGATTTGATCTATACAGATTGGTCTCACTCATGTGCTTTTGGGCTGCTTGGAGCTTCATGTAGAGTGGAAAGTCCCTTTGCTCTCTCCTC GACCAAGGTGGGGAATGAAGCATAGAAATACAATTAGGGCTATTAAAGAAATGCTGGCAATTACTCTCTATCACGTGTGAGCCTGGCTGCTCTCTC TGAGGTAGGGATCCAGGATGAGACTGTGCCGAGGCTGTTCCACAACATGTCATTTGGAGATCCGTCTTATTGATTAGCGGGGAAAGGGTGGGATCAGGA GTGTGAGGTGAGGGGAGGACCACTGACGACTGGCTCAATGAAGCACACAGACATTTTCTCCGGAAGATGTCAAACAACAGTGAACAACAGCCAGAGAGGAAGT AGAAAGGTGGAATAAATGAGGAGACCTTGAAGAAATGAAGGCATTTCCCTATGAGACAGCCTTGGGCTTTTTCCTTTCTTTCTTTTCTTTTCTTTCTCAT CTGACCTGCAAAAGGCTAGAGTGACAGCGTCTATGCAATGCTGCACTCCAGCAGGCTGGGAGAGGTGGATGCTAGACTGTGAGTTAATGTTAATGATGAGCG CAGTGAAAATACAGCCGCTGCCACCCCTGTCTCACAGAAAGCGCTCTGAGTACAGCATCAGATGGTTTGCCTCGCCTCTGCTGTGTATCTGTATGCCTGTGTG CGCGCGGTGCTCGCTCGGGCATCCGTGTCTAGCCGAGGGGAGGGGTGGGTGAGTGGTGGAGGGTAAAAGCCAGTCAGTCAGTGAGAAAGCAAAAGGTAC GTTGGAGAGCAACTAAAATCTGACTGATTTCCATCTTTGGAGCATCAGATGATTTCCC
178	BTG3	GCAGCCTCCTCTGAAAAATGTAAGCCATTTCCACTTTGTAAAGCTACGTTTATATTTCCACCACGATACGATGAAAAAGAAAAACCCCAAGGCAATTTAATATAC GGGTTGGGAAGAAAAGTTTTGCTGATGGAACATACATTAGCCTCCACTCCAGCAAAAGCAAAACAGAAACCCACACTAAAGAAAATGTACTGAATCTTTTAA
179	CHODL	TGCCTGAGCGCAGAGCGGCTGCTGCTGCTGCTGATCCAGGACCAAGGGCGCACCGCTCAGCCTCTCACTTGTTCAGAGGCCGGGGAAGAGAAAGCAAGCGCAACG GTGTGGTCCAAAGCCGGGCTTCTGCTTCCCTCTAGACATACACGGGACCCCTAACTTCAGTCCCCCAACCGGACCCCTCGAAGTCTTGAACCTCCAGCCC CGCACATCCAGCGCGGCACAGGCGCGGCAGGCGGAGGTCCCGCCGAGGCGATGCGCGCAGGGGTTCGGCAGCTGGGCTCGGGCGCGGGAGTAGGGCC CGGCAGGGAGGAGGAGGCTGCAGAGTCAGAGTCGCGGGCTGCGCCCTGGCAGAGGCGCCCTCGCTCCACGCAACACCTGCTGCTGCCACCGCGCGCGGA TGAGCCCGGTGCTCTGCTGCTGGCGCCCGGCTGCTCTGCGGCCAGGAGCCTTCTGCGCCCGCGTGGTCAGCGGTGAGTCAGGGGCGGCTCTCCCCGAA GAACGAGCGGGAGAGGGGACCCAGGGCGCGGGGAGCCTGTTCTCGGGCGGAGGCTCTCCGGGGCGTTGGAAACCTGCATGTTGTATAGGACCCCGGAGG

10

20

30

40

【表 4 C - 0 8】

185	CYR1	CAGTGGTGTGCGCTCGCCCGGACACAGAGATGCGTGGATGGATCCCGGGGACAGGCGAGGGGAGGGGTGTTGAAACCTTAATACCTGAGCTTCTTTGAAAGGTTTCCCTTGATGGTTGGGACGTACCTGTATAATGGCCCTGGACAGCTCCCTGTTGGAGTGGCCAGAGAAGTGTAAACACACTAGAGGGGCAGGGTGGAAAAAGAGACTGCCCTTCAAAACCTTGATCTTTTCGATTTTCATTTTGAATAATACTACAAATCTATTTTAAATTTTACAAAAGTTAGACTCATAGCATTTAGATATCAATGTCTTCATTTAACAGAAGTGAAGATGGAGCAACGCTCAATCAGCGCTCTGTATTTATTCGCTCCTGTGTGCGCAGGGTGGGTTTTTGCCGAGCGGTTGCCCTTTCTTTACTCACAAAACCCCTTGATGTCTCCTCCACGTTTACGAGGAGAGCCGGATCTTTTGAAGTTTGTATCATCTAAAGCAGGTATATTTGGGATGACTATGGATAGAAATTTAACTGAAAACACTGAAGTTGACAGCTGACAAAAGCATAAACAAGAGTCAATTTCTAATGTGATTTAAAGGACCCGAGCTTTGCTTTTAAATTCAAATACCTTAGGTAGAAAAGAAATGATAAATTTTCCCTTTGATTTTATTTCACTATTTTATAACACTAGCAGCCCTGAGACACCCGATTTGAAATATCTATGCTCTTTGATGTACCTGGCACCACTGCATCACAGTCCCT
186	chr21:2 693880 0- 269392 00	AATAGTAATTGCCAACAGTCAAGATATGTAATACCAACAAATCCGTGTTATTTGTGATCAAAAGATATACACAGATACITTCGAAAACCTGATTTCTACGTTGCAATGCGGAAAAATACCTTCATTTTCTCAGCTGTCCATTTATTTTGAGATATTTATGTGCAGTATAGTAGAACAACAGCAGATTTGGAACACATCAGCAATAATTTTTCATATCAGAGTCCCTGCCAAAAATGAAGAAATTTGACAGTATCCGGCACCCCTGTACTCATGCTTTGGCTTCTGTAGAAAACCTGTGGCTTGCAAAAGGGCAGCTGGGTACTGTGTTTTTGGTACCTCATTTCTTTAAACGTATAATGGGAATCTGGTTGGTTCAGGAAAACCCCTTGCTACTTATTTACTCTGTTTT
187	GRIK1	GGCCCATACTTAATGTAATTTTAAACGTTTTAAACATTTACTTAATATAGAACCTTCTATTTGCCTATTTCCCTTTATTCCTTTTCCCTTCCTGTCATTTGAAGAAATGGTTCTAGTGGTAGAAAAATCTCCAGCATTTGAGAAGAAATGTGGGAAGAAAGGAGGGCTGGTGGTAAAGAAATTTGCTCATGATGTCTCCCTCTGAAATTTCTGTGCTCTCAAAATGACACTCCAAATGTGTGGTTTGACGCCTTGGAAAG
188	chr21:3 074135 0- 307416 00	TGCTTCAACCCGGAATGTGGTTGAATTTACCTTACAGTGAACCTGATCAGTGGTAAACAGGAGATGCTAGAACAGGAAAGAACAAAGTTTCCCTTTCCCTCCCTATGCCATCAATTTACTTTGAGGTGTATTTTCTTTTGCAACCCCTCCAGAGAAGTCGSCAATGTTTAAACAGCATGCTGCCAAGTGGCTTGCCCTTATACCTCATTATGAAGTGATACTCAGGGCCACTAACACATCGCACAGCATTCG
189	TIAM1	TATGATTCCTCGATTCCCTCAATCTTAACCATTTGTGGATCACAGCAGGAGGGCCAGAAAAGTGAAGTTTCAAGCTTGGCACCGGACCTCAGCCCTTCCCTTAAACTTCCCTAATCCCTCGGAGCTAGTGTACTCAAGTGACTCCACAGTGTGGCCGATCCCTTCAGACATGGCCCTTGATGATCTCCAAAACCTCATGCTACCTTTGCCAGCCCTAAAGCATCCACTCTGTGCCCCAAAACGTGAATGTCAAAATACCCCTTCAAGCAGAAAGCTATTTCTATTTTGTGTGTTTCTGTAAAGCAACAAATCACCACATTTTGGTACACATGAGCCATCTCTGTGAAACATCAAGCGCTTCGTTGGCAGCAAGTCAACTCGGTTTCAGAAAGAAAGCTGCACATTTCCCTGAGGTAGAGGTTTAAACCAAAACAAGACAACCATTTTAAACCCAAATCTGCCGACTGAGGGTAACCATGATCTCTTCCCTTCACGACCC
190	TIAM1	TACTAAATCAACCCCAACCCGAGAACCCGGTTCATGGAGAAATAAATGATAGTAATCTATGCTGTTCATCTGTTCATCTCACTCACTCACTCTCTTGTGTAACAAATAAGGGCCACCCATGTAGCAAAACCATGTAAAGAGCCGGGAAGAC
191	TIAM1	TATPATTTTGTTCAAAAGTAGACGGGTATATAACATCTGTGGGCAAGTTTACCACACGCCACTTAAACAGGCTAACAGGGTTCATATGCCAAAACGTTTCAGGTTCGATTTTGAAGAGCTCAGAGATCTGCAGATGTGTTCGGCCGCGATTTAAACATGCGGCTCCAGTGAGAAAGGAGCAGATGACAAATGTTCACTTATTTTCAGAACTAAAACCCCAAGAGGAGCAGCTGAGCCAAAAGGAAGTGTCAATGAAAAGACGCTCGAATCTGCTCACAGCAAGGCAAGGGG
192	SOD1	AAGACCTGGAGTTTCCATTACACCGAATTTGGCACTTAATACTGTGTGCGAGCATTTCTTAAGCCACATTTTCGTAAGTGGCTTTAAAAATTTGCTCTGCCAGTAGGCAGGTTTGCTAAGATGGTCAGAGACAACCTCTGAACGACTCTGTAAATAATACAGAAATATTTTCAGAACCTTTTATCAGTAAAAATACAAAACGTTTGCAGAGGAGGTGCTTGTGATAACACTGTCCCAAGACCTTAGTGAAGTTTACCACTGGTGGAAAATTTCTCTTGCACTCGGCTTAAAAATCAT
193	HUNK	GCAGGGGTGACTGGTCTCTCTCTGCACTCGCAGGATTTCTCTGGAAGATCTGAGCCCGAGCGTCTGCTGCACATGACCGGAGAGCTGGGTACAGAA

【 0 3 2 7 】

[illegible]

10
20
30
40

【 0 3 2 8 】

[illegible]

[illegible]

40

【表 4 C-12】

		GTCTGGGCTCTCAGAGTCCCTACTGCTCGATTTTATTTCTTTCTGCTCAGAGCGGTCTCCCGTCACCACTTCCCGCTGCGGGTTTCCTTT GGCTCAGCTGCGGACCTGGAFTCTCGGAGCGGTAGCGTTCCCGAAGAGCGTTGGGAGTGTCTGGGAGTGTCTGCTGAGAAATCTACTAACCTTCCATTTCCCTTTTCAG CCATCTCCACTACCTTCCCGACGCGCCACCCCGCTTGAGCTGCAAGAGATCAGGTGCTCCGACCTCTGGAGGAGCACTGGCAGCGCTTTGGCCCTCTGTG CTCTTTCCCT
196	OLIG2	CCGGCACGGCCCGCATCCGCGCAGGATTTGAAGCAGCTGGCTTGGACGGCGCGCAGTTTTCCTTTTGGCGACATTTGCAGCGTCTGGTGGGCGCACAAATCCCGTCCACTG GTTGTGGGAACGGTTGGAGGTCCCCCAAGAAGGAGACACGCAGAGCTCTCCAGAACCGCTTACATGCGCATGGGGCCCCAAACAGCCTCCCCAAGGAGACACCCAG GTCCATGCACCCGAGCCCAAAATCACAGACCCCGTACGGGCTTTTGCACATCAGCTCCAAACACCTGAGTCCACGTGCACAGGCTCTTCGCACAGGGGACTCAC GCACCTGAGTTCGGCGTCAACAGATCCACGCACACCGGTGCTTGCACACGCAAGGGCTTGAACCTGCAAGCAGCGGCTCTCTGACACCGCTCCCTCCCGGCC TCCTGAGCCCTACTGAGCCCTGCTGAGTCTCTGGAGGCCCTGTGACCCGCTGCTTGGACCGCAAGCATCTCTGGTTTACCATCCCTAC
197	RUNX1	GGACGGGGCCGCTCTAGAGGCAAGTTCTGGGCAAGGAAACCTTTTCGCTGGTCTCAATGCAATTTCCCGAGATCCCCACCGAGGCTCTCTGGGGSCACCC CCACGTGCATCCCCGGAACCCCGAGATGCGGGAGGAGCACGAGGGTGTGGCGCTCCAAAGTAGGCTTTTGACTCCAGGGGAAATAGCAGACTCGGGTG ATTTGCCCTCGGAAAGGTCAGGGAGGCTCTCTGGGTCTCGGGCGCTTGCTTAAACCTTAAACCCCGACGGGGCTGCGAGTCGACTCGGCTGCG GTCTCCAGGAGGAGTCAAGTCTCTTATCGAGTAAGGAAAGTTGGTCCAGCTTGCATGCACCGAGTTTAGCCGTGAGAGGACGCTCGTGGGAGCTGCT CAGCTAGAGTTTCAACCGATAAACCCCGAGTTTGAAGCCCGACAAAAAGCTGATAGCAATCAGAGCTTTTGTCTCTTGACTCGATGGGATCGCGGGACATTT GGGTTTCCCGGAGCGGCGAGGCTGTTAACTGGCGAGCGGCTGCTTGAAGAGAGAAACAGACCAACTCTGCCCTTCTTACTGAGGATCTAAAT GAATGGAAGAGGACGGGCTCCGGGGAAGGGAACCCCTTAGTGGCGGGCACTTTACGGAGCTTGCATTTCAAGGACAGCCACAGCGTGTACGAAGTGA GGAAATCTTTCCACCAAGAGCGCTCATTTTAGGACAAATACAGATTTCCCTTCTCTTGGCTAAGGAGAAAGGAAAGACATACCAAGTTTCATTTCCCA GTGTTTCCCTGGAGTAATGCTAGAAATTTACTTTTGTCTATAATGCAAAATTTAAAAAATAAAAAATACAAACGAGGATACGTTGGCGGATGCTACGTGACAG ATTTTTCCAAATTTGTGGCGGAGAGGGAGGAGAGAAATTTGAACAGGCTCACACAGGAATGAAATGTAT
198	RUNX1	TTTTTAATGCTCAGAGAAGTTTCGTATTACTGATTCGGGAACACTGAGTTTTCAGTCTCTGTAAAACTATTTTCAGGTTTATTTTCAAGTACATTTCTTTA CACCTTAGAGGCAAGGACGGGTCTGTGTCAAGAGGCTTCCAGAGAGAGTGAAACTCTCAGGTGCAGCGCTGGGAGAGCATCAAGAAGGGCAGGCTGGAG GGCAGGGCGGAAGGAGGGGTGAAGCCCGCACCTACCCCCACATGAAACTGATTCACATACCCCATCTCTGCAAGCTCCAGAGGCAGAGAGGCCAACCA TTTCGGGACAGCTTGGAGCGGGAGATTTAGGCGGGCTCTTAACTTTATGTGCTGAAATACAGGCCAATCACGGGCTCTTGAGCAAATGGGGACGA TGATTCAGCAGGCTCGGGCTGAGGCTCAGATTTGCATTTCTAACAGTCTCCAGGTGGTAGTGATGCTGCCAGTCCAAAGACCACTG
199	RUNX1	TGCTTCAGTGGGTAACCTTGAACCGCTGAGAAGACAAGCAGGGAGTCGGTCTCGCTGAGATTTTACCTGTGTTCTAGGAACGCAGAGGCATGTGAGTGT CAGGCTTTGCATAGACCACAAAGCCACTTCTAAGAACAAGGCTACCTGAGCCATTTTGGAAAAATATGTACGTGCCAGGCTTTTCTCTCCACACCTTACCTC AACTCTTTCTGCCGACACACTGCATTTTCAAGGGAACCCCAAGTTTGGTTCGGCAAGAAATGTACGTTGCACACCGTGTGTGATAATTCAGGGAATTTCAA TCGCATCTGTCTTCTTCTTAAGCAAAATTCGGTGGGAACCTGGTGTGTGTATAGAAAAAGCCCGAGTTCTCTGTGGTAGACCACATCAATTTTCATGTGC CAGTCTCAGACTCCGGCTTGCCTCTCTCAAGGAAGGGAACAATGGTTTGTCTTGGCTTCACTCTCTCTTCTTCCCCCAAATTTCCACATGGGTATCTGGCTAA AAATGAGTTACAGGTTTCTTCTGTGAGAAATTCGATGGACTGATAAAGTACCATCCCAGGAAGAAACAAGATGCTGTCTTCTCTTCCGCTCACAGTTGGC GTTGGGAGGGAACACACGCTGTAAATTAATAGGACGCCAGAAGTGACCGCATTGACCATTCGAGTGGCCAGCTATGGCAACAGGCTGAGAACTCTGGGGGA GAGCAATTTGTTGGCAGGATGGTGAATTTCTTCTAGCATCAAGCTCTAAGATGATGACCCAAACGGTATCAAAAGAAATGATATTTTGTACCTCTCCGCTTGG GTGAATGATGTGCACAGTTAACTGGACAAATTTAAACCTTTATGTGTATGGATCACTTGGATGAAATTAACAGGAAATTTGCCAAGATTTTCACTTGGCCCTCT GACATCAAAATCTCAATATATATTAACCAATTAGAGATTTCTAAAGAAACCTTGAGTTTCTTCACTGAAAGGAGGAGTGGAAACCTTTTCCAGATGATCCCT TTTGAGTCTGGTGCAGCTCAGGCCCTCCCTACACTGCCTCCCGTGAAGCTAACCGACCTTGTTCCTAACCTAGCGCAGGTCAGTGTCCATTCGGG ACAGGAGCCCTGGGCTTGTCCGGGAGATAGCCAGACTCTGTCTATTTCTCTGATGTCTGCAATAGCTCAGCGTTCCTCAACATTTTGGCCGTGGCCAGTAAG
200	RUNX1	

[illegible]

40

【表 4 C - 1 4】

		TGAAACTCAACAGACCGCTTTCTCTTACACTTGTGAGAAAGTTAGTGGCCACATGT
201	chr21:3 549970 0-	AGGGAAAAGAGATAACGAAAGAAAAGAAAAGGGCCCGGCAATTTTCATGTACATTTGTTTGGCATTCGCTGAATTTCTAGAGATGAAAACAATCTC CTGCTTTTAAATTCAGTCCACGTGCAACAAAGTTGTACGTTGGAGATCTGGCTTTTAAATAAGAACGATTAACAAGCGTTTTTTTGTATCACAGGAAGTTGAGAAGA GTGCGTGTCTTAAGAATAACAATAAACATGACTAGCAGTTAGACGGTCCATCTTTCTCTATCAGCCGTTAGCAGCCTCTACTTTGATTTGGGGCAAAATCGG AGATGGGACCCAGGAGAGAGCTCCCCACACCCCCACACACGTCGGCAGTGGCAGTGGTCTCTGTTCCAGAGCGCTTCCCTCTCTGTCAGGGAGGCAGGCTGCTGAGGC CGTTCTTGGGCAAGAGGCCATTTGTCGGGATATTGCTTTTAGATAGCTTCGAGTGGCTGAGTGGTGTTCATTTTCAGACTCAACACA
	354997 00	AGCTTGGCGCACCCGCCCTAAATTTGAGTCAGGGACCTTAGCGCTCCGCTCCGTTGAGTGCCTCTGTCCAGGATGTGAAGCTGCTGCTCCCCCCC GGGGCCCTCCAGCACTGTGAGGACTCAGCAGTCAGCTCTCTCCCTCCGCTTGGCTCATTTACAGAGAGCATCTCCAGGAATCAGTCAATGGGGAAAGGGGAAA CGCGAGTGACAAACACACACACGTAGAAAGTTCTCTGCCCTTGTTCAGCTTGTTCAGCTCACAGCCCTCTCTGCTCCGAGGAGAAAAGTGAGCAGAAC TCAGCCCGGAGTAGCCGCGCAGCCGCGCAGCCCTGCCCTGTGCCCTGCTTGTGACTGCAATGCAAGGCTCTCTGTAGTTCGGGGATTCGGGTAAATG GGTCTCCAGTGTCCAGCGCTCCACAGAAAGGCCGACCAAGAAATAGCGGGCTAGTTATTTACCATATACCAATATACAAAACACAAAGCATCAGCGTTCCCT CAAAATACATCCGAGACGCTGTATATCTCTTTATTAAGCCTGTGAGGTTTGTATTTGCACAGCTTGGCTTGAACCCCACTAAACCAGGCTGCTTGAGCAA AGAACCAAGCATGCAAGCATTCAGGCAGGACCATTAACCTTAGGCCAAAGGCAGAGCAGGAGAGGAGACGCTCTTCC
202	chr21:3 582280 0-	AGACCAGCTTCGGCTTCGGCTTCGGCTTCGAAAGTCAGGCTAGCTGCTCTCCGCTTGTCTCCGACCCCGGAGGTTCCGGTGGGAGGGTAGGGAT GGTTAGCCCCCGCTAGGGCGGGGCTGCGCTGCGGCTCAGGGCGGGCGTGAACCAACGGGTGCGGCCACGACCCGACACTCGAGCAGTCT CTGGAACACGCTCGGGGCTCCCGGCTGAGCCAGTCTGTTCTCAGCAGGTTGTTCCGCGGCCCGCTTCAGCCATGTCTCGGCACTCCATGTAGCGCT GGTGACTGAGGCAACAGGCAICGGCTTGGCAICGTGCGGACCTGTCCGGCTGTCTCGGGGACGTGGTGTCTACGGCGGGGACGTGACCGGGGGC CAGCGGCCGTACAGCAGCTGCAGCGGAGGGCTGAGCCGCGCTTCCAGCAGTGGACATCGACATCTCAGAGCATCCGCGCCC
	CBR1	AAACGTTTAAATATATTTCTAAACAGAAATGGGCAATTCAGTCACAGTAATGTTGATCTCCATAGCAGAGCAACCCAAAGACAGAACTGATTTTTTTTC CATAATCAGGGTGAAAAATATACAACTTGTCTGAAACAAACCAAAATTTCTGCAGTTTAAATGTTTCACTGTCTAATATGGCCCTGGTAGAAATATATGT AGTTCTTTTCTTTTAAATAAAAAAAATTAATAAAATTTCTTAAGACACTAAATGCTCCATCTGGAATGTAGATTCTGTATCACAAGCAGCTCAGTTAA CCTAAAAAATAAAAAATCCCATCAGCTGTCTCAGTAGGGCTGAGAGTAGTGTGGGAACCCAGCTTTGGTATGGAGATCATGGCCCTTGAACCCAGATA GAGACCTTGAAAGCCATAGCTGGTGTCTCTCAGGATAAACTCTGATGTAGGAAGTATCACCTCATAGAGTGGAAATTTGGTCAATCCAGTTGACGCAGGG CATATCCATGTCTTTCTGAGACACCCAAACCATCCCACTCCATCTTCTGCAATCCGTGTAACAGGCATCCCCAGCTTCTCGCGTGTGATCTCTCAG GTCTGCCAGCTGCTGATGGAAGAGTCCATTTCTTCCATAAATAGCATCTCTGCAATCTGAGGTTCTTCAAGCGCACGAGGCGAAGGCAACAAGCCG TACCGGCTCTTGAGCTCGATCTCGCGGATGCGGCTGACTTGTAGACAGGTTCTTCTGCGGCTCTTCTCGGACAGTGGGTGGAAGGTTTCCCCACGTAGATG CACCGTCGCCCTCCAGCCGCTGCTGTCGCCAGCCGACAAACCGCACCGCGCTGCTGGCCAGCCGAGTCCGCGGATCCGCGGATTCGCGCGCG CTGCCGCTCAGCAGGCTGCCCGCAGCGTCTGTTTGTATTTCTAACAGGTTCTCTCTGTCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGGTGATCTTGGCTC CTGTCAACCTCTGCCCTCCGGTTCAAGCGATTCACTGCTCAGCTCCCAAGTAGTGGGCTATATAGTGGCAGCTAACCATGGCCGCTAATTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGTCTTGTCTGTACCCAGGCTGAGTGCAGTGGCGGATCTCGGCTCCCTGCAACTCCGCTCCCTGGGTCAAGC GATCTCCTGCTCAGCTCCTGTAGTGGGATACAGCTATGTACAGCGATGTCTGGAAGATAGGATTTAACAGCACTCATATCTTCACTGTTCATAAA AAAGTCTTACACGGGTGATGACGCTAGATCTTTCTTTTGTACAGGATATAGCAGCGTAGTTACGGATATAGTCTCCGCGAGTGGCTTGGGTTTGACTCAGC TTCCCCACGTACTCTCCTGCGCAATTTTGTGTCTCAGTTTCTCTCATCTTTAAGTAG
203	chr21:3 582280 0-	CAGCGCCCCGGCTGGCTGGAGGGGCAACCCAGGGGGCCCGCTGCCCCCGGCTTCTGTAACTTCTCTTTAACTTCCAATGAATGAACGTGCC TCTTCTTACGGATTGTTTGTAGATTAGGAAATAGATTCTCGCTGATAGCTTGTCTTGGAAATAAGACCTCTATATATTCAAACCAACGAGTTGTGTCT TTAAAGGACTATAGCAGCCCCATTCTATGTTAAGGTTGGCTATTACAAATATATATATGCTTAGGAAAAAATGTAAGCCCGTAGTTTGTGCTTTTCTTGAT
	358235 00	
204	DOPEY2	
205	SIM2	

10

20

30

40

155

【表 4 C - 1 5】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 3 3 4 】

[illegible]

40

【表 4 C - 1 7】

GGCGCGCGGGGCTCTCTCTCGGGCGAGCGGTCTCTCAGCCCGAGGCGAGGTCTCTCCCTTCTCTCTCGGAACGTGGCAAGATACCCAGTCCCAG CCCCCTCAGCTGAGAGCTGTGTGCCCCAAGGTGCTGCTACTGTCTCGCTCAATGGTGAACCCCTTGGCAGAGAATAGGGATGATCCACTCCGGTGTGATGTTTT AGGGGAAATTAAGAAACATTCGGTTTTCTGAGTCTCTCTCCGGGAGGCGTGGTGGTAACTGGTTGCTGGGAAGAGCGGTCTCTTAACCGGATGCAACAAA GCAGGTGTGGAATCCGGACGAGAGGCACTCACTGCCTTCTGCCCCCTTTGGAAATAGAAAAGCCCTCGAAGCAGCAATCCAAAGATCAAAATGATTTGCGGT CAATGATTTCAATTAACACAGAAATAGTAAGGAGGGCGGAGAGACACGGCTGCTCAGAAAGCTGTTCGCTGTTTGAAGGATTTCCCGAGAGCCTGTAAAA AGATCGAAGTGTGGGTGACCGCTCAGCCACCTTTAAACCGGCTCTGTGCGTCTGGCTCTGGAAGCAAGTCTCCAGCATTTGGCTCAGAATGCTGG GCCCGAGTTTGGCGGGGGTGGTCTCTCTGGGGGTGAGGCTGAGCAGCTTGCACTGGTGGCAGTTGGGAGCAGTTGAGGGCTTCTCTGTGTCTCTTT GGAGGGGTGACCCCTGGAAGTTGGCACTCTGGAAGGAGCTGTTTTGGCCCTAGAGTTTGGAAAGGCCCCGAACTGTTCGGTCCCCCTCGGAAGGGAAGG GAGCAGTGGCTTAGTCCCTCCCTCCATTCGTCAATCGCTGGGTGAGGAGTGGGAAGCTGGGAACCTGGGGCAGAGGAAGAATGCGTTAGAAAGACCTCCATTATGCAA CTCCGGGGCTTGGCCCTCAGTCAGTCTGGGGCTGAGGAGTGGGAAGCTGGGAACCTGGGGCAGAGGAAGAATGCGTTAGAAAGACCTCCATTATGCAA ACTGAGTCCATTATGCAAACTGGTCAACCTTCCAGTAGCTCAAGAGTGGAGTGGCATCTTGATTTGATTTAACTCTTCTCAGGGACCTGGGT CTCGAGGAGGATATGGCTCGGGGTGGAAATAGGATCTGCTGAGCTGCCAGGTGAGGTTGGCCCTAGGGAGGTTTAGGGCCAGGGTGGTCCCCGG CTGTGGCAGGGCTCTCAGATCGCCCTCGGCTCTCAGCTGCAAGGTGAAAATACCATTAGGAATGATCTGCCAAGGCGGTCTTGCTCAAAAGCAAGTGA TTGCTGGGTAAAGAACTAGAGACCACTTAGGACTCTGGAGGAAGAAAAGAAAAAGAAATAGCATAGTCTTAAGGAACCTCAAGGATCACCAGATTAA CCCTTCATACCTGGGAAATTAAGGCCAGACATGACACAGGCTTCCCAAGGCTGTAGCAAGGCAATAGCAGGCCAGTTGCTGCCACTGGGTCTCTGTG GGGCATGTTCTCCTCCACTGCCACCGAGGCTGCCAGCTCTGTTCTTTTAAACATAGATCTCCCTCAGTTGTTAAGCAGAAAGAGGAACCTCAGAGGGTCT CCTGTGTCAAGCAGAGGAGACCAACAGAGTGAACCCCACTTGGTAGCCAGTTCAAGGACTTGGGATGTTTCAACATTTACAGCGAGTTT GAGGCCCATTTGCTATGACGCTACTCGGCTTGGTCTCTCTATCTGTAAATGGGCCCATTAGCAATGCACAGGTTGCTGTGATGAAGGTTGAGTCCCA CAAGCAAAAGCTGTGAGTGAAGGGGAATCTTAAGCAATGTTCTTATGCCATTCACCCCTTCTGTGAGCTCCCCATTCCTGGCTCAAGGATCTTGA ATGGCAGGATGGAGGACTCACTGCTGGACTTTGAAGACCCCTGCTTTCTGGGTGACCACTTTCTTCCCTTTGACAGTGAACATAACATGGAGGTAGA TAGTCTGGGAAGGACAGGACACCGCTGACTTTGGACATGGCTCGAAATGATAACTTGATGAGTCTTGGAGGTGGTTAAGATAAGCTCGGGGCTG GGCAGGCTGAGGCTGATGGTCAGCCAGCCCTCCCCAAGTGTGGCCCTCGGTCTTGAGATAGGGGCTTTGGAACTGCAAAAGCTCTCGCAGGCCAG CTCTGTTGCTCCCTGGCCATAGCTGCTGACTACAGGCAGCAGGACGAGTGGCCCTCTGCCATCGGAGTCAAGGCAGGGCCCTCCAGCACCAGACTC AGAGTGGCACTGCCAACCTGGCACAACAGGCTGGTCCAGGACTCAGCTCAGCAGTGAAGTTGGAAACCAAGTTGAGTCTCCCCATCTCCCTTCCCCAAC CCGAAAGACCCAGATGGGTGAGGTGAAGAGGAGGAAGAAATGCTACTCCAGAAACTGTCTATTGCCCCACACGAAACGAGGTGGGTTCAAGGTCTGAAC TCTTCCAGTGCCTGGGTGCCCTTTGGGTTTAAATTCAGCTGAGGTGCCCTTCCCCATCACCACTTCCACTGAGCACACCCAGAGAAGCCAGGTTATCTTAGAAACT GTTTCCCGAATCAAGCGACTTGATTTGGAGAGTTGGGTAGGAGAACTCACCCCTATACCCCTCAGGGCTCAGAGATGTGAGGCAATCTCTACCTCCG CTGGAAAAATGACAGATTTATTAAGTTCGACTGTTTAGCAGAACCAACGTAGATTTTACACCGCTTCCCCGTCTCTGCTTTGAAGCTGCCAGGCTGCAG CTGGGATCCAGGAGGAAAGCCGACGGCGCAGAGGGCAATCCGGAAAGTGTAAAGGGACACCCGGGCACAGGGCTGTGCTTTCTGTTGAGGGGAGG AAGTGAAGCGCGCTGCAGATTCAGCCGGGGCTAGAGAGGGACCTGGATCCCTGAACCCCGGGCGGAAAGGAGCTCCGGCGGCTGTGGGTGCCG GCTCTCGAGCCAGCAGTCTGTGGGCGGCGTCCGAATCCCGAGGTCTGGCAGCGCAATGGGGCACCGGCTTCTGCTGCTCTCAGAAATACGTAGGA TACCCGGGGGACAAAGCCGGCCAGGTAGGAGCTCTCTTCCCTTCCCTTCCCATCGCCCGGGAGGCTTCTTGGGGCTCCCCACGACACCCCTTC TCACCCGTCCTCAGTTTGGAAAAAGGCGCAAGAACGCGGCTTTTTCAGGACCCCGGGGAGAACACAGAGGCTCCGACGGGAGAAAGGATTGAAGCTGCAG AGGCGCCCCAAATTCGACAAATTTACTGGGATCTCTTTGTGGGAAAGGAGGCTTAGAGGCTCAAGCTATAGGCTGTCTCAGAGCAACTAGGCGAGAACCTGG CCCCAAACTCCCTCTTACGCCCTGGCAGAGTTTCCCGGCACTGGTGTTCCTCAAGGAGCCCTCAGCTTACCCCTTCCAGGGGTCTGCTGCTGCGGCTT CTGGGTCAAAACGCCGAGGTGCGGGGTGGCGAGCTGTAGAGGCTGCCCGCGCAGAAAGCTCCAGGATCCCAATATGTGCTTGGTGGAGCAGGAGCGGAA		
--	--	--

10

20

30

40

【表 4 C - 1 8】

[illegible]

【 0 3 3 7 】

206	HLCS	CTTTTCTTTTAAACAGAGGCAAAAGGGCGACGGCGAGAGCACAGATGGCGCTGCGGAGCCGGGAGAGCGCGGGGACTCGTGGGAGGGC TGGCAGGTGTCAGGGGTTCCGCGTGACCTGCCCGCTCCCAAGGCATCGGGCTGGGCGGTGACGTTTACCGATTGCTTTCGTCCTCGTCCAGGTTTAGGAGA CGGTGGGACAGCCGAGCCGCGCGGGCCCTGGACGGCGTCGCAAGGAGCTGGGATCGCACTTGTGCAAGGTAGAGCGGCTCGCCGGGGAGGAGCGCA GCCGCCGAGGCTCCCTTCCACCCCGCCACCCAGCCTCCAGGGTCCCTTCCCAAGGAGCGCCAGGCAGATCCAGAGGCTGCCGGGGCTGGGATGGGT GGTCCCACTGCGGAGGGATGACGCTTAGCATGTGCGATGCGGCTGCGGCCAACCTACCTAACCTTACGTTCTGCCCAACACCCCGCCGAAGGCCCCAG GACTCCCAAGGCCACCTGAGACCTACGCCAGGGCGCTCCCGAGCGTGGTCAAGTGTTCAAATCTCAATCTCCCTCAGCAGGTTCACCCAGCGCTTGTCTC TGTGCCAGGCGCCAGGGCTGGAGCAGCAGAAATGATTGGGTGCTCTGAGCTCTGAAGCATTCGGCCGCTGTGTGTGCAAGGGGCGCAAGGACGGAGAGAC AGCATCAATAATACAATAATACAGGAGCACCTGTCCAGAGCTTACTGCAAGCCACATTCAGTTCGGGACCTTATTGACTTCCCCCTCCCATCTAGAGTGGAT TCGTGTTTTTCAATTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTG GCTCACTCCAACCTCCGCTCCCGGTTCAAGCGATTCTCCCGCTTCAGCTCCCGGATAGCCAGGATTCAGAGCACCCGCACTCATGCTTGGCTAAATTTTG TAGAGCAGGGTTTCAACCAGGCTGGTCTCGATCTCTGACCTCCGATGATCCGCCACCTCAGCTTCCCAAGTGTGGGATTACAGCGTGAGCCCAACGCG TCCTGCCCTGATTCTGTTTTTAACTCCATTTTTTAGAGGAGGAAATTAGGCACAGAGGTTAAATAACATGTTAAAGTTCACAGCAAGGTTGGAGCGG AGTTAGCCCACTGGCTAGCTTAGAGCCACCCGGATAACAGAACTTGGTAGGGCTCCGGCTCTTGTCTTGGTTTGGAGCCAGGTGCTTAGGCCCGCGAG CCGGGGCCATTACCCCTGCAGAGCTGCACGGCCCCCTGACCTCGGCTTTTCCCTGGCAGCAGAGGGGTTTGGGGTGGCGCGGTAGCCCTGASCACAGC TGCCACTTCCAGGTGGGTGTTGGCGTGGCTGGGGACACATCCCGATCTTTCAAATGCCCTTTACAGACCTCATCAACGACCCGATTCAATCCCCCTCC TGTCATTGCTCTTGCCATCGAAAAATGCCTAACGAGAGCTGCTCTGCATTTCCGCCCTCTATTTTGTGTTTTACTTTTAAATAATAATAAAAAATGTTGG CTGCAGACGCCATGACTTAGGTACGAGTACGCCGCTAGCTCTGCATTTCCAAAAAGCAGATCTTTTACAAACTCTCTTGGCCCCAAGTGCCCTGGTGTGGT TTATTTTTTAAATGCAATGCCTGCGGAAGAGAACCCGGGAATATTCGAAACCCCGAGCTTTTACAAACATAAAGCGCATGGTGTGGCCGCGCGAGTAATG CGGCT CAAATCACTTGAAGTTCAAGACCCAGCCTGGGCAACATGGTGAACCAACATCTCTACAAAAGTAAAGAAAAATTAGCCAGGCATGGTGTGTGCTGCTGT AGTTCCAGCTACTCTCTGGGAGGTCGAGGCTGCAGTGAGCCGCAATCACGCCACTTGTACTCCAGCTGGCGCACAGAGCAAGTCCCATCTCAAAAAA AAAAAAGGCTGGGTGTTGGTGTGCTCCAGATACACAGAGGTGAAAGGAGGATTGCTGAGCCCCAGGAGTCAAGGCTGCAGTGAGCTGG ATCACATCAATGCATCCACTCCAGCTGAGCAATGGAGTGAGACCTGACTATATTTTAAAAAATAAGAAAGTAAAGAACTCAACACAGGCTAGTA TGTTACTCGGTTATAAAATGATAAAGCCCTAAACAGAGAAATAGCCCGTTCCAGAGAGGCCCAAGAACAGATGATACAGCTGAATGAATCTCTGCTG AGCTCGTTTTCTACAAGATCCAGACCTGGAGATGATGGCATCCAGCCCCCATTTGAGACCTCGAAACAGAAAAACCGCGAGTCCGAAGAGCCAGGCTTG AACACAGATTCCTGTCTATAATAACTCCCCCTGGGAAATAAAGCAGGATCCAGGCAGGAAACCCAGACCTGGAATCTGTAAGTCTTAGGAAACCC ACTACGGGCTGAGTCCCGCTGGAAGCGGCTCGGCACCTGGACACCCAGTCCAGAGCCCCGGCGCGCTACCTACCTGAGGCTGATA CCGGCCGGGAGCGCTCTGGCCCCCTCCCGCAGGCTCCGGGACCGCTGAACGCAACCCAGGGGTGAAGCGTGTGCGCAAGGACAGCGCAGATGGCA GCGAGGATGGAGCCGGAACCTACCGTGGCAAGGGCCAGGTTCGGGACGCCCTCGGCAGACCCCAATCTGCCCGGCCCCAGCCCCGCTCAGGCCG GCCCCGCACTCTGGCCACACGGGCTGAGAGCTCTGGCTCTCTGACAGCGCATTTCCGCTGCCCCCTCTCCACTGGCTGCTAGGCCCCCTGCCAGCA CGGATCCGGGGGATCCCTACCTGCTCTTAGGGCTTGCTCTAGGTCAAGTCAACCTCCAGGAGGATGGCTGCCCCCTGGCCAGGTGGGCCCT TCCAGCTCGCTGCAACACACCCACCTTGATAACTGCTGTAAAGTTGTACTGCTTTCCCTCTGAGACTGCAAACTTCAAGGGCAGGAAATGGG CTGTGTTTCTCGCAAAATAATGAAGTTGGCTTAAGTTTTGTGAAATAAAATGAGTGACAGACAAAAGTAGCCAAATTTGGCACTCTCTGATGGGTATTGTA TGAGAGGTGCAATGATGGGCTTAACTAGTTATTTCTGATTCTTTTCCCCATGTTA
207	DSCR6	CAAGGCCGCTGCACGCGGACCCGAGGATTCGGTATGATGTCCCCGAAGACCCGCTGCCGCTCTAAGGCGGTGGAAAGCGAGATTCTCCGGAACCCAGGGAATCC GATGCTGCACAGGACCAAAGCCCGAGGCGCGGGGACCAACAGAGGACGGAGAGCGGGACTCCTCAGATCCACATCCACATCCGCGAGGGGAAGCCGAG

40

【表 4 C - 2 0】

208	DSCR3	CTGATAATAAAAGTTTACCATTTTATAAATTTAAAAATGTAAATATATGGAGTTGGGCATGTGGTTGGAGGCTCAGACCAGAAAGATCGCTTGAGCCCAAGGGGTTTGAGACCAGCTGGGCAACATGCAGAAAAACCTTGCTCTACAAATAAAAAAATTAGCCAAAGCTGGTAGCACACGCACTGTAAATCCCAAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGAGATCGCTTGAGCCTGGGAGGTGAGGCTGCAGTGAACATGTACCACCTCCAGCTCCAGCTCCAGAGTGACAGTGAAGCTCTGTCTCAAAAAACAAACACAAAAAACAACAAAAAAGCAATATATGTAAAAATAGGAAGTGCAGTTTCCCAAAATGAGGTCTGTAAACAACATGATCTAGAAAAATGTTCTGGAAGTAAAAAAGGATCAGGATCTGAGGTCAACTGACCTCTCCCTCGCTCTGGACAGCAAAACAGGCAAGGTTCCTCTTGAGGCCGTAGCGGCTTCTCGTGGCGAGTCCCTGTTCCGAGGTGACGTGTGGACACGCTCTTCCGAAAGCTTGCCCTGTGCTCTCGGGAGGGGACGCAGGTACAGCCACCTAGCCGATGGCTAACAGTCAGTTTGTCTGTAACGGGAAGCTTAAACCTTAGAAAAGTAACTGGTTGGGTGGGGTGTAGCCACATGCAGTAAAAAGCACTGCCTGTCTGTATAACAAGCACTGATAAAAAAGAACCGCTGAAATGGGGAGTGTAGGGCGTCACAAACTCCAGTGTGGTTGAAATGAAAGCAAGAAAGCAATGGCAAGCTGGCTTCCCTCCAGCTTTTCAAAACCTGCCCTGCATGTCAGCCCAAGCACCGGGCGAAGAAAGTCGGCTTACGTGGAATTGGAACAGTCCAGACAGTCCAGACAGTCTCTGCTGCTCCGGTGGGGACCAAGCGGGGACGAGGACCGGGGACAGTGAAGCACCATGCAGCGCCACACAGCGCGCAGCGCTCGCTGCGTGCACATGTTACCCCGCCCCAGCTGGCCAGTGTGTGGCGGAGATGAGACCTCGTGAAGAGATAAGCGCCACAGCAGAGGGGAAGGTTGCTACATAACCCCATACTGCTCACACTACGAGGTAACTGCCGTGAGATCTGCCTCAGCCAGCAGAAACCCGTTCTAGGAAAACGTTGCCAGTGACITTCAGTGAGTCCAGTCCACTGACCCCGGGCCTCCGCCCGCGTCCGGCAGCAGCACCCGATTGCGCAGAGGACACCTTGCAAAACAACTTTTCTGATCCGCGTGCAGTTCCAGCCGTTTCACAGAGACTGCGGCACACAAAGCGTCCCGTCCCTGCCATTCACCTTCGACACAGCCGCAACCCCTCTTTTCAGTGTAAACCTGGCGGCAAAAGGAACATGCGATGTGACGTGTAACTCTCGCATGCGCGGGCATTCACAGCGCCCGGAACCTGATGAACCGCGGTGGGACCCCCAGGCTTCGGTGGTTCCGTTCCTGGAAGCTACGTGTCTCAGTCTACATATGTTTACCTGGAAAATAAAGTTTTCCTCTCTTTGTTAAACAGGCAGAAGGTAGGCTGCAGGTTTCGGGCCTAAGAGAGGCAATGGCTGGCGACAGGAGTAGACTCTAGATGACATAACGGAGGCGAGTCTGCACCGGGACTCGGCATTAGGAGGAGCAGGAAAAGCCCCACCGCTGGCGGAGGAGATCTAGCAAGCAGCTTCAGGGGTGAAGTGTGTGCAAAAGCAGGCTGAGACCTGTCTCCAATCGATCGCCGGTGTCAAGCAGGCTTTTACCATGCTTGAGGCTCAACAGGCTTCACAGGCGGTAAAGCCCGTGTCTACATGGCCGAGACATGCATGGCCGGGTAAAGCCCGTGTCTACATGGCCGGGACATGCATGGCCGGGCTGCCCTTGCCCGTGTCTCCACAGGCAATGAGGCAACGGGATGAGCACTTGCAAGAGCTTCTCGAGCTTACAGAGCCCATTTGATCTTCACAGTGTGATAGTGTGAGTGTGAGTGTGAGAAATGGCACTAGAGAAAGCAGTGTGAAAAGAGGCGCTAGAAACGTTCTCTACATGCTATCTACTAAAAACTTAGGCAAGGAAATGCATCAGACCAAAACACCCACAGCACAGAGAACCCGACCGGCAATGCTTTCCAATCTCCGCAAACTTAACCATGCTGGAAGAAATCTTACTCACAGTGCACAGACAGTAGTATTTTATTGAGATATAACATATAGTGAACAAACCCAAATTACCCCAATTTGAGTTAGCTGAGCACTCAGTTCTCAGCGTGGATGTCCACAAAATCAAGTCAACATTTGCGTCCCATTACCAGCAGCACTTGCCGAGTATCTCTTCGCTTCCACTGGGACTGCGCATCCCTGATGCTAAGGAGCCACTGAAGAGCCTCCAAAATGCTGCATTCACAAAACGCATCTTTGCTTTTGACCCGACCCCTTCAACCTCTCCGAGTCTGCTGCTTTTCTCAGACACATCCAGGACCGTTAGGATAGTATAGAAATCTGAAAATTCAGAAAGCGCTCCGAAAAGCCTTCCAAAAGATAATCCAAGCACTCAACAGTGAATTTAGAAAACCCCAATTTTTTCTGAGTTTGAAGTTTTTAAGCCTTGGGATGGTAGGAAAAA
209	chr21:3 784110 0- 378418 00	TCAGGCTCAAAACAGGTGTCTGTGAGCTTCACAGGCGGTAAAGCCCGTGTCTACATGGCCGGGACATGCATCCCGGGGCTGCCCTTGCCGTGTCTGCCGAGTGCACGGGATGAGGACCTTGACAAAGCCCATTTGATCTTTCCGGGAGCTTCTCTGAACCTACTCCAGCGTGAATACTTCCAGAAAGGATTTCTCCACAGGGCAATGAGGCAAGAAATTTACAGCTTAGCCCTGATTAATGGCCAGCGAGTTAAGAGTTCTTTGCCAAGCTATGAGCATATAATTATAGTCATCACGGCAGGAGAAAGGCGACATAACTCACATCTCTTAAAGGGCCCTTAGAACACAGAGACACGCCGATCAFTGAAAACGCTCTCCACTCTTGCGGCCAAAAGAGATCGGCACGCTTCTCTGGGTATTTCTGGTCAAAAGAACAGGGAGTCTGGATTAATAATACACGCGAGAAAAAAGCGAAAGAAAAAGACACAGGTCATATAITTTCTGACTGATATTCGTTTGTGTTTTCGGGAGGACTTGGTATTTATTTAACACATTTCTCACTTGACACGCCCCCTCCACACCTTGTAAAATGCCCTTCTCTTTTAGCCGAGTCAATTTTTCATCACATAGAGATTGAAATGTTGCCAGGAAGGGGTTTATGAGATTGTAGAAATGGCACTAGAGAAAGCAGTGTGAAAAGAGGCGCTAGAAACGTTCTCTACATGCTATCTACTAAAAACTTAGGCAAGGAAATGCATCAGACCAAAACACCCACAGCACAGAGAACCCGACCGGCAATGCTTTCCAATCTCCGCAAACTTAACCATGCTGGAAGAAATCTTACTCACAGTGCACAGACAGTAGTATTTTATTGAGATATAACATATAGTGAACAAACCCAAATTACCCCAATTTGAGTTAGCTGAGCACTCAGTTCTCAGCGTGGATGTCCACAAAATCAAGTCAACATTTGCGTCCCATTACCAGCAGCACTTGCCGAGTATCTCTTCGCTTCCACTGGGACTGCGCATCCCTGATGCTAAGGAGCCACTGAAGAGCCTCCAAAATGCTGCATTCACAAAACGCATCTTTGCTTTTGACCCGACCCCTTCAACCTCTCCGAGTCTGCTGCTTTTCTCAGACACATCCAGGACCGTTAGGATAGTATAGAAATCTGAAAATTCAGAAAGCGCTCCGAAAAGCCTTCCAAAAGATAATCCAAGCACTCAACAGTGAATTTAGAAAACCCCAATTTTTTCTGAGTTTGAAGTTTTTAAGCCTTGGGATGGTAGGAAAAA
210	ERG	TCAGACAGCTCTGTGCAGTCGGAATTTTTTAAAGATGCACCTGTCACTTGAGGAAGACAGGTGATCTTCCCTGCGGCACAAATAGACGCAAGAGATTTCTCTTTCTTCTGTAGAGCAACACATATTGATAAATGGCCGATAATCTCCACCAAAATGGCAGCAGTAGGCTGCCGAGGACAGGCAATATTCGTCTTTGTGAAATGTTTTACTATGATGCTGCATCTCCAGGAATTAAGACGGTTAAATATGATATATTTGTTGGTTTGGCATTTTGCAGCTTTTGCCTTCCCTGGTAACTGCC
211	chr21:3 927870 0-	TCAGACAGCTCTGTGCAGTCGGAATTTTTTAAAGATGCACCTGTCACTTGAGGAAGACAGGTGATCTTCCCTGCGGCACAAATAGACGCAAGAGATTTCTCTTTCTTCTGTAGAGCAACACATATTGATAAATGGCCGATAATCTCCACCAAAATGGCAGCAGTAGGCTGCCGAGGACAGGCAATATTCGTCTTTGTGAAATGTTTTACTATGATGCTGCATCTCCAGGAATTAAGACGGTTAAATATGATATATTTGTTGGTTTGGCATTTTGCAGCTTTTGCCTTCCCTGGTAACTGCC

【表 4 C - 2 1】

39279800		AACATCTGCAAAATATTATGTGCTTAAAAAATAAATCAACCGCCACCGCAGGCTGCCCCACAGGTCCCTGGCTGGCCAGGCCCTCTCTGCCAGGCCACAGGGCA GAGTTCCTGGACCAGGAGCAGGAGGTCAAAAACCCAGGTTGCCTAGGAAGCCCCAAAGACAGTTATGATAGAGCTGGGAGCCGAAACACATGCGGCAGT CTCTCAGTTCCAGGTACCGGTTCTCACATCATCCATGTCATGTGTTGAGGAAAAACAAAAAATAATGATGTTGCCAAAAACAAAAAATGCTTCCATATCAA AGTTTATCAGTGTCAATGTCAAGAGACTTCTGTGTCGTAGACTCATTTTGGCTTGAGGCCACCAGAAAGTGAATCTCTGTTTCTAAATGCAGAAAGCAGAGGCAC TGGCCGATCATGGAAGATGCAAGGAACTGTTCAAGAGGCCCAAGCCTGGTGTCTAGAAACTTGGCAGGATCAAGCATCTCGCCAGGAATTCATCCCCGTGCTT GTCTAAGCCGGCTGGCTCTCTGTGACTGACTCGGAACAACAGAGCAGATGTTTGGCTGGAGGCAAGCCTCACCCAAACATCTGTCTCGCGCGGAAGGCCTGG GTGTTACAGATAGAGCTGGAGTCCCGGTTGGGTGGCACAGACAATAGCTGGGCTGCCTCACATGTAATCTAATTACAGGGGAAACAGGCTCAAAACACCG GGTGATAAGCAGCGCAACTGTTTCGGGTGACTCTGTAAATTTTTCCTCCATTAATTTTCTCCATAAACGCAC
212	C21orf1 29	GTGGCTGGGATATGCTTATATCAAAAACCTTACGTGTCACTTACCCTAGCATTTGCAATTTCACTGGGCCCTCTAAATTTCTGTGTGTAACCGACTGCCACCGGA CATGCTGTTTACTTCTCTAATCCTCACGCAGCCAGTTGCCACATCAACATAACACTGCAATAATATGGCCGTGGATCCTGACTTCTCGTGGACCCCTACTGTGT CGGGAATAACAAACAAACGAAACCCCTGGAAGGAACACCATGAGT
213	C2CD2	TCATAAATAATTTCCAAATGTAATTCCTATTTTGTCTCTACAGAGCTTAACAGACATAAATAGCGAATTGAAGGTTCTGTCTTAAACCCAGCAGAGAAAGAAAAACA ATGACCAGAAAAAATAACAAATTGCTTTTGGCTTCCCAAGAACAGATCGGATTTCACACTGGAACCAACAGATGGTCCGTTGATAGAAAGCGACTACTTTTTAGC TCTGGAGACGACAAAAGGAACCAAGCTTCTTCTCTGTGGGTGTACAGCGAGGTCCGCTGGCCACATCAGGTACAGAGCGAGGCCCTCACCTGATAGGCCCT GTACAACTCAGCCACAGACTGTCAAGAGGAACACGCGGAACCTAGCAACCTAGGAGGTAAGGCGGAGTTGGGAGGGAACACAGAGCAGGACGGTCGGCTG GCTGTGAGCTACAGGCTGCATCTCTAGGACGTTACGTGTAATTGAGAAAAATAAGACAAAAATAACTTACTGTGCAGGCAATTAAATTTCTGGTTGGCATAGC GATCCTCTTAAGTTAAAGGAATGAGCATGAGATGAAGAGAAGTAAAGGCGAGAAAGAAATTATGCAAGAGCAACATCAGAGTGGGA
214	UMODL 1	ACGCCAGCCGCTCTGCAAGGGAACCGAAGCAGATGTGGTGAGATAATACATCCAAACCTGAGTGCTACTCTAAACCTGCCAGAGCGCGAGGGTTCTCTCAGTG AGATGAAGACATTACAGATGCGTTAGATCTAAGGAGGGGCCCTGCAGATCGCAGCTGGCAGAGAAAACAGGAGGGGCTGAACCTGTCAGTTCGCGACCAACAG GGATCTGAATCAGTTTCACCGACAGCCCTTGGGGACATTCACTTTGGGCTCCACAACCTGTCAAGAAATGCCCCAAAGCCCCAAAGGCGTCGAGAGAAATGGCCACGTT TGTTTCAGATGACACATATCCTAATGTACAAGTCAGCCCCACACACCCCCACGTGCACCTGAGCGTCTCTTGTGTTTCAACCCCAATAAATAACTCTGCCGGAACCTGG GGCGGACTCGCAGGGCGGAGAAAGGGGGAGACGGGCAGAGGGCAGAAAGTGGATGGTGAGAAAGAGCCAAATGGAGGGGCCCCCGTGAGAGTGAGCAAGGCTGCA CCCCTAACCGACGCTCTGGGGCTACTGTACAAACAAGAAACCAACAGGCTGGAGGCTGAACAACAGACCTGCACCTCTCTCGCAGCTCGGAGGCTGCAGGCTCTG AAATCGAGGGGCTGACAGCGCTGTTTCTCTGTGAGGCTGCGAGGGGAGAAACCGTCCCTCCATGTCACCTCAAATCTCTCTCTCTCTCTTTTGTGAAGGATGCCAGTCATTGG CTCATTTAGATGGATCACTCCAAATCTCCATGGCTTCTCAGGGCTTCCCTCCATGTCACCTCAAATCTCTCTCTCTCTCTTTTGTGAAGGATGCCAGTCATTGG ATTTAGGTCACCTTAAATCCAGGATGATCTCACTAAATTACATCTGCAAAAAGACCCCTTTTCCAAGTAAGTTGACATTCACAGGTACCTGGGGTTAGGAT TGGACATATCTTTTGCAGGGGTGCAGGGGGCTGCCACTGAGCCCGCTGCACAGGTTGACCTGGGCCAAGGGCCCTTCACTTTCACTTCTCTCATTTGGCAAGCTG CCCTGTGTTGGACTGGGTGAGGCTGTCAACCTGCTGCCCTCGAGTCCCCCTGGTGTCCCCAAACAGATTCCTAAGCTGCTTTCTCTGGGGCTGGAGGC CAGGCAITGGGATTTTTTAAGAGCTTCCCAGCAGGTGAGCAGCCCTTCATGGGTATCAGGAGACCTTCTTGGCAAAATGTGGTGAAGGTCCTTCTCTCTGAGC GATGCCTTAGACCCAGGACCCAGGGAGGCTGCTCACTGATCGTTAGGACAGGACGAGCAGTGGAAACCTCTGSCCTCAGACCCCTGGAGGAATCCCTCCCTCT AAGACTCTGGACTGGTGCACGCAAGGAGCTATCGTGAACATTGCTCCCAACTGGCCGCTGCTTGTCCCGGCTCCCTTGGCCCCCAGTGGCGGCTTTGGCC TGAATTAGAGGGCGTGAGAGCCACTGTGTCTCAGCACTGCAATTAAGACAGGAAGCCCTTTCGGAAGCAGCGCTGTGCACCAAGCTTCCCATGGTGGAGCAG AGCAACCAACCCACTTCTGCCCTCTGCCCTTCTTCCCTTTCTTCGACACCCCTGCGGCCCCCAAGTTTCAGCAGAGTTTATTTGGGGTGAATAACAAGAGATGC TCAGCGCTGTGGATGTGTGGGCTGACTCGTACATTAGGATGTGTGTCAATCTGAATAACCTGGCCGTTATATGGATGCCTTGGGGCTTGGGGGGTTCTGT GCAGTCTGCAGCCGAGGTGAATGTCCCCAAGGCTGCTGGTGAATCAGATCCCTGGCGTTCTCCGTTGGCAGTTCAGCCCCAAGATTTCTCTGCCGCGCGT GCCTCTGCAGGTCCTCTGTATCTGATTGGATTAAATATTGAATCAATAGACTGAGTCAAGCAGAAATGTGGGTGGGCCCTCAATCAATCAGCTGAAGGCCCTG

【表 4 C-22】

[illegible]

【表 4 C - 2 3】

220	PDE9A	AGGTGGAGACCAGGCTGGCCAGGGAGGAGAGAAAGTGACCACTGGCCCTGGCACTGGCTGGCCGGCTCCAGCAGGCCCGGAAGGGAGGAGAGCCTGGGT GCACCAAGACTCTCTCAATAAAGCAGCAGCACCCAGACACTTAACAGATGGAAAGCGGTGGCTTGAACACTCACTTCCAACGAAACAATAGCAC AGCACTCTACCCCAACCTCCCATTTCCCTGCCATCCCAAGGTCACAGGAGAGCCAGATTCACAGGAAGGTTGCATTAGCTCCCACTCGGAGTCTCGATGCA GCAGAGACAGACAGAGGCCCTGGGAGAAGTGAGCATGAATTAATAAGACAAGACAAGGTTGAGGCCCCAGAGAGGGGTGGCGGAAGGTTCAATGTTTCATGTCAG CGAGAGTTGCTTCGAGCTGAACCGGTATCCAGGAGTCAAGCAGATTGAACATGGCGAGAGGCCCTTCAAAAATGCCCGTGAGAGTCTGTGTGCGAGAGCTC CATCTCAGCACACTTCCTGTGTTCTTTTGGTTGCTCGATTTTTCGATTTTTCAGTCCCTGTGATCCATTAATATAACAGTGGAGATGGCCTCAGACACTAGCA GTGAGGAAACAAAGGAAGCTACGCAGAAAAATGACAAGAGTATGAGCACAGCAGTCAATGACAAATGAGCCCTGTGGGAGGCCCGGATCCGGCCAGAT GCCGCCGGGGGAAATGGGCCCTGAAATCCACACCGTCAGGCCAGGCAGCTCTGAGCGTGACCTGGAGGGTGTTCAGACGGTCTGGGTAGCCGTGCTGCG CATGAACATCTCCGTCGGGAGAGGAATTCACCACGGATTATCAGAGCTGCTCCCTCACCCCGCCAGCTCCACGCGGGCCACATCAACTCCCTCTGTCAG CCTCTGGCCAGGGCTGAGCCCTCCGTGTCCTCCCTCGTTAAAGCTCTTACCACTCCCTCTCTGAAGTTTCCCAATGTCATACACGGCTGAGGCCACCC CGGTATCAAGGACTCCCATTTGCTTGGGAAAAAGATTCCACCCCTCTTAGAACAGAGACACAGGCGCTGTAGCAATGGCCATAAATGCCACAGCTTAAACAA ACAGAAACGGATTATCTCGCAGCTCTGGAGGATGGAGTCCAAATCTGAATCGCTGGCTGAAATCCAGGTGTGGCAGGGCCGCTCCCTCTAGAGGCTCC CCGGAGATTCCCTTCCCTGCTCTCCAGCTGCTGGTGGCTGCGCAGCAGTTTGGGATTTGGCGCCGCTACACACCTTTTCTGTTTGTGTCATCCTCC GCCTCCCTGCTGCGGGTCTTAGATGTCTCTCTCTCTCCCTGAGTTTCACTCCACATTTGAATTTGGATTAACTCAATGCCATGTTAGGCAACCGTGCCCC TCAAACTCTTCCACTTAACAGACATTTATGAAGTTCTCTGTGCGGGGCCCCAAGAGAAGGA
221	PDE9A	GAATGTTCAAAGAAAGGCCCTCTTGGCTTCTCTCTTCTCCACCCCTGCCCTCTGAGACTGGGTTCCTGTAGACCCCCCAAGTAAGTCCGCCACACCGGAA GGAAGTGAGTTACAGGGGCCACATGGGAACCGCTTTTGTCTGTCTTGGTGGGAAAATGGCCACGACCCCAAGCCAGGCTCTGCCACGCCACA
222	PDE9A	CCATCTCTCCTAGGCTTCCCTCCACACCGGGGACTTGTGCTGGAAAGAAAGTTCGTTGGCAGCAGGAGCCGGGGAATACTGTCCAGGGAGGCATCCT CTGCGATGAAGCGGGGCTCTGGCGTGGCCGCTTCCGCGCTGTTCAGCCCTTGAGAAAGCCCACTGAGAGCTCGAATAACCCCTCCCTCAGAGCCG AGACTATGGCCGGGACCCCTTGACAGAGATGCGGATGCTTAACCGGCGCTTCCACACAGACCCCGGGCAGCTGGGAGGAGCGCGGCCATCCCGGCGG TAGTGGTGTCTCTGCGAGGCGCCAGTTTCAACCGTCTGTGTGATGTGATTCCTCTCTGCTGACTTCCCTCTCTGACTTCGTCATTCAGCCT CAGTCCCTCAGTCCCCAAATACCGAAAGGCAGTCTTTTCTTTTCTTTTGTGACGCGAGTTTCACTCTTGTGCCAGGCTGGAGTGCATGTTGGGATCTCG GTTCACTGCAACCTCCGTCCTCCGCTCAAGCGATTCCTCCGGCTCAGCCTCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCACCTGCCACACCGCCGGCTAAATTTT GTATTTTGTAGTAGAGACGGGGTTTCAACATGTTGGCCAGGATGGTCTGGAACCTCCCTGATCTCAGGTGATCCACCCGCTCTGCCCTCCAAAGTGTGGGATTA CAGCGGTGAGCCACCGGCCCTTTTCTTTTCTTTTGAAGTTAATGAACCTGAATTTTATTTATTTACAGAAATAGCCCCCATGAGATACTTGAA GACCGGTGCCAAGCGACAGTGTGACCCAGGTGGTCACTCTGCTGGCCCTTCCGAGGGATGCGCCTTCAACATAACCATGTACGGACAGGCGTGTGG GCAAGGGGCATCGCTGTATTTTTCACAACTCTTCCACTGAACACGACAAATGACATTTTTCACCACTTATGTCATCAACCAAAATGAAAAGATGAGCCTGTG ACATTCCTCGTAGAGTTACAGCTTTTCTTTTCAAAACGAACCTCAGTTTGGAGCCGAAGCAGCTGGCGTCTGACGTCTCCAGGGAGACCCGCC GCCCTCGCTGCCGCTCACCGGCTTCTGTTTTCAGGTAATCTTCAGCAAGTACTGCAACTCCAGCGACATCATGACCTGTCTGTCATCGCCACCGGCTG CTTCGGTGTGAGTGGCGGCTCTGCCGGTGACGCCACCGGCTCTCTGCTTTTCGGGATGGTGGGAGGGCGGGAAGAGAGCGCTGAAGGGCCCGA GGCACCGGCTTCTACAGGGGCTCTTCGAAATCAATCAATGCGCAGAAATCCGAGGAGGCTCAGCCGCCCTCCCGGCTCTCTGCTCCACAGGTGATGGC TGTGTCCACAAGGAGGAACCGTGGGCTGAATTAACAGAACCCCTCTTAAGACTGTGGGTTTCTGCGGGCGTGGTGTCTCACACCTGTATATCCCAA CACTTTGAGAGCGCGAGGTGGGCAGATCACTGAGGTTCAGGAGTTCAGACCCAGC
223	PDE9A	AGGCAGCAGGGTTAGGACTTCAACATACAACTTTTGGGGGAGATGTACTTCAGCCCATACACACCACTGGGAGGATAACACCGATTTCAGAGCTTGCAGA GGAAGCCGCCAGGAATCCAGTGAGACATCAGCCCCCAGGTGCTGTTCAGGCACGCCCGGCTGTGGGGGACCTTGGCCCCATGTAGTAACGGAGCGCATC CGCACTTCCCCCAGGAGTACATTTTATAGAACCCACAGGCCATAAACCACCAAGAGACACTTCTGTTGGTCCCCGTGCTGAGCTTCTGGAGGCGACGTTCTCGGC

10

20

30

40

【表 4 C - 2 4】

224	chr21:4 313080 0-431315 00	TGACAGCTCTGGCAGCCTCCCTGTAGAGTGAGAGACAGGTAAATGGGACTTTGCTTCCAAAACGGAACAGGGTAAAAAATTTCAAGCGTT TGTCGACCCCCCGCTGCCCTCCCTCCCGCTGGCCGGGAGCACCTTCTCCACCCGGGCCCTCTGTCTCAGCGCTCCCGCCCCCGCTCTCCCCGAGGGCGGG GAGCAGGACATGGCCCTGAAAGCCTAGCCCTGGCCCTGACCTCCCAAGAGCGCCCTCCCAACCTCCGCCCCCTGCGCAACCTCGCCCTGCCCCGAGGGCGGG TCTTGTCTCTCTGCTGCTGCTGGCTTGGGTCGCGCCCGCAGACTGGCTGTGCTGGGGTCTTCCCTGGGGTCTGCGGCTCCACGCTACGGGGATGGCGGAG GTCTTCTTGGGGCTCTCTTACCACCTCTCCAGTCACTGAGGGCGCTGCTTCCCTGGGCCACCCCAAGTTTCTGTGACGCCGAAGCCTCTGCTCTGCGG CCGGTGTATCCCAAGACCCCGGGTCCAGGGAGGCACGGGATCTGTCTCCCGCTGCTCCCGCTCCAAATGCAACGGCTGCGCTTAGGAGGACGGCTCCACCCATGGC GCTGGCGCCAGGGCGCTCTCTCGACTACAGCACTGTCTGCTGCGCTGCGCTTGTAGTTCTCATCACCAAGCGCTGGACTAGGGCCCTGGTCTCTTC TGGCTCTCTTCCACAGCCCGCTGCACATCTCACCCACTTCCCGAGGTGCTGTCTATTGTAGCTGGGCCCTTCAGCCCTCGG
225	U2AF1	TTAAAGGGAGTGGTTGTATGAAGAGTTCTCAGTCAAAGTGTGAGCTGGGAAGCCCAACCCCACTTAAGAGGGAGGTTTGACAAAATCTGTCCACACTGAAC ACTCAGACCTGCATCAGGGCCCCGTTTCTTCCATAGCCGCCAAGTACAGCCCTGAGTCAACTGAATCAGGCCCTGGGAGGCTTCCAAAAGCTGACTTGACTC AGCTTGAACCTGAAATGACCGTACCATGACAAACCTTGATGAAAAGCTAAACTGAGCCCAATATTTCACAGTAAAAATTCAGTTGGTCTCACTCA
226	U2AF1	TGCTAACAGCTGCTTGGGCTTGGGCAAGTCAACCTAGCTCTCAGATGTCATCTGTAAATGATGACAATGCCAAATGTGGCACTGTTCTGAGAGTCAGACAGAAC GTATGTGTGCTTACATATGTTGCTCATGAAGTGCATATCATTACTAAGAGAAAACAGAAAACGAAGTTTCAGAGTCTCTCTAAACGCAATGACACACAGACCAACA GGAGTTTCAA AAAATAGGTCTGAAGTAAATCAATTTCTCTGCTGCTCAATACACTGAAAACAACACTATAGGGGACTGACCCGAACCCACTTAGGAACCACT TAGTCACTCTCTGTCTCTACTGCAAAAACCTTCCCTTAATACTGTTTCAAAATACGCTGACAATCCAGATCCATATCCAATGGAACCAAGCAATCATGCCTGTGTG CCAGCAATGTGAGGAGGGAAGCCGATCTCTGTAGTAAT
227	chr21:4 344660 0-434476 00	CAGTGCCGGCCACACACCCGGCTAAATTTTGTGTTTTTAGTGGAGACAGGGTTTCGCCATGTTGGCCGGGCTGGTCTCAAACTCCTGACCTCATGTGATCC ACCCGCTCGGCTTCCAAAAGTCTGGGATTACAAGTGTAAAGCCACTGCGCCCGCCAAAGAGTGAAGTTCTGATAGCTGGGTTAAGAAAGCCCGTGGGAACAG CCGGTTTCAGACACGCTGGGTCTAAGACGCTGCGTCTGGCGTCTCGGCATCCAATGGGAGCCGTGGAGAAGCCAGGCGAGTGCCTAGGCGGAGCCAGCGC ACAGAAAATAGGACGTGATGAGTCAACCGCTGGTCCAAAGTGTGGACCGAAGTAGAGATGCAAGCACCGCCCGGGCCCCCAGCATTTGGCGGGAGGA GCTCGGGTGGGGAAGCAGGGGACCGCGCATCTCTGGAGACCAGGTGGAGCCAGTGGCCCGCGGAAGGGCGTGGCCCGCTGACAGCCGCCCAGGAGGCCGG GGAGGCTTGAGCGAGGGCCCGGCTGGCAAATGTGGAGAGACATTTTGGTGGAGTCATGGGGCCACAGCCCTGATTTGGTGTAGAAACAGGAAGGAAAATTCAG ATGGGCTGGGCCCCCTGGCTCCCGCATACTCCAGGACCAAGGCTGAGTCATGTTTCAACCGTGTGTGACCAAGGCCCCGCTGTGGCCGGCTGTCACTCGGTATC CAGTTACCTGGGCAGACCCTGCGCGCACCCCCAGCAGAGGCGCAGCAACACACAGCTTGCAGCGACCAAGGCCGAGCTGCATGCCCTGTGGGGGAAC TGAGGCGTTTTCAGTAACAGAGTGTAGGGGACACGGGTTGGTGCTTGGAAAGGGCTTAAGTGGGCTTGTTTTAGATTGGGTTGGTGGGCGCGCAGGG CCCGTAGGATTCTCTAACAGGGCAGCAGCCACTCATTTAGCAACAGGAGAGGGCTCCAGCGTTTCGTGGGCT
228	CRYAA	ACCCAAACACAGGCCCTCTCTGAGCCACGGGTGAGCGGTGCAGGTTCTGCTGTTCTGGAGGGCTGAGTCCCAACCCAGCACCTCATAAACAGGGTCTCTCCC CAGGCTGTCTGAGTAGGCATCAACGCCAGGTTGCAAAATGCCTCAGGAGCCAAAGGTGAGCCAGGGGAGTGAGAAGGAGCATGTGGAAGTGCCTTTTGAG AGGAGCTGCGCAGGCTGTCAGCAGGCTCCGGCCGCTTCTATAGACAGCATGACACCBAAGGCGAGTGAACCTCATTTCCACAGGCTGAGTCCAGCCAGCCAGCCCA AGCATCACCAAGCCAGCATTTGACCTTAACGGACCAACCAACCCGTAACGACCCCTTACCATAACCAAGTAGCCAGCCAGCCCATACCAAGCCAACATTATCT ATAACAGCCACCTGACCATAGCCAAACAACCAAGCCGCCCCACCAAGTAGCATTTACGCCCTCAGCTGGCCCTGAGGGTTTGGAGACAGGTCGAGGGTCAATGCT TGTTGTCCAGGAGCAGTCACAGGCCCCCCGAAAGCTTGCCCCACTTTGGTGTGTGGAGAAAGAGGCCCGCAGGTGACCGAAGCATCTCTGTCTGTATACCG GGACCCGCCCTGTCTTGCCAAACCCAGCAGGACGGCACCCCTCTGGCAGCTCCACATGGCAOCTTTTGGATTTTCAGTTTCGATCCGACCGGGACAAAGTTCTGT CATCTCTCGATGTGAAGCACTTCTCCCGGAGGACCTCACCGTGAAGGTGCAGGACGACTTTGTGGAGATCCACGGAAAGCAACAACAGAGCCCGCAGGTGAGC CCAGGCACTGAGAGTGGAGAGGGGGCGAGTTGGGCGCAGGACBAAGGGGTCACGGGGGACAGCCGGGCCCTGCACACCTGCACACTGCCTTCAACCTT GGGAGAGGACCGCTCTCCAGGGGACCCCGAATCAGGCCCTGGCTTTTCCCCCAAGGAGGGGCCCTGCCCCACCTGAGCACAGCCACCCCTCCCGGTGACAGAGG

【 0 3 4 3 】

		TCACCAATCCCAGCTAAATGTGGCTCAGGGATCCAGGTTAGGGTCCCTTCCGGGCTGCACCCAGCCGCTGCCAGCTCCCATCCCTGTCACTCGATGCCAGGGTGGTCTTAGAAAGAACCCAGGAAGTGGGAGTCCCGGGGTGGCCGCTCCTAGCAGTGTACATCTTCACATGAACCTACCTGAGGAAGCCAGTCCCCGACGGCATAGCTGCATCCGCTTGAAATGCTTTACAGGCATGACACCTTCGCCCTCACAGCAGCACCTTTGGAACAGTGTCCCTCATTTATTCAGGGCACGGCTGGGGAAACAGGGGGTCTCAGCCTGCTGGGTCCACACAGTAGTACCGGGAGGTGGACGGGAGCTTCTCCCCACAGTCAACCTGATGCCCGCTCTTGTCTCGGCTGGAGCCCTCGGATCTCCGTGGTGTGAGGAGCCGGGGCCTGAGCCCTGGTGACCTCATCTCCGTGGCCCGGTAAAGCCCTCCAGTAGCCCCAGCAGCTCAATGGCTGGACACAGTGGCCCCCGGGGGCTGGAGACAGAGTGGGGTGAAGGTGGAACCTCTTAGCCAAAGTCTTGGTTCTTTTGGCCAGGGTCCCTTTCAATGGCTGGAGAAGTGGTGTGCTGGGGGTGAACGCTGACCTCTCTCATGTGCTGCCCTCCCTCGCCTGGCCCGGTAAAGCCCTCCAGTAGCCCCAGCAGCTGGAAACATGCTTCTGAGCTCCCAGCTCTTGGTCTTTTGACCCAGTGGAGGAGGAGGTGAGCTCAGCCAGGGAGCTGAGTCTGCGGTTTAGGGCTCCAGGGACGTGGAAGCATGTGGTCTGTGGCCACATTAGGTAGGCTGAGAGACCTGGGCTAGAGCAGTCTGCGGGTCTGGAAGGGGAAGACTGGCTGAGGTGGGGGCTTGGTCTGGAAATGATCTCGCATAAATCCCAGGGGCTTGGCCATGGATGTGCTGGCTGCACCCCGGGGAATAGCCCGCAAGTGGCCAGAGCCAGGTGAGGTCAGAGAAAGTAGATCTCGCATAAATCCCAGGGGCTTGGCCATGGATGTGCTGGCTGCACCCCGGGGAATAGCCCGCAAGTGGCCAGCCCGCAGGCTGGCCCCCTTCTCGAGTCA GTGGGCTGGGCAGCTTCTCTGGCATGGGGCAGCAGCCCTGCACAGTGGCCCCCTGACTGTGCCCCCTGACTGTGCCATGGCATGCTGACCTCTCCAGCAGCACCGGTACATTTCCCGTGAGTTCACCGCCGTACCGCTGCCCTCAACGTGGACAGTCCGCTCTTGTCTCCCTGTCTGCCATGGCATGCTGACCTTCTGTGGCCCCAAGATCCAGACTGGCTGGATGCCACCCACGCCGAGGCCATCCCGGTGTGCGGGAGGAGAAGCCACCTCGGCTCCCTGCTCTTAAGCAGCAGGCAATGCTCCCTGGCTCCCTCAGCCCTGGCCCCATCATGGGGGAGCACCTCAGGGCGGGGTCTGTCTTCTTGTCTTGTCTTCTTCCCTTCCACCTTCTTCACATGGATGAGGCTTTCAGAGACGACAGGAGAGCTTTAGGGTCTCAGGGTGTCCCAGACCCCGACACCGGCCAGTGGCGGAAGTGACCGCACCTCACACTCTT AGTAGAGCCCTGGCTCCCTGGGTGCAGGCGCTCAACTCTGCTAGGGTCCAGAGAGGGGTGACCTCCGGCAGGTGCCCTCTGACACACCTTCAGCCTCCCGCGGGGCCCTGCCACACCTCTCTGGGGCGGTGAGGCCCTGGGGCGGGGTCTTGTGTACCTTGGGCTCTCGGGCTCTTCTCTCAGACCGTCTTCTCCACACCCCTCTATGTAGTCCGCTCTTTGGGACATGGGTGCCCATGAGACGCGACGCCCGGGCAATCAAATAACAGCAGGTGATACAAGCAACCCGCCGTCTGTGCTGTCTCCATCAGGGGCGCGAGGGGACAGAGGCCGCGCCGGAGGGAGGACAGCGGGTCTCCTGTCTCGGTTGGACCCGGTGGCCCCGGAACCATGG	chr21:4 354500 0- 435460 00	229
		TTTTTGTGTTTTTAGTAPAGATGGGATTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAACCTCCTGGCTCATGTCAAATCCTCTGCCTCAGTGTAGTAGTAGTGGGAT TACAGGTGTGAGCTGCCATGCCAGCTCAGGTGCGGAAGCTGGGGCTCAGAGACTGTGGACTCCTGGCCGTTGAGGAGCGGCATGGGCGGGAGAGCTGA CTCTTCAGCGGACTGAGGTGGCTGGAGCGTGAACCTTTCTTGAGGCAAAACAGGGAGGGCTTTGGAGCCCGGCGCTCAGGACAGGGCCCTGCTGTGCCCGGCA GCCTGAGCTTCCACACTTTTCCAGGGCTCTCGAGTTCGCCCCACAGAGCTGTTGTTTTCAGGATAAAAAATGCCCTTGATTTCCAGTTCCAGTTTCAGAGGCC GTCTGTTCCCAAGAGCGGAGGCTCAGCCGCATGAGTCCCAACCGGAAGCCGGGTTGCCGGTCCCGCTGCCCTGACAGACGACGCAATCCCGAGGCCCT TGGGAAGCTGCCCTGCCCTCCAGGCCCTGGCTGCCCTTCGCACGAGGCTCCGAGGCAATGCTCATCTCTACGTGACTGCCCGAGTGTGCACACGCTTGGCGGTGT GTGGCGTGTGCCCTGGGCGCGAGCTCAGGAGCAAGCCCTGCGTGGACCTGTTGTCTGAACAAGCCAGTAGACAGCTGCGTCAATGCAGGCAAGCTGAACAG GGTCTGCTTTTTCAGCTGACAAACCCAGGGGTGAACAGGAGCTGGGGAGGAGCAAGGGCCGTTCCCTTCCCCCAGCACAGCACACGACCCCGGCTTGG AACCTGGGGCCCGGGTGAATCGAGGCTCTGGAGCAAGAGGGGCTGCTCCACAGGAGAGCTGTCCCGCCACCCCTCAGCCACCATTCGGGGCTGTGTGA CTGTGTTCTCAAACCTGCACAGTGAAGTACAGCTGCTGAGACGGAGGTCTCAGGCAGTGCAGGTGAATCAGCAT	chr21:4 360600 0- 436065 00	230

185

10
20
30
40

【表 4 C - 2 6】

231	chr21:4 364300 0- 436443 00	CAAGCCTGTGGTAGGACAGGTCAGAGTAAACAGAAAGACAGCTTTCCGCCAGGCGGTGACCTCGGTCCGGTGTAGTGTGAGCGTGTGCAAGTGTGCAGATGTGTGGACAGCTCCCTTTCTCCGACAGAGTCTCTGACCCCTGACAGTACCCCTCAGCCAGCCAGGCTGCCCTCCTGTGGACACCTACCTCATTTGGGGTGAAGTGGGGGACTGGGGTGTAGGGGTGCTTTGGGGGGACACATTCGACCCCTCTCTCTGCAGGCCAAGTCTTGAGGCTCAGTTTCCTCTGTGCCCGGACGTHGTGACGGCTCGGAGTGACGTGAGGTTTCATGACCCAGTGTGGGACGCCAGCCCTTCACGGGAGGCCACCCACCTGGCCACAGTGCCTGGGAATTTAGGTCGGCACTGCCGATATGTGCTTCCACAAGCGGGCCCGGCTCTGTGACCGTGCACCCGTCTGGGGCTGGGTAAATCTGACAGCAGCAGCCCATGCCCGGGAAATTTGGGGCAGAGGACAGTACAGTGGGCCGCTCTCTCTACAGTCCCTTGGCTGTGGCCAGGAGCTGCCAGGCTGCACCGGTGACGCTCTCCGTGACTGGCTGGCCAGGCCACGCGTAGTAAACCCGACGTCTCTCTACAGTCCCTTGGCTGTGGCCAGGAGCTGCCAGGCTGCACCGGTGAGCTCTCCGTGAGCTGAGCCTGGTGCAGCCAGGAGTACGGGGCGGGAAGCGGGGTGTGCCCTACCCCGGTGCCGACACGCTCTCCGTGGGGCCCTGAGCGGTGCCACGTGGTTCAGGGTTCTGGCCACAGGTTGGGAGGGGCCCTGTGCTCTACTGGAGGCCTGAGGCTCTGGAACCTGAGACCATCCACCCGGCGGCTCCCTCTCGCGGCTCCGGCACACGCTACTGTGACTTCTGCCCCGGACTCGCTCTGCCAGCTGGGCAAAACCACTTCCCTCTGGGGTTTTCATTTCCCTCTTTCCCAAGTGGGAAAGAACCTGTCCCCAGCCAGAAAGGCCCTGCCCGAGGGCAGCAGCAGTGCCAGGCTGAGGCTTGGGCGAGGCTTGGGCGAGGCCCGCCCCCAGAGGCACAGGGCGATGCTGTGGGACGCTGTGCTTTCTAAGTACAAGGTCAGGAAGGAGCCCTGACCCCGAGGGAGGAGAGGCGAGGCAAGAACCGCCACCATCTCAGCCCA
232	C21orf1 25	GCCCACTGTGGGTGTCCCGTGTGTGGCTGTGAGCGTGTGAGTGCAGGCGTGAAGTGTCTGGGAGTGGAGCGGCATGAGTGTGTGCCACGGGCTGCTGTGGGTCTCTGGAGGCCACGGTTGCCCTTGAGGGACTGCAAGCTCTTTTGTGATTTGTAGTTATTTGAGAAGTCTATACAGGAAGAAAATTAACCCG
233	C21orf1 25	AGCGCCAGCGCAGGCGCGGACCCAGAGTGACTTACCGTGGGGTGCCTCAAAGAAATCTCAGCAACACAGGAAGCCAGCCACCGCTGCAGCCATGGG GCCAGGAAGCCCGCTTTACCAAGTCATTTGGGCAATTTTCTCTGTGTAAACAGCCAGATGGAGCCATAGCCCTCAACCTCTGTGTCTGATAACACCAAG CTGGACCGCGGAGCCATGCAGGGACAGTCCCGGCTGAGGTGCAGCTGGTCTGTGAGTCTTCTAATTCAGGGCTCTCTCATGGCTGTTCATTA ATGTCAAATGACAGCTGACAGCGCAGCTCTCTATCAGCTGGCTCCGACACAGCCACATACCCGTTCGCCAGGAGCGCCGACAGTGGC AGCGTCACTCCCAACCCCGGAGCACAGCTGTCCCGTCTCGTGTCCGAGGAGCGGGAAGCAGTGTCTCTCCAGCTGAAAGTGCACCTCGGGCTGCA CTGGCTCCCGAAGCAAGATTTCTAATTTGAAAGCAAGTGTATCTCTCCCGGTGCCAAACAGCAGACGAGGCTACCACTGTGCTTCCACACACCGGCTGG TCTGACAGCAAGGAAGATTTCTAATTTGAAAGCAAGTGTATCTCTCCCGGTGCCAAACAGCAGACGAGGCTACCACTGTGCTTCCAGCTGGGTGGGCGGCGGAGCTGG GACCTGGGTCTCTGGGAGGGGCAAGAGGACGATGCTGGCGCCCGCTCCATCTGCCCATCCCATCTGCTTCCACACACCGGCTGCCGTAGCTGCTT GCAGCCCTCTCTGTGTCAGTTTCTCCATCTTTTGGTTGGTGATAAATGAGAGTTCCCATCGGGTGTGCCACCCCTGTGTGACGGGAGCAGAGAACCCCTG CGTCCAAAGTCTCTCTGGGGAAGCGAAGATGCTGGGACCAAGCCAGCTGTTCAGGGGCTCCAAATCCCAAG
234	HSF2BP	GGAACGGAGAGCCCGCAGGCCCAACCTCCAGAAATTTGCGCAGTATTTCTGGCCTAGAGAGCAGGAGTGGCTTGGCGAGTCCCTCTTTGGCTCTTTGG CTTAGCCGGGGTTTAAACTTTGTATCTGCAAGCAGAAGGAAGTCAAGCCCTGATGTAGTGTCAAGTAAATAAATCGGATGGGTCTCTCTCTTTGGC GAGGAATGCTACACTAAGGGGACTGCGTTCAAATGGGCAGTCTTTGTGTGAAACCTCGCCTCCGCGCTTCCTCTCGTTCGATTCAGGCGCTTTTACGTT AAGGTTGAAATTTTGTGTCAACAGGCACCTCGGGAGTTCGCTTAGACAACCTGAGCGGAGCACTGAGATAACCCCGCTACGTGTGAGTGACCTAGTCCAT TAACTTGCCCGCAGCACGCCGCTGAGTCCGCAAAATATAGGATGGCTCGGGTTTAGATGAACCCAAAGCTAAGATTTCTCCCTCTCTTGGAAATTAGCAAGC AGCCCGCCTGCCCAACTCCCTTGAAGCGCGGTGTGCTGCCAGGCTCGGGACGCTTGGCGGGCGCCCTTGGACTGGCACCAGGCTCCGGGTAGGGGG CACCGATCTGCCCAAGCCTCTGCAGGCACCTGAGGAAGGCGAGCCCTCCACCGCTCAACAGGCCCTCAGTGGCGGCTTTCTCTCCAGTCTCAACTCCACCGG GGGCGCGGGGCTCCACAGTTAAAAAATCCACGCCACGGAGATCGCAGTTAAGCTGTGGCTCAACGAGGTGTGCTAAATGGGATTAAGATCTCTGGACCGT GGCCAGGCGCGGCTCAAGCCTGTAATCCCAAGCATCAGGAGGCGCGCGGAGGATTTGCTTGAGCCCCAGGATTTGAGACCAGCTTGGGCAACATAGC GAGACACCGTCTTACAAAAAATAACAAATAGTGGGCGTGTAGTCTCAGTACTTGGGCGGTCGAGATGGGAGGATCGATCGAGTCT GGGAGGTCGAGGCTGCAGTGAGCCAGGATCACCGCAAGATCGCGCCACTGCATTCAGCCTGGGCGACAGAGGGAGACCCCTGTCTCAAAAAACAACAAAAA

10

20

30

40

【表 4 C - 2 7】

235	AGPAT3	TCCTAGACCGTTTACAAACAGCCTTCCGCTCTCTTCCGTGCTCAAGTCTCAACCTGGCTAAACCTGGCGTCTACAGCCTGAATTTTGGCAACCGAAAGGCAGCG CCGGCGCCACGTGCACACGGGCTGGCGCGCTCCGCGAGCTGCCAGGGCCACTGCCGGGCTCACT
		CGCACACAGACACAGACGCGCTGCATCTTCCCATGGGTGGTTTCTGCTCTGGCTCTCTCTGGTTTCTGTTTCACTTCGGTCGAGTTTCTGGTGGTGGTTGAGCG GATAGCGGGGAAGTTGGAGTCTTGTGTTGGCGGCTCGTGTCTGTATCTAAGATCCTCAGGCTGCTCTCTTTTGGTAAGGCTGTGTTGCTTCTCT
236	chr21:4 444650 0- 444475 00	AGGAACAGTGACGGTGGCAGAGCCGTTGCCCTCTCTCTGTCCAGAGCCAAAGTGTTCCTCTCCCCACTCCCGGACACCTCGCGGCAAG CACAGCCAGCTTCAAGCTGGCGACAGGGGTTTGGCATGAAGACCCCGCAGGGCTGGGCTGTGCTGGAATCCACCCGGAAGTTTCTGCCCTTGGGC TGCCCAACAGGTCCTCTCTGATCAAGCTGGACAAACGCTCGGGGCCACACGACAGGGGGCCACAGCAGGGGGCCACAGCAAGCTGGATCGTCACAGCTTAGGAAAT CCCAAGGAAGAAGAAAGGGGACACATTCGGGAGACGTGCGACACGCTCGAAGCAGCGGACAGGCACCTCTCTGTGGACAGGACAGCTGGGCGGCGGAGA TTCCGCAATAGATGCTTCTTCCCTCACAGACTCCAGCTGGCTGGCCAGTCCGGGTCCCGCTCACCTCTCTGTCTGTCTTGGTGGCTCACGCGCTGGGC TGTGATGCCGGCTACGCTGCTTGGGTGGCCAAAGGCTGAGCTGCAAGACGCCACGCTGGGTCTTCCGAGCTCTCCACGCTCTGTCTGTCTCTCTCCG AGTCCCCGGTTGACTCTCAGGACTGCACACAGCTCTCCCCAGGAAGGCTGGAAACAACTCTCTCCCAGGCCGCTCTGCCCTCTCTGGCTTCAAGGCAA ATCCGTTCTCCAGGAGATGATGAACACACATCTCTGTTGGAGCCACAGAGAGTGGGATGCAAGCCCGGGCTCTTCTTCTTAGAACCTGCTGGAGTGG CTTCCCTGAACTAAGGACAGAGACTTGTCTTCTGTTGCCCTCTCGGCTGTGGGCACTGAGCAATACAGTAGTGTCTGAGGCCGATGCCAG AGCCATTAGCCCTCATCATGTTGAGCTCGGACAGCGGTGTGGGGCTGGGCTAGGCTGCGTGGGGGGTGGTGTCTGCTTGTCTGGGAGCCCATG GACCCGGAGGAACAGGGCCCATCAGTGGGTGCGGTACAGTGAACCTCGGAGCGTCTCTCTGGAACGAAT
237	TRPM2	GGGAGGGGCGTGGCCAGCAGCTGGGTGGGTGAGCCAGGGGATCCGACCCCGAACCGAGCTTTTAGACATTTGAGTCCCTGTACTCAGAGGTCTC CTGACGCCGGGAATCCCACTGTGCTGTGTCTCCCTGGCAGCCAGCACCCACCCCGAGCTTCTCCGTCAAGGTTGAGACGGAGCACCTCCCTGCCCTCTGATTAAT GGACGACGAGAAAGCAGTTGCTTTAATCCGAGGCTTGAGTTGGACAGATAATGATGATCAATTAACACAGATTTTCCAAAGGACACACTAACTTTGGTATGATGC GTGTGTGCCCTGAATCCAGTGGTCAAGAAAGCCAGGGAACACTGGCTGTGACTCACTAGCAGGTTCCCTTGTGTACCCCGAGGGGTGATTTACTCTCTCT GACAGTGACACGGACACTGTGGTTCATTTCCCGGGCGGCGAGAGGACACTCCAGATGCCACAGAGGGGCCAGCAAGCACTGGCCA
		CTGCAGGACCTGCTCGTTTACAGATGTTCTCTCTAGAAGCAGAAAGCTGTTTCTTGTGCAAAACAAATTTGCTGTCTCTGTCTTAGGAGTCTCACTGAATTTA CCAAAGGATGCACTGTGCTTGGGATGGCTCGGTTTGAAGGGTCTGAGGAGCGGCTCCCTGGATCTTCTCTCCAGGAGGCCACCTGCCGAGCTGTCAAGC GTCAGCCCCACATCTCAAGATGAGGAATGAGGTGGAAGCCATGCACACGACAGGCGTCTCTGTGACATGCAGGCCAGGCGGTGCTCTGTATTTCAGCAGCC TCAGGGCTGTGGCCAGTTTCAGGACAGAGAGGGGCTCATCCCGTGTCTTCCCTGCAGGCACTGTGGGGCCGCGCTGCAGCAGGGGCTCAGACAGGGGCTTGG GAGAGGGAGGGATCACAGAGGTTCAGTGACAGGAGGGGCGGCGAGAGCCCATGGGCTTGGGCTCCCTCACTCTCTCGGTGAGTCAGGTGACATCTGGAG CCACCTCCATTAATGTTGGTTATGATTTGGTTCCCATGCAGCCCGTGCAGCTCGCTGGGAGGAGGACGAGGACGCTGTGATC
238	C21orf2 9	AAGAGGAATTCACACCTAATAAATTTTGGTCAGACCGGTTGATCTCAAAACCCCTGTCTCTCTGATAAGATGTTATCAATGACAATGGTGCCCGAACTTCATT AGCAATTTAATTTCCGCTTGGAGCTGTGGTCTCTGTGATCTCGCCCTGCCTCCACTGGCTTGTGATATTTATTAACCTGTTAAGTACTGTCTGTCTCAC CCACACCTATTGCGACACTCTCTCCCTTTTGAACCTCCCTAATAAAACTTGTGCTGTTTGGGGCTTGTGGGGGATCACAGATCCTTCCAAAGTGTGATGT CTCCCCGGACGCGCCAGCTTTAAATTTCTCTCTTTTGTACTCTGTCTCTTTATTTCTCAAGCCAGTCGATGCTTAGGAAATAGAAAGAACCTTACGTGATT ATCGGGGAGGTCCCCGATAACCCAGCTGCAGATCGAGGCTAGTGGAGCAGCAGGTCCCGCCAGACCTTCCAGTGTCCCAACCCAGGGGTGCTGCTCCCGG CAGGTAGAACTGGCAGCGCTCTCTGTGCAACACAGGCTCTGTTAGAACTTCAGAAACAGTGCACCGGCAAAACCAAGGAAGGGTGGCTGCTGCTCCCGG TTCTTCCGCGCAGCTGTGTACACGATGCACACACCCACAGCCACAGTGCACACCCCATGACACGACCCACTTGCACGCCCCATGACGAC ACACGCGGTGACCCCATGCGCAGCACCCATGACACACACAGCGGCGCACACCCACAGTGGCGACCCCATGATGACACCCACAGTGCACACCCACCGGTA CACACCCAGCGCACACACCGTGTCCCGAGCGGTGAGAACGATCTCTCTCTGAGTCCCGGCTCCGACCCACACAGCAGCAGCTCGCTAACGCTTCCCCACGCA GTCGTTTGTGTTGGGTTGCGCTTCACCCACTTCTCAGAGGGGGCGGCGGCGGAGGAGGTGTCTGGGGATCGAGCAGCTCCGGGCTCAGGGGTGCGCCCCGCCACC
239	C21orf2 9	

【表 4 C - 2 8】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

[illegible]

【表 4 C - 3 0】

	455737 00	AAATGTCGCCGAGGCTGAGGTGGAGTTGGGGAAGGAGGAGGCTGCCGGCAGAGGCGCAGAGAGCTTTGCAAGTGTGGCAGAGACACAGCGCCCTGCGAGG CCTGGGGTGTGTCCTCAGCTGGGAGGGCCATAGAAGGATCTGGGCTTGCAAGTGTGCTGTCAGACTGGAGGCTGGGGTGTGAGAGTCCAGGCGGGGCTCCTG CCAAACACCCAGGGAGTGGGCTGGGCCAGGTGGACCGGGAGCTGGCACGGTGGTCAAGTGTGAGGCTGGCGTCCACGCTGGGACCTGGAGGTGTGTA GGAGGTGCTGTTGCTGCTGGGGCTGCCGCTGTCAGGGCTGGGTGTCAGCAGTGGGCGGCAATGAAGTGGCGGGTCTCTGGATGGTGACGTTCCCTTTGT TGGGAACGTTGGTGGCAAGCTGCCATTGAGTTTGGCTCTGAGGGGTCTGGGACAGGGACACACAGGGAATCACACAGGATGGAGTGAGTTCCTCCAGGGACC CAGGTTGGCTTGGCTGAGAACAGCTCCCACTCCAGATGTGTGGGAAGCCCTCGGACCAAGCTTCAGCTCTCCATCTGTGAATGGAGACAACGTCACATG GACTTGCAGGCTGTCCATGAGGTTGATGCGATCAGAAAGGTTGAGTTCTTGAACGCCCCGGGTGCGGGTCTCACAGCAGGAGTTAGCTGGTGTGCGCATC TCCTGGACCCCTCCTCAGTCCGAGCGCCAGTCTGCCACCTGTGTCCAAAGTCTGACCTGTGCCCCACGAGGCCCCCAAGGCGCGACAGCCCCACACTTCT CGGACGCGCCCCAGCACGGTCTTGTGTGAGGTGGACACTCTTCTAGGGAAGGATAGTAACCTCTTGGGTGGTGGGTAGTTGCCATGGAAGGGGCGAGTAATGCCAGGTA CCAGTACGGTCTTGTGTGAGGTGGACACTCTTCTAGGGAAGGATAGTAACCTCTTGGGTGGTGGGTAGTTGCCATGGAAGGGGCGAGTAATGCCAGGTA TTGCGGTGGCAACCGTAAACTGACATGGGCACTGGAGGGCGTGCCTCATGGAAGTACCTGTGCCCTGCCCTGTGTAGTAGTGGCTCAATGTGTGCTCCAG TAICTGAGCACCGCCCTCCTCAGATGTTCCGCTGTGTCAACCCATACAGGGGCGGCACTCGGGTCTTCCAGCCATCATTTCTTGGCATTTGCCACA GTGACACTGCCACACAGGCTTGTGTGCTGCGCTACCCAGGTCCTCACTCTCTGGGATAAACAGGACAGTGGCGGCGGCCCCCATTTTCCACCCGCGCAGC GGTGAGGAGTTGCCAGGCTTGCAGGAAACAGCTCTCATGCCAGCAGCGGAGCATCTATTCAAGTTTCTCAGGGCTGCCAGCACAAATGCTGCTGATGCCG GGCGGCTTCTCAGCAGACCGTTGTTCTCTGCGTCTTGGAGGTGGACGTCCAGGTCCTGTTGGCAGGCCCCGTTCTCCCGCAGGCTCTCTCTTGGCTT GTGGCGGCTCTCTCCCTGGTCTTGGAGGGCCACCCCTCGTGTGTCTGCTCTCCCTTAAAGGACCCCAAGGACAGTGGATCAGGCGGCTGCT CCTAAGGACTGAATTTTACCTTAATCACCTCTTAAAGCTGCTTCCAAATACAGTCACTTCTGGGGTCTGGCTGTAGGGCTTTGATGCTAGGATTTGGG GGACACCGCTCAGCCCCTAACAGCCCCCATCTCTGCTGCTTACCATGGGCTGAGCCCCAGCCCTTGAGGAGTCCCCCTGGTTGTATGCTGTCTGTGGCCA CGCGACCTTCAGGCTCTCAGCGCGACTTGTGCTT
chr21:4 560900 0- 244 456106 00	COL18A	GGGAGTCTCCAGGGGTGGGCTGGAGCCGCTCAGAGAGGAAAGGGTGTGTTGAAAAGGGGCGAGGCTGGGACCCAGGAAACTGTCTTCCAGAGACAC CCGTGAAGCTGAGCTTTCCTCTCAGGGAAGCTGTGACCCACCGGTGCTGCCAGAGAGATCGGGCAGGTGGAGCCAAAGATGGACTGGAATTCCTCCAGCGG GGACAAGGGCCCGACAGGCTGACTTGCCTGTCTGATGAATGGTCAAGTTTGTCTTCTCTGAAACACAGAGGCGAGTGAATCCCGGCCAGCTAATTCAG CAGACTGGAGACGGGATGGTGGAGAAATGAGGCTGTGGGCGGGAAGAGCAGATGGGACTCGCCAGCATCCTCACGGCAGGCGCGGCTATTGCCCTCCCTCCCC TCCTACTCTCTGGGTGCCAGGAGCCCCAGATACGCAATGCTGGCGCCCCCGCAGACCCCTGCCCTGGAGTTGGGCGCAGGTCCCGGCTG GAGCAAGGGGCTCCTTCAAGCCCGCTCCTCCCTGTCAAACCCAGGAGCCTGACAGGCGCAGCTCACAGCGTCAACGGGCGCATAGTGAGCGGCGCAAGCC AGGTCACCGGGCCATAGTGAGCGGCCAAGCCAGCCTCACCGGGCCATAGTGAGCGGCCAAGCCAGCGTCAACGGGCGCATAGTGAGCGCGCAAGCCAGTGTCA CCGGCCCATAGTGAGCGGCCAAGCCCTTGGTCTGCCAGAGCGCGCCGACCAAGGATTTCTGGGTCCCGAGTCTTGAGGAGCACACGGTTTACACAGGGCC TTGGAGGGGAAGAGGCAAGCGGTGGGCCAGCCCTCACTCCCAAGAGAAACCCCTGTTGAGCGGCGAGAGAGACTGGAGAGACCCAGGGCGGGGATCCCT GAGAGGAGAGAAACCCGGAATTCATCCACGGAGGCGTTCAACCAGAGGAGACCCCGGAGTCTCCAGGAGAGGCTGGATTCCTCAACAGGGGCGCTTGAGGAG CTGATGGCAAGAGCGGAAGGCAGCTCTGACTCTGCTGTGACTCCAGGTGTGGCGGTACAGTGGGACAGGCTGTGTCTCACTGAACCCACAAAGT GCCTCCGAGCGGGTGGAGAGAGGGGAGCCTCCACCGCTCTGTGCGCTTGAATCTGAATCTAATCTAATTCCTGTGTCTGTCTTGTATGGGAGAGGCTTGGAAGC GGCGGCTTTTTCAGTCTCTTTATCTTGAATGGCCTTTGGGGAATTTTACAGATTTCTGAGTTCAAAGGCCAGGAGGTTGGGAACGTTGACATTCCTCACC GCATTCCTCACCGCATTCCTGTAAACCCAGGCGGTGTGGCAACCATGAGCCTGTGCTCTATGACATCAGGAGTTTATCCCTCAGTCAAGTCAAGAAATCAGGG TTCAGGGCGCTTGGTTTCTTGGCGCCAGCGGCTTGGCTATAGAAGAAAACCTGAAGGGGCGAGGTGGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGGACTTTGGA AGGCCAAGGGCGGTGGATCAGAGGTCAGGGGTCGAGACCCAGCCAAACATGGCAA
245	COL18A	GCTCCTCAGGGGAGGTTCCGGGCTTTGGTCTCTGGACTTGGGCGAGCAGAAAGGAAACATCCCTGGGGGCGCTGTGGTGACCCCCCATCTCCCCAGGGTGGTC

10

20

30

40

【 0 3 4 9 】

[illegible]

40

【 0 3 5 0 】

[illegible]

10
20
30
40

【 0 3 5 1 】

[illegible]

40

【 0 3 5 2 】

249	PCBP3	GTGTGTCAAAGAGCGGGCGTGAGAGATGAGCTGCTTTTTCCTCACAGGGTTGGCAGGAAGTGCATAATAGAAAAGTCTTTAGGGTCTAAACACGGTGCCCC TGAAAACACTATCATTTACTTTCCCTAATGACTAACTGTGTCTTTTCAGCCGGCGGGCAGGAGCTGAGGCCGAGAGTCCCGCAGAGAACCGGGGAGGCTGGC AGCCTGTAATCTGGGGCGCTGACAGTGTCTTGCCAGAACCTTCGGCCAGCTCCAGCTCCAGCACAGAGCCCTGGGTCCCTTGCCCTCCCTTGCCCGCAGAG TCCAGGTGGCAGAGCGCGCCAGTATCCCTTCTCCTCTCTCTTTTCTAAACACAGAGTCTCACGATGTTTCCCATGCGGGTCTCCAAACGCTGGGCTCAAG CGATCCTTCGCTCGGCTCCCAAAGCGTTGGATTAAGGGCGAGCCACGCGCCGCGCCACCTTCCCTTCTGTTTCTATTTCCAGTAAGTCTCTGTCCAC AGCGTCTTCCAGCATTCACCAGGCTGACGGCTTGCCCTCCCTCCCTCCATTCATTCCTCCGAAACCGCCAAAGCGCTCCAAAGCACGGGTTCGC CAAGCGCCCCCGCCCACTCCACATTCCTTTCCTCCCGCCGACTCAGCTCCGTAGTCTCGGACGGCCCTCTCACGCCAGCCAGGCTTTTTCCTTTT TTTTTCTCTATTTTAAAGTTGTCTTTTAAAGACACAAGCGACATTTGGAGACAAAAGGACACATCTCTTCCTGACCCACCTCCAAACCCAGCTGACGGCCGC CCTAGCCTGGGTAGACGGCCCGGAACGTTCCCTGCGTGGTTCCGTCCATCCCGAACCTTGTCCCGGCGGGTCCGGGGTGTCTCGGGGGCGCGGTG GGGTCTGTGACGTGCTTCGAGGCTGCATCCCGGTGACCCGGCAGCCCTGGCGCTCGGGGAGCGGGCGGCGGACCCCGAGCTTTAGGGCGCGATTC TGCAGCTGCTGCGCGCGGAGGTCTCGGGGTGTGTAGGTCTCGGGCGGGCGAGGACGTTTCTCCGGCTCAGCCCCCCCCCTGCTGCTTCCCTGCGCGCCCC ACACCCAGTCCCCACGGACGCAAGGGCTCCCAACCCCGCGAGGACCCCGGGGAAACGGGGCCCGAGCGCGGACCTGCGGAGGACCGGCTCGGCC CCAGGCGCTGGTCTTCGGGGCTCCGGCTGCCCTTGCCCGAGGCGGGCGGGCTCAGCGCCCGGAAAGCAAGCCCCGGGGGGGACGACACAGCGAGGGC GGCTCCGGGGAAGTACCGGGAAAACGGCGCGGAGCGGAACAG TGGAGCAATCCCAAGAGGCTGAGGTGTTTCAGGTTGGCCCCCAGATGCACACAGAGCGTGAAGCTGTTTCAGAAAGCCAGCTCCTCACACCCCTCTCCCCCTGCCAGA GGCTCCAGACCCCCCTCCCTCTCTCCCTCTCTCTCCCTGCTGCTCTCTGCCCCACCCACCCCGTCTGCATGTGCACCGTCAAGGAGATGCGTGTACT AGGGCGAGGTGGGGACAGTCTGTCAGAGGACAGGAAGGAACAGGAATCCCAATAACAGAACATTAATCCGGCAGGAGTAATTAACACAGGAGGAC TGGAGGCTTGTGTTTGTCTTAAATAAACAAGTGTATTTAAATTAATGGGCATGGGAAGACTATTTCAGTGAAGACATCGGTCTATTGAGGTATCTATTCAA AAACACGGTTTAGTACTCTGCCACACACCCGAACGCCACAGCAGCCATAGAAGCGTGTGTGGTCTGTTTAAAGTGGTCTTTTGGGAGGGCATCTCTAGG CAGAGACGGCTGGAAGGAAGCGCGGACGGGAACAAAACCGGCGCACCAACGGCTGCTGCGCCGATCTCAGGCAAGGCCAGGCTGTGGGAGCAGCAACA TCGCTCGCAGGACAGCGATGGAGCCCCCACGAATCCGCGTGAAGAGCAGCAACCACTAGAAATGAACGTACAGCTGCTTAGAAACAGAAATACGGATGACCCGA AAGACTTCCCGATGTTAGTACCAGCATACAGGACCTGACACGGCGTGCGGCAGGGTGTCCGCTACGGGGTCCCTTGCGCGACCTGTACCCCTGCTACCC GCATTACCGCACGGGAGGTCGGGCGGTGAAGGTATACATGCAAAATATCTTCCACAGCCAGTTCTCCTTCCAGGAATCTGCCACCCAGCCCTGTGT TGTGCACAGCATGTTCCAGGTTTTCGACGTGATGTTTATCAGAGAGAGAGAAAGGAAATCTCCAGGTCGCTGTAGCTGCAGGAGCTCTGGGGGCTCG CCCATCGTGAGACGGATAGTGTCTCTCATGAACACAGGACAGCAAGTCCGGCTCGGGCCACAGAAAGACTCGCCCTCTGGACCGACGCTCTTCTTCCCTCA GCCCCACACTGGAGGTGCCATGCCACAGAGAAGGGCCAGCCGGGACCAAGCTCACGCCGTGGAATTCGCTCTGTGTGAAGAGGAAGAGCGATAG CTGGAACCCAGCGCCGTCGCACACACAGCGGGGAAGAGTCTCAGAAATGTTACTTTGAGTCAAAAAGCTGGACAAAAAAGGGCAAGCCAGATGGTGTGAA GAGGCCACAGGAGGCTGGCAGCCAGGGGTCTGGCACCTCACTCGGAGCGCAGTGGGCCCTCCGGAATTAGTGGCCATACGGCAAGTCCGAGTGGACATC AAACCGTCACTTCAGACTCTCGCTTCACTCGCTGTCGGTTATGCCCTGGGTTTGAATCAAGTCACAGAACCTGGAATGTGGTGTTCACGCAGAACAAA GCGGTGCTCGGAGGAGAGCCTAGGACAGGGGCACCTCCCGGTGTGGTGCCAGGTTGCAGGGTGGCTTCTCTGTCTGCGCGGTTTTCAGAGCCCC AGGGTCTGCTGCCCTGCTGGAGGCGGCCACATCTCTGCTGCGCCGCCGAATCTCAGCTTGAACAGCTTCGCTGGTGTGTGTGTGACTTATTTGT TCCTTTTTTTTTTTTTTTTAAATAAAGGATCCGATGCTGTACAGTCAATAAAGCCACAGGCTCTGGTGACCTACAAATGTGTGTGTCTGTGACTTTCT GCAGTTAAATCGCCACTGACCTTAAGGGCTTGCCCCCGCGCATTCAGGAAATCCACGTGGTCTCGGGGTCCCATGCTGCCAGCTCCCTGCTTCAGCCT GGGGGGTCTGGCGGGCATTTCTCGAGCCTGCTTGGGCCCGCTCTGGCCAGACTTCACAGAAACATTTGTCCACATCCCGTTGCACGTCCCCCGTCA CGGAACTGCAGCCCCACAGACTGGGAAGAACCCGGGAGGACGGGTTAGGACGGGTGGCCGAGACAGGGAAGGAGCCATGGCGGACGCTCTCACCCAGC CAGGGCTTCTGCCCCGTGCTGACTGACAGGAGCCCCGAGGACGTGGGTGGCTTTGGCGAGCTCGGTGGACACTTCTCTTTTCAGATCTCTGCCACAGCAAA
-----	-------	---

10
20
30
40

【表 4 C - 3 5】

250	PCBP3	GCTCAGAGACTCACTTCTTCCATTGGAATTCACTAAGAAACAATAATCAACAAATTCAGACGCCCCAGCTGGAGGTTATTTTATGGANTTTACCTGTGCGGTA TTTAGGGTTGTGTTTATGAATAAAGGTGTGCGTTCTGGCAAGTAGAATAACAGAGCTTGTGTTTACCCAAAGTATCTGTAACTTTCTCAATGCAGACACTAA AATGCAATAAAAAACAACCAACCCATTAAACATGAATTAGATGAGGCAGGCTGATGGAGGTTGTGGGATTAACAGGCCGTCAGCGGATTGAAGCTGCGCAC ATCGCTGGGATGCTGCTGCGGAGGATTTCGGTCTAATCCGGGAGCATCTGGCTGGCAGTGGCAGCGTCTGCGAGTCGTGGCTGTGAAGGTATGAAGGTG TGGCCTTTGCTTCCCCCATCAGGCTGCCCCACCTCGGACCCCAACCCAGACCCCTCGGGACCCCTGGGTCATCTTCAGCTCCCCCTTCTCTTCTTCTTCT CTTCCGCTGGGCCCCCTACTGACCCCGAGGTACAGAGAGGACCCCTGGCAGGTGGCTGCTCCCTGGGACTCGACTGTGCAGGTGAGGCTTGGGGTGACCGCTG CTCCTGCTCCTCTCTCGCGCTCCCAACCCCTCCATCATGCTGTCAACATGCTATGCGGTGCAGCCCTCAGCCTGCAGGACGCTGTCAGTGCAGCTC CTCAGTGGCCAGG
251	COL6A1	ATCTTGTCTTCTTGTCCCCAGTCTTGAACACGCACTGCCCCAGCAGCTCCTGTGTGTGGTGGCATGTTCTGGAAGCCAGGATGCATGGTGTCTCTCTGGGCTG CTGTGGGTCTTGGGTCCTGGGTCCTGTGGTCTCTGGGCTGCACCCCTGCAGAACACTTCTCTCCATGTTTCAGCTCCCTATATGGAACCCACAG TTCCAGCCCCACAGCAGGAGTCCCCCAGTTCTTCTTCCCTCAGGTGTCACCCAGAGGAATCCAACACTGCCAGTATCTGTGCGTGGGCTCCCCGCCGGAGGAG GCTGCCGAGGCTCTGAGCTCTAGCCCCACAGCACTGGCACATCTTAGATTTCCGGGAAGACACAGGCCCTCTCCCCAGGGGAAGTGGTGGTGCACACCCA GAGCATTCATCTCTGAGTGGAGACAGAGGACCTGCCTCTCCAACATGTGGGTGTGAGGAGCCAAAGGCGATGTAATGGGGTCTCTGTGAGGCCAAGGTGC ACGGCCCATCTCCAGCAGCAGCGGCCATGCCACCCAGCTGCACCTGTGTGGGGAGGTGCCATGATTGACGGGGGCCCCCTCCCTGTGTGCCAGTGTCTCTCTCC CTCCAGGGGCCCCCTCTGCACACCGTCTCTCAGAGTCTCCCTCTGCACACCGTCTCTCAGAGCTCCCTCTGCACACCATCTCTCATGGTCTCCCTCTGCACACCGT CCTCAGAGCTCCCTCTGCACACCGTCTCTCAGAGCTCCCTCTGCACACCGTCTCTCAGAGCTCCCTCTGCACACCATCTCTCATGGTCTCCCTCTCTCTCCAC AGACCCCTCTGCTCGCCATCTCTGACGGCTCCCTCTCCCTCCAGGACCCCTCTACACACTGTCTCTCCAGCTTCCCTCTACAGGCACTCTCTCAGAGCTCCC TCTCCCTCCAGGGCCCCCTCTACACACCGTCTCTCAGGGCTCCCTCTCTCCCTCCACGGGCCCCCTCTGCACACCGTCTCTCAGAGCTCCCTCTCCCTCCACAGGGC CCCTCTGACGCCCTCCCTCTGCTCTGCTCCACGGCCCCCTCTGACGCCCTCTGACGCCCTCCCTCTCTCTCTCCACGGGCCCCCTCTGCACGCCCTCTCTGCAATGCCGT CCTCAGGGCTCCCTCTCTCTCCACGGCCCCCTCTGACGCCCTCCCTCTCCCTCCACGGGCCCCCTCTGCAATGCCGTCTCAGAGCTTCCAGAGCTTCCCTCT CTTTTTCACAGACCCCTCTGACAGCCGTCCTCTCAGGCCCTCCCTCTCCCTCCACGGGCCCCCTCTGCAATGCCGTCTCAGAGCTTCCAGAGCTTCCCTCT GGCCCCGTTTCAGGTGACAGGCCACAGTAGCACCTGTTCAGCTCTGTCCCGCTGTGTGACAGGAGATACTGGGCCACTTCAGCCCCACTCAGCCCCAGGGGGAACGTTGTTC GAAACTGCCCTTGGGCTCGCCATTCAGAACTGTGGCAGCATCTTCCAGCGTTCTCTTTTAAACAGGCTGCCGTTTGAATAGGAGTACGGAGCAATTGCAGTGTCTAA GTTTCTTTAAAGTCACACAATTGAAGGAGGCTTTAATTTTTCACACATTTCTTCCAGAGTTTCTTGTAGCCTTCAGTGCATGGTGTGATGCCCTCTGAGTTATTT ATCAGGGGAGCCAGCTGCCCTTCCCCGGGCACTTACAGTACGCCCATCTCTGTCTTGTTCAGTGGCGGCCAAGGAAGACCCGGCTCAGGGCCTCTCTGTATG GGCAGCCTTGTGTACACACACCCCTCCCCACAGCAGATTCTGAATTCCTCCCTTCTCATGCACACCCGGGAAGGTCCCTTCTGCACATCATACCCGGGAAGGT AGGCAGGTTTCGGTAGTGTCTGCCCTCCAGTGTCTTCTCTCTCTCTATGACATCATCTTCTGTGATTTTTTTTTTCTTCTGCAGAAAGTTTGAAGCATCAT CGGGAAGGTAATTATTGATTGAATCTCTGCCCTCTCTTGGGTCTCTCTAAGGGGATGTTGAGGATGGCAGCCTCCCTGGGTACTAGTGGCACCCAGTAGGTG CGCCTTTCAGAGTTGGTGGTGTGTGTTCCATGAAGACAGGACCCAGAGGTGTCCGCTTATGCTGTATGACATTTGAAGCTGGTCCCTGGCTCTCGCGTG GCCTGAGGGGAAGGGGTTCACTCCAGCTGGTCACTCGCTGCCCTGCCCGTGGCTTGTGTGGCCAGTCTCTTCTTCCCGGTTGAAGACCCCAACGAAGAATG ATTTCTCAGCCTTCTTACGCCGTGTGTAGTCTGGGTGGTCTCCAGGAGTGCCAGTGGAGGACAGCAGCCCCAGACAAATTCCTTTTCCAAATCAGGGGCTGGC CCGGGGGAAGTAAGGCCAGTTTGAAGCCTGCTGCCCGGGAGGCGCAGTGAGGGGCCACCTCCCTGTCTTCATCACATTTTTCACCGCTTCCCGGGGGTCC TTCCCCCTCAGTCCCCACCATGGGGCGCC
251	COL6A1	GCTGGACACCTCTGAGAGCGTGGCCCCTAGGCTGAAGCCCCCTACGGGGCCCCCTCGTGGACAAAGTCAAGTCTTCCACCAAGCGCTTCATCGACAAACCTGAGGGAC AGGTAGGAGGACGCCCCGACCTTCTCTCTGTGCTTCTGGGCTCTTGGAGGGAGGGTGGGGCCCCAGGGGAACACACGGTGCAGCGCTCAACCTCTCTA AGGTTGGGGAGCGTTGCCCTGACCGGGGGCCCCCTCCCGGCCCTTCCAGAGTAGAGCCGGGCCCTTTCCGGCGCCCTCCAGAGTAGCTGGTCTGAGCCTCT

CCCAGGCGCTTCAGAGTAGCTGGTTTGAGACCCCTGCTCGCGGGGTTGGCACCTGTTAGCAGAGGCCGAGGTGACAGTGAAGCTGAGATGTAGGGAAAGAGAG GCTCCCGCAGGCTGACCGAGAGAGGCTCAGCGCACTGGCCCCAGACACGCACTGCTGCTGGTGCAGGAGCCCTCCTCACTAACCACTGGACCTGGTTTGTTC CGTGGCAGTGAAGCCTTACCTGGGTCTTGGATCCACAGTTCTGAAGGTCCCGACTCGGGAGCCAGGAGGGGTGTCGCTCTGCAGCCCCAGGGCCCCCAG GCTTGGTTCTGGGCTTGGGACACGGCACCCCTGCTCCACGTTCTCCATCTGTGCGTGTGGCTGAGGACAGACCGGGGGGAGGGGAGTCGGTCTGTGGG TGACAGGGCCCGCTAGGGGGGGCATGTAGAACGGGGCTCCCCACTGAGACGGGTCTGGCAGTGGGACACAGCTTAGCCGGCTAGGAACCCCCCGTCT CCTTGACCCTGCTGACTGGCCGCTGGGCCGGAGCCCTCCCGCCACAGAAAGGGCACAGTCAGAGGTCGCGGTAAACAGCAGGGTGAGCTTCACAGCCACAC GTGCCCCAGAGAGCCATTGGTACACAGAACCTGAGCTTAGTGGACATGCCAGGCCCGTGCAGAGTTTGGGGGGGTCTGGCTGTGGATGGCACCGG GGAGGGGGCCCGTGGCCCCAGCTCCCCCGAGTCGCCCTTGTGTCCTTACTCAGTCTCCCATGACTCAGTTTCCCACTGTGAATGGGCGGAGTCAT CCCCATGTGCTGCCACTGATTCCTGCAGGCGCCGTGTCACCTGCTGAATGGATGGGAGGTGGTGGGCGAGAGTGGGCCCCACCCCCAGGCTGGGCAG AGCAGACCCCTGAGAGCCTCAGGCTCAGAGGCTCAGAGGGCAGGAGGGGCTGCTCAGATCCCCGGGTGCCCTCCTTCCCCCACTGTCTATGCTGCCCATG CAGGCCAAGGACCCACCCAGCAGGGCCACACACTCAGGGCTCTGCTGTGAGGGCTGAGGGATCGGGCGCAGGTGCTGCTGCCACACCCGCTGC ACAGCCTTCAGAGAGGGCCGGCTCAGGGCCACAGGGCAAGTCCAGCTGTGTGTCAGCCACGGCCAGGTGGGGCAGCTGTCCATCTGGTGACGTCGGCC CTGGACGGGTAGCGATGGGCCCAGGGCCCGCCCTCAGGCCCGCCGTGCCGTCTCTGGCAGGTACTACCGCTGTGACCGAAACCTGGTGTGAACGCGAG GCGGCTGCACTACAGTGACGAGGTGGAGATCATCCAAGGCTCAGCGCATGCCGTGGCGCCGCGACGCACTCAAAGCAGCGTGGACGCGGTCAAGTACTT TGGAAAGGCACTTACCCGACTGCGCTATCCAAGAGGGGTGGAGCAGCTCCTCGTGGGGTGGTGGCCCCCAGCCTCCTTGGCCCCACGCCAGTTCTTCACGGT GGTACCCAGCCTGGGCTGGGCTGGGCTGCCCTGGGCTGCCCTGCTGGGCTCAGCTGCAGCTCCTCCTGTTCTCTTGGAGGCTGCAGGCCCTCCCTGACCCACTTGTG GGCAGGAAAGAGACGGAGACAGACAGAGACAGAGAGAAACAGAAACAGGGAGAAACAGAACACAGAGAGAACAGAGACAGAGAGATAGAGACAGAGACAGA GAGAGACAGAGACAAAGAGTGAACAGAGGGGCCAACAGACAGGCAAGAGACAAACAGAGACAGAGACACAGAGAGACACAGAGAGACACAGAGAGACAGAGCGG GAACAGACAGGCGACAGAGACAGAGAGACAGAGACAGAGAACAGAGACAGAGGACAGAGACAGAGGACAGAGACAGAGAGACAGAGACAGAGAGACAGA CAAAACAGAGACAGAGAACAGAAACAGGGACAGAGACAGAGAGAGAGACAGAGGGAAACAGAGAGAGACAGAGACAGATAGAAAAGACAGAGGCGCAGAG AGAGCAGAGACAGAGAAACAAAGACAGTCAGAGACAGACAGAGACAGAGACAGAAACAGAGACAGAGACAGAGACAGAGGCGCAGAGACAGGACAGACAG GAGACAGAGACAGACAGCGAAACAGAGACAGAAACATACAGAGACAGAGAGACAGAGAGAACAGAGAGAACAGAGACAGACAGAGGCGAGAGACAGAGAGAACGACAG ACAGGGACAGAGACAGAGACAGAAATAGAGAGATAGAGACAGAGGACAGAGACAGAGAGATAGAGACAGAGAGGGAGACAGAGAGATAGAAAGCAGAGAGAGA GAGACAAAGACAGAGGCGAGAGACAGAGAGAGAAAGCACAGACAGAGACAGAGACAGAGAGACAGAGGACAGAGACAGAGACAGAGAGACCGGAAACAGAGGCGCAGAGA GACTGAGAGACTGAGAGAGACGGGTGTTTCCCCACAGCATCAACACCAAGCAGGGCTAGGATCACTGTAACAGACTCATCAGACCCCGAAGCATGCGCTTT CTCGGGTTTCTTGACTCAGGGGTTCCTCTCATCCCAGTCTCAGCTGTGGGACGACAGGGCCGGAAGCCCCGGAGTGTCCAGAGGGGACGCTGGCCCTC CCACACCCAGCCCTCAGAGGCTCAGGATCCCAGTGGGGTACCCGAGGCTGCCCTGTCCAGCCAGGCGGTGCGGGGGTGGGGAGAGCCTCTCCTCCCG AGGTCGGTCTCAGAGGGCCACATGGCCGGTGGGCCGGACATTCCTCTTCCAATGGTGTGCCACTTCCTCCAGATGGTGCCAAAGCTGGGACCTGGGG GACTTGGAGTCTCAGGAAGTCTCGCTGTCTCAGGGGTGATGGGGATGTGGCCACACACGTCAGAGTGGGCCCTGTGGAAGCCACAGACAGACAC GACTCCCTAAATGAGCTGGCCCTCTGGCCGAGATGCTCAGGCTCCCCAGAGGCTCCCGACTGCCCTCGGATACTGCCCTCCTTCTCCTGCTGCTCCCACTT TCCCTTCGGGGGTGGATTTGGGGCATTCAGGGATCGCCCTGTGTTTGTCTATCACACCCATTTCTCTGAAAGAGCCAGGTCAGCGAGAGCCTTGAGTT GAGGACGTTGTGGGTAGACCGCGCGGGCATCTCGGAGGGGACGCTCCCTGCCACCTCAGCCTCCTACTGCTGGTCAGGGCTTTGGCCCGCAGGGCAACC CAGGAACCGAGCCTCCTTTGGGGTCATGGGTGCCCTCTCCTGGAGGGCTGAGTTTCCAAAGCAGTTTAGAGAAATGAGACCCACAGGCGTTATTTTCCCATG GTGAGGTTCTTTTCAGTAACCCCCACCGTATAGCCAGGATCAGCAAGAGAGGGGCTCCTCCCGGTGAGACAGGGACAGCACCTCCCGGACAGGCTTGGGT CTCCCTCCAGTTCCCCCACCTAGTCTCGAGGTCTCACGCTGCCCTCTCCTGTCTCAGGGCTCCCACTCAAGGAGAAATAGTACCTGATTTGTGTGCTGACCGGAC GGCACCCCTGGAGGGCTACAAGGAACCCCTGTGGGGGCTGGAGGATGCTGTGAACGAGGCCAAGCACTGGGCGTCAAGGCTCTCTCGGTGGCCATCACACCC	
---	--

40

【表 4 C-37】

[illegible]

10

20

30

40

[illegible]

40

【 0 3 5 7 】

[illegible]

10
20
30
40

【 0 3 5 9 】

[illegible]

40

【表 4 C - 4 2】

CCTCACAGGCTCCAGGTTTGGGTGTGAAGTCTTTGGAGGCCCTTACTTAGCGGCCACAGCTGGGCTGCCGTGGATGGGGCTAGGGAGGGTGTCT GCGCAGTGTCTGGAGGATGTTCCAGCACACAGGTTCCAGCGGAGCCTCGGAAACAGGCCCCAGAGGCTGGTGAAGCTCGCTGGGTGTGGGCACATAATCCCCGTGC ATGGTACTCGTGGCGCTCAGGCCCCACCTGGTGGCAGGTGAAGGCTTCGGTGGCAGCAGATAGTCTCTGGGGAAGCTGGCAGTCTGGCACCATGACG TATCTGGCTGGTGTATGACAGTAGGGCGAATGGCCACAGCTGCCGCCACAGCCCTGATCCCCGGGTGTCTGCACCCCTTCCAGCCCAACCTCTTGGGTCT CCAAAGCACAGTCTGGGGAGATCCACAGGCAACACCTCTGCGGTCTCTAGAGGACTGAGCAGAGAAATCCCAGGTCACAAATGTTGGGGAGCGGCAGGGA TCACCATCCAAAGGGAGCGGCCCCACGGCAGCTGACCCCGACGTTCTACGTGACAGGCTCTATCCAGGCTGGCTCTGCGGGACAGGCTGTGACCAT TTCTCAGGGCCAGGTTCTCGTCCCCACACCCACTGACAGGGCAGGCCAGGCTGGTCTTCCCACTGTGGGATGAAGATCTCTCCACAGGAGGAGGAGACG AGTCCACAGACATCCCAACAGCTCAGCCTCCCTGTGCTGCGGTGGCCGCCCCACAGCTTCCCGTCTCTCCAGGCCCCACAGACACTGATGAATGGACAGAGA CCCCCAAAACAGCTGCCCTTGCATGTCTGTCTCCATATGTTTGGTGACAGCAGTGAAAATGTTATTAGTTTGAAGGGGTGTTGGGAAGCCACAGCGGTACCT GAGGAGTTTCTGGACATTTAAGCCGGTTCTTAGGTGGGCTTAACAGGAGGCTGCCCTTCTTCACTGAATGAGTGCCTCACTCAFAAGCTCACTGAGG GAACCCCATCTGCCAGCTCGTGGCTGCTCAGACGGCTCCATGTCTCAAGCGTTCTGTGAAGGCTCGGTGACGCTGAGGTCAACCTGCTGTGTTTCAGAGCT TTGCTCACTGCTGCCGGCTGGACCGTTGCACCTCAGGGCCCCAGAAACCGAGTTTCGGGTGAGGTCCTCTGTGTGCTATCTCTGGGGTCCATGTACCA GCTGTGACGACGTCAGGGTTGGGCTGAGAGCAGACACCTTGGGGAACGAGTTTCGGGTGAGGTCCTCTGTGTGCTATCTCTGGGGTCCATGTAGGC CACAGGGCAGGTCACGCAAGGACTGTCCGTGTCTGTGCTGTGGCCCCACGTGACACCCACACACGCTGGTAGGCAGCCTGGCTGGGTGTGGC TATGGCCAGGCCCCCAAGCTGTCCCGATGCCAGGCTGGTGACCAACAGGCGAGTGGGGCCCCACTTGGTAAACAGAGTCTATAGGCGAGAACCCACCTGG GCTGCCACAGAAAGTCTGGCTGCCCTGTGCCACTGCTCCCCACCAATGGCCCAATCAGAAAGTACAGGGCTCTCTGTCTTTCGGGAGGACGTTGCCCGCAGC CAGCTCTAGGTGTTCTGAGCAGCTTGGGACCCAGGATGAGGGGTGAGGCTGGGGTGTACAGCCAGGTCCTCTTAAGTACCTCCACACTACACAGA CAGTGGCCCTTTGTGGCAGCAAAATCTTAGGCCATGAAGGATGCTTTGGGCCCTTCCCTCCAGGAGGGCAGCTGTGCAGGATGGTGTCTCAGCAGGT GGACAGGCTGGGGCTGTGTCAGGCTCAGGCTGGGAGCACACAGCAGAGGATGTCGCGTCCACAGTCCCGCTGAAAGTGTCTTGGGTAAAGGAC CCACACCCAGGCTGCCCTGCAGAAACGCCCGCAGAGCCAGTGTGTGAGGTGACGAGGCTGCGAATGGAAGGGCACAGGTCGCGGCTGGCACCC TGCCCGTCTGCCACCTCCCTCCGCCAGCCCGACCTGCGTCTCCCCACAGAGCTGTCCTGTGACAGTGCAGCGGCCGCTGGACATCGTCTTCC TGCTGGACGGCTCCGAGCGCTGGGTGAGCAGAACTCCACAGGCCCGCGCTTCTGTGAGCAGGTGGCGGGCGCTGACGCTGGCCCGAGGAGCAGCA CCTCTCAACGACGCGTGGGCTGTGAGTTTGGTGGCCCCCGGAGCAGCAGGTGGCTTCCGCTGAGCCACAACCTCACGGCCATCCACAGGCGCTG GAGACCACACAATACCTGAATCTTCTGACGTCGGCGCAGGCTGTGTCACGCCATCAATGCCATCTGTGCGCAGCCCCGCTGGCGGGGCCCGGAGGCACG CAGAGCTGCTTCTGCTTCTCAGGACGGCTCAGCGGCAACGACAGTCTGCACGATCGCGGCACTCCATGGCAAGCAGAACGTTGGTACCCACCGTCT GGCTTGGCAGCGACGTGGACATGGACGTGCTACCCACGCTCAGCTGGGTGACCGCGCCCGCTGTTCACGAAAGGACTATGACAGCTTGGCGCAACCC GGCTTCTTGACCGCTTCACTCCGTGGATCTGTGTCGCGCCCGCCCGGCGCCCGCAGTCCAGGTCGTGAGCCACCCCTCCATGGTGTAAAGCGGGCCG GGTCCACAGCGGCCAGCACCGCTCACTCGGACGACGCCCTGGGCTTGCACCTCTCCAGTCTTCCACGGGTCCCGTAGCCCCGGCCCCCGCCAGCC CCAGTCTCCCGAGGCCCTCCGAGGCTGCCCGGCTCCCTCCCGCTGGAGCCATCCCAAGGCTCTGACCTACCTGGGCCCTGAGCTTGGAGCAAGCCCTG ACCCAATAAGGCTTTGAACCATTTGCTGCTGCTGCGAGCTTCTGTGCGCAGGAGACCTCAAGGTGTCTTGTGGCCAGGAGGAAACACTGACAGTG TCGTCCGCCACAGGTCATGGTCCCCCGGGCCAGCCCTGACCTCTAGGACATCAACTTCAGGTGTCTGGCTGACCCCGCTGTGCGAGACCCCAAGCC TTGATCAGCAAACTCTCCCTCAGCCCCAGCCAGGCCAAAGTGTCTTAAGAAGTGTCACTTGGTGTGAGATCTCAGTGAATTTTGGTGTTCAGACCCAGGTCCTTCAAGCTCAGCTCAGGAGCC GACGGGAGACAGCAGGTGTGAGCTGTGTGTGTTCTGTGTGGAGATCTCAGTGAATTTTGGTGTTCAGACCCAGGTCCTTCAAGCTCAGCTCAGGAGCC CCACAGTGAACAGAGGCTCCACAGGCGAGGTGTGACTGACAGGATGGGCTTGGTGGCCATCAGAGGCAACACAGACACAGCTTGAACAACACTACAGTAT CGGCCACAGGCTTGAGGATCAGCCGGGCCATGTCTCTTGAGGGCTAGAGGAGGACTAGAGAAAGGCTGCCCCGGCTCTCCCCAGCATCCCCAGGTT CCTGATCTCCTGGATAAGGATACAAGTCAACACTGGACTGGGGCTCAGCCTGCTCTAGATACCTCACTTAAGTCAAGTGGACCGCTCAGCCTGCTCT	
---	--

10

20

30

40

【表 4 C - 4 3】

256	C21orf5 6	AAGGTGAGCTTACCCGAGACACTGGACCAGAGATCAGCCTATCCTGGGATAAGCTCACCCGAGTCACTGACACAGGGCTCAGCCTATTCGGGATGAGCTC ACCCGAGTC
		GACACTTCCATGACTGACGTGACCACTCCAGTCCAGCGTTGACCACTCCCACTTCGCCAGCGACCCGAGAGGGGAGGGGAGGGGCTCACCTGAGGCAAC AGCAGAACCCACACCTGGTCTTGTCTTACTCAGACCTGAGGGTGTAAAGGTGCCGTGACCTCCCGCATCAGGAGCTGGCGGCCACCTCGACTCCCGGG GAGCAGGGCTCCCGGACCCCTCATCTACAGGCCATCTGAGTGGCGGGGCGCTCACCCTCCGTCCCGGGGAGCCGGCTCAGGTAAGCATGGCCCTCG GGTGGAGCAGGTCTGGCGCCCGCTCCTGGCAGCTCTGGCTAGCAGCCGCCGAGCATCTGATTCTCTTCCAGGAGGCGACCTGCTCTTTCAGGTCCG CGTTCTCGCTCAGGAGCGGCTCATCAGCTCGCCGCTTCAGCCATGGCGGTGCGTCCCTCTTGTCCCTCAGCGCTCCTGACGCCCATGGAGGTGGGAGC CCAGAGCCCGCAGGACACAGAAACAGCCACGACGACGAGCTCCGTAGCCACACCCGCTTCCAGCCCTTGTGATGTCACTCCCTAGTATGACACAGGGCCC GCACCTGCCTGCCCGCGATGGCTCATGGCCCCGTGAGGAGTGAAGCTGGAGGCCCGTGGCTGCACAGGACGCCACTCCACATTAAGACACAGGGCCC GAGATGCCAAGGACATTAGGCAGCTACGGGATGTAGCGACTGTAATCCAGAGGGGGTCCAAGCCACTCCCCATTGA
257	C21orf5 7	AGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCCTCCTCCCTCTCCCTTCCCTTCCCACTTCCCACTGCCCCCTTTCTTCTTCCCTCCCGAGGCCCTTATTT CTCCCGCCCTGTGGGGTTCTGTGCACTCGCTGAGCTCAGGTTCTGTGTAAGGTGCCGAGCCGGGTCCCGCTTCGGCCTGAGTAGAGCCGCGGGGGCG CGGCTTCCCCCAACCCCTGTGGAGGGGATCCCGAGGAGGCCACCCAGAGAGTGGGGCGGGACACCTTCCCTGGGAGGGCCAG
258	C21orf5 7	CTTCCAGATGTTCCAGAGGAGAGGGCGTGTGACGAGCTGGGCCGACGCACTGGGACCCCGGTGACGCCCTTACCCGGGGCTCTTCGGAGGGAGCTG AGGGCCCGGTTCTTCTGAAAGCGGAGCGGGAGGGGTGGAGCTGCGGGAGCGCGGGTGCACACGAATAAATAACGAATGAACGTACGAGGGGAACCTC CTCTTATTTCTTACGTTGCACTCGGGTATTTTCGTTATTTGTAATAAACAAGGTTCCGAGCCGTGGCAATCGAGAGGGCGTCTGGAGTTTCAGGGAACCGGTGG CCCGGCCCGGGAGCACCGCGCAGCGCTCGCCTCTCGCCCTTCAAGGGGGTCCCTGCCGCGAGCCTGCGCCCCCGGAGAGGAAGGGGCTCGAGGGGCTTGGGT GCCGACGCGCTCTTCCGTAGAAAAGGCTTGGTCACTATTTCTGCTTTTACCTGCTGAG
259	C21orf5 7	CAGTATTTCTGCTTACCTTCTGAGTATTTGGAATATTCGAGTAAACCTTGAGTTTCAGCGCCAGCGCACGCCCTTTCATCAGGCGAGCGCTCGCGAGCG CGCTGGTTCCCGGGGCTCCCGGCCACGGACACCGCTCTAGCCAGGGCCACGGCGAGGCGCGCCGAGCAGCCTCAGAGACCTCGGTGAGTTCTAAAGCCTG GGGCTACTACAAATCTGCTCATCTGTTTCTGTGAAATGATTCAGGGACATGAAATGCCCTTCCCACTGACTTGGCTCTGCTTAGCCTGGACTTGTCCC CTTGGGAACACGGGCCAGGCCCTCTGTCTCCTGAAAT
260	C21orf5 8	ATGCTGCAGGGAAGACAGGGGACCCCTGAATAAAGTTTCCGTTTTCCTATTTTGTAAAGTGATAGAGCAATTATAGGACCAAGAACAGGTGTGTGTGA CACTGTGCAGGTCCCGGGGAGGCTCTGACTCCGTCTGCACAGGTGCGGGTCCCGGGGCGGCCCTGAGCCCGTCTGCACACGGTCCGGGTCCCGGGG GGCCCTGAGCCCGTCTGCACACGGTGGGTCCTCCCGGGGCGGCCCTGAGCCCGTCTGCACACGGTGGGGTCCCGGGGCGGCCCTGAGCCCGTCTGCAC ACGGTGGGGTCCCGGGGCGGCCCTGAGCCCGTCTGCACACGGTGGGGTCCCGGGGCGGCCCTGAGCCCGTCTGTACACGGTGGGGTCCCGGGGCGG CGCCCTGAGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGTCAAGCCCTGAATCCCACTCTTGGGAGG
261	PRMT2	CATACATGGTTATTAGAAAAGGCATCTCATCCAAATGTGGTGGCTGTGCTTGTATCCAGTGTCTCAGGAGGCCAAGGGAGGAGGATTACTTGAGCCTAAG AGTTTGAGACCAGCCTGGCAACACAAAGACCTTGCCCTCTACAAAAAATTAAAACTAGCTGGGTATGATGGTGCACACCTGTAGTCCCAGCTACTTGGG AGCGGAGGCGGGCAGATCGCTGAGGTGAGGATTCGAGACAGCCTGGCCACATGATGAACCCCGTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCGAGTGTG GTGGTGCATGCCGTGTAATCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGAGGAGAAATCACTTGAACCCGGGAGGGGAGGTTGCCATGAGCGGAGATCACTGCTAC TCCAGCCTGGGTGACAGACACAAAAGACAGGCATGACTTTGTAATTAATCTGCTCAGTTTGTAACTTGGGGGCCAGATGCTCACTTGGATTCTTAATTT GTTGGCATCTGGGCCATAAAGCCGTGATGCAAGGTGAGCAATGATGAGAGGCTCTGTGGCCCTGCGGGGCTGTGTTGCCCTGTGGGCTCTGTGGCCTGCT GGGCTGTGTGGCCCGGGAAGGTGCGGCCACCTCAGCGGGAAGCGGGCCAGCGGATCCCGGTGCGGAGCTCCAGCGCTGGGTTCAGCGCCCGCCCTC TTCCTATAGCAACAGCGGACCTGCCGTCCCGGGGACCCCGAGGGGTCTGCGCCGCTCTCTTCCGAAACGGGAAGCGGTGGGGCTCGGAGCAGAGA GGGACGGGTTTCAGGAGCGTCCGGTGAAGCTTAAGACCGCCCTTTCGCCGGGTGTCTGCCCTCTCACTTAGGTAATTAGAACCGGTGGCACAAATCTG

10

20

30

40

【表 4 C - 4 4】

TAGGTTTCTCTGGGGTGGGGAGGCTCCAAACCGGACGGTTTCTCCTGGAGGACTGTGTTCCAGACAGATACTGGTTTCTCTATCCGCAGGTGTGGCGG GGCTCGCAAGTGTGACGATAACGCCGGCGGAATTTCGGAAGCCCGTGGTCCGTCCGTGGACGACCCACTTGAAGGAGTTGGAGAAAGTCCCTGTTCACGCG CGGACGCTTCCCTCCGTGTGTCCTTCGAGCCACAAAAGCCCAAGAGCTCCCTCCGAGCGCGTCCATGACAGAACTCCGCCGTTCCTGGGAGG GGAAGCCCGGAGGCTCGGGAGGCACTCCTCCGTGAGCAAGAGCTCCCTCCGAGCGCGCGGGGACGCTGGGCCGACAGGGACCCGCCGGGGCAGGG CGGAGAGGACCCGCCCTCGAGTCGGCCCGAGCTAACACTCAGGACCGCTCCAGCCCGGAGGTCTGCGCCCTTCTGAGGACCCCTGCCCTGGGGGAGCTTATGC GGTCTTTTGCAAAATACCCGCTGCGCTTGGACGGAGGAAGCGCCACGCTCGACCCCGGAAACGAAGGCTCCCTGATGGGAACGCAATGGCTCCAGGACCT TTATTTACTCTTAATTCGCCCGATGCTTGACGTGTGTGAATGCTTCAGATGCTTTGGGAGCGAGGTGTACATAAATCATGGAAATGCCCTCCTGGTCTC ACCAACCCAGGGTGACAGCTGAGATGCGGCTTCTCCAGGGTGGAGCCTCCTCGTTTCATTCATCCCTAGTGTTCATATAAAATGGAACAAATAAGGACATACAAAAC GGAAACTGCTCACCTTGGCATCGGGATGCGGAGCAAGAAATGCTTTGTTTCATTCATCCCTAGTGTTCATATAAAATGGAACAAATAAGGACATACAAAAC ATTAATAAAATAAATTAATGGAACCTAGATTTTCAGAAAGCAACAAACACAAAATCCCAAGTATTGCCATGTCAGCAACACATTCCTACTTTTAAGTTTATG AAGTTAATTGGAGTAGTGGAGAACAAAAGTGGATGTGGGGCAG	
--	--

10

20

30

40

本発明において参照された特許、特許出願、刊行物および文書のそれぞれの全体がこれによって参照により組み込まれる。上記の特許、特許出願、刊行物および文書を引用する

50

ことは、前述のいずれもが先行技術に係ることを認めるものではなく、これらの刊行物または文書の内容または日付に関してどんな容認も構成するものでもない。

【0362】

当該技術の基本的な態様から逸脱することなく、前述のものに改変を行うことができる。当該技術は、1つ以上の特定の実施形態を参照してかなり詳細に記載されているが、当業者は、本出願に詳細に開示されている実施形態に変化を生じさせてよく、それでもこれらの改変および改良は当該技術の範囲および主旨であることを理解されよう。

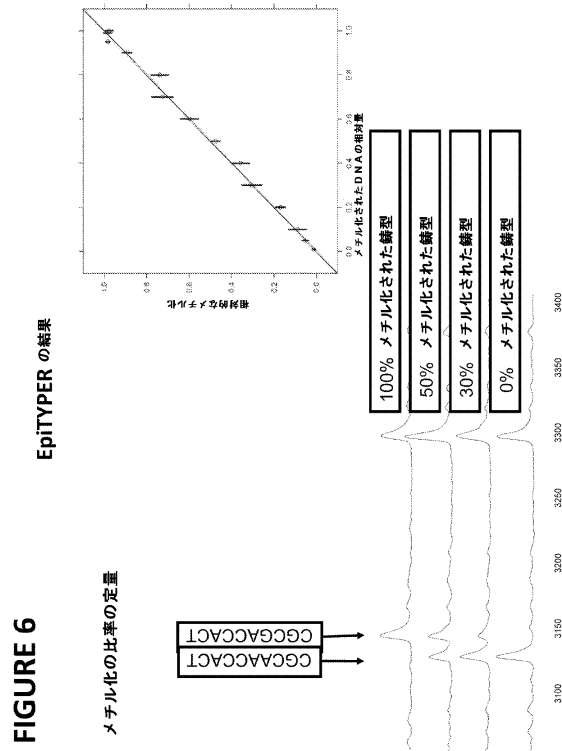
【0363】

本明細書において適切に例示的に記載されている技術は、本明細書に詳細に開示されていない要素（複数可）のいずれがなくとも実施することができる。したがって、例えば、10 本明細書の各例において「含む」、「から本質的になる」および「からなる」という用語はいずれも、他の2つの用語のいずれかと交換することができる。使用されている用語および表現は、説明する用語として使用され、限定ではなく、そのような用語および表現を使用することによって、示され、記載されている特徴の等価物またはその部分は排除されず、特許請求された技術の範囲内で種々の改変が可能である。「a（1つの）」または「an（1つの）」という用語は、要素のうちの1つ、または要素のうちの2つ以上のいずれかについて記載されていることが文脈上明らかでない限り、それが修飾する要素のうちの1つ以上を指し得る（例えば、「a（1つの）試薬」は、1つ以上の試薬を意味し得る）。本明細書で使用される「約」という用語は、根底にあるパラメータの10%以内の値（すなわち、プラス10%またはマイナス10%）を指し、一連の値の最初に「約」という用語を使用することにより、値のそれぞれを修飾する（すなわち、「約1、2および3」は、約1、約2および約3を指す）。例えば、「約100グラム」の重量は、90グラム～110グラムの重量を含んでよい。さらに、値の列挙が本明細書に記載されている場合（例えば、約50%、60%、70%、80%、85%または86%）、その列挙は、それらの中間の値および小数値の全てを含む（例えば、54%、85.4%）。したがって、本技術は代表的な実施形態および任意選択の特徴によって詳細に開示されているが、当業者は本明細書に開示されている概念の改変および変形を用いることができ、かつそのような改変および変形は本技術の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。20

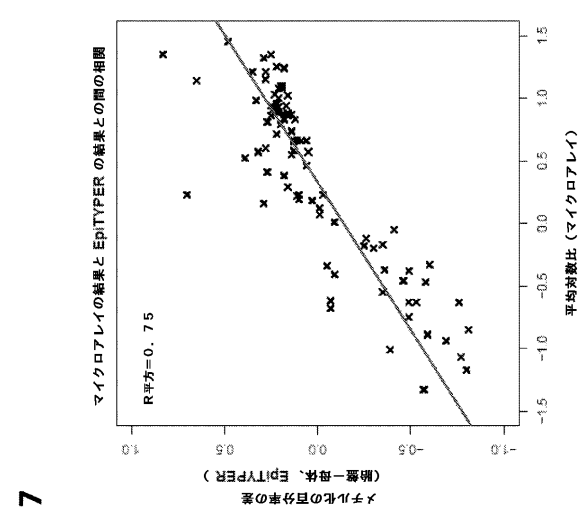
【0364】

当該技術の特定の実施形態は、以下の特許請求の範囲に記載されている。30

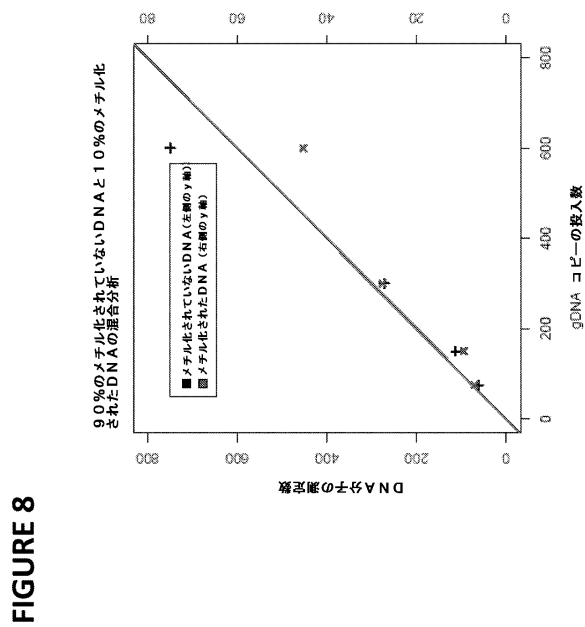
【図 6】



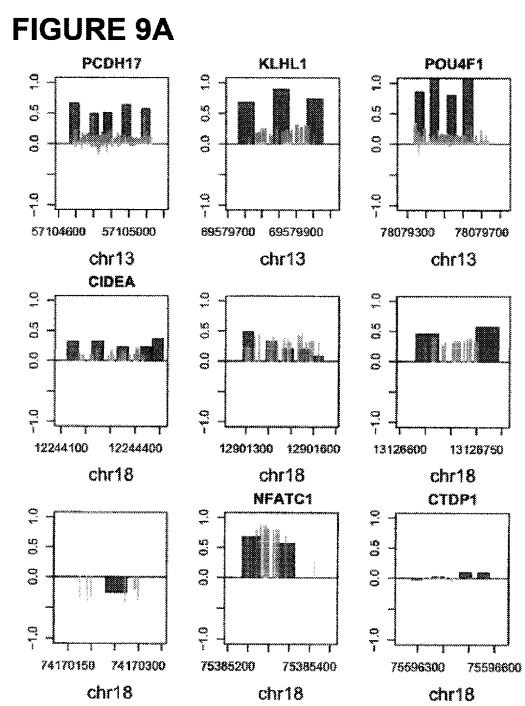
【図 7】



【図 8】

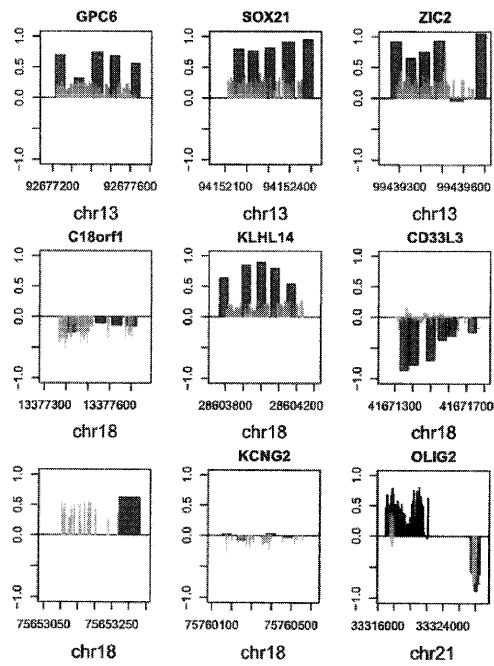


【図 9 A】



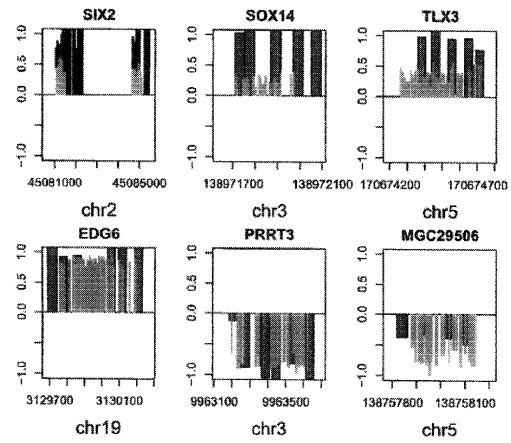
【図 9 B】

FIGURE 9B



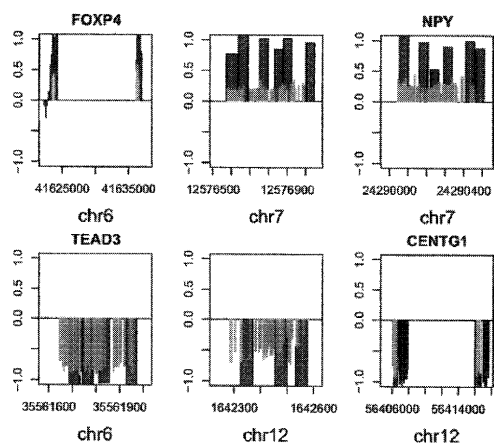
【図 9 C】

FIGURE 9C



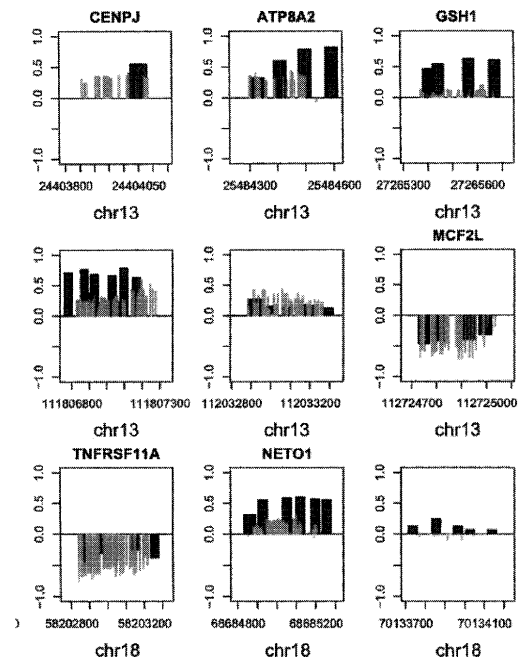
【図 9 D】

FIGURE 9D



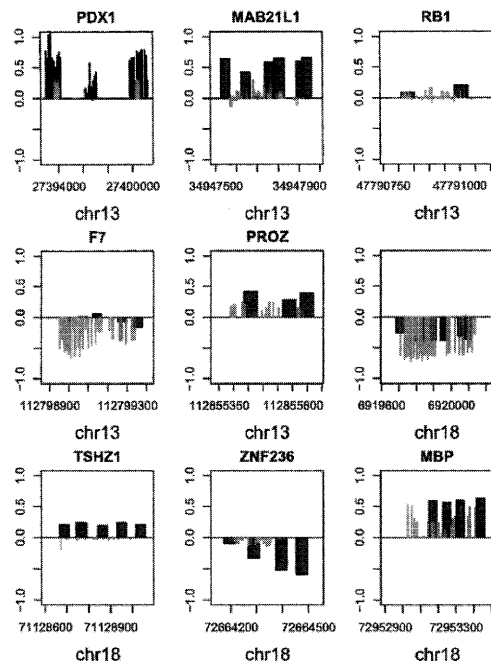
【図 9 E】

FIGURE 9E



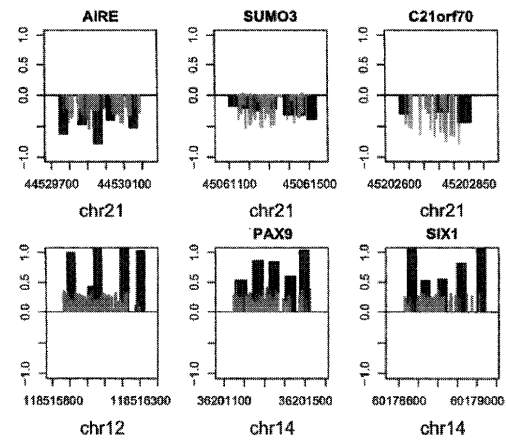
【図 9 F】

FIGURE 9F



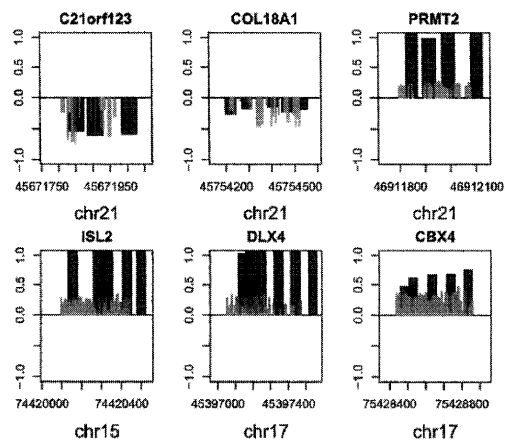
【図 9 G】

FIGURE 9G



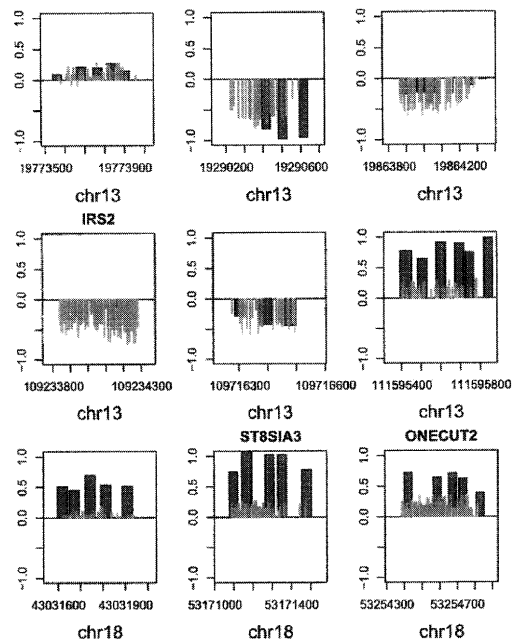
【図 9 H】

FIGURE 9H



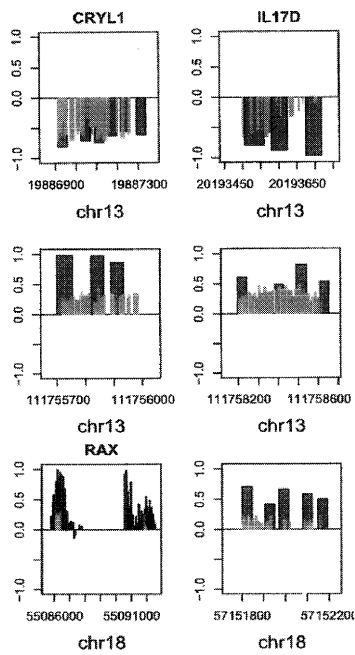
【図 9 I】

FIGURE 9I



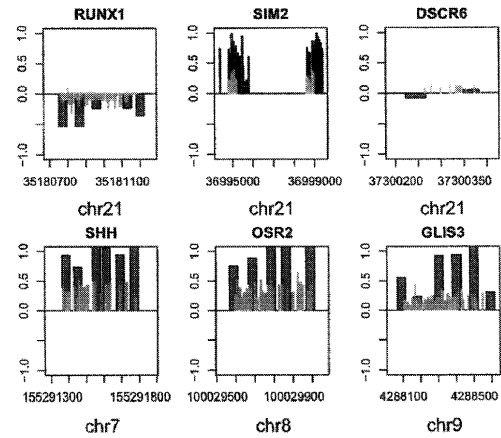
【図 9 J】

FIGURE 9J



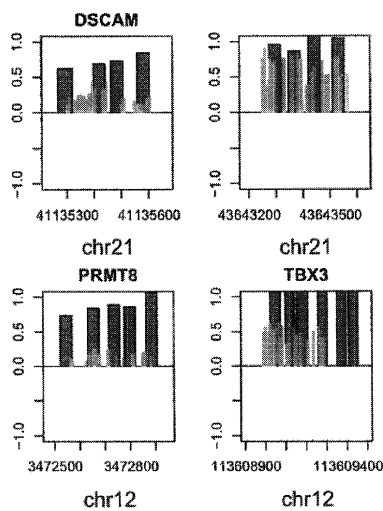
【図 9 K】

FIGURE 9K



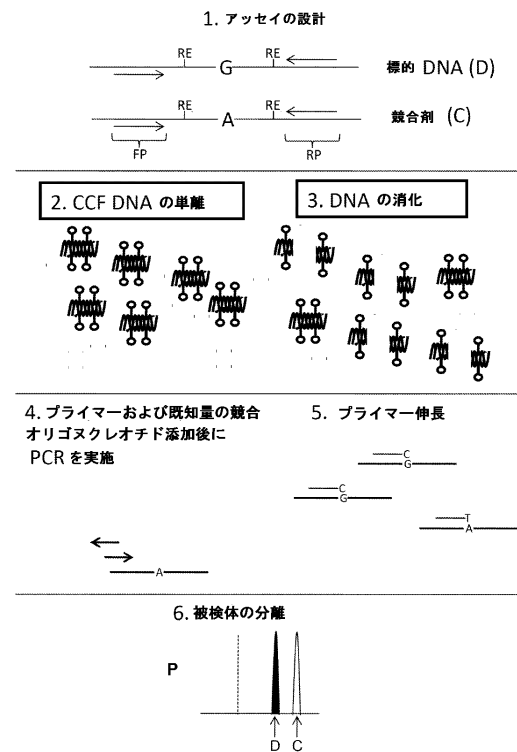
【図 9 L】

FIGURE 9L



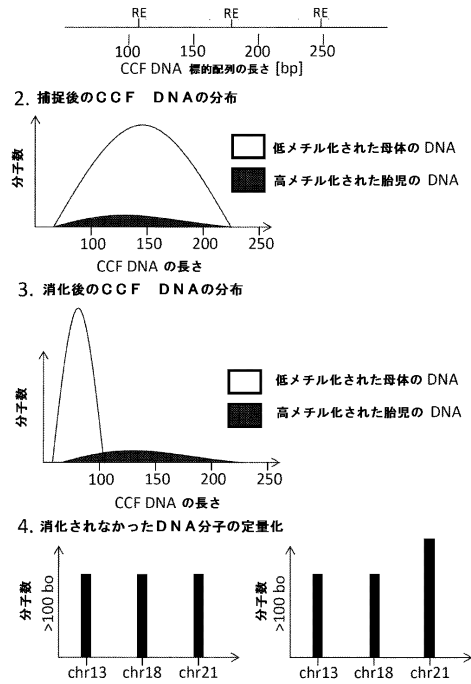
【図 10】

FIGURE 10

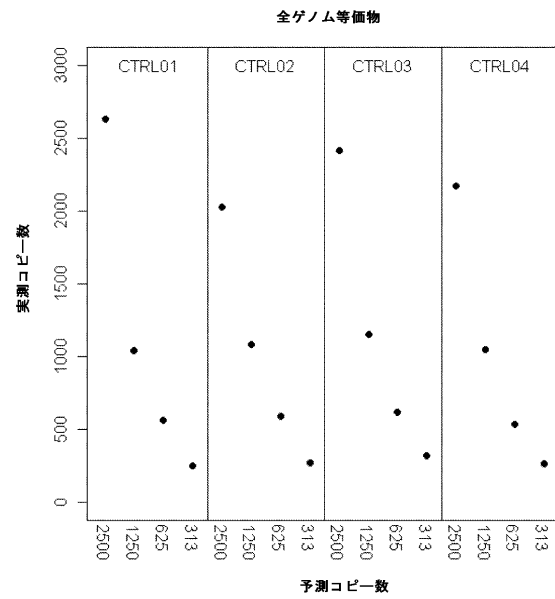


【図 1 1】
FIGURE 11

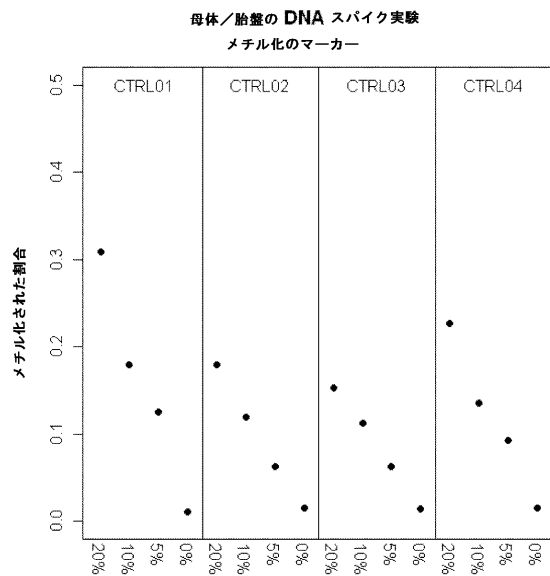
1. 特定のDNA配列を捕捉するための示差的にメチル化されている標的の選択



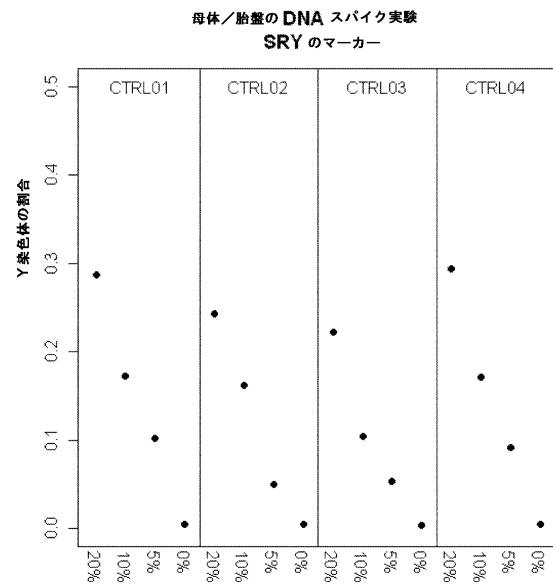
【図 1 2】
FIGURE 12

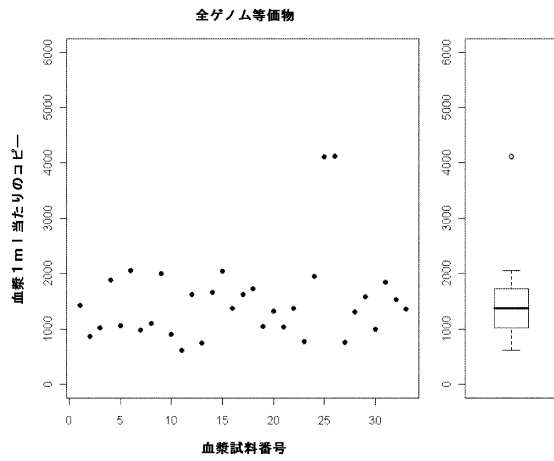
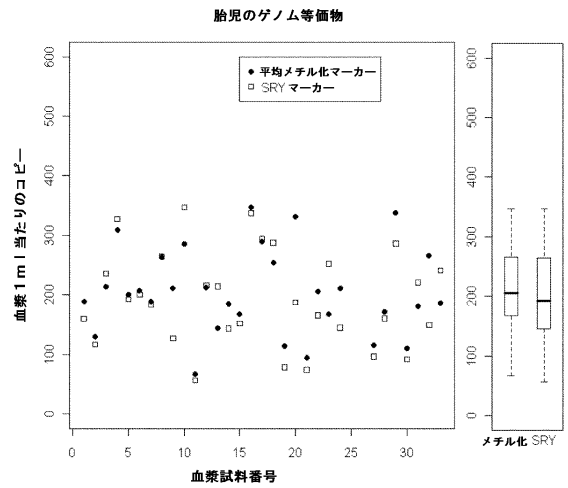
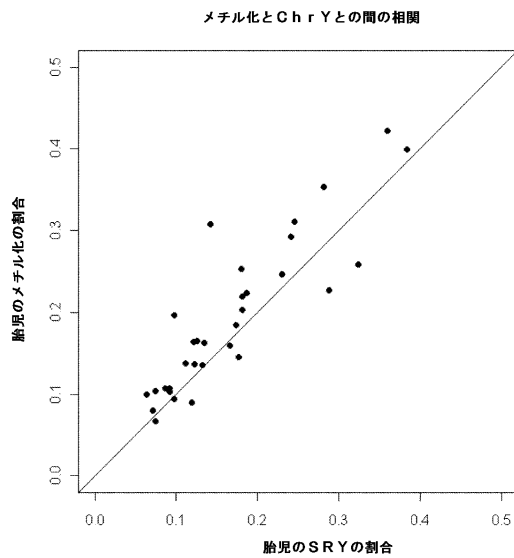
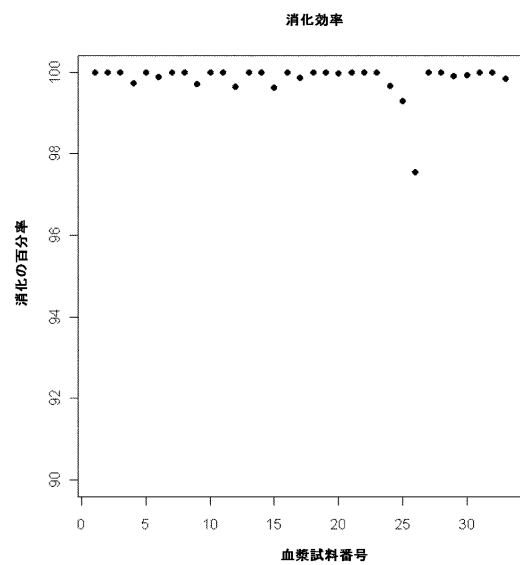


【図 1 3 A】
FIGURE 13A



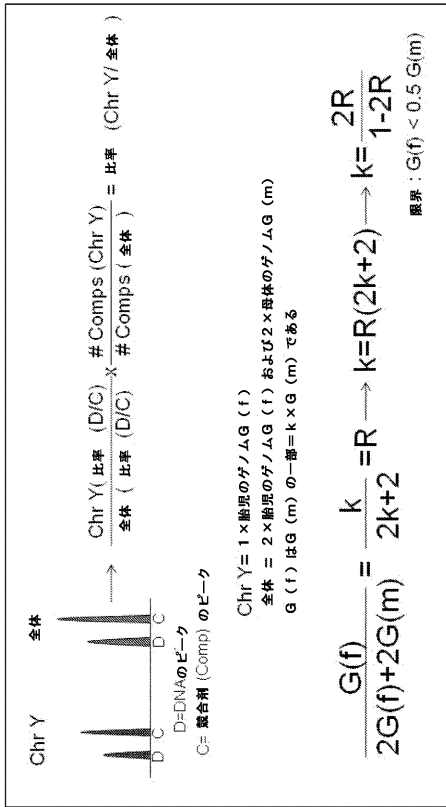
【図 1 3 B】
FIGURE 13B



【図 1 4】
FIGURE 14A-B【図 1 5】
FIGURE 15A-B【図 1 6】
FIGURE 16【図 1 7】
FIGURE 17

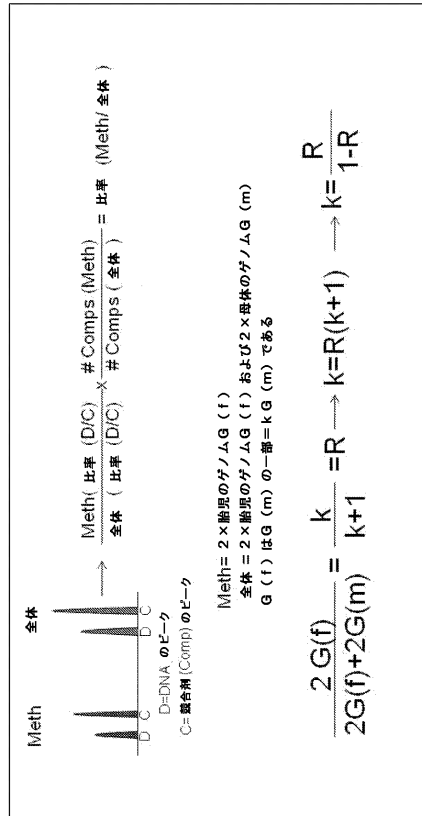
【図 18】

FIGURE 18



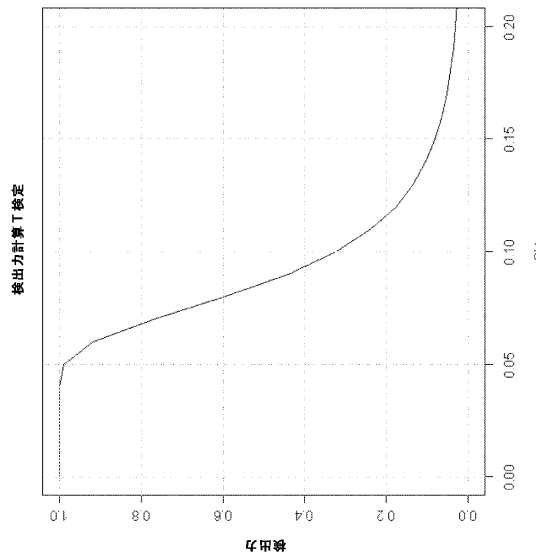
【図 19】

FIGURE 19



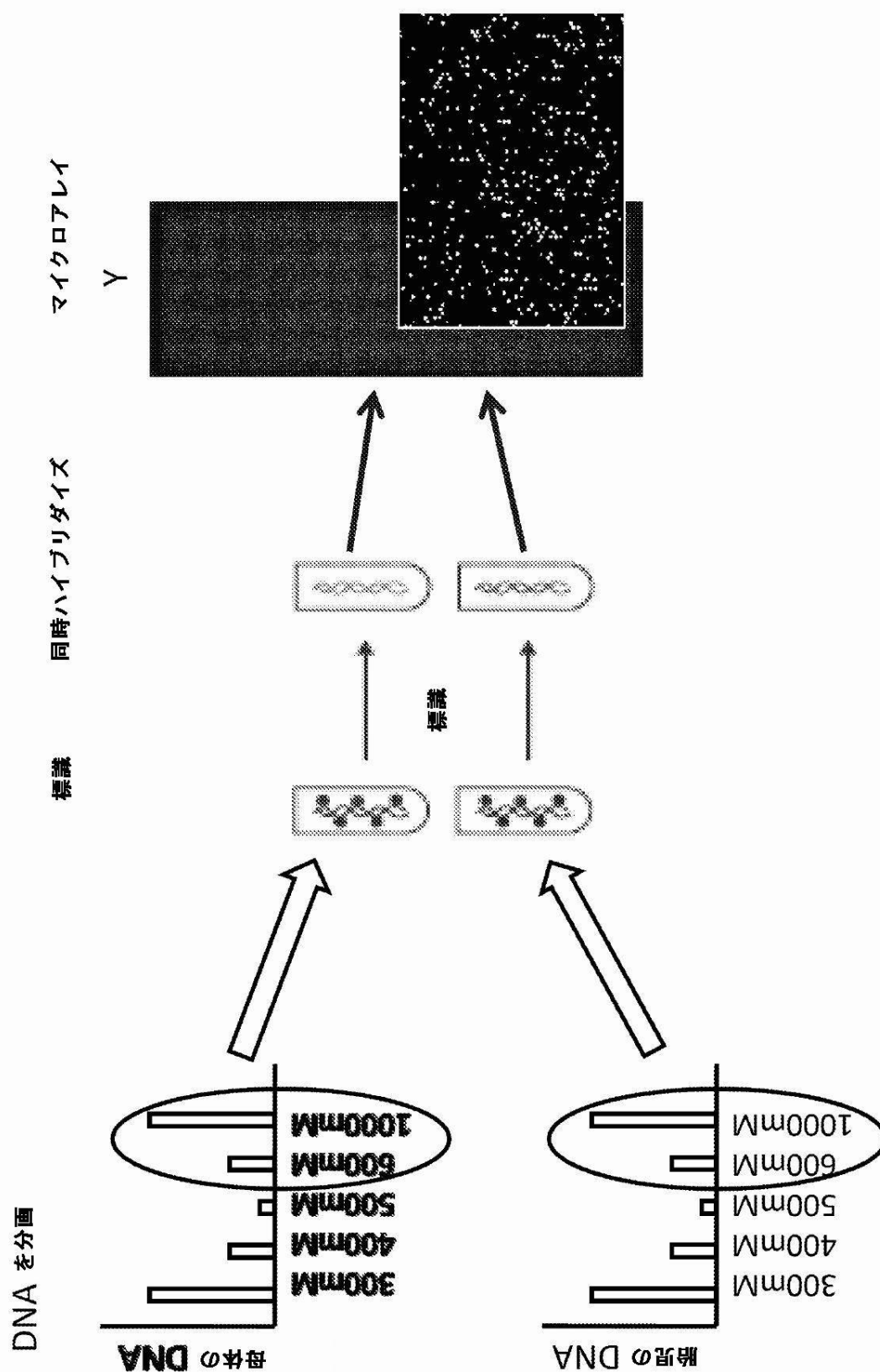
【図 20】

FIGURE 20



【図 4】

FIGURE 4



【配列表】

0005873434000001.app

フロントページの続き

- (74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
- (74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 エーリック, マシアス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サン ディエゴ, ダイヤモンド ストリート
1947
- (72)発明者 ニーグレン, アンデルス オロフ ヘルマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サン ディエゴ, フィオレ テラス 523
0 ナンバー 312
- (72)発明者 ジェンセン, テイラー ジェイコブ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サン ディエゴ, カミニート アカーダ 1
1009

審査官 山本 晋也

- (56)参考文献 国際公開第2007/132166 (WO, A1)
特表2005-514956 (JP, A)
特表2008-521389 (JP, A)
特表2009-529330 (JP, A)
特表2007-505641 (JP, A)
Old et al, Reproductive BioMedicine Online, 2007年 6月21日, Vol. 15, No. 2, p.
227-235
Papageorgiou et al, The American Journal of Pathology, 2009年 5月, Vol. 174, No.
5, p. 1609-1618

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12Q
G01N
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq