

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年11月18日(18.11.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/230379 A1

(51) 国際特許分類:
CI2Q 1/6832 (2018.01) G01N 33/50 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/018511

(22) 国際出願日: 2021年5月14日(14.05.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-085430 2020年5月14日(14.05.2020) JP

(71) 出願人: 花王株式会社(KAO CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場町一丁目14番10号 Tokyo (JP). 学校法人順天堂(JUNTENDO EDUCATIONAL FOUNDATION) [JP/JP]; 〒1138421 東京都文京区本郷2-1-1 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上原 裕也(UEHARA, Yuya); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 井上 高良(INOUE, Takayoshi); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 服部 信孝(HATTORI, Nobutaka); 〒1138421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学内 Tokyo (JP). 斉木 臣二(SAIKI, Shinji); 〒1138421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学内 Tokyo (JP). 上野 真一(UENO, Shin-Ichi); 〒1138421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学内 Tokyo (JP). 竹重 遙香(TAKESHIGE, Haruka); 〒1138421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区

日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR DETECTING PARKINSON DISEASE

(54) 発明の名称: パーキンソン病の検出方法

(57) Abstract: Provided are a marker gene for detecting Parkinson disease and a method for detecting Parkinson disease using said marker gene. Said method for detecting Parkinson disease in a subject comprises a step for measuring the expression level of at least one gene selected in a group of four genes consisting of SNORA16A, SNORA24, SNORA50 and REXO1L2P or for measuring the expression level of an expression product of said gene, in a biological sample collected from said subject.

(57) 要約: パーキンソン病を検出するためのマーカー遺伝子、及び該マーカー遺伝子を用いたパーキンソン病の検出方法を提供する。被験者から採取された生体試料について、SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、当該被験者におけるパーキンソン病の検出方法。



WO 2021/230379 A1

明 細 書

発明の名称：パーキンソン病の検出方法

技術分野

[0001] 本発明は、パーキンソン病マーカーを用いたパーキンソン病の検出方法に関する。

背景技術

[0002] パーキンソン病は病理学的には α -シヌクレイン凝集体を主体とするLewy小体の形成と中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性、細胞死を主体とする進行性の神経変性疾患で、臨床的には筋強剛、振戦、寡動、歩行障害等の運動障害を主体とする疾患である。

パーキンソン病は、神経変性疾患の中でアルツハイマー病に次いで多く、有病率は10万人に120~130人といわれ、日本では約14万人の患者がいると推定されている。

[0003] 現状ではパーキンソン病に対する根治療法は存在せず、L-DOPAの補充等による対症療法によって症状コントロールすることがQOL維持に重要であると考えられている。

しかしながら、運動障害の自覚症状が現れるのは中期以降であり、疾患を早期に診断して早期介入を図ることが求められている。

[0004] パーキンソン病を検出するためのバイオマーカーとしては、 α -シヌクレイン蓄積を検出するものの他、循環血清由来のマイクロRNAを検出すること（特許文献1）、血中のフェニルアラニンに対するチロシンの濃度比率を測定すること（特許文献2）等が提案されている。また、パーキンソン病患者の皮膚では、脳と同様、 α -シヌクレイン凝集体の形成が認められること（非特許文献1）、パーキンソン病患者において、脂漏性皮膚炎、メラノーマ、水疱性類天疱瘡、酒さ等の皮膚疾患や症状が現れること（非特許文献2）が報告され、パーキンソン病と皮膚の状態に何らかの関係があるとも考えられているが、科学的な関連性は全く不明である。

[0005] 一方、生体試料中のDNAやRNA等の核酸の解析によりヒトの生体内の現在さらには将来の生理状態を調べる技術が開発されている。核酸を用いた解析は、網羅的な解析方法が確立されており一度の解析で豊富な情報を得られる、及び一塩基多形やRNA機能等に関する多くの研究報告に基づいて解析結果の機能的な紐付けが容易であるといった利点を有する。生体由来の核酸は、血液等の体液、分泌物、組織等から抽出することができるが、最近、皮膚表上脂質 (skin surface lipids; SSL) に含まれるRNAを生体の解析用の試料として用いること、SSLから表皮、汗腺、毛包及び皮脂腺のマーカ遺伝子が検出できることが報告されている (特許文献3)。

〔特許文献1〕特表2019-506183号公報

〔特許文献2〕特開2016-75644号公報

〔特許文献3〕国際公開公報第2018/008319号

〔非特許文献1〕Rodriguez-Leyva I et al. Ann Clin Transl Neurol. 2014 (modified)

〔非特許文献2〕Ravn AH et al. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017

発明の概要

[0006] 本発明は、以下の1)～3)に係るものである。

1) 被験者から採取された生体試料について、SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、当該被験者におけるパーキンソン病の検出方法。

2) 前記遺伝子と特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、又は前記遺伝子の発現産物を認識する抗体を含有する、1)の方法に用いられるパーキンソン病を検出するための検査用キット。

3) 表3-1～3-4及び表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物からなる、パーキンソン病

の検出マーカ―。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]テストデータにおいて最適な予測モデルにおける予測値と実測値をプロットした混同行列。

発明の詳細な説明

[0008] 本発明は、パーキンソン病を検出するためのマーカ―、及び該マーカ―を用いたパーキンソン病の検出方法を提供することに関する。

[0009] 本発明者らは、パーキンソン病患者と健常者の皮膚からSSLを採取し、SSL中に含まれるRNAの発現状態をシーケンス情報として網羅的に解析した結果、特定の遺伝子の発現レベルが両者の間で有意に異なり、これを指標としてパーキンソン病を検出できることを見出した。

[0010] 本発明によれば、簡便且つ非侵襲的に、パーキンソン病を早期に、高い精度、感度及び特異度で検出することが可能となる。

[0011] 本明細書中で引用された全ての特許文献、非特許文献、及びその他の刊行物は、その全体が本明細書中において参考として援用される。

[0012] 本発明において、「核酸」又は「ポリヌクレオチド」と云う用語は、DNA又はRNAを意味する。DNAには、cDNA、ゲノムDNA、及び合成DNAのいずれもが含まれ、「RNA」には、total RNA、mRNA、rRNA、tRNA、non-coding RNA及び合成のRNAのいずれもが含まれる。

[0013] 本発明において「遺伝子」とは、ヒトゲノムDNAを含む2本鎖DNAの他、cDNAを含む1本鎖DNA（正鎖）、当該正鎖と相補的な配列を有する1本鎖DNA（相補鎖）、及びこれらの断片を包含するものであって、DNAを構成する塩基の配列情報の中に、何らかの生物学的情報が含まれているものを意味する。

また、当該「遺伝子」は特定の塩基配列で表される「遺伝子」だけでなく、これらの同族体（すなわち、ホモログもしくはオーソログ）、遺伝子多型等の変異体、及び誘導体をコードする核酸が包含される。

本明細書中に開示される遺伝子の名称は、NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov/]) に記載のある Official Symbol に従う。一方で遺伝子オントロジー (GO) に関しては、String ([string-db.org/]) に記載のある Pathway ID. に従う。

[0014] 本発明において、遺伝子の「発現産物」とは、遺伝子の転写産物及び翻訳産物を包含する概念である。「転写産物」とは、遺伝子 (DNA) から転写されて生じる RNA であり、「翻訳産物」とは、RNA に基づき翻訳合成される、遺伝子にコードされたタンパク質を意味する。

[0015] 本発明において、「パーキンソン病」とは、黒質緻密層ドーパミン神経細胞の変性を主病変とし、緩徐進行性に運動3徴候 (安静時振戦、固縮、運動緩慢及び無動) を発現する特発性、進行性の疾患を意味する。

[0016] 本発明において、パーキンソン病の「検出」とは、パーキンソン病の存在又は不存在を明らかにする意味であり、検査、測定、判定、評価又は評価支援という用語で言い換えることもできる。なお、本明細書において「判定」又は「評価」という用語は、医師による判定や評価を含むものではない。

[0017] 本発明の SNORA16A、SNORA24、SNORA50 及び REXO1L2P からなる4種の遺伝子は、後述する実施例に示す、SSL由来RNAの発現量が健常者に対してパーキンソン病患者で有意に上昇 (UP) 又は低下 (DOWN) していることが見出された下記表Aに記載の33種の遺伝子から選択された遺伝子であり、従来パーキンソン病との関連が知られていなかった遺伝子である (表中、太字で示す。)

[0018]

[表A]

Symbol	p value (試験 1)	p value (試験 2)	Regulation
ANKRD12	0.010769	0.022801	DOWN
C10orf116	0.027915	0.039587	UP
CCL3	0.008678	0.028353	DOWN
CCNI	0.004032	0.027019	DOWN
CD83	0.041752	0.029159	DOWN
CNFN	0.024347	1.85E-05	UP
CNN2	0.023711	0.045042	DOWN
CSF2RB	0.020573	0.047037	DOWN
CXCR4	0.000244	0.020358	DOWN
EGR2	0.005989	0.033983	DOWN
EMP1	0.010452	0.000953	UP
ITGAX	0.027931	0.014582	DOWN
KCNQ10T1	0.0414	0.015544	UP
LCE3D	0.01773	0.000578	UP
LITAF	0.014086	0.02915	DOWN
NDUFA4L2	0.047011	2.72E-05	UP
NDUFS5	0.028286	0.011341	UP
POLR2L	0.005102	0.0376	UP
REXO1L2P	0.021096	0.016022	UP
RHOA	0.003152	0.004939	DOWN
RNASEK	0.030621	0.046581	DOWN
RPL7A	0.040024	0.003107	UP
RPS26	0.020174	0.015282	UP
SERINC1	0.046063	0.011959	DOWN
SERP1	0.033858	0.027307	DOWN
SERPINB4	0.048165	0.009405	UP
SLC25A3	0.040817	0.031602	UP
SNORA16A	0.005217	3.37E-05	UP
SNORA24	0.001017	0.00062	UP
SNORA50	0.010607	0.004445	UP
SNRPG	0.002506	0.003904	UP
SRRM2	0.036848	0.010131	DOWN
UQCRH	0.01058	0.030619	UP

[0019] 表Aに示される33種の遺伝子は、2つの試験（試験1：健常者／パーキンソン病患者 各15名、試験2：健常者／パーキンソン病患者 各50名）の被験者のSSLから抽出されたRNAの発現量のデータ（リードカウント値）をサンプル間の総リード数の違いを補正したRPM値に変換し、当該RPM値を底2の対数値に変換した値（ \log_2 RPM値）を基に、健常者と比較してパーキンソン病患者で、Student's t-testでp値が0.05以下となるRNAを同定し（試験1：発現上昇遺伝子111種、発現低下遺伝子68種（計179遺伝子、表1-1～1-5）、試験2：発

現上昇遺伝子565種、発現低下遺伝子294種（計859遺伝子、表1-6～1-27）から、試験1と試験2において共通に上昇した遺伝子（18種）と低下した遺伝子（15種）を選択したものである。

したがって、斯かる179遺伝子及び859遺伝子（重複を除いた計1005遺伝子）からなる群より選択される遺伝子又はその発現産物は、パーキンソン病を検出するためのパーキンソン病マーカーとなり得、中でも表Aに示される33種の遺伝子からなる群より選択される遺伝子又はその発現産物は、好ましいパーキンソン病マーカーである。

表A及び後記表1中、「P値（p value）」とは、統計学的検定において、帰無仮説の下で実際にデータから計算された統計量よりも極端な統計量が観測される確率を示す。したがって「P値」が小さいほど、比較対象間に有意差があるとみなせる。

「UP」で示される遺伝子は、パーキンソン病患者で発現レベルが上がる遺伝子であり、「DOWN」で示される遺伝子は、パーキンソン病患者で発現レベルが下がる遺伝子である。

[0020] 上記で発現変動した遺伝子群には、遺伝子オントロジー（GO）エンリッチメント解析によるbiological process（BP）及びKEGG pathwayの探索で、パーキンソン病（hsa05012）と関連するものが含まれることが示された（後記表2参照）。その一方、上記で発現変動した遺伝子群のうち、後記表3-1～3-4に示した遺伝子は、これまでにパーキンソン病との関係が全く報告されていない遺伝子である。したがって、これらの遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物は、パーキンソン病を検出するための、新規なパーキンソン病マーカーであり、特に試験1と試験2に共通するSNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物は、新規なパーキンソン病マーカーとして好ましい。より好ましくは該群から選択される2種以上、さらに好ましくは3種以上、よりさらに好ましくは4種全てである。また、上記表A

と後記表Bに共通して含まれるSNORA24を少なくとも含むことが好ましい。

[0021] また、発現変動RNAの同定は、RNAの発現量のデータ（リードカウント値）について、例えばDESeq2（Love MI et al, Genome Biol, 2014）を用いて補正されたカウント値（Normalized count値）、あるいは整数1を加算した底2の対数值（ $\log_2(\text{count} + 1)$ 値）を用いて行うことも可能である。

例えば、上述した2つの試験の被験者のSSLから抽出されたRNAの発現量のデータとしてNormalized count値を用い、健常者と比較してパーキンソン病患者において、尤度比検定によるp値の補正值（FDR）が0.25以下となるRNAを同定すると、試験1では発現上昇遺伝子が74種、発現低下遺伝子が209種、計283遺伝子（表4-1~4-8）、試験2では発現上昇遺伝子が151種、発現低下遺伝子が308種、計459遺伝子（表4-9~4-20）が得られる。そして、試験1と試験2において共通に上昇する遺伝子は7種（ANXA1、AQP3、EMP1、KRT16、POLR2L、SERPINB4、SNORA24）、低下する遺伝子は10種（ATP6VOC、BHLHE40、CCL3、CCN1、CXCR4、EGR2、GABARAPL1、RHOA、RNASEK、SERINC1）の計17種（表B）となる。

したがって、斯かる283遺伝子及び459遺伝子（重複を除いた計725遺伝子）からなる群より選択される遺伝子又はその発現産物は、パーキンソン病を検出するためのパーキンソン病マーカーとなり得、中でも表Bに示される17種の遺伝子からなる群より選択される遺伝子又はその発現産物は、好ましいパーキンソン病マーカーであり、これらのうち上記表Aに示される遺伝子と共通する、後記表Cに示される11種の遺伝子群からなる群より選択される遺伝子又はその発現産物は、より好ましいパーキンソン病マーカーである。

[0022] また、上記で発現変動した遺伝子群のうち、後記表6-1~6-2に示し

た遺伝子は、これまでにパーキンソン病との関係が全く報告されていない遺伝子である。したがって、これらの遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物は、パーキンソン病を検出するための、新規なパーキンソン病マーカーであり、特に試験1と試験2に共通するSNORA24（表中、太字で示す。）又はその発現産物は、新規なパーキンソン病マーカーとして好ましい。

[0023] [表B]

Symbol	FDR (試験1)	FDR (試験2)	Regulation
ANXA1	0.032013	0.014395	UP
AQP3	0.207454	0.197196	UP
ATP6V0C	0.142105	0.029799	DOWN
BHLHE40	0.003239	0.189294	DOWN
CCL3	0.022303	0.019217	DOWN
CCNI	8.89E-05	0.191526	DOWN
CXCR4	0.024085	0.097541	DOWN
EGR2	0.166431	0.179929	DOWN
EMP1	0.060302	0.00062	UP
GABARAPL1	0.060302	0.028215	DOWN
KRT16	0.157035	0.203917	UP
POLR2L	0.205453	0.070687	UP
RHOA	0.166431	0.114613	DOWN
RNASEK	0.134092	0.189824	DOWN
SERINC1	0.073126	0.233337	DOWN
SERPINB4	0.093219	0.142882	UP
SNORA24	0.022726	0.249405	UP

[0024] なお、上記のパーキンソン病マーカーとなり得る遺伝子（以下、「標的遺伝子」とも称す）には、パーキンソン病を検出するためのバイオマーカーとなり得る限り、当該遺伝子を構成するDNAの塩基配列と実質的に同一の塩基配列を有する遺伝子も包含される。ここで、実質的に同一の塩基配列とは、例えば、相同性計算アルゴリズムNCBI BLASTを用い、期待値=10；ギャップを許す；フィルタリング=ON；マッチスコア=1；ミスマッチスコア=-3の条件にて検索をした場合、当該遺伝子を構成するDNAの塩基配列と90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは98%以上、さらに好ましくは99%以上の同一性があることを意味する。

[0025] 本発明のパーキンソン病の検出方法は、被験者から採取された生体試料に

ついて、標的遺伝子、一態様として、SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む。

[0026] 本発明のパーキンソン病の検出方法において、生体試料を採取する被験者としては、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物が挙げられ、好ましくはヒトである。被験者がヒトの場合、その性別、年齢及び人種等は特に限定されず、乳児から老人までを含み得る。好ましくは、該被験者は、パーキンソン病の検出を必要とするか又は希望するヒトである。例えば、該被験者は、パーキンソン病の発症が疑われるヒト又は遺伝的にパーキンソン病の素因を有するヒトである。

[0027] 本発明において用いられる生体試料としては、パーキンソン病の発生、進行に伴い本発明の遺伝子が発現変化する組織及び生体材料であればよい。具体的には臓器、皮膚、血液、尿、唾液、汗、角層、皮膚表上脂質（SSL）、組織浸出液等の体液、血液から調製された血清、血漿、その他、便、毛髪等が挙げられ、好ましくは皮膚、角層又は皮膚表上脂質（SSL）、より好ましくは皮膚表上脂質（SSL）が挙げられる。SSLが採取される皮膚の部位としては、特に限定されず、頭、顔、首、体幹、手足等の身体の任意の部位の皮膚が挙げられ、皮脂の分泌が多い部位、例えば頭又は顔の皮膚が好ましく、顔の皮膚がより好ましい。

[0028] ここで、「皮膚表上脂質（SSL）」とは、皮膚の表上に存在する脂溶性画分をいい、皮脂と呼ばれることもある。一般に、SSLは、皮膚にある皮脂腺等の外分泌腺から分泌された分泌物を主に含み、皮膚表面を覆う薄い層の形で皮膚表上に存在している。SSLは、皮膚細胞で発現したRNAを含む（前記特許文献3参照）。また本明細書において、「皮膚」とは、特に限定しない限り、角層、表皮、真皮、毛包、ならびに汗腺、皮脂腺及びその他の腺等の組織を含む領域の総称である。

[0029] 被験者の皮膚からのSSLの採取には、皮膚からのSSLの回収又は除去に用いられているあらゆる手段を採用することができる。好ましくは、後述

するSSL吸収性素材、SSL接着性素材、又は皮膚からSSLをこすり落とす器具を使用することができる。SSL吸収性素材又はSSL接着性素材としては、SSLに親和性を有する素材であれば特に限定されず、例えばポリプロピレン、パルプ等が挙げられる。皮膚からのSSLの採取手順のより詳細な例としては、あぶら取り紙、あぶら取りフィルム等のシート状素材へSSLを吸収させる方法、ガラス板、テープ等へSSLを接着させる方法、スパーテル、スクレイパー等によりSSLをこすり落として回収する方法、等が挙げられる。SSLの吸着性を向上させるため、脂溶性の高い溶媒を予め含ませたSSL吸収性素材を用いてもよい。一方、SSL吸収性素材は、水溶性の高い溶媒や水分を含んでいるとSSLの吸着が阻害されるため、水溶性の高い溶媒や水分の含有量が少ないことが好ましい。SSL吸収性素材は、乾燥した状態で用いることが好ましい。SSLが採取される皮膚の部位としては、特に限定されず、頭、顔、首、体幹、手足等の身体の任意の部位の皮膚が挙げられ、皮脂の分泌が多い部位、例えば顔の皮膚が好ましい。

[0030] 被験者から採取されたRNA含有SSLは一定期間保存されてもよい。採取されたSSLは、含有するRNAの分解を極力抑えるために、採取後できるだけ速やかに低温条件で保存することが好ましい。本発明における該RNA含有SSLの保存の温度条件は、 0°C 以下であればよく、好ましくは $-20 \pm 2^{\circ}\text{C} \sim -80 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-20 \pm 1^{\circ}\text{C} \sim -80 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $-20 \pm 2^{\circ}\text{C} \sim -40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $-20 \pm 1^{\circ}\text{C} \sim -40 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $-20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ である。該RNA含有SSLの該低温条件での保存の期間は、特に限定されないが、好ましくは12か月以下、例えば6時間以上12ヶ月以下、より好ましくは6ヶ月以下、例えば1日間以上6ヶ月以下、さらに好ましくは3ヶ月以下、例えば3日間以上3ヶ月以下である。

[0031] 本発明において、標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定対象としては、RNAから人工的に合成されたcDNA、そのRNAをエンコードするDNA、そのRNAにコードされるタンパク質、該タンパク質と相互作用

用をする分子、そのRNAと相互作用する分子、又はそのDNAと相互作用する分子等が挙げられる。ここで、RNA、DNA又はタンパク質と相互作用する分子としては、DNA、RNA、タンパク質、多糖、オリゴ糖、単糖、脂質、脂肪酸、及びこれらのリン酸化物、アルキル化物、糖付加物等、及び上記いずれかの複合体が挙げられる。また、発現レベルとは、当該遺伝子又は発現産物の発現量や活性を包括的に意味する。

[0032] 本発明の方法においては、好ましい態様として、生体試料としてSSLが用いられるが、この場合にはSSLに含まれるRNAの発現レベルが解析され、具体的にはRNAを逆転写によりcDNAに変換した後、該cDNA又はその増幅産物が測定される。

SSLからのRNAの抽出には、生体試料からのRNAの抽出又は精製に通常使用される方法、例えば、フェノール/クロロホルム法、AGPC (acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction) 法、又はTRIzol (登録商標)、RNeasy (登録商標)、QIAzol (登録商標)等のカラムを用いた方法、シリカをコーティングした特殊な磁性体粒子を用いる方法、Solid Phase Reversible Immobilization磁性体粒子を用いる方法、ISOGEN等の市販のRNA抽出試薬による抽出等を用いることができる。

[0033] 該逆転写には、解析したい特定のRNAを標的としたプライマーを用いてもよいが、より包括的な核酸の保存及び解析のためにはランダムプライマーを用いることが好ましい。該逆転写には、一般的な逆転写酵素又は逆転写試薬キットを使用することができる。好適には、正確性及び効率性の高い逆転写酵素又は逆転写試薬キットが用いられ、その例としては、M-MLV Reverse Transcriptase及びその改変体、あるいは市販の逆転写酵素又は逆転写試薬キット、例えばPrimeScript (登録商標) Reverse Transcriptaseシリーズ (タカラバイオ社)、SuperScript (登録商標) Reverse Trans

criptaseシリーズ (Thermo Scientific社) 等が挙げられる。SuperScript (登録商標) III Reverse Transcriptase、SuperScript (登録商標) VILOC DNA Synthesis kit (いずれもThermo Scientific社) 等が好ましく用いられる。

該逆転写における伸長反応は、温度を好ましくは $42^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $42^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $42^{\circ}\text{C} \pm 0.25^{\circ}\text{C}$ に調整し、一方、反応時間を好ましくは60分間以上、より好ましくは80~120分間に調整するのが好ましい。

[0034] 発現レベルを測定する方法は、RNA、cDNA又はDNAを対象とする場合、これらにハイブリダイズするDNAをプライマーとしたPCR法、リアルタイムRT-PCR法、マルチプレックスPCR、Smart Amp法、LAMP法等に代表される核酸増幅法、これらにハイブリダイズする核酸をプローブとして用いるハイブリダイゼーション法 (DNAチップ、DNAマイクロアレイ、ドットブロットハイブリダイゼーション、スロットブロットハイブリダイゼーション、ノーザンブロットハイブリダイゼーション等)、塩基配列を決定する方法 (シーケンシング)、又はこれらを組み合わせた方法から選ぶことができる。

[0035] PCRでは、解析したい特定のDNAを標的としたプライマーペアを用いて該特定のDNAのみを増幅してもよいが、複数のプライマーペアを用いて複数のDNAを増幅してもよい。好ましくは、該PCRはマルチプレックスPCRである。マルチプレックスPCRは、PCR反応系に複数のプライマー対を同時に使用することで、複数の遺伝子領域を同時に増幅する方法である。マルチプレックスPCRは、市販のキット (例えば、Ion AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Kit; ライフテクノロジーズジャパン株式会社等) を用いて実施することができる。

該PCRにおけるアニーリング及び伸長反応の温度は、使用するプライマ

ーに依存するため一概には言えないが、上記のマルチプレックスPCRキットは用いる場合、好ましくは $62^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $62^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $62^{\circ}\text{C} \pm 0.25^{\circ}\text{C}$ である。したがって、該PCRでは、好ましくはアニーリング及び伸長反応が1ステップで行われる。該アニーリング及び伸長反応のステップの時間は、増幅すべきDNAのサイズ等に依存して調整され得るが、好ましくは14～18分間である。該PCRにおける変性反応の条件は、増幅すべきDNAに依存して調整され得るが、好ましくは $95 \sim 99^{\circ}\text{C}$ で10～60秒間である。上記のような温度及び時間での逆転写及びPCRは、一般的にPCRに使用されるサーマルサイクラーを用いて実行することができる。

[0036] 当該PCRで得られた反応産物の精製は、反応産物のサイズ分離によって行われることが好ましい。サイズ分離により、目的のPCR反応産物を、PCR反応液中に含まれるプライマーやその他の不純物から分離することができる。DNAのサイズ分離は、例えば、サイズ分離カラムや、サイズ分離チップ、サイズ分離に利用可能な磁気ビーズ等によって行うことができる。サイズ分離に利用可能な磁気ビーズの好ましい例としては、Ampure XP等のSolid Phase Reversible Immobilization (SPRI) 磁性ビーズが挙げられる。

[0037] 精製したPCR反応産物に対して、その後の定量解析を行うために必要なさらなる処理を施してもよい。例えば、DNAのシーケンシングのために、精製したPCR反応産物を、適切なバッファー溶液へと調製したり、PCR増幅されたDNAに含まれるPCRプライマー領域を切断したり、増幅されたDNAにアダプター配列をさらに付加したりしてもよい。例えば、精製したPCR反応産物をバッファー溶液へと調製し、増幅DNAに対してPCRプライマー配列の除去及びアダプターライゲーションを行い、得られた反応産物を、必要に応じて増幅して、定量解析のためのライブラリーを調製することができる。これらの操作は、例えば、SuperScript (登録商標) VIL0 cDNA Synthesis kit (ライフテクノロジー

ーズジャパン株式会社)に付属している5×VILORTR Reaction Mix、及びIon AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Kit (ライフテクノロジーーズジャパン株式会社)に付属している5×Ion AmpliSeq HiFi Mix、及びIon AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Core Panelを用いて、各キット付属のプロトコルに従って行うことができる。

[0038] ノーザンブロットハイブリダイゼーション法を利用して標的遺伝子又はそれに由来する核酸の発現量を測定する場合は、例えば、まずプローブDNAを放射性同位元素、蛍光物質等で標識し、次いで、得られた標識DNAを、常法に従ってナイロンメンブレン等にトランスファーした生体試料由来のRNAとハイブリダイズさせる。その後、形成された標識DNAとRNAとの二重鎖を、標識物に由来するシグナルを検出することにより測定する方法が挙げられる。

[0039] RT-PCR法を用いて標的遺伝子又はそれに由来する核酸の発現量を測定する場合は、例えば、まず生体試料由来のRNAから常法に従ってcDNAを調製し、これを鋳型として本発明の標的遺伝子が増幅できるように調製した一对のプライマー(上記cDNA(-鎖)に結合する正鎖、+鎖に結合する逆鎖)をこれとハイブリダイズさせる。その後、常法に従ってPCR法を行い、得られた増幅二本鎖DNAを検出する。増幅された二本鎖DNAの検出には、予めRI、蛍光物質等で標識しておいたプライマーを用いて上記PCRを行うことによって産生される標識二本鎖DNAを検出する方法等を用いることができる。

[0040] DNAマイクロアレイを用いて標的遺伝子又はそれに由来する核酸の発現量を測定する場合は、例えば、支持体に本発明の標的遺伝子由来の核酸(cDNA又はDNA)の少なくとも1種を固定化したアレイを用い、mRNAから調製した標識化cDNA又はcRNAをマイクロアレイ上に結合させ、マイクロアレイ上の標識を検出することによって、mRNAの発現量を測定

することができる。

前記アレイに固定化される核酸としては、ストリンジェントな条件下に特異的（すなわち、実質的に目的の核酸のみに）にハイブリダイズする核酸であればよく、例えば、本発明の標的遺伝子の全配列を有する核酸であってもよく、部分配列からなる核酸であってもよい。ここで、「部分配列」とは、少なくとも15～25塩基からなる核酸が挙げられる。ここでストリンジェントな条件は、通常「1×SSC、0.1%SDS、37℃」程度の洗浄条件を挙げることができ、より厳しいハイブリダイズ条件としては「0.5×SSC、0.1%SDS、42℃」程度、さらに厳しいハイブリダイズ条件としては「0.1×SSC、0.1%SDS、65℃」程度の条件を挙げることができる。ハイブリダイズ条件は、J. Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)等に記載されている。

[0041] シーケンシングによって標的遺伝子又はそれに由来する核酸の発現量を測定する場合は、例えば、次世代シーケンサー（例えばIon S5/XLシステム、ライフテクノロジーズジャパン株式会社）が用いて解析することが挙げられる。シーケンシングで作成されたリードの数（リードカウント）に基づいて、RNA発現を定量することができる。

[0042] 上記の測定に用いられるプローブ又はプライマー、すなわち、本発明の標的遺伝子又はそれに由来する核酸を特異的に認識し増幅するためのプライマー、又は該RNA又はそれに由来する核酸を特異的に検出するためのプローブがこれに該当するが、これらは、当該標的遺伝子を構成する塩基配列に基づいて設計することができる。ここで「特異的に認識する」とは、例えばノーザンブロット法において、実質的に本発明の標的遺伝子又はそれに由来する核酸のみを検出できること、また例えばRT-PCR法において、実質的に当該核酸のみが増幅される如く、当該検出物又は生成物が当該遺伝子又はそれに由来する核酸であると判断できることを意味する。

具体的には、本発明の標的遺伝子を構成する塩基配列からなるDNA又は

その相補鎖に相補的な一定数のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを利用することができる。ここで「相補鎖」とは、A : T (RNAの場合はU)、G : Cの塩基対からなる2本鎖DNAの一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、当該一定数の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の同一性を有すればよい。塩基配列の同一性は、前記BLAST等のアルゴリズムにより決定することができる。

斯かるオリゴヌクレオチドは、プライマーとして用いる場合には、特異的なアニーリング及び鎖伸長ができればよく、通常、例えば10塩基以上、好ましくは15塩基以上、より好ましくは20塩基以上、かつ例えば100塩基以下、好ましくは50塩基以下、より好ましくは35塩基以下の鎖長を有するものが挙げられる。また、プローブとして用いる場合には、特異的なハイブリダイゼーションができればよく、本発明の標的遺伝子を構成する塩基配列からなるDNA (又はその相補鎖) の少なくとも一部若しくは全部の配列を有し、例えば10塩基以上、好ましくは15塩基以上、かつ例えば100塩基以下、好ましくは50塩基以下、より好ましくは25塩基以下の鎖長のものが用いられる。

なお、ここで、「オリゴヌクレオチド」は、DNAあるいはRNAであることができ、合成されたものでも天然のものでもよい。又はハイブリダイゼーションに用いるプローブは、通常標識したものが用いられる。

[0043] また、本発明の標的遺伝子の翻訳産物 (タンパク質)、当該タンパク質と相互作用する分子、RNAと相互作用する分子、又はDNAと相互作用する分子を測定する場合は、プロテインチップ解析、免疫測定法 (例えば、ELISA等)、質量分析 (例えば、LC-MS/MS、MALDI-TOF/MS)、1-ハイブリッド法 (PNAS 100, 12271-12276(2003)) や2-ハイブリッド法 (Biol. Reprod. 58, 302-311 (1998)) のような方法を用いることができ、対象に応じて適宜選択できる。

例えば、測定対象としてタンパク質が用いられる場合は、本発明の発現産物に対する抗体を生体試料と接触させ、当該抗体に結合した試料中のポリペプチドを検出し、そのレベルを測定することによって実施される。例えば、ウェスタンブロット法によれば、一次抗体として上記の抗体を用いた後、二次抗体として放射性同位元素、蛍光物質又は酵素等で標識した一次抗体に結合する抗体を用いて、その一次抗体を標識し、これら標識物質由来のシグナルを放射線測定器、蛍光検出器等で測定することが行われる。

尚、上記翻訳産物に対する抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよい。これらの抗体は、公知の方法に従って製造することができる。具体的には、ポリクローナル抗体は、常法に従って大腸菌等で発現し精製したタンパク質を用いて、あるいは常法に従って当該タンパク質の部分ポリペプチドを合成して、家兎等の非ヒト動物に免疫し、該免疫動物の血清から常法に従って得ることが可能である。

一方、モノクローナル抗体は、常法に従って大腸菌等で発現し精製したタンパク質又は該タンパク質の部分ポリペプチドをマウス等の非ヒト動物に免疫し、得られた脾臓細胞と骨髓腫細胞とを細胞融合させて調製したハイブリドーマ細胞から得ることができる。また、モノクローナル抗体は、ファージディスプレイを用いて作製してもよい (Griffiths, A.D.; Duncan, A.R., *Current Opinion in Biotechnology*, Volume 9, Number 1, February 1998, p. 102-108(7))。

[0044] 斯くして、被験者から採取された生体試料中の本発明の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定され、当該発現レベルに基づいてパーキンソン病が検出される。検出は、具体的には、測定された本発明の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルを対照レベルと比較することによって行われる。

シーケンシングにより複数の標的遺伝子の発現レベルの解析を行う場合は、上記したように、発現量のデータであるリードカウント値、該リードカウント値をサンプル間の総リード数の違いを補正したRPM値、当該RPM値

を底2の対数値に変換した値 ($\text{Log}_2 \text{RPM}$ 値)、あるいは DESeq2 を用いて補正されたカウント値 (Normalized count 値) 又は整数1を加算した底2の対数値 ($\text{Log}_2 (\text{count} + 1)$ 値) を指標として用いるのが好ましい。また、 RNA-seq の定量値として一般的な、 $\text{fragments per kilobase of exon per million reads mapped}$ (FPKM)、 $\text{reads per kilobase of exon per million reads mapped}$ (RPKM)、 $\text{transcripts per million}$ (TPM) などによって算出される値であってもよい。また、マイクロアレイ法によって得られるシグナル値、及びその補正值であってもよい。また、 RT-PCR などにより特定の標的遺伝子のみを解析を行う場合には、対象遺伝子の発現量をハウスキーピング遺伝子の発現量を基準とする相対的な発現量に変換して解析する方法、又は標的遺伝子の領域を含むプラスミドを用いた絶対定量によって得られるコピー数を解析する方法が好ましい。デジタルPCR法によって得られるコピー数であってもよい。

ここで、「対照レベル」とは、例えば、健常人における当該標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルが挙げられる。健常人の発現レベルは、健常人集団から測定した当該遺伝子又はその発現産物の発現レベルの統計値 (例えば平均値等) であってもよい。標的遺伝子が複数の場合は、各々の遺伝子又はその発現産物について基準発現レベルを求めることが好ましい。

[0045] また、本発明におけるパーキンソン病の検出は、本発明の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルの上昇/減少により行うこともできる。この場合は、被験者由来の生体試料における標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルが、各遺伝子又はその発現産物のカットオフ値 (参照値) と比較される。カットオフ値は、予め健常人における当該標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルを基準データとして取得しておき、それに基づく発現レベルの平均値や標準偏差等の統計的数値に基づき、適宜決定すれば良い。

[0046] さらに、パーキンソン病患者由来の標的遺伝子又はその発現産物の発現レ

ベルと、健常人由来の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を利用して、パーキンソン病患者と健常人とを分ける判別式（予測モデル）を構築し、当該判別式を利用して、パーキンソン病を検出することができる。すなわち、パーキンソン病患者由来の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルと、健常人由来の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を教師サンプルとして、パーキンソン病患者と健常人を分ける判別式（予測モデル）を構築し、当該判別式に基づいてパーキンソン病患者と健常人を判別するカットオフ値（参照値）を求める。なお、判別式の作成においては、主成分分析（PCA）により次元圧縮を行ない、主要成分を説明変数とすることができる。

そして、被験者から採取された生体試料から標的遺伝子又はその発現産物のレベルを同様に測定し、得られた測定値を当該判別式に代入し、当該判別式から得られた結果を参照値と比較することによって、被験者におけるパーキンソン病の存在又は不存在を評価できる。

[0047] ここで、判別式の構築におけるアルゴリズムは、機械学習に用いるアルゴリズムなどの公知のものを利用することができる。機械学習アルゴリズムの例としては、ランダムフォレスト（Random forest）、線形カーネルのサポートベクターマシン（SVM linear）、rbfカーネルのサポートベクターマシン（SVM rbf）、ニューラルネットワーク（Neural net）、一般線形モデル（Generalized linear model）、正則化線形判別分析（Regularized linear discriminant analysis）、正則化ロジスティック回帰（Regularized logistic regression）などが挙げられる。構築した予測モデルに検証用のデータを入力して予測値を算出し、該予測値が実測値と最も適合するモデル、例えば予測値と実測値から検出率（Recall）、精度（Precision）、及びそれらの調和平均であるF値を計算し、そのF値が最も大きいモデルを最適な予測モデルとして選抜することができる。

[0048] カットオフ値（参照値）の決定方法は特に制限されず、公知の手法に従って決定することができる。例えば、判別式を使用して作成されたROC（Receiver Operating Characteristic Curve）曲線より求めることができる。ROC曲線では、縦軸に陽性患者において陽性の結果がでる確率（感度）と、横軸に陰性患者において陰性の結果がでる確率（特異度）を1から減算した値（偽陽性率）がプロットされる。ROC曲線に示される「真陽性（感度）」及び「偽陽性（1－特異度）」に関し、「真陽性（感度）」－「偽陽性（1－特異度）」が最大となる値（Youden index）をカットオフ値（参照値）とすることができる。

[0049] 後述する実施例に示すとおり、表Aに示す標的遺伝子（33種の遺伝子、又はそれから選択された4種の遺伝子）の発現量データ（Log₂RPM値）から得た各主成分の値を説明変数とし、健常者とパーキンソン病患者を目的変数として機械学習アルゴリズムを用いて予測モデルを構築したところ、SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REXO1L2Pの4種を用いたモデルでパーキンソン病の予測が可能であることが示された。また、33種を用いたモデルではより高精度なパーキンソン病の予測が可能であることが示された。

[0050] したがって、上記パーキンソン病患者群と健常人群とを分ける判別式を作成する場合に、標的遺伝子としてSNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pの4種の標的遺伝子に加えて、表Aに示すそれ以外の29遺伝子から選ばれる少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現データを適宜加えること、好ましくは後出の表8に示された変数重要度に基づき、変数重要度が高い遺伝子を適当数加えることにより、高い検出率及び精度を示す判別式が作成でき、より精度の高いパーキンソン病の検出が可能である。具体的には、EGR2、RHOA、CCNI、RNASEK、CSF2RB、SERP1、ANKRD12、SLC25A3の8種が好ましく、さらにCD83、CXCR4、ITGAX、UQCRHの4種を

加えた12種が好ましく、さらにKCNQ1OT1、CCL3、C10orf116、SERPINB4、LCE3D、CNFNの6種を加えた18種が好ましく、さらには29種全てを加えるのが好ましい。

[0051] あるいは、標的遺伝子としてSNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pの4種の標的遺伝子に加えて、前出の表Aと表Bの両方に発現変動遺伝子として示されている、下記表Cに示す11遺伝子から選ばれるSNORA24以外の少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現データを適宜加えることも可能である。

[0052] [表C]

Symbol	Regulation
CCL3	DOWN
CCNI	DOWN
CXCR4	DOWN
EGR2	DOWN
EMP1	UP
POLR2L	UP
RHOA	DOWN
RNASEK	DOWN
SERINC1	DOWN
SERPINB4	UP
SNORA24	UP

[0053] さらに、パーキンソン病患者群と健常人群とを分ける判別式を作成する場合用いる標的遺伝子として、表Bに示す遺伝子から選ばれる少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現データを使用することも可能であり、好ましくはSNORA24を含み、それ以外から少なくとも1つを使用することが好ましく、より好ましくは、表Cに示す遺伝子又はその発現産物の発現データを使用し、さらに好ましくは表Bに示す全ての遺伝子又はその発現産物の発現データを使用する。

[0054] 本発明のパーキンソン病を検出するための検査用キットは、患者から分離した生体試料における本発明の標的遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定するための検査試薬を含有するものである。具体的には、本発明の標的遺伝子又はそれに由来する核酸と特異的に結合（ハイブリダイズ）するオリ

ゴヌクレオチド（例えば、PCR用のプライマー）を含む、核酸増幅、ハイブリダイゼーションのための試薬、或いは、本発明の標的遺伝子の発現産物（タンパク質）を認識する抗体を含む免疫学的測定のための試薬等が挙げられる。当該キットに包含されるオリゴヌクレオチド、抗体等は、上述したとおり公知の方法により得ることができる。

また、当該検査用キットには、上記抗体や核酸の他、標識試薬、緩衝液、発色基質、二次抗体、ブロッキング剤や、試験に必要な器具やコントロール、生体試料を採取するための用具（例えば、SSLを採取するための脂取りフィルムなど）等を含むことができる。

[0055] 本発明の態様及び好ましい実施態様を以下に示す。

<1>被験者から採取された生体試料について、SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、当該被験者におけるパーキンソン病の検出方法。

<2>SNORA24 遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定を少なくとも含む、<1>のパーキンソン病の検出方法。

<3>遺伝子又はその発現産物の発現レベルがmRNAの発現量の測定である、<1>又は<2>の方法。

<4>遺伝子又はその発現産物が前記被験者の皮膚表上脂質に含まれるRNAである、<1>~<3>のいずれかの方法。

<5>発現レベルの測定値を前記各遺伝子又はその発現産物の参照値と比較し、パーキンソン病の存在又は不存在を評価する、<1>~<4>のいずれかの方法。

<6>パーキンソン病患者由来の前記遺伝子又はその発現産物の発現レベルと、健常者由来の同遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を教師サンプルとして、パーキンソン病患者と健常人を分ける判別式を作成し、被験者から採取された生体試料から得られた同遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を当該判別式に代入し、得られた結果を参照値と比較するこ

とによって、被検者におけるパーキンソン病の存在又は不存在を評価する、
＜1＞～＜4＞のいずれかの方法。

＜7＞前記4種の遺伝子群の全ての遺伝子又はその発現産物の発現レベル
が測定される、＜6＞の方法。

＜8＞前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に
、下記の29種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその
発現産物の発現レベルが測定される、＜6＞又は＜7＞の方法、

ANKRD12、C10orf116、CCL3、CCNI、CD83、
CNFN、CNN2、CSF2RB、CXCR4、EGR2、EMP1、
ITGAX、KCNQ1OT1、LCE3D、LITAF、NDUFA4L2
、NDUFS5、POLR2L、RHOA、RNASEK、RPL7A、R
PS26、SERINC1、SERP1、SERPINB4、SLC25A
3、SNRPG、SRRM2、UQCRH。

＜9＞前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に
、下記の10種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその
発現産物の発現レベルが測定される、＜8＞の方法、

CCL3、CCNI、CXCR4、EGR2、EMP1、POLR2L、
RHOA、RNASEK、SERINC1、SERPINB4。

＜10＞前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他
に、下記の16種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はそ
の発現産物の発現レベルが測定される、＜6＞又は＜7＞の方法、

ANXA1、AQP3、ATP6VOC、BHLHE40、CCL3、C
CNI、CXCR4、EGR2、EMP1、GABARAPL1、KRT1
6、POLR2L、RHOA、RNASEK、SERINC1、SERPI
NB4。

＜11＞前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他
に、後記表3-1～3-4及び後記表6-1～6-2に示される遺伝子群よ
り選択される少なくとも1つの遺伝子（但し、前記4種の遺伝子を除く。）

又はその発現産物の発現レベルが測定される、＜6＞又は＜7＞の方法。

＜12＞前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に、後記表1-1～1-27で示される1005種及び後記表4-1～4-20で示される725種のうち前記4種の遺伝子を除いた遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定される、＜6＞又は＜7＞の方法。

＜13＞前記遺伝子又はそれに由来する核酸と特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、又は前記遺伝子の発現産物を認識する抗体を含有する、＜1＞～＜10＞のいずれかの方法に用いられるパーキンソン病を検出するための検査用キット。

＜14＞後記表3-1～3-4及び後記表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の、パーキンソン病の検出マーカーとしての使用。

＜15＞SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の、パーキンソン病の検出マーカーとしての使用。

＜16＞後記表3-1～3-4及び後記表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物からなる、パーキンソン病の検出マーカー。

＜17＞SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物からなる、＜16＞のパーキンソン病の検出マーカー。

実施例

[0056] 以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0057] 実施例1 SSLから抽出されたRNAを用いたパーキンソン病の検出

1) SSL採取

試験は以下の試験1及び試験2の2回行った。

試験1：健常者（40～89歳男女）15名、及びパーキンソン病患者（PD）（40～89歳男女）15名を被験者とした。

試験2：健常者（40～89歳男）50名、及びPD（40～89歳男）50名を被験者とした。

PDは、予め脳神経内科医によりパーキンソン病（Hoehn & Yahr ステージI又はII）の診断を受けていた。各被験者の全顔からあぶら取りフィルム（5×8cm、ポリプロピレン製、3M社）を用いて皮脂を回収後、該あぶら取りフィルムをバイアルに移し、RNA抽出に使用するまで-80℃で、約1ヶ月間保存した。

[0058] 2) RNA調製及びシーケンシング

上記1)のあぶら取りフィルムを適当な大きさに切断し、QIAzol Lysis Reagent (Qiagen)を用いて、付属のプロトコルに準じてRNAを抽出した。抽出されたRNAを元に、SuperScript VIL0 cDNA Synthesis kit (ライフテクノロジーズジャパン株式会社)を用いて42℃、90分間逆転写を行いcDNAの合成を行った。逆転写反応のプライマーには、キットに付属しているランダムプライマーを使用した。得られたcDNAから、マルチプレックスPCRにより20802遺伝子に由来するDNAを含むライブラリーを調製した。マルチプレックスPCRは、Ion AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Kit (ライフテクノロジーズジャパン株式会社)を用いて、[99℃、2分→(99℃、15秒→62℃、16分)×20サイクル→4℃、Hold]の条件で行った。得られたPCR産物は、Ampure XP (ベクマン・コールター株式会社)で精製した後に、バッファーの再構成、プライマー配列の消化、アダプターライゲーションと精製、増幅を行い、ライブラリーを調製した。調製したライブラリーをIon 540 Chipにローディングし、Ion S5/XLシステム (ライフテクノロジーズジャパン株式会社)を用いてシーケンシングした。

[0059] 3) データ解析

i) RNA発現解析1

上記2)で測定した被験者由来のRNAの発現量のデータ（リードカウント値）において、リードカウントが10未満のデータについては欠損値として扱い、サンプル間の総リード数の違いを補正したRPM値に変換した後、欠損値についてはSingular Value Decomposition (SVD) imputationという手法を用いて補填した。但し、全サンプル中被験者の発現量データのうち80%以上のサンプル被験者で欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。解析には、負の二項分布に従うRPM値を正規分布に近似するため、リードカウントのRPM値を底2の対数値に変換したRPM値（ \log_2 RPM値）を用いた。

[0060] 上記で得られた健常者、及びPDのSSL由来RNA発現量（ \log_2 RPM値）を基に、健常者と比較してPDでStudent's t-testでp値が0.05以下となる発現変動RNAを同定した。試験1では、健常者と比較してPDで111種のRNAが発現上昇し（表1-1~1-3）、68種が発現低下した（表1-4~1-5）。一方試験2では、565種のRNAが発現上昇し（表1-6~1-19）、294種が発現低下した（表1-20~1-27）。これらの試験1と試験2において共通に発現上昇したRNAは18種、発現低下したRNAは15種であった（表中の太字で示した遺伝子）。

[0061]

[表1-1]

試験	Symbol	Fold change	p value	Regulation
試験 1	ADRM1	0.609210571	0.043833254	UP
試験 1	ARF5	0.699874992	0.026663956	UP
試験 1	ARHGEF5	1.274057568	0.048234993	UP
試験 1	BCKDK	1.080907515	0.000291562	UP
試験 1	C10orf116	1.346318684	0.027914601	UP
試験 1	C11orf10	1.167882659	9.62E-05	UP
試験 1	C14orf2	0.627373658	0.013138616	UP
試験 1	CEBPA	1.625049985	0.001261191	UP
試験 1	CHAC1	1.615056048	0.017192687	UP
試験 1	CHCHD2	0.867580331	0.009229477	UP
試験 1	CMIP	0.555282243	0.042367806	UP
試験 1	CNFN	1.272119089	0.024347366	UP
試験 1	COPE	0.889122418	0.006852965	UP
試験 1	COPS8	1.11272686	0.033587705	UP
試験 1	COX8A	0.614359496	0.037782725	UP
試験 1	CSDA	1.34167409	0.00133884	UP
試験 1	CTBP2	0.962196486	0.024818568	UP
試験 1	CTDNEP1	0.961690787	0.019367259	UP
試験 1	CYFIP1	1.075131825	0.044852257	UP
試験 1	DAD1	0.860983925	0.020003683	UP
試験 1	DNASE1L2	1.461274581	0.021696734	UP
試験 1	DUX4L4	1.821703773	0.016937626	UP
試験 1	EDF1	0.634696647	0.006062601	UP
試験 1	EIF3E	0.85054249	0.023427635	UP
試験 1	EIF4G1	0.874582442	0.008300118	UP
試験 1	EMP1	1.428292097	0.010451584	UP
試験 1	FAM129B	0.906162295	0.03314269	UP
試験 1	FAM83G	1.692703352	0.005470943	UP
試験 1	FEM1B	1.475450334	0.00508158	UP
試験 1	G6PD	0.767453922	0.046885133	UP
試験 1	GPBP1L1	0.943160553	0.030787333	UP
試験 1	GPR157	1.399710796	0.001639686	UP
試験 1	GPX3	1.106976877	0.011928668	UP
試験 1	HECA	0.551678309	0.021073296	UP
試験 1	HIPK1	1.10213078	0.008842706	UP
試験 1	HIST2H2BE	0.639444381	0.048606096	UP
試験 1	HLA.DQB2	1.515233848	0.034824195	UP
試験 1	HMGCS1	0.852395823	0.033976968	UP
試験 1	HSPA1A	1.559694806	0.002025704	UP
試験 1	IQSEC1	1.33654119	0.01105081	UP
試験 1	KCNQ10T1	1.644199329	0.04140012	UP

[0062]

[表1-2]

試験 1	KCTD11	1.172625927	0.028996311	UP
試験 1	KIAA0930	0.802565628	0.040645349	UP
試験 1	KLHDC3	1.162575929	0.029124485	UP
試験 1	LCE3D	1.525057902	0.017729736	UP
試験 1	LOC100093631	1.202317044	0.018702745	UP
試験 1	LOC100506888	2.345734653	0.005026134	UP
試験 1	LOC349196	2.155586353	0.025593893	UP
試験 1	LOC401321	1.818317716	0.043316136	UP
試験 1	LPIN1	1.342620463	0.022057267	UP
試験 1	MAP2K2	0.96303756	0.018140774	UP
試験 1	METRNL	0.495872438	0.034081797	UP
試験 1	MGLL	1.12786717	0.031415315	UP
試験 1	NDUFA13	1.028288472	0.002609224	UP
試験 1	NDUFA4L2	1.469853745	0.047011103	UP
試験 1	NDUFB11	1.178953409	0.015560192	UP
試験 1	NDUFS5	1.173366098	0.028285636	UP
試験 1	NR4A3	1.062128975	0.018538	UP
試験 1	OAZ1	0.46509906	0.019553364	UP
試験 1	OR4F3	1.980298573	0.013883164	UP
試験 1	PKP3	1.051268637	0.017270523	UP
試験 1	POLD4	0.727728607	0.026390396	UP
試験 1	POLR2L	1.288069119	0.005102443	UP
試験 1	PPA1	0.749279023	0.03206103	UP
試験 1	PQLC1	0.790392011	0.038455602	UP
試験 1	PRELID1	0.895128216	0.036353629	UP
試験 1	PSMB7	1.198078264	0.010069291	UP
試験 1	PSMC1	0.921786669	0.002813666	UP
試験 1	PSMD4	1.162613293	0.000301746	UP
試験 1	PURB	1.294350134	0.005492975	UP
試験 1	RAP2B	0.712661882	0.007752025	UP
試験 1	RASAL1	1.533954936	0.007931264	UP
試験 1	REXO1L2P	2.258334633	0.021096388	UP
試験 1	RPL7A	0.799765552	0.040024088	UP
試験 1	RPS26	1.048925589	0.020173699	UP
試験 1	RRAD	1.551857659	0.009621785	UP
試験 1	RRAGA	1.21815067	0.01109446	UP
試験 1	SEC61A1	1.061101156	0.045353369	UP
試験 1	SERPINB4	1.73450959	0.048165225	UP
試験 1	SFXN3	0.967423668	0.026897044	UP

[0063]

[表1-3]

試験 1	SLC25A3	0.683663369	0.040816858	UP
試験 1	SNF8	0.92398189	0.031993765	UP
試験 1	SNORA16A	1.233214856	0.005217419	UP
試験 1	SNORA24	1.397191537	0.001016782	UP
試験 1	SNORA43	1.274218723	0.007468774	UP
試験 1	SNORA50	1.299388426	0.010607324	UP
試験 1	SNORA8	1.005454688	0.028833348	UP
試験 1	SNRPG	1.989577925	0.002505629	UP
試験 1	SPINT1	1.207565409	0.034516318	UP
試験 1	SQRDL	0.766969993	0.00457474	UP
試験 1	SRXN1	0.873833451	0.018173048	UP
試験 1	STAT6	1.011794726	0.007483321	UP
試験 1	STIP1	0.85103506	0.043705392	UP
試験 1	TALDO1	0.536260527	0.045700866	UP
試験 1	TCEB3CL	2.366983401	0.006731453	UP
試験 1	TCIRG1	1.57092833	0.027056141	UP
試験 1	TEX264	1.236719119	0.014308363	UP
試験 1	TMEM183A	1.156156624	0.03501219	UP
試験 1	TRMT112	0.867005398	0.033782415	UP
試験 1	TTC9	0.883705752	0.014677092	UP
試験 1	TYMP	1.201700537	0.0171455	UP
試験 1	UQCRB	0.761955105	0.036349839	UP
試験 1	UQCRC1	1.021819204	0.000400463	UP
試験 1	UQCRH	1.081064513	0.010579673	UP
試験 1	UQCRQ	1.172007584	0.009792679	UP
試験 1	USP17L5	2.261956901	0.017602717	UP
試験 1	USP17L6P	2.333811727	0.013336494	UP
試験 1	USP38	1.129519222	0.022350671	UP
試験 1	VEGFA	0.958877042	0.010007452	UP
試験 1	ZNF33A	1.458704981	0.009711608	UP
試験 1	ZNF410	0.936467529	0.017554463	UP

[0064]

[表1-4]

試験 1	ACSL1	-1.314414944	0.021386968	DOWN
試験 1	ACSL4	-1.040837462	0.017095652	DOWN
試験 1	ANKRD12	-1.930754522	0.010768568	DOWN
試験 1	ARPC1B	-0.617322479	0.042888509	DOWN
試験 1	BRD4	-1.024694066	0.02763023	DOWN
試験 1	BTG1	-0.934321414	0.039327439	DOWN
試験 1	CALM2	-0.91810275	0.009187675	DOWN
試験 1	CCL3	-1.639111096	0.008678309	DOWN
試験 1	CCNI	-1.932387295	0.00403203	DOWN
試験 1	CD83	-1.066374053	0.04175246	DOWN
試験 1	CDC42	-1.611732634	0.00284614	DOWN
試験 1	CHMP4B	-0.715746914	0.030901	DOWN
試験 1	CNBP	-1.045580294	0.00387558	DOWN
試験 1	CNN2	-0.629754604	0.023710615	DOWN
試験 1	CSF2RB	-1.104312619	0.020573046	DOWN
試験 1	CXCR4	-2.033830014	0.00024412	DOWN
試験 1	DDX5	-1.149683056	0.023786744	DOWN
試験 1	EEF1A1	-0.734882964	0.008509423	DOWN
試験 1	EEF1B2	-0.972404288	0.009011592	DOWN
試験 1	EGR2	-0.997120306	0.005989411	DOWN
試験 1	EIF1	-1.068314684	0.000455452	DOWN
試験 1	EPS15	-1.047381411	0.006922926	DOWN
試験 1	GNG10	-0.739434103	0.04672473	DOWN
試験 1	GRINA	-0.709755929	0.043785466	DOWN
試験 1	H3F3A	-0.484685703	0.042106784	DOWN
試験 1	HIF1A	-0.738592709	0.038912439	DOWN
試験 1	HNRNPA2B1	-1.27064282	0.001794524	DOWN
試験 1	HNRNPU	-1.02784524	0.042720575	DOWN
試験 1	IFNGR2	-1.000333459	0.013306532	DOWN
試験 1	IL1RN	-1.291864782	0.0026776	DOWN
試験 1	ITGAX	-1.11377676	0.027930711	DOWN
試験 1	LITAF	-0.831805644	0.014085655	DOWN
試験 1	LYN	-0.959021868	0.040941384	DOWN
試験 1	NEAT1	-0.957011121	0.047894721	DOWN
試験 1	PABPC1	-1.035504388	0.002341174	DOWN
試験 1	PAIP2	-0.864545414	0.040428904	DOWN
試験 1	PGK1	-0.963519428	0.011841674	DOWN
試験 1	PLXNC1	-1.099466822	0.026428919	DOWN
試験 1	RABGEF1	-0.993856958	0.037254884	DOWN
試験 1	RAP1A	-1.114744033	0.031169618	DOWN
試験 1	REL	-1.282793738	0.01153212	DOWN

[0065]

[表1-5]

試験 1	RGS2	-0.995907178	0.045303026	DOWN
試験 1	RHOA	-0.902566363	0.003151667	DOWN
試験 1	RNASEK	-1.016194703	0.030620951	DOWN
試験 1	RPL10	-2.025185976	5.92E-05	DOWN
試験 1	RPL15	-1.54290515	0.000469071	DOWN
試験 1	RPL19	-0.892202011	0.015862788	DOWN
試験 1	RPL21	-0.625280627	0.036709641	DOWN
試験 1	RPL26	-1.153562245	0.015851768	DOWN
試験 1	RPL28	-1.000169058	0.030081325	DOWN
試験 1	RPL3	-1.077830298	0.003267945	DOWN
試験 1	RPL30	-0.660396387	0.033024638	DOWN
試験 1	RPL35	-0.700317983	0.029053156	DOWN
試験 1	RPL5	-1.081758489	0.0300877	DOWN
試験 1	RPL6	-1.573868621	0.025108045	DOWN
試験 1	RPS20	-1.311993027	0.023283488	DOWN
試験 1	RPS25	-0.913868434	0.022273799	DOWN
試験 1	S100A11	-1.226240532	0.001687759	DOWN
試験 1	SCARNA9	-1.045209104	0.029905065	DOWN
試験 1	SERINC1	-0.651103256	0.046063301	DOWN
試験 1	SERP1	-0.82729507	0.033858187	DOWN
試験 1	SNORA53	-1.226150595	0.046365671	DOWN
試験 1	SRRM2	-0.752261071	0.036848008	DOWN
試験 1	STK24	-1.185703307	0.03897646	DOWN
試験 1	TMEM127	-0.800780218	0.025357034	DOWN
試験 1	TNIP1	-1.01072003	0.008782635	DOWN
試験 1	TPM4	-0.629827116	0.033794869	DOWN
試験 1	TPT1	-0.672287453	0.035475508	DOWN

[0066]

[表1-6]

試験 2	A2ML1	1.221533613	0.000112481	UP
試験 2	ABRACL	0.595825415	0.002340761	UP
試験 2	ACBD3	0.480880204	0.019490426	UP
試験 2	ACOT13	0.435902885	0.027959053	UP
試験 2	ACSS3	0.639119766	0.023601116	UP
試験 2	ADAP2	0.538749812	0.018924703	UP
試験 2	ADPRHL2	0.404739489	0.045086548	UP
試験 2	ADSL	0.4588524	0.038972385	UP
試験 2	ADSS	0.651140057	0.002197834	UP
試験 2	AHCY	0.802441979	0.000607218	UP
試験 2	AIF1L	1.055021255	0.000495159	UP
試験 2	AIM1L	0.62944081	0.040629376	UP
試験 2	AK1	0.491622387	0.029441855	UP
試験 2	AK4	0.474128267	0.041622944	UP
試験 2	ALDH1A3	0.535322936	0.025214627	UP
試験 2	ALDOC	0.471800562	0.013096482	UP
試験 2	AMBRA1	0.359110063	0.04974087	UP
試験 2	ANP32B	0.397177548	0.03932888	UP
試験 2	ANP32E	0.494174712	0.011258347	UP
試験 2	ANXA1	0.54435181	0.008220099	UP
試験 2	AP4S1	0.553991355	0.012146838	UP
試験 2	ARFGAP2	0.459611753	0.018201769	UP
試験 2	ARHGAP29	0.914208609	0.003531249	UP
試験 2	ARL1	0.408729114	0.044051381	UP
試験 2	ASS1	0.643120811	0.006574816	UP
試験 2	ATP5B	0.249687247	0.039711327	UP
試験 2	ATP5E	0.284815562	0.033935216	UP
試験 2	ATP5G1	0.599572218	0.003312854	UP
試験 2	ATP5I	0.537663746	0.00267032	UP
試験 2	ATP5O	0.39709147	0.002208756	UP
試験 2	ATPIF1	0.382294733	0.01863468	UP
試験 2	BAG3	0.716644595	0.005145384	UP
試験 2	BCAS1	0.948535572	0.005105851	UP
試験 2	BCAS2	0.440711713	0.003048003	UP
試験 2	BCL2L13	0.458803119	0.037434143	UP
試験 2	BCL7C	0.443147949	0.039568486	UP
試験 2	BMP2	0.68056004	0.032195249	UP
試験 2	C10orf116	0.529752336	0.039587014	UP
試験 2	C11orf31	0.358444195	0.020591887	UP
試験 2	C1orf52	0.395191044	0.049654449	UP
試験 2	C1orf63	0.45668822	0.026824533	UP

[0067]

[表1-7]

試験 2	C2orf32	0.509669614	0.03126071	UP
試験 2	C2orf49	0.601493547	0.000740502	UP
試験 2	C5orf43	0.343779718	0.040727567	UP
試験 2	C5orf46	0.745587247	0.009981759	UP
試験 2	C8orf33	0.451060206	0.025475738	UP
試験 2	CACYBP	0.426591512	0.016609089	UP
試験 2	CALM1	0.330924338	0.004677453	UP
試験 2	CARHSP1	0.784681465	0.000175932	UP
試験 2	CASK	0.599582959	0.01003174	UP
試験 2	CASP14	0.632903218	0.027505259	UP
試験 2	CAST	0.350973694	0.030849173	UP
試験 2	CCDC6	0.696273484	0.003551549	UP
試験 2	CCNE1	0.555426503	0.037173127	UP
試験 2	CCT2	0.427873529	0.031204993	UP
試験 2	CCT3	0.352019271	0.042821173	UP
試験 2	CCT4	0.414581271	0.048774852	UP
試験 2	CCT8	0.3837055	0.049670658	UP
試験 2	CDC16	0.57034355	0.009643665	UP
試験 2	CDSN	0.644348354	0.010053349	UP
試験 2	CGA	1.091914746	0.000462077	UP
試験 2	CGNL1	0.9992731	0.000612501	UP
試験 2	CHI3L2	0.57424439	0.020046259	UP
試験 2	CHIC2	0.410002803	0.04762423	UP
試験 2	CHMP4A	0.52527036	0.004336838	UP
試験 2	CIZ1	0.498982985	0.039336744	UP
試験 2	CKB	0.683086969	0.018305412	UP
試験 2	CLIC3	0.74263737	0.020412012	UP
試験 2	CLIP1	0.435971364	0.019001211	UP
試験 2	CNDP2	0.281021946	0.048982715	UP
試験 2	CNFN	0.990121666	1.85E-05	UP
試験 2	CNIH4	0.457328621	0.02164633	UP
試験 2	CNN3	0.624509347	0.016593952	UP
試験 2	CNNM4	0.561756946	0.049794296	UP
試験 2	COA1	0.635059866	0.00138502	UP
試験 2	COA3	0.55836372	0.010330091	UP
試験 2	COMT	0.329211212	0.046136915	UP
試験 2	COX4I1	0.298413672	0.00394488	UP
試験 2	COX5B	0.236438786	0.036474931	UP
試験 2	CPEB2	0.875753539	0.003788596	UP
試験 2	CPNE3	0.532838867	0.015475427	UP
試験 2	CRABP2	0.766900027	0.000735812	UP

[0068]

[表1-8]

試験 2	CRELD2	0.685045483	0.009010899	UP
試験 2	CRIPT	0.623088661	0.000802774	UP
試験 2	CRNN	1.401884112	0.001214875	UP
試験 2	CST6	0.589966531	0.016466862	UP
試験 2	CSTA	0.784255116	0.002502729	UP
試験 2	CUL4A	0.489558405	0.013487958	UP
試験 2	CUTA	0.585987127	0.001016471	UP
試験 2	CYB5A	0.641939407	0.009668198	UP
試験 2	CYB5B	0.544680118	0.005232354	UP
試験 2	DANCR	0.43126336	0.041709971	UP
試験 2	DCAF12	0.545454648	0.011615314	UP
試験 2	DDRGK1	0.372347748	0.044309125	UP
試験 2	DDT	0.472760004	0.010925051	UP
試験 2	DEGS1	0.545984689	0.037107489	UP
試験 2	DENND2C	0.502288792	0.047224257	UP
試験 2	DHPS	0.518845683	0.012866877	UP
試験 2	DHX29	0.682106105	0.006066935	UP
試験 2	DHX32	0.506509259	0.033864568	UP
試験 2	DHX40	0.396573604	0.015540946	UP
試験 2	DNAJA1	0.252552372	0.019713754	UP
試験 2	DNAJA4	0.483045351	0.044641278	UP
試験 2	DNAJC13	0.470362936	0.029093404	UP
試験 2	DNAJC15	0.469211563	0.013979287	UP
試験 2	DNAJC21	0.452709072	0.022814459	UP
試験 2	DNAJC7	0.319676387	0.022220543	UP
試験 2	DNAJC9	0.575126954	0.012161694	UP
試験 2	DOCK6	0.545719783	0.03676478	UP
試験 2	DOCK9	0.621757986	0.012261459	UP
試験 2	DPH1	1.158039818	6.72E-05	UP
試験 2	DPY30	0.398317757	0.02828779	UP
試験 2	DRG1	0.581253641	0.004984247	UP
試験 2	DSG1	0.567399218	0.037732972	UP
試験 2	DUSP11	0.473325618	0.006136292	UP
試験 2	DYM	0.816178513	0.00274631	UP
試験 2	DYNC1LI1	0.583242858	0.0067388	UP
試験 2	DYNLL1	0.374636406	0.035010075	UP
試験 2	DYNLRB1	0.330053674	0.027194242	UP
試験 2	ECHS1	0.374219263	0.043974114	UP
試験 2	EFNB2	0.661019693	0.019887237	UP
試験 2	EIF1AX	0.600523864	0.00135969	UP
試験 2	EIF2S2	0.666962534	0.008564954	UP

[0069]

[表1-9]

試験 2	EIF3K	0.47571023	0.000332146	UP
試験 2	EIF4EBP1	0.509037765	0.036582232	UP
試験 2	ELOVL7	0.663055469	0.029361928	UP
試験 2	EMP1	0.948607145	0.000952753	UP
試験 2	ENDOD1	0.83064568	0.003155686	UP
試験 2	EPHB6	0.996531897	0.000172709	UP
試験 2	EPHX3	0.957706717	0.001357233	UP
試験 2	ERBB3	0.668574797	0.018620686	UP
試験 2	ERO1L	0.595297117	0.005178102	UP
試験 2	EXOC4	0.717282266	0.003430647	UP
試験 2	EXOC5	0.555371778	0.003548179	UP
試験 2	EXOC6B	0.472278499	0.047161361	UP
試験 2	F13A1	0.700312885	0.033387875	UP
試験 2	FABP4	1.470499552	2.97E-05	UP
試験 2	FABP9	1.368332459	2.70E-05	UP
試験 2	FAM108B1	0.629521772	0.011810697	UP
試験 2	FAM135A	0.588280986	0.032230354	UP
試験 2	FAM210B	0.545271557	0.037981153	UP
試験 2	FAM25B	0.522599819	0.047412373	UP
試験 2	FAM3C	0.615760366	0.004593036	UP
試験 2	FAM45A	0.552544411	0.016999174	UP
試験 2	FAM46B	0.791235807	0.003269448	UP
試験 2	FBXO45	0.651269976	0.015000916	UP
試験 2	FCHSD1	0.505831668	0.048614621	UP
試験 2	FIG4	0.441222277	0.010793265	UP
試験 2	FKBP1A	0.163295342	0.048754238	UP
試験 2	FKBP3	0.635315923	0.011710114	UP
試験 2	FLG	0.8220595	0.030652941	UP
試験 2	FOXQ1	0.739538694	0.019924301	UP
試験 2	FRMD6	0.680800391	0.007307527	UP
試験 2	FTSJ1	0.66863706	0.005309815	UP
試験 2	FUNDC2	0.499543676	0.016301607	UP
試験 2	FYN	0.464677144	0.036203854	UP
試験 2	GBAS	0.702529543	0.002848186	UP
試験 2	GGCT	0.642905928	0.026758206	UP
試験 2	GHITM	0.25443743	0.032592325	UP
試験 2	GLOD4	0.533853822	0.013415796	UP
試験 2	GNL3	0.584900087	0.009442293	UP
試験 2	GPSM2	0.739454628	0.002548872	UP
試験 2	GRHL3	0.572937195	0.024076507	UP
試験 2	GRPEL1	0.471178948	0.007047655	UP

[0070]

[表1-10]

試験 2	GTF2A2	0.330372647	0.040423351	UP
試験 2	GTF2E2	0.534855078	0.004830931	UP
試験 2	GTF2H5	0.611879208	0.000741758	UP
試験 2	GTF3C5	0.388985663	0.032287492	UP
試験 2	GTF3C6	0.562851294	0.008550842	UP
試験 2	H1FX	0.38289824	0.039887459	UP
試験 2	HADH	0.596886384	0.031698277	UP
試験 2	HBEGF	0.35824757	0.029353225	UP
試験 2	HDAC1	0.412996826	0.019794177	UP
試験 2	HDDC2	0.481028865	0.038549638	UP
試験 2	HEATR5A	0.541675769	0.004141004	UP
試験 2	HEXB	0.48326638	0.016112958	UP
試験 2	HIBADH	0.491409911	0.028149152	UP
試験 2	HIBCH	0.588943801	0.025448145	UP
試験 2	HIST1H1E	0.436334476	0.040849694	UP
試験 2	HIST1H2AE	0.472022185	0.032486571	UP
試験 2	HIST1H2AG	0.554952196	0.026912916	UP
試験 2	HIST1H2AI	0.53748617	0.034833553	UP
試験 2	HIST1H2AM	0.505465922	0.015356542	UP
試験 2	HIST1H2BN	0.547150364	0.019828836	UP
試験 2	HIST1H3B	1.061476948	0.000400823	UP
試験 2	HIST1H3I	0.601309393	0.011107396	UP
試験 2	HIST1H4B	0.839544468	0.00079634	UP
試験 2	HIST1H4E	0.778335085	0.00020329	UP
試験 2	HIST1H4F	0.551175791	0.032237462	UP
試験 2	HIST1H4H	0.715081702	0.000190121	UP
試験 2	HMOX2	0.375124592	0.032277484	UP
試験 2	HNRNPA0	0.43012224	0.023849018	UP
試験 2	HOMER1	0.572056122	0.027336542	UP
試験 2	HOOK1	0.689647412	0.000609804	UP
試験 2	HPGD	0.531461662	0.034525209	UP
試験 2	HRSP12	0.748163886	0.00429738	UP
試験 2	HSD17B10	0.525580431	0.005390788	UP
試験 2	HSP90AA1	0.450671514	0.012853222	UP
試験 2	HSPD1	0.353524268	0.038337878	UP
試験 2	HYPK	0.495508732	0.000812946	UP
試験 2	IDE	0.561486404	0.030266606	UP
試験 2	IDH3A	0.715741483	0.000740982	UP
試験 2	IFI27	1.088718271	0.000166105	UP
試験 2	IL32	0.635464648	0.022927371	UP
試験 2	IL36A	1.193557169	0.000147742	UP

[0071]

[表1-11]

試験 2	ILKAP	0.498704265	0.018877961	UP
試験 2	IPO5	0.524135485	0.004351655	UP
試験 2	IQCG	0.517533726	0.033045998	UP
試験 2	ITGB1BP1	0.592037248	0.005471131	UP
試験 2	ITPA	0.428949095	0.023930788	UP
試験 2	ITPRIPL2	0.522695359	0.014016549	UP
試験 2	IVL	1.113959428	4.72E-05	UP
試験 2	KANK1	0.722652018	0.016004319	UP
試験 2	KCNQ1OT1	0.517120259	0.015543571	UP
試験 2	KIAA0240	0.431683501	0.018876409	UP
試験 2	KIAA1143	0.346950172	0.046415853	UP
試験 2	KLF5	0.500232931	0.027794858	UP
試験 2	KLK13	0.65799937	0.017034932	UP
試験 2	KLK7	0.744388154	0.007376759	UP
試験 2	KLK8	0.597855011	0.024365979	UP
試験 2	KRT14	0.471660604	0.041821956	UP
試験 2	KRT16	0.438210052	0.041610329	UP
試験 2	KRT25	1.299645558	5.17E-05	UP
試験 2	KRT26	0.707262572	0.008809601	UP
試験 2	KRT27	1.207014606	5.40E-05	UP
試験 2	KRT5	0.757037273	0.027824563	UP
試験 2	KRT6A	0.454023277	0.038422784	UP
試験 2	KRT6C	0.78340478	0.023768169	UP
試験 2	KRT71	1.159098826	8.74E-05	UP
試験 2	KRT72	1.230166904	6.27E-05	UP
試験 2	KRT74	1.095061209	0.00590623	UP
試験 2	KRT78	0.737035195	0.034619014	UP
試験 2	KRTAP1.5	1.60464646	0.000819038	UP
試験 2	KRTAP12.1	1.229397362	0.000287135	UP
試験 2	KRTAP12.2	0.938688052	0.001073077	UP
試験 2	KRTAP19.1	0.844471097	0.018428031	UP
試験 2	KRTAP3.1	2.122465083	7.02E-05	UP
試験 2	KRTAP3.3	1.394541092	0.001179985	UP
試験 2	KRTAP5.3	1.432908956	6.99E-05	UP
試験 2	KRTAP5.7	1.447966369	3.78E-05	UP
試験 2	KRTDAP	0.702409287	0.003662818	UP
試験 2	KTN1	0.381285498	0.039123884	UP
試験 2	LCE2A	0.582131055	0.026199523	UP
試験 2	LCE2C	0.619920884	0.015817916	UP
試験 2	LCE2D	0.621960127	0.021384422	UP
試験 2	LCE3D	0.843482517	0.000577787	UP

[0072]

[表1-12]

試験 2	LCE3E	0.836563972	0.000810209	UP
試験 2	LCMT1	0.601842869	0.025859542	UP
試験 2	LCN2	0.73325772	0.003321	UP
試験 2	LEMD3	0.440994015	0.016865308	UP
試験 2	LEPROTL1	0.377879515	0.038317178	UP
試験 2	LINC00675	0.573523306	0.034073972	UP
試験 2	LLPH	0.484998299	0.007188702	UP
試験 2	LMBR1	0.665083353	0.00191151	UP
試験 2	LNx1	0.952713443	0.000293549	UP
試験 2	LOC100505738	0.477053745	0.024409	UP
試験 2	LOC550643	0.634672437	0.002533558	UP
試験 2	LOC646862	0.747572165	0.025405318	UP
試験 2	LRBA	0.529280351	0.038783597	UP
試験 2	LRRc15	0.906456672	0.002321669	UP
試験 2	LSM10	0.508507242	0.013416263	UP
試験 2	LSM2	0.675878285	0.004242908	UP
試験 2	LSM7	0.570617764	0.005193872	UP
試験 2	LTF	0.717042662	0.012011178	UP
試験 2	LY6D	0.638909247	0.038220601	UP
試験 2	LYNX1	1.006012262	0.002091327	UP
試験 2	MAFA	0.646509839	0.018661569	UP
試験 2	MAL	1.157393695	0.00203966	UP
試験 2	MALL	1.082853546	0.000258882	UP
試験 2	MAOA	0.489452289	0.017793881	UP
試験 2	MAP4K3	0.567499535	0.022681249	UP
試験 2	MAP7	0.597783019	0.034525239	UP
試験 2	MCCC1	0.677783016	0.008565533	UP
試験 2	MCTS1	0.499448675	0.013734219	UP
試験 2	MICALCL	0.519128213	0.00748038	UP
試験 2	MNF1	0.448890025	0.045325106	UP
試験 2	MPHOSPH6	0.431463962	0.044290704	UP
試験 2	MPV17	0.462010792	0.022209637	UP
試験 2	MRPL11	0.444169953	0.041198724	UP
試験 2	MRPL12	0.459260738	0.023664309	UP
試験 2	MRPL24	0.49423042	0.034251269	UP
試験 2	MRPL32	0.570527545	0.004685957	UP
試験 2	MRPL47	0.522250156	0.004855696	UP
試験 2	MRPS11	0.723572233	0.000171238	UP
試験 2	MRPS18B	0.606642285	0.003402311	UP
試験 2	MRPS24	0.424610103	0.027109976	UP
試験 2	MT1X	0.913147816	0.000517578	UP

[0073]

[表1-13]

試験 2	MTMR12	0.60532463	0.015109514	UP
試験 2	MUT	0.529761761	0.005829175	UP
試験 2	MYO10	0.937118688	6.65E-05	UP
試験 2	MZT2A	0.830391158	0.000900666	UP
試験 2	NCBP2	0.513307919	0.007048167	UP
試験 2	NCK1	0.49374477	0.015371978	UP
試験 2	NDRG2	0.354843551	0.048575543	UP
試験 2	NDUFA12	0.737096619	0.000119869	UP
試験 2	NDUFA2	0.432617464	0.013454569	UP
試験 2	NDUFA4L2	1.063393782	2.72E-05	UP
試験 2	NDUFB1	0.287495056	0.035078556	UP
試験 2	NDUFS5	0.457090069	0.011340643	UP
試験 2	NDUFS6	0.590046428	6.11E-05	UP
試験 2	NEDD4L	0.511884957	0.049453884	UP
試験 2	NFU1	0.65767548	0.002449743	UP
試験 2	NHP2	0.454032668	0.040871766	UP
試験 2	NIN	0.52183109	0.010001048	UP
試験 2	NIPAL3	0.577629247	0.046987766	UP
試験 2	NIPAL4	0.897027632	0.005310037	UP
試験 2	NOSIP	0.427938626	0.020360295	UP
試験 2	NRIP3	0.506284789	0.020884863	UP
試験 2	NSMCE1	0.577791701	0.00730131	UP
試験 2	NUDC	0.694341809	0.014762563	UP
試験 2	NUMA1	0.36191125	0.020606246	UP
試験 2	NUP214	0.47743027	0.049271574	UP
試験 2	NUPL1	0.335741644	0.047223087	UP
試験 2	OFD1	0.563849491	0.004983374	UP
試験 2	OLA1	0.393966653	0.029910839	UP
試験 2	ORMDL3	0.439255773	0.034802361	UP
試験 2	PABPN1	0.350869528	0.02211862	UP
試験 2	PADI1	0.67070604	0.019434864	UP
試験 2	PADI3	1.215749009	7.35E-05	UP
試験 2	PAK4	0.509965072	0.042007684	UP
試験 2	PAPL	0.529409941	0.037223187	UP
試験 2	PCCB	0.709869935	0.001272684	UP
試験 2	PDCD5	0.377965927	0.044465853	UP
試験 2	PDDC1	0.503218985	0.028228175	UP
試験 2	PDE12	0.396547298	0.041406947	UP
試験 2	PDHA1	0.492613289	0.011811977	UP
試験 2	PDZD8	0.455694983	0.039833582	UP
試験 2	PDZK1IP1	0.748234961	0.004749239	UP

[0074]

[表1-14]

試験 2	PEPD	0.468814718	0.026975661	UP
試験 2	PFDN2	0.4710158	0.021859005	UP
試験 2	PFDN5	0.220335663	0.049147318	UP
試験 2	PFDN6	0.494260171	0.011519195	UP
試験 2	PHAX	0.508298395	0.018098917	UP
試験 2	PHF13	0.460509877	0.034666845	UP
試験 2	PHPT1	0.548135369	0.005002792	UP
試験 2	PICK1	0.4635477	0.02617828	UP
試験 2	PINLYP	0.783929639	0.006215794	UP
試験 2	PITRM1	0.39895903	0.039173248	UP
試験 2	PKP1	0.644729487	0.011720844	UP
試験 2	PLCD1	0.737870521	0.005536531	UP
試験 2	PLD2	0.508558382	0.012373652	UP
試験 2	PLS3	0.658472726	0.007445336	UP
試験 2	POF1B	0.848689586	0.009264505	UP
試験 2	POLR2D	0.4992488	0.001983556	UP
試験 2	POLR2G	0.598027214	0.010404429	UP
試験 2	POLR2L	0.3357497	0.037600455	UP
試験 2	POLR2M	0.411455592	0.045454349	UP
試験 2	PPFIBP2	0.449798477	0.042506262	UP
試験 2	PPID	0.382456948	0.041407629	UP
試験 2	PPIL4	0.40788823	0.035051455	UP
試験 2	PPL	1.165630089	0.000661664	UP
試験 2	PPP1R13B	0.707903942	0.012009575	UP
試験 2	PPP2R2A	0.37767129	0.046357843	UP
試験 2	PPP5C	0.814821426	0.002376737	UP
試験 2	PPWD1	0.580223957	0.004372047	UP
試験 2	PRDX3	0.409111767	0.024794403	UP
試験 2	PRDX6	0.310519039	0.032277997	UP
試験 2	PREP	0.416055344	0.048166689	UP
試験 2	PRKRA	0.45076589	0.028570612	UP
試験 2	PROM2	0.821663343	0.016405122	UP
試験 2	PRPF40A	0.457875591	0.027986636	UP
試験 2	PRPF4B	0.537856846	0.002990068	UP
試験 2	PRR9	1.012665648	0.000286425	UP
試験 2	PRSS3	0.753484738	0.001895958	UP
試験 2	PSMC2	0.35148635	0.040165519	UP
試験 2	PSORS1C2	0.946759355	0.006100019	UP
試験 2	PTPN3	0.543446291	0.035596652	UP
試験 2	PVRL4	0.80686893	0.004930709	UP
試験 2	QKI	0.277755845	0.031937093	UP

[0075]

[表1-15]

試験 2	RAB38	0.748487957	0.001035725	UP
試験 2	RABIF	0.438505415	0.007298243	UP
試験 2	RANBP1	1.04696268	1.36E-05	UP
試験 2	RANBP10	0.552977796	0.026238115	UP
試験 2	RARRES1	0.620687381	0.019855473	UP
試験 2	RBM10	0.425725495	0.023147642	UP
試験 2	RBMS2	0.706576019	0.001389874	UP
試験 2	REXO1L2P	0.730041651	0.016022131	UP
試験 2	RHCG	1.163040682	9.35E-05	UP
試験 2	RMRP	0.605574492	0.000163029	UP
試験 2	RNASE7	0.718897169	0.019766232	UP
試験 2	RNF121	0.440046558	0.016046961	UP
試験 2	RNF20	0.673608418	0.00223791	UP
試験 2	ROMO1	0.325128448	0.038508067	UP
試験 2	RPA1	0.436121484	0.045123305	UP
試験 2	RPIA	0.74921433	0.000111086	UP
試験 2	RPL10A	0.283649048	0.039968527	UP
試験 2	RPL18	0.301532043	0.024095949	UP
試験 2	RPL21	0.266798928	0.03678764	UP
試験 2	RPL26L1	0.674511114	0.001010617	UP
試験 2	RPL30	0.231637085	0.039116984	UP
試験 2	RPL32	0.357709343	0.004112163	UP
試験 2	RPL36	0.311893187	0.018234435	UP
試験 2	RPL36A	0.336279436	0.007725217	UP
試験 2	RPL37A	0.415682354	0.003350758	UP
試験 2	RPL38	0.285259201	0.027892997	UP
試験 2	RPL7	0.355361637	0.006023648	UP
試験 2	RPL7A	0.370261967	0.003107308	UP
試験 2	RPLP0	0.397845736	0.002167296	UP
試験 2	RPLP1	0.422223519	0.001209864	UP
試験 2	RPS12	0.45913525	0.000751779	UP
試験 2	RPS15	0.302865045	0.029280518	UP
試験 2	RPS15A	0.260829012	0.042894741	UP
試験 2	RPS18	0.549381525	0.00019412	UP
試験 2	RPS26	0.423684057	0.015281796	UP
試験 2	RPS28	0.376721184	0.01216883	UP
試験 2	RPS29	0.98999607	0.001861427	UP
試験 2	RPS3	0.438411389	0.005266268	UP
試験 2	RPS4X	0.381013466	0.004861978	UP
試験 2	RPS5	0.351386701	0.014125176	UP
試験 2	RPS6	0.278963462	0.044007702	UP

[0076]

[表1-16]

試験 2	RPS6KA2	0.517206191	0.04372271	UP
試験 2	RPS6KB1	0.413890467	0.04890732	UP
試験 2	RPTN	0.792988732	0.039812579	UP
試験 2	S100A14	0.735444547	0.007361184	UP
試験 2	S100A7	0.511938094	0.039234587	UP
試験 2	S100A7A	0.780884027	0.006392561	UP
試験 2	S100A8	0.480554943	0.005565746	UP
試験 2	S100A9	0.541890412	0.001827719	UP
試験 2	SBDS	0.501382901	0.004032371	UP
試験 2	SBF1	0.450478584	0.026502631	UP
試験 2	SBSN	0.514431135	0.03450677	UP
試験 2	SCARNA12	0.47613506	0.013100706	UP
試験 2	SCARNA16	0.950996515	4.89E-06	UP
試験 2	SCARNA17	0.480107492	0.005539693	UP
試験 2	SCARNA6	0.69159554	0.000174868	UP
試験 2	SCARNA7	0.39276757	0.018164776	UP
試験 2	SCGB2A2	0.605410508	0.04509638	UP
試験 2	SCNN1B	0.790814471	0.006130053	UP
試験 2	SCNN1G	0.659327124	0.033550311	UP
試験 2	SDR16C5	0.803745452	0.005092806	UP
試験 2	SDR9C7	0.562729748	0.023941492	UP
試験 2	SEC23A	0.381494906	0.048213143	UP
試験 2	SERPINA9	0.745391039	0.009476658	UP
試験 2	SERPINB4	0.740104652	0.009405167	UP
試験 2	SERPINB5	0.545369808	0.01702846	UP
試験 2	SERPINB7	0.996392198	0.001276768	UP
試験 2	SF3B14	0.322347433	0.03198073	UP
試験 2	SF3B3	0.374175675	0.042316392	UP
試験 2	SH3GL3	0.536171647	0.014877267	UP
試験 2	SLC10A6	0.70193016	0.012397218	UP
試験 2	SLC25A20	0.506425898	0.031631881	UP
試験 2	SLC25A3	0.266515461	0.031602198	UP
試験 2	SLC25A5	0.348945458	0.046829004	UP
試験 2	SLC26A9	0.875604042	0.003342367	UP
試験 2	SLC5A1	0.69571361	0.019710856	UP
試験 2	SLC6A14	1.057914573	0.000130014	UP
試験 2	SLC6A8	0.649208632	0.00790547	UP
試験 2	SLFN5	0.484567716	0.031313993	UP
試験 2	SLMO2	0.422924252	0.044372872	UP
試験 2	SLURP1	1.144320913	0.003648741	UP
試験 2	SMAD7	0.460254587	0.028410104	UP

[0077]

[表1-17]

試験 2	SMC3	0.424518141	0.025409105	UP
試験 2	SMEK2	0.365851287	0.025427854	UP
試験 2	SMIM5	0.578361256	0.035681779	UP
試験 2	SNHG1	0.574921517	0.043671047	UP
試験 2	SNHG16	0.452555179	0.016900832	UP
試験 2	SNHG6	0.544935945	0.015263998	UP
試験 2	SNHG9	0.482721161	0.016394879	UP
試験 2	SNIP1	0.530290658	0.003401929	UP
試験 2	SNORA10	0.500134561	0.002159221	UP
試験 2	SNORA14B	0.45085888	0.041534114	UP
試験 2	SNORA16A	0.800445194	3.37E-05	UP
試験 2	SNORA21	0.715146141	0.000691404	UP
試験 2	SNORA23	0.496231233	0.003562425	UP
試験 2	SNORA24	0.62246595	0.000620204	UP
試験 2	SNORA33	0.438137876	0.02535746	UP
試験 2	SNORA34	0.656213162	0.000524629	UP
試験 2	SNORA38	0.634158916	0.003980579	UP
試験 2	SNORA49	0.391208768	0.046528283	UP
試験 2	SNORA50	0.501154595	0.004445349	UP
試験 2	SNORA52	0.691692913	0.000529232	UP
試験 2	SNORA57	0.670436835	0.000193375	UP
試験 2	SNORA6	0.370693768	0.043296102	UP
試験 2	SNORA62	0.442287413	0.013819155	UP
試験 2	SNORA63	0.532547036	0.003373425	UP
試験 2	SNORA65	0.448397229	0.026519056	UP
試験 2	SNORA67	0.441883998	0.017176358	UP
試験 2	SNORA68	0.857238018	4.58E-06	UP
試験 2	SNORA71A	0.77835002	6.58E-05	UP
試験 2	SNORA71B	0.529565961	0.004265337	UP
試験 2	SNORA71C	0.495048141	0.007860449	UP
試験 2	SNORA71D	0.435120855	0.018190672	UP
試験 2	SNORA74A	0.610355277	0.004621969	UP
試験 2	SNORA74B	0.645103623	0.004736561	UP
試験 2	SNORA7B	0.492973554	0.010228164	UP
試験 2	SNORA84	0.625894973	0.001979651	UP
試験 2	SNORA9	0.497227196	0.007127047	UP
試験 2	SNORD15A	0.637610126	0.001369934	UP
試験 2	SNORD15B	0.59085556	0.00058311	UP
試験 2	SNORD17	0.357567591	0.045043368	UP
試験 2	SNORD94	0.826225768	6.63E-05	UP
試験 2	SNRPD1	0.511252623	0.028348085	UP

[0078]

[表1-18]

試験 2	SNRPE	0.569496878	0.00533683	UP
試験 2	SNRPF	0.723093533	0.002784753	UP
試験 2	SNRPG	0.533113185	0.003903621	UP
試験 2	SOS1	0.510197893	0.008126315	UP
試験 2	SPINK5	0.679695473	0.013783683	UP
試験 2	SPINK7	0.833537404	0.008934427	UP
試験 2	SPRED1	0.448131411	0.045688393	UP
試験 2	SPRR1A	0.588650149	0.016152579	UP
試験 2	SPRR1B	0.56105932	0.012468229	UP
試験 2	SPRR2D	1.026630516	1.40E-05	UP
試験 2	SPRR2E	0.812347856	0.000312759	UP
試験 2	SPRR2F	0.6818015	0.01623415	UP
試験 2	SPRR3	1.262348143	0.010954072	UP
試験 2	SPTLC1	0.676124476	0.00023443	UP
試験 2	SPTLC2	0.466842018	0.021700887	UP
試験 2	SRD5A1	0.384823816	0.048171711	UP
試験 2	SRSF10	0.559315822	0.003436841	UP
試験 2	SSBP1	0.362932978	0.040546721	UP
試験 2	SSBP3	0.477696067	0.030247231	UP
試験 2	STAP2	0.595061813	0.020857904	UP
試験 2	SUMF2	0.520831633	0.008329324	UP
試験 2	SYBU	0.795756793	0.010109319	UP
試験 2	TADA2B	0.650173529	0.00745433	UP
試験 2	TCEA1	0.41056745	0.030342599	UP
試験 2	TCHH	1.178806419	8.10E-05	UP
試験 2	TCHHL1	1.300728249	5.53E-05	UP
試験 2	TFAP2C	0.503894804	0.049079738	UP
試験 2	TFIP11	0.475273026	0.013898256	UP
試験 2	TGM3	1.042385225	0.004077755	UP
試験 2	THOC7	0.413919226	0.049112511	UP
試験 2	TIA1	0.490818268	0.006610946	UP
試験 2	TM4SF1	0.476103934	0.034341158	UP
試験 2	TM4SF19	0.971617642	0.000218413	UP
試験 2	TMEM179B	0.389161719	0.035487717	UP
試験 2	TMEM45B	0.547241184	0.03914833	UP
試験 2	TMEM60	0.408255653	0.033088543	UP
試験 2	TPRG1	0.86840816	0.011100172	UP
試験 2	TRAF4	0.577432006	0.023791558	UP
試験 2	TRAK2	0.711752054	0.000495145	UP
試験 2	TRAPPC2L	0.909322771	1.74E-05	UP
試験 2	TRMT6	0.549132145	0.002369651	UP

[0079]

[表1-19]

試験 2	TRPT1	0.438418122	0.021480307	UP
試験 2	TSC2	0.397964507	0.021089712	UP
試験 2	TSPO	0.345346267	0.025202467	UP
試験 2	TSR1	0.558146659	0.014222557	UP
試験 2	TTPAL	0.459459863	0.034963074	UP
試験 2	TUBB2A	0.525704007	0.020268788	UP
試験 2	TWF1	0.373452154	0.047899723	UP
試験 2	TXNDC17	0.714879216	0.000129111	UP
試験 2	TXNRD1	1.099101729	0.001183883	UP
試験 2	UBE2L3	0.526673618	0.000211555	UP
試験 2	UBL3	0.474834314	0.007289944	UP
試験 2	UBL5	0.376245303	0.005590702	UP
試験 2	UCHL3	0.538513933	0.012719666	UP
試験 2	UGP2	0.412622582	0.011054428	UP
試験 2	UNC50	0.424239923	0.033163478	UP
試験 2	UQCR10	0.337398522	0.0413842	UP
試験 2	UQCRH	0.346746063	0.030618555	UP
試験 2	UTP6	0.477781959	0.037563094	UP
試験 2	VASN	0.580611332	0.028789273	UP
試験 2	VPS4A	0.509642105	0.028041104	UP
試験 2	VSIG8	0.679661792	0.024720039	UP
試験 2	WDR60	0.685964377	0.004520911	UP
試験 2	WDR61	0.451460615	0.04499615	UP
試験 2	WFDC12	0.911124303	0.015496389	UP
試験 2	WFDC5	0.630799027	0.035863131	UP
試験 2	WIBG	0.471704215	0.039582096	UP
試験 2	WWTR1	0.715620692	0.004105629	UP
試験 2	XPOT	0.468281083	0.045788227	UP
試験 2	YTHDF1	0.386322627	0.038012885	UP
試験 2	YTHDF2	0.62946844	0.002443494	UP
試験 2	ZFAND2A	0.450586185	0.018177494	UP
試験 2	ZNF259	0.481902886	0.003455703	UP

[0080]

[表1-20]

試験 2	ABTB1	-0.546411505	0.018144091	DOWN
試験 2	ADAM8	-0.513306321	0.035447376	DOWN
試験 2	ADORA2A	-0.81885306	0.002331507	DOWN
試験 2	AGTRAP	-0.538277133	0.006210892	DOWN
試験 2	AGXT2L2	-0.484250819	0.016167126	DOWN
試験 2	AHCYL1	-0.414076682	0.031287665	DOWN
試験 2	ALPL	-0.732971219	0.037662124	DOWN
試験 2	ANKRD12	-0.584058465	0.022801499	DOWN
試験 2	ANKRD17	-0.405544382	0.007522217	DOWN
試験 2	ANKRD27	-0.457996379	0.047461771	DOWN
試験 2	AP1G1	-0.353067009	0.020214307	DOWN
試験 2	APH1A	-0.525725945	0.014352743	DOWN
試験 2	ARF1	-0.23559285	0.007275376	DOWN
試験 2	ARF5	-0.359483978	0.007087883	DOWN
試験 2	ARHGAP30	-0.671059506	0.003502527	DOWN
試験 2	ARHGEF2	-0.365713515	0.046292884	DOWN
試験 2	ARID3A	-0.5595524	0.020763141	DOWN
試験 2	ARL5B	-0.374255491	0.032148928	DOWN
試験 2	ARPC2	-0.301380741	0.007856807	DOWN
試験 2	ATG2A	-0.491971315	0.004958653	DOWN
試験 2	ATHL1	-0.839020018	0.002709554	DOWN
試験 2	ATP13A3	-0.343948111	0.034155817	DOWN
試験 2	ATP6V0C	-0.528286893	0.000408234	DOWN
試験 2	ATP6V0D1	-0.287114942	0.039585219	DOWN
試験 2	AURKAIP1	-0.502619683	0.00958826	DOWN
試験 2	BAK1	-0.487024115	0.040014771	DOWN
試験 2	BAP1	-0.504388246	0.01853754	DOWN
試験 2	BMP2K	-0.61467808	0.039213696	DOWN
試験 2	BRD2	-0.365257538	0.006933573	DOWN
試験 2	BSDC1	-0.374730519	0.046154207	DOWN
試験 2	C15orf38	-0.715339518	0.016230138	DOWN
試験 2	C17orf107	-0.638711636	0.031899208	DOWN
試験 2	C22orf13	-0.556229527	0.002139299	DOWN
試験 2	CAMK1D	-0.363332672	0.048425091	DOWN
試験 2	CANT1	-0.619432538	0.005612133	DOWN
試験 2	CASP9	-0.391150283	0.046236587	DOWN
試験 2	CCDC28A	-0.325084738	0.039941927	DOWN
試験 2	CCDC9	-0.381074881	0.032466986	DOWN
試験 2	CCL3	-0.647010847	0.028352908	DOWN
試験 2	CCNI	-0.335231908	0.027018957	DOWN
試験 2	CCRL2	-0.588173323	0.040593791	DOWN

[0081]

[表1-21]

試験 2	CD63	-0.445497418	0.004230269	DOWN
試験 2	CD83	-0.526594744	0.029159029	DOWN
試験 2	CD97	-0.76193437	0.005030014	DOWN
試験 2	CDC42SE1	-0.371810977	0.009492497	DOWN
試験 2	CDKN1A	-0.409759913	0.000877116	DOWN
試験 2	CFL1	-0.235920095	0.045298064	DOWN
試験 2	CHD2	-0.534365582	0.01031488	DOWN
試験 2	CIC	-0.780568746	0.001746158	DOWN
試験 2	CNN2	-0.478206967	0.045041795	DOWN
試験 2	CRLF3	-0.470829152	0.018171553	DOWN
試験 2	CSF1	-0.859593671	0.001648257	DOWN
試験 2	CSF2RB	-0.537088027	0.047037042	DOWN
試験 2	CSRNP1	-0.702210165	0.000255859	DOWN
試験 2	CTBP2	-0.482865997	0.039884842	DOWN
試験 2	CTDSP2	-0.549610429	0.000270136	DOWN
試験 2	CXCR4	-0.628204085	0.020358444	DOWN
試験 2	CYTH1	-0.39211801	0.021273331	DOWN
試験 2	DBNL	-0.361312286	0.009931476	DOWN
試験 2	DCAF11	-0.6326978	0.001569843	DOWN
試験 2	DENND5A	-0.563683623	0.011198898	DOWN
試験 2	DES11	-0.476146449	0.025976354	DOWN
試験 2	DGAT1	-0.486566263	0.018563147	DOWN
試験 2	DNM2	-0.613664304	0.034363766	DOWN
試験 2	DOT1L	-0.437381988	0.033054977	DOWN
試験 2	DUSP1	-0.456302054	0.039191808	DOWN
試験 2	DUSP2	-0.511851781	0.011855554	DOWN
試験 2	DUSP3	-0.539021616	0.003981359	DOWN
試験 2	ECD	-0.44764865	0.027268857	DOWN
試験 2	EFHD2	-0.472250359	0.032124386	DOWN
試験 2	EFR3A	-0.357748504	0.035446993	DOWN
試験 2	EGR2	-0.299185803	0.033982561	DOWN
試験 2	EGR3	-0.600613853	0.002514735	DOWN
試験 2	EIF2C4	-0.507646506	0.040582559	DOWN
試験 2	EIF4EBP2	-0.415388743	0.02944828	DOWN
試験 2	ELF1	-0.414700395	0.046718101	DOWN
試験 2	EMP3	-0.56727553	0.012074994	DOWN
試験 2	EPS15L1	-0.43465134	0.021095706	DOWN
試験 2	FAM100B	-0.396320013	0.007456757	DOWN
試験 2	FAM193B	-0.816752521	0.006550877	DOWN
試験 2	FAM210A	-0.415999641	0.043646384	DOWN
試験 2	FAM32A	-0.441434954	0.00711492	DOWN

[0082]

[表1-22]

試験 2	FAM53C	-0.414646652	0.043215387	DOWN
試験 2	FBXO11	-0.587567686	0.033095048	DOWN
試験 2	FCGRT	-0.593104023	0.019455764	DOWN
試験 2	FGR	-0.573604518	0.025328892	DOWN
試験 2	FLNA	-0.503978457	0.020310777	DOWN
試験 2	FNIP1	-0.559259947	0.024530856	DOWN
試験 2	FOSB	-1.091622363	0.000150044	DOWN
試験 2	FOSL2	-0.741546633	0.000377548	DOWN
試験 2	FOXN3	-0.354637174	0.046745405	DOWN
試験 2	FOXO4	-0.4667223	0.043783003	DOWN
試験 2	FURIN	-0.459105715	0.001341881	DOWN
試験 2	FZR1	-0.364147622	0.028337243	DOWN
試験 2	GABARAPL1	-0.55597523	0.006898537	DOWN
試験 2	GADD45B	-0.470481527	0.001471104	DOWN
試験 2	GAPVD1	-0.410369844	0.017202036	DOWN
試験 2	GATAD2A	-0.427073771	0.023639602	DOWN
試験 2	GGA1	-0.396427118	0.011108895	DOWN
試験 2	GLA	-0.432386163	0.046129953	DOWN
試験 2	GMIP	-0.439255443	0.025650159	DOWN
試験 2	GNB1	-0.31847551	0.015581144	DOWN
試験 2	GNB2	-0.319721149	0.049773636	DOWN
試験 2	GPR108	-0.441903322	0.042000281	DOWN
試験 2	GPX1	-0.419015476	0.012872784	DOWN
試験 2	GRAMD1A	-0.932263643	1.44E-05	DOWN
試験 2	GRK6	-0.654615424	0.008370268	DOWN
試験 2	GRN	-0.551500985	0.014350263	DOWN
試験 2	GTPBP1	-0.403503204	0.015278622	DOWN
試験 2	HEXIM1	-0.365986502	0.049415504	DOWN
試験 2	HIPK3	-0.463202659	0.018014847	DOWN
試験 2	HLA.A	-1.236792406	0.020861464	DOWN
試験 2	HLX	-0.624323089	0.020911612	DOWN
試験 2	HSPA4	-0.59623271	0.022837699	DOWN
試験 2	IDS	-0.240881411	0.028746962	DOWN
試験 2	IER3	-0.287520838	0.017217201	DOWN
試験 2	IMPDH1	-0.610405695	0.010620152	DOWN
試験 2	INO80D	-0.37547378	0.007394184	DOWN
試験 2	INPP5K	-0.423372501	0.028673174	DOWN
試験 2	IQSEC1	-0.390427136	0.017062257	DOWN
試験 2	IRAK2	-0.658169882	0.010698571	DOWN
試験 2	IRS2	-0.420496894	0.042158917	DOWN
試験 2	ISCU	-0.287869125	0.027433296	DOWN

[0083]

[表1-23]

試験 2	ISG20L2	-0.294870703	0.042571274	DOWN
試験 2	ITGA5	-0.468532816	0.03498499	DOWN
試験 2	ITGAM	-0.527588792	0.029840274	DOWN
試験 2	ITGAX	-0.64770333	0.014582029	DOWN
試験 2	JARID2	-0.490688966	0.018106974	DOWN
試験 2	JUNB	-0.293143391	0.04364956	DOWN
試験 2	KAT5	-0.418414536	0.014457718	DOWN
試験 2	KDM6B	-0.692508948	0.021431857	DOWN
試験 2	KIAA0232	-0.381744969	0.033575438	DOWN
試験 2	KIAA0513	-0.533596569	0.029885073	DOWN
試験 2	KLF2	-0.643760892	0.043067951	DOWN
試験 2	KLF6	-0.548841797	0.000827261	DOWN
試験 2	KLHL2	-0.943508712	0.003900525	DOWN
試験 2	LATS2	-0.464918389	0.023816082	DOWN
試験 2	LILRB2	-0.517795974	0.044488235	DOWN
試験 2	LIMS1	-0.49409161	0.012867015	DOWN
試験 2	LITAF	-0.329270813	0.029150473	DOWN
試験 2	LOC283070	-0.442909512	0.028945909	DOWN
試験 2	LPAR2	-0.547607501	0.027604213	DOWN
試験 2	LPCAT1	-0.832260386	0.002421822	DOWN
試験 2	LSP1	-0.601135718	0.002264273	DOWN
試験 2	LTBR	-0.485771016	0.02744313	DOWN
試験 2	MAF1	-0.526440437	0.015395944	DOWN
試験 2	MAN2A1	-0.652423245	0.045009558	DOWN
試験 2	MAP4K4	-0.364791966	0.026304596	DOWN
試験 2	MAP7D1	-0.445039844	0.012145517	DOWN
試験 2	MAPKAPK2	-0.32646322	0.018751928	DOWN
試験 2	MECP2	-0.759034568	0.000179172	DOWN
試験 2	MEF2D	-0.48601618	0.004466755	DOWN
試験 2	METRNL	-0.31396947	0.014421188	DOWN
試験 2	MGEA5	-0.417769836	0.00311289	DOWN
試験 2	MIDN	-0.412523462	0.032312233	DOWN
試験 2	MKNK2	-0.468504375	0.006063396	DOWN
試験 2	MLF2	-0.522610118	0.00717405	DOWN
試験 2	MLLT6	-0.562801463	0.012870027	DOWN
試験 2	MMP25	-0.607156567	0.040654743	DOWN
試験 2	MTHFS	-0.620132887	0.008704266	DOWN
試験 2	MTMR14	-0.500904907	0.027113371	DOWN
試験 2	MYADM	-0.532524278	0.032770779	DOWN
試験 2	MYO9B	-0.465760356	0.012683393	DOWN
試験 2	NAA50	-0.333033539	0.024091716	DOWN

[0084]

[表1-24]

試験 2	NAB1	-0.41631867	0.034705696	DOWN
試験 2	NAGK	-0.400938958	0.039418511	DOWN
試験 2	NCF1B	-0.632988161	0.032521317	DOWN
試験 2	NCF1C	-0.564958434	0.023648103	DOWN
試験 2	NCOA1	-0.35268749	0.025504935	DOWN
試験 2	NFKB2	-0.686225906	0.006490871	DOWN
試験 2	NFKBIB	-0.417375331	0.020054211	DOWN
試験 2	NFKBID	-0.579020216	0.039512351	DOWN
試験 2	NINJ1	-0.666521399	0.007758421	DOWN
試験 2	NLRC5	-0.518289968	0.04615466	DOWN
試験 2	NOTCH2NL	-0.380526931	0.002073988	DOWN
試験 2	NRIP1	-1.322958378	0.002632999	DOWN
試験 2	NUMB	-0.494870767	0.00364152	DOWN
試験 2	OGFR	-0.457666083	0.021935407	DOWN
試験 2	OS9	-0.472649391	0.045293803	DOWN
試験 2	PAN3	-0.490759714	0.037403044	DOWN
試験 2	PATL1	-0.425494161	0.039431793	DOWN
試験 2	PCBP1	-0.176849095	0.0308842	DOWN
試験 2	PDPK1	-0.351764848	0.030720043	DOWN
試験 2	PER1	-0.520214927	0.038720114	DOWN
試験 2	PFKFB3	-0.371937997	0.012048698	DOWN
試験 2	PHF1	-0.509490418	0.018640047	DOWN
試験 2	PIK3AP1	-0.630445334	0.004184868	DOWN
試験 2	PIK3R5	-0.612446475	0.004720621	DOWN
試験 2	PIM3	-0.467577174	0.002878904	DOWN
試験 2	PITPNA	-0.474470422	0.00241514	DOWN
試験 2	PLAU	-0.65031011	0.029875395	DOWN
試験 2	PLEKHB2	-0.305583054	0.044277802	DOWN
試験 2	PLEKHM3	-0.368794416	0.029647876	DOWN
試験 2	PLIN5	-0.676960181	0.015080446	DOWN
試験 2	PPP1R15A	-0.418072337	0.005793369	DOWN
試験 2	PPP1R18	-0.506261932	0.019385963	DOWN
試験 2	PPP2R5C	-0.471507643	0.029204209	DOWN
試験 2	PPP4R1	-0.578649371	0.006631286	DOWN
試験 2	PRR14	-0.46051795	0.0377872	DOWN
試験 2	PRR24	-0.39469883	0.038397986	DOWN
試験 2	PRRC2C	-0.383243267	0.047022553	DOWN
試験 2	PTGER4	-0.467431527	0.024894507	DOWN
試験 2	PTK2B	-0.429404802	0.005990901	DOWN
試験 2	PTTG1IP	-0.481590933	0.044232468	DOWN
試験 2	RAB11FIP1	-0.22457918	0.041085596	DOWN

[0085]

[表1-25]

試験 2	RAB20	-0.640257296	0.027879149	DOWN
試験 2	RAB5C	-0.399368933	0.007878983	DOWN
試験 2	RALGDS	-0.524141036	0.022754244	DOWN
試験 2	RAP2C	-0.429682327	0.044030988	DOWN
試験 2	RBCK1	-0.576800376	0.038892289	DOWN
試験 2	RBM39	-0.42348233	0.016771793	DOWN
試験 2	RBM4	-0.319253158	0.022873847	DOWN
試験 2	RELA	-0.484272048	0.003538465	DOWN
試験 2	RGS19	-0.569964421	0.00660173	DOWN
試験 2	RHBDD2	-0.351071124	0.041709589	DOWN
試験 2	RHEB	-0.372307356	0.006704257	DOWN
試験 2	RHOA	-0.299449889	0.004939206	DOWN
試験 2	RHOB	-0.626515052	0.00782575	DOWN
試験 2	RILPL2	-0.751957556	0.011595227	DOWN
試験 2	RNASEK	-0.203072703	0.046581317	DOWN
試験 2	RNF13	-0.445901036	0.045657953	DOWN
試験 2	RNF41	-0.405181229	0.01043338	DOWN
試験 2	RTN4	-0.45443723	0.003045171	DOWN
試験 2	RXRA	-0.438666828	0.003686277	DOWN
試験 2	RYBP	-0.450501153	0.006086994	DOWN
試験 2	SBNO2	-0.549309601	0.010378319	DOWN
試験 2	SCYL1	-0.410832924	0.012148609	DOWN
試験 2	SDE2	-0.345790438	0.046190193	DOWN
試験 2	SEC22B	-0.255374419	0.036042427	DOWN
試験 2	SEMA6B	-0.5268738	0.041383614	DOWN
試験 2	SERINC1	-0.54365295	0.011959311	DOWN
試験 2	SERP1	-0.296323781	0.027306968	DOWN
試験 2	SF3B2	-0.309131592	0.04838585	DOWN
試験 2	SH3BP5	-0.457133655	0.025096704	DOWN
試験 2	SHISA5	-0.703515786	0.03999053	DOWN
試験 2	SIPA1	-0.534045003	0.043975734	DOWN
試験 2	SIRPA	-0.367127888	0.004462404	DOWN
試験 2	SLC11A1	-0.583530702	0.045040558	DOWN
試験 2	SLC15A3	-0.482099344	0.041303655	DOWN
試験 2	SLC16A3	-0.590518437	0.027963972	DOWN
試験 2	SLC25A6	-0.401411655	0.018627665	DOWN
試験 2	SLC3A2	-0.593512339	0.004761774	DOWN
試験 2	SLC43A2	-0.717518005	0.003148231	DOWN
試験 2	SLC44A2	-0.366045357	0.026415807	DOWN
試験 2	SLC6A6	-0.696190042	0.0043814	DOWN
試験 2	SLC9A8	-0.589473162	0.029051064	DOWN

[0086]

[表1-26]

試験 2	SLED1	-0.693849284	0.028188168	DOWN
試験 2	SMG1P1	-0.574995261	0.020839424	DOWN
試験 2	SPHK1	-0.61543386	0.004539302	DOWN
試験 2	SQSTM1	-0.257715842	0.046959382	DOWN
試験 2	SREBF2	-0.69315397	0.006195022	DOWN
試験 2	SRRM2	-0.44624329	0.010131156	DOWN
試験 2	SRXN1	-0.393283821	0.048331481	DOWN
試験 2	STK40	-0.443882447	0.001414866	DOWN
試験 2	STX11	-0.537977782	0.004822597	DOWN
試験 2	STX3	-0.52789925	0.015799785	DOWN
試験 2	STX6	-0.616930664	0.036164799	DOWN
試験 2	STXBP2	-0.3689503	0.021350599	DOWN
試験 2	SUPT6H	-0.353757744	0.027853669	DOWN
試験 2	TAF10	-0.442411568	0.003533838	DOWN
試験 2	TANK	-0.545432207	0.031687959	DOWN
試験 2	TCF25	-0.409012121	0.024330453	DOWN
試験 2	TCIRG1	-0.614475203	0.007539619	DOWN
試験 2	TM9SF4	-0.38535586	0.04829699	DOWN
試験 2	TMBIM6	-0.297865078	0.008470387	DOWN
試験 2	TMEM123	-0.343267776	0.009094089	DOWN
試験 2	TMEM167B	-0.359258554	0.007761458	DOWN
試験 2	TMEM183A	-0.34494503	0.03937267	DOWN
試験 2	TMEM66	-0.271219311	0.031611284	DOWN
試験 2	TMX4	-0.900650969	0.002108645	DOWN
試験 2	TNFAIP2	-0.568352841	0.021862206	DOWN
試験 2	TNFAIP3	-0.665510696	0.007064788	DOWN
試験 2	TNFRSF14	-0.543798981	0.014449198	DOWN
試験 2	TOM1	-0.352436371	0.011291364	DOWN
試験 2	TP53INP2	-0.423916841	0.049618263	DOWN
試験 2	TRAPPC5	-0.329107904	0.045571636	DOWN
試験 2	TSPAN13	-0.440929311	0.032283555	DOWN
試験 2	TTYH3	-0.4874383	0.043267217	DOWN
試験 2	UBAP2L	-0.542649397	0.002387811	DOWN
試験 2	UBE2D3	-0.456380993	2.47E-05	DOWN
試験 2	UBR4	-0.760894686	0.002561835	DOWN
試験 2	UCP2	-0.552795075	0.002082641	DOWN
試験 2	UPF1	-0.336863796	0.026989745	DOWN
試験 2	USB1	-0.406612823	0.033709698	DOWN
試験 2	USF2	-0.486370326	0.00456431	DOWN
試験 2	WBP2	-0.50639192	0.002504203	DOWN
試験 2	WDR82	-0.410119457	0.031724832	DOWN

[0087]

[表1-27]

試験 2	XPO6	-0.597709348	0.046102314	DOWN
試験 2	YPEL5	-0.287506377	0.038298209	DOWN
試験 2	ZC3H12A	-0.511217461	0.009065486	DOWN
試験 2	ZFP36	-0.468506172	0.020859393	DOWN
試験 2	ZMIZ1	-0.651337052	0.00341487	DOWN
試験 2	ZNFX1	-0.447727612	0.044337198	DOWN
試験 2	ZZEF1	-0.356247435	0.015261504	DOWN

[0088] 公共データベースであるSTRINGを用いて遺伝子オントロジー (GO) エンリッチメント解析によるbiological process (BP) 及びKEGG pathwayの探索を行った。その結果、PD患者において発現上昇あるいは低下した遺伝子群と関連したKEGG pathwayが試験1において30個、試験2において39個得られ、いずれの試験においてもパーキンソン病を示すタームhsa05012 (Parkinson's disease) が含まれることが示された (表2-1~2-2)。

[0089]

[表2-1]

試験	Regulation	ID	Description	FDR
試験 1	UP	hsa00190	Oxidative phosphorylation	1.73E-08
試験 1	UP	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	4.79E-07
試験 1	UP	hsa05012	Parkinson's disease	3.00E-06
試験 1	UP	hsa05016	Huntington's disease	3.00E-06
試験 1	UP	hsa05010	Alzheimer's disease	7.01E-06
試験 1	UP	hsa04714	Thermogenesis	7.19E-06
試験 1	UP	hsa01100	Metabolic pathways	0.00028
試験 1	UP	hsa04260	Cardiac muscle contraction	0.00092
試験 1	UP	hsa03050	Proteasome	0.0014
試験 1	UP	hsa04723	Retrograde endocannabinoid signaling	0.0142
試験 1	UP	hsa05219	Bladder cancer	0.0174
試験 1	UP	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	0.0374
試験 1	DOWN	hsa03010	Ribosome	1.27E-13
試験 1	DOWN	hsa04062	Chemokine signaling pathway	0.00017
試験 1	DOWN	hsa04144	Endocytosis	0.0065
試験 1	DOWN	hsa05132	Salmonella infection	0.0065
試験 1	DOWN	hsa05203	Viral carcinogenesis	0.0091
試験 1	DOWN	hsa04670	Leukocyte transendothelial migration	0.0114
試験 1	DOWN	hsa00061	Fatty acid biosynthesis	0.0139
試験 1	DOWN	hsa04014	Ras signaling pathway	0.0139
試験 1	DOWN	hsa05130	Pathogenic Escherichia coli infection	0.0139
試験 1	DOWN	hsa05100	Bacterial invasion of epithelial cells	0.0191
試験 1	DOWN	hsa05200	Pathways in cancer	0.0191
試験 1	DOWN	hsa05211	Renal cell carcinoma	0.0191
試験 1	DOWN	hsa04360	Axon guidance	0.0249
試験 1	DOWN	hsa04666	Fc gamma R-mediated phagocytosis	0.029
試験 1	DOWN	hsa05205	Proteoglycans in cancer	0.0328
試験 1	DOWN	hsa04066	HIF-1 signaling pathway	0.0329
試験 1	DOWN	hsa04810	Regulation of actin cytoskeleton	0.0344
試験 1	DOWN	hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	0.0461

[0090]

[表2-2]

試験 2	UP	hsa03010	Ribosome	4.70E-17
試験 2	UP	hsa04714	Thermogenesis	1.98E-05
試験 2	UP	hsa05016	Huntington's disease	0.00022
試験 2	UP	hsa00190	Oxidative phosphorylation	0.00034
試験 2	UP	hsa05010	Alzheimer's disease	0.00034
試験 2	UP	hsa05012	Parkinson's disease	0.00056
試験 2	UP	hsa00280	Valine, leucine and isoleucine degradation	0.003
試験 2	UP	hsa03040	Spliceosome	0.0094
試験 2	UP	hsa01100	Metabolic pathways	0.0188
試験 2	DOWN	hsa04142	Lysosome	0.0035
試験 2	DOWN	hsa05152	Tuberculosis	0.0035
試験 2	DOWN	hsa04072	Phospholipase D signaling pathway	0.0064
試験 2	DOWN	hsa04144	Endocytosis	0.0064
試験 2	DOWN	hsa04380	Osteoclast differentiation	0.0064
試験 2	DOWN	hsa05203	Viral carcinogenesis	0.0064
試験 2	DOWN	hsa05134	Legionellosis	0.0069
試験 2	DOWN	hsa04062	Chemokine signaling pathway	0.013
試験 2	DOWN	hsa05167	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection	0.013
試験 2	DOWN	hsa05223	Non-small cell lung cancer	0.0131
試験 2	DOWN	hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	0.0168
試験 2	DOWN	hsa05212	Pancreatic cancer	0.019
試験 2	DOWN	hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	0.0194
試験 2	DOWN	hsa04130	SNARE interactions in vesicular transport	0.0296
試験 2	DOWN	hsa05200	Pathways in cancer	0.0296
試験 2	DOWN	hsa05210	Colorectal cancer	0.0296
試験 2	DOWN	hsa05213	Endometrial cancer	0.0296
試験 2	DOWN	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	0.0316
試験 2	DOWN	hsa04140	Autophagy - animal	0.0316
試験 2	DOWN	hsa04218	Cellular senescence	0.0316
試験 2	DOWN	hsa04721	Synaptic vesicle cycle	0.0316
試験 2	DOWN	hsa05216	Thyroid cancer	0.0316
試験 2	DOWN	hsa05222	Small cell lung cancer	0.0316
試験 2	DOWN	hsa04068	FoxO signaling pathway	0.0342
試験 2	DOWN	hsa04371	Apelin signaling pathway	0.037
試験 2	DOWN	hsa04010	MAPK signaling pathway	0.0408
試験 2	DOWN	hsa05133	Pertussis	0.0456
試験 2	DOWN	hsa05220	Chronic myeloid leukemia	0.0488
試験 2	DOWN	hsa04145	Phagosome	0.0495
試験 2	DOWN	hsa05110	Vibrio cholerae infection	0.0495

[0091] 前記表 1-1～表 1-27 に示された試験 1 又は試験 2 の少なくともいずれかにおいて発現変動が見られた遺伝子について、パーキンソン病との関連性について既報文献を確認したところ、試験 1 で発現変動が見られた遺伝子のうち表 3-1 に示す 21 種及び試験 2 で発現変動が見られた遺伝子のうち表 3-2～3-4 に示す 92 種は、これまでパーキンソン病との関連性が報告されておらず、これらについては新規のパーキンソン病の検出マーカーとなり得ることが明らかとなった。なお、表中の太字で示した遺伝子は試験 1 と試験 2 で共通する遺伝子である。

[0092] [表3-1]

試験	Symbol	Regulation
試験 1	DUX4L4	UP
試験 1	GPBP1L1	UP
試験 1	KIAA0930	UP
試験 1	LOC100093631	UP
試験 1	LOC100506888	UP
試験 1	LOC349196	UP
試験 1	LOC401321	UP
試験 1	OR4F3	UP
試験 1	PQLC1	UP
試験 1	REX01L2P	UP
試験 1	SNORA16A	UP
試験 1	SNORA24	UP
試験 1	SNORA43	UP
試験 1	SNORA50	UP
試験 1	SNORA8	UP
試験 1	TCEB3CL	UP
試験 1	TTC9	UP
試験 1	USP17L5	UP
試験 1	USP17L6P	UP
試験 1	ZNF33A	UP
試験 1	SNORA53	DOWN

[0093]

[表3-2]

試験	Symbol	Regulation
試験 2	ACSS3	UP
試験 2	C1orf52	UP
試験 2	C5orf43	UP
試験 2	COA1	UP
試験 2	FAM210B	UP
試験 2	FAM25B	UP
試験 2	FAM45A	UP
試験 2	GTF3C6	UP
試験 2	HEATR5A	UP
試験 2	IQCG	UP
試験 2	ITPRIPL2	UP
試験 2	KIAA0240	UP
試験 2	KIAA1143	UP
試験 2	KRTAP1.5	UP
試験 2	KRTAP12.1	UP
試験 2	KRTAP12.2	UP
試験 2	KRTAP3.1	UP
試験 2	KRTAP5.3	UP
試験 2	LINC00675	UP
試験 2	LOC100505738	UP
試験 2	LOC550643	UP
試験 2	LOC646862	UP
試験 2	LRRC15	UP
試験 2	MICALCL	UP
試験 2	PDE12	UP
試験 2	PINLYP	UP
試験 2	REX01L2P	UP
試験 2	SCARNA12	UP
試験 2	SCARNA16	UP
試験 2	SCARNA6	UP
試験 2	SCARNA7	UP
試験 2	SF3B14	UP
試験 2	SLFN5	UP
試験 2	SLMO2	UP
試験 2	SMIM5	UP
試験 2	SNHG9	UP
試験 2	SNORA10	UP
試験 2	SNORA14B	UP
試験 2	SNORA16A	UP
試験 2	SNORA21	UP
試験 2	SNORA23	UP

[0094]

[表3-3]

試験 2	SNORA24	UP
試験 2	SNORA33	UP
試験 2	SNORA34	UP
試験 2	SNORA49	UP
試験 2	SNORA50	UP
試験 2	SNORA52	UP
試験 2	SNORA57	UP
試験 2	SNORA6	UP
試験 2	SNORA63	UP
試験 2	SNORA65	UP
試験 2	SNORA67	UP
試験 2	SNORA68	UP
試験 2	SNORA71A	UP
試験 2	SNORA71B	UP
試験 2	SNORA71C	UP
試験 2	SNORA71D	UP
試験 2	SNORA74B	UP
試験 2	SNORA7B	UP
試験 2	SNORA84	UP
試験 2	SNORA9	UP
試験 2	SNORD15B	UP
試験 2	SNORD17	UP
試験 2	TM4SF19	UP
試験 2	TMEM179B	UP
試験 2	TMEM45B	UP
試験 2	TRMT6	UP
試験 2	UTP6	UP
試験 2	VSIG8	UP
試験 2	WDR60	UP
試験 2	WDR61	UP
試験 2	WFDC12	UP
試験 2	WIBG	UP
試験 2	ARHGAP30	DOWN
試験 2	C17orf107	DOWN
試験 2	C22orf13	DOWN
試験 2	FAM100B	DOWN
試験 2	FAM193B	DOWN
試験 2	FAM210A	DOWN
試験 2	FAM53C	DOWN
試験 2	GPR108	DOWN
試験 2	GRAMD1A	DOWN

[0095]

[表3-4]

試験 2	INO80D	DOWN
試験 2	KIAA0232	DOWN
試験 2	MAP7D1	DOWN
試験 2	MLLT6	DOWN
試験 2	NCF1B	DOWN
試験 2	PRR24	DOWN
試験 2	SDE2	DOWN
試験 2	SLED1	DOWN
試験 2	SMG1P1	DOWN
試験 2	TMEM167B	DOWN

[0096] i i) RNA発現解析 2

上記2)で測定した被験者由来のRNAの発現量のデータ（リードカウント値）において、DESeq2という手法を用いて補正した。但し、4161個以上の遺伝子が検出されていないサンプルは除外し、除外後の全サンプル中被験者の発現量データのうち90%以上のサンプル被験者で欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。解析には、DESeq2という手法を用いて補正されたカウント値（Normalized count値）を用いた。

[0097] 上記で得られた健常者、及びPDのSSL由来RNA発現量（Normalized count値）を基に、健常者と比較してPDにおいて尤度比検定によるp値の補正值（FDR）が0.25以下となる発現変動RNAを同定した。試験1では、健常者と比較してPDで74種のRNAが発現上昇し（表4-1～4-2）、209種が発現低下した（表4-3～4-8）。一方試験2では、151種のRNAが発現上昇し（表4-9～4-12）、308種が発現低下した（表4-13～4-20）。これらの試験1と試験2において共通に発現上昇したRNAは7種、発現低下したRNAは10種であった（表中の太字で示した遺伝子）。

[0098]

[表4-1]

試験	Symbol	Fold change	FDR	Regulation
試験 1	ACOT2	2.120830751	0.171477109	UP
試験 1	ACOX3	1.905155929	0.192395571	UP
試験 1	ACTG1	0.591044977	0.216495961	UP
試験 1	AKT1S1	1.576633081	0.14231193	UP
試験 1	AMZ2	1.243802404	0.166431417	UP
試験 1	ANXA1	1.686938977	0.032012546	UP
試験 1	ANXA2	1.075474933	0.166431417	UP
試験 1	AQP3	2.056781943	0.207453699	UP
試験 1	AREG	1.282649037	0.067390396	UP
試験 1	ARF5	0.81934585	0.218559941	UP
試験 1	ATP5E	0.935310816	0.02664718	UP
試験 1	BCKDK	1.060110294	0.057912524	UP
試験 1	BCR	1.172433365	0.201130825	UP
試験 1	BSG	1.119059971	0.247784004	UP
試験 1	C14orf2	0.678497763	0.213710325	UP
試験 1	CEBPA	1.320916354	0.11590529	UP
試験 1	CHCHD2	1.191349912	0.004169691	UP
試験 1	CHMP5	1.072325081	0.069334816	UP
試験 1	COPE	0.836423589	0.222937414	UP
試験 1	CORO1A	1.434117261	0.142104577	UP
試験 1	CSDA	0.738859106	0.242957593	UP
試験 1	DYNLT1	1.409545405	0.245101281	UP
試験 1	EIF4A3	1.316806302	0.102589353	UP
試験 1	EMP1	2.274143956	0.060301659	UP
試験 1	FLII	1.575063373	0.212740547	UP
試験 1	GPR157	1.469120858	0.04751536	UP
試験 1	GPX3	1.455160573	0.081351393	UP
試験 1	HSPA1A	1.401246844	0.128335102	UP
試験 1	KRT16	1.904813057	0.157035049	UP
試験 1	LOC100216546	1.822186187	0.192395571	UP
試験 1	LOC100288069	3.001066333	0.046401197	UP
試験 1	MESDC1	2.292885941	0.004532329	UP
試験 1	MIEN1	1.165319054	0.149707426	UP
試験 1	MKNK2	1.30619845	0.080683082	UP
試験 1	MNDA	1.634027585	0.157035049	UP
試験 1	NEDD8	1.635919219	0.003678702	UP
試験 1	OTUD1	1.438403588	0.172366481	UP
試験 1	PIR	1.736471923	0.187849008	UP
試験 1	PNISR	1.817249957	0.166431417	UP
試験 1	POLR2J3	1.890184932	0.140445468	UP

[0099]

[表4-2]

試験 1	POLR2L	1.140600646	0.205453026	UP
試験 1	PQLC1	1.211887627	0.137092675	UP
試験 1	PRELID1	0.985264241	0.185048528	UP
試験 1	PRKAA1	1.063955765	0.247784004	UP
試験 1	PSMA7	0.928612269	0.191314244	UP
試験 1	PSMD4	1.210300048	0.016937899	UP
試験 1	PTGS2	1.716429174	0.165136091	UP
試験 1	RASAL1	1.378706419	0.240134481	UP
試験 1	RNASSET2	1.690750811	0.221565223	UP
試験 1	RNF217	1.665796573	0.180188714	UP
試験 1	RPL13	1.656906532	0.004532329	UP
試験 1	S100A8	1.385197789	0.211636176	UP
試験 1	SDC4	1.764459258	0.186471701	UP
試験 1	SERPINB4	2.405038672	0.093218948	UP
試験 1	SLC25A3	0.957786481	0.097706633	UP
試験 1	SLPI	1.223952779	0.240134481	UP
試験 1	SNORA24	1.41317214	0.022725658	UP
試験 1	SNORA50	2.364388841	0.035336192	UP
試験 1	SNORA57	2.930672887	0.004532329	UP
試験 1	SNORA8	1.396949079	0.142963515	UP
試験 1	SNORA9	1.523014565	0.142763401	UP
試験 1	SOCS3	1.228282723	0.240134481	UP
試験 1	TIMP1	1.378822071	0.165136091	UP
試験 1	TMCC3	1.173598961	0.209941538	UP
試験 1	TRMT44	1.881661647	0.11590529	UP
試験 1	TSPO	1.290086722	0.008973844	UP
試験 1	TUBA1C	1.180331715	0.067390396	UP
試験 1	UQCRB	0.953505252	0.166431417	UP
試験 1	UQCRC1	1.171312279	0.032012546	UP
試験 1	UQCRFS1	1.118741793	0.157035049	UP
試験 1	VEGFA	1.170135516	0.14231193	UP
試験 1	ZFP36L2	1.597906298	0.212740547	UP
試験 1	ZNF410	1.411824416	0.017419551	UP
試験 1	ZSWIM6	1.164512926	0.200368845	UP

[0100]

[表4-3]

試験 1	AATF	-1.772740768	0.028713164	DOWN
試験 1	ADRBK2	-1.565594145	0.214520377	DOWN
試験 1	AHSA1	-1.855551649	0.04751536	DOWN
試験 1	AIDA	-1.498618103	0.137671023	DOWN
試験 1	ANKRD12	-3.218993782	0.000308536	DOWN
試験 1	ANXA3	-2.160717204	0.198639769	DOWN
試験 1	AP3B1	-2.069780342	0.01186505	DOWN
試験 1	APH1A	-1.601000274	0.044757805	DOWN
試験 1	API5	-2.46515534	0.022303042	DOWN
試験 1	APLP2	-1.302316687	0.209941538	DOWN
試験 1	ARID4B	-2.568474682	0.013052784	DOWN
試験 1	ARPC1A	-1.745179478	0.179294587	DOWN
試験 1	ARPC3	-1.326436202	0.04751536	DOWN
試験 1	ATG12	-1.485488983	0.201316711	DOWN
試験 1	ATP2A2	-1.658130821	0.11590529	DOWN
試験 1	ATP5J2	-0.961630702	0.153747759	DOWN
試験 1	ATP6AP2	-1.690782229	0.028713164	DOWN
試験 1	ATP6V0C	-0.92893591	0.142104577	DOWN
試験 1	ATP6V1G1	-0.835824694	0.17928974	DOWN
試験 1	BAG1	-1.308033408	0.154290596	DOWN
試験 1	BHLHE40	-1.574553746	0.003238712	DOWN
試験 1	BTF3	-0.962144231	0.166431417	DOWN
試験 1	BTG1	-1.205115472	0.069804405	DOWN
試験 1	BUD31	-1.680224231	0.140744395	DOWN
試験 1	C14orf178	-1.827426054	0.079281961	DOWN
試験 1	CAPZA1	-1.035082105	0.212749025	DOWN
試験 1	CAPZA2	-2.593953142	0.000573479	DOWN
試験 1	CBFB	-1.809532507	0.149707426	DOWN
試験 1	CCDC93	-2.428995887	0.027093818	DOWN
試験 1	CCL3	-2.617993487	0.022303042	DOWN
試験 1	CCNI	-2.705241728	8.8856E-05	DOWN
試験 1	CDC42	-1.694231647	0.000238125	DOWN
試験 1	CHMP2A	-1.807256465	7.81525E-05	DOWN
試験 1	CHMP2B	-1.356411536	0.044486644	DOWN
試験 1	CHMP3	-1.308675973	0.11590529	DOWN
試験 1	CIRBP	-1.490579305	0.028713164	DOWN
試験 1	CLIC4	-2.178997823	0.004532329	DOWN
試験 1	CLIP1	-1.655621373	0.157035049	DOWN
試験 1	CLK1	-1.575308686	0.238174085	DOWN
試験 1	CLNS1A	-2.441026451	0.067390396	DOWN
試験 1	CNBP	-1.490648544	0.00052874	DOWN

[0101]

[表4-4]

試験 1	COPB2	-1.508519088	0.201672143	DOWN
試験 1	CPA4	-2.565357457	0.06078135	DOWN
試験 1	CPM	-3.185069888	0.004169691	DOWN
試験 1	CS	-1.412980886	0.155875067	DOWN
試験 1	CSF1	-2.232962038	0.089756063	DOWN
試験 1	CXCR4	-1.852473527	0.024085385	DOWN
試験 1	CYBB	-1.547680875	0.131595057	DOWN
試験 1	DCUN1D1	-3.29687005	0.003016508	DOWN
試験 1	DDX21	-1.953597404	0.17928974	DOWN
試験 1	DDX5	-0.951202357	0.157035049	DOWN
試験 1	DICER1	-2.438540315	0.053386182	DOWN
試験 1	DLD	-2.382342017	0.104358929	DOWN
試験 1	DNAJC15	-1.735325528	0.212749025	DOWN
試験 1	DNAJC3	-1.80993238	0.007533471	DOWN
試験 1	DR1	-2.223672473	0.006574907	DOWN
試験 1	EEF1B2	-1.013792824	0.153777482	DOWN
試験 1	EGR2	-0.988003468	0.166431417	DOWN
試験 1	EIF2S2	-1.424601763	0.192395571	DOWN
試験 1	EIF5A	-0.627832441	0.209941538	DOWN
試験 1	ELF1	-1.71759088	0.02334994	DOWN
試験 1	EML4	-3.139954556	0.000956919	DOWN
試験 1	EP300	-2.931533156	0.003577618	DOWN
試験 1	EPS15	-1.351127393	0.110751825	DOWN
試験 1	ERBB2IP	-0.983202956	0.157035049	DOWN
試験 1	ETF1	-2.099561074	0.000858271	DOWN
試験 1	ETV6	-1.217282765	0.161738652	DOWN
試験 1	EVL	-2.13743363	0.201316711	DOWN
試験 1	EZR	-1.337706169	0.104520242	DOWN
試験 1	FAM100A	-1.441515396	0.231685231	DOWN
試験 1	FAM126A	-3.771877733	0.026955947	DOWN
試験 1	FAM160A1	-1.673651499	0.043287134	DOWN
試験 1	FNTA	-4.395569996	0.032461153	DOWN
試験 1	FUBP1	-3.812291612	0.000308536	DOWN
試験 1	FYTTD1	-1.74478099	0.186471701	DOWN
試験 1	G3BP2	-1.313544933	0.187849008	DOWN
試験 1	GABARAP	-1.10082081	0.156429231	DOWN
試験 1	GABARAPL1	-1.322693883	0.060301659	DOWN
試験 1	GLTP	-2.377100594	0.11590529	DOWN
試験 1	GLTSCR2	-1.989132848	0.004532329	DOWN
試験 1	GOLGA8B	-1.533924827	0.213256993	DOWN
試験 1	GRB2	-1.22550846	0.154290596	DOWN

[0102]

[表4-5]

試験 1	HBP1	-1.691481895	0.02450771	DOWN
試験 1	HELZ	-2.689866366	0.003678702	DOWN
試験 1	HIF1A	-1.224827769	0.238174085	DOWN
試験 1	HINT1	-1.453762692	0.04751536	DOWN
試験 1	HINT3	-1.947152032	0.140445468	DOWN
試験 1	HIST1H1E	-1.670140606	0.103600407	DOWN
試験 1	HMG1	-2.063165682	0.073126006	DOWN
試験 1	HNRNPA2B1	-1.274269915	0.142104577	DOWN
試験 1	HNRNPK	-1.96640437	0.000238125	DOWN
試験 1	HNRNPU	-1.703715606	0.009237092	DOWN
試験 1	IARS2	-2.502578081	0.04751536	DOWN
試験 1	ICAM1	-2.383130311	0.162465282	DOWN
試験 1	IDE	-1.862223274	0.11590529	DOWN
試験 1	IER3IP1	-2.129040887	0.191902648	DOWN
試験 1	JAK1	-2.478429677	0.04751536	DOWN
試験 1	JMY	-2.263496873	0.155218477	DOWN
試験 1	KAT2B	-1.550256904	0.157035049	DOWN
試験 1	KIAA1551	-1.367628259	0.228182221	DOWN
試験 1	KIF16B	-1.712088316	0.170079315	DOWN
試験 1	KLF10	-2.507920855	0.01186505	DOWN
試験 1	KLF3	-2.671224065	0.011682374	DOWN
試験 1	LGALS1	-1.868246009	0.165136091	DOWN
試験 1	MARCH7	-1.358142867	0.242073043	DOWN
試験 1	MBD2	-1.966385172	0.008794332	DOWN
試験 1	MBD6	-2.243104033	0.157035049	DOWN
試験 1	MDM2	-2.174980192	0.067390396	DOWN
試験 1	MED13L	-1.63902893	0.104520242	DOWN
試験 1	MED19	-3.581005956	0.007535427	DOWN
試験 1	MRPL15	-2.386765875	0.094888262	DOWN
試験 1	NAPA	-1.420133442	0.067390396	DOWN
試験 1	NR4A2	-1.256772697	0.231685231	DOWN
試験 1	NRBF2	-0.871916325	0.124019241	DOWN
試験 1	NRBP1	-1.122530881	0.242957593	DOWN
試験 1	NSFP1	-1.167024718	0.104520242	DOWN
試験 1	OGFRL1	-1.459613162	0.06499322	DOWN
試験 1	P4HB	-0.938800796	0.184113444	DOWN
試験 1	PAIP2	-1.484416116	0.04751536	DOWN
試験 1	PDXK	-1.265283201	0.246917684	DOWN
試験 1	PGK1	-0.921105178	0.135858235	DOWN
試験 1	PGRMC2	-2.309010058	0.142104577	DOWN
試験 1	PHF20L1	-2.098809369	0.18841032	DOWN

[0103]

[表4-6]

試験 1	PHF5A	-2.478924839	0.04751536	DOWN
試験 1	PIKFYVE	-2.246740668	0.247784004	DOWN
試験 1	PLA2G7	-1.92588687	0.126138663	DOWN
試験 1	POLR2A	-1.007640822	0.245101281	DOWN
試験 1	PTPN12	-2.409768904	0.003238712	DOWN
試験 1	QARS	-2.502319653	0.004169691	DOWN
試験 1	RAB14	-2.991933128	0.001713645	DOWN
試験 1	RAB9A	-1.966991656	0.214127581	DOWN
試験 1	RABGEF1	-2.346307336	0.004532329	DOWN
試験 1	RAP1A	-1.627957688	0.006574907	DOWN
試験 1	RAP1B	-0.938277209	0.128335102	DOWN
試験 1	RHOA	-0.846384811	0.166431417	DOWN
試験 1	RIOK3	-1.537528915	0.201316711	DOWN
試験 1	RMND5A	-1.727209574	0.104520242	DOWN
試験 1	RNASEK	-0.803995199	0.134092229	DOWN
試験 1	RPL10	-2.075102838	0.002320011	DOWN
試験 1	RPL13AP20	-0.833469251	0.173586614	DOWN
試験 1	RPL15	-1.780679733	0.00823501	DOWN
試験 1	RPL19	-0.964036328	0.174007936	DOWN
試験 1	RPL24	-1.300785402	0.131657412	DOWN
試験 1	RPL26	-1.353489893	0.079440025	DOWN
試験 1	RPL28	-0.831266984	0.215698645	DOWN
試験 1	RPL36AL	-1.835109641	0.005258055	DOWN
試験 1	RPL5	-1.795729934	0.021525976	DOWN
試験 1	RPL6	-2.49204435	0.003942597	DOWN
試験 1	RPS20	-1.754918062	0.004169691	DOWN
試験 1	RPS25	-1.28675117	0.01535602	DOWN
試験 1	RPS9	-0.961456424	0.053716153	DOWN
試験 1	S100A10	-1.295076872	0.166431417	DOWN
試験 1	S100A11	-1.030462079	0.154290596	DOWN
試験 1	SCAF11	-1.77369601	0.11590529	DOWN
試験 1	SCYL2	-1.943402128	0.013505503	DOWN
試験 1	SDF4	-2.085196384	0.170106979	DOWN
試験 1	SEC11C	-2.792373921	0.008933234	DOWN
試験 1	SEC24A	-3.07035687	0.038419833	DOWN
試験 1	SEPT11	-2.357033916	0.153777482	DOWN
試験 1	SEPT2	-1.74873368	0.004680722	DOWN
試験 1	SERINC1	-1.248273951	0.073126006	DOWN
試験 1	SERINC3	-1.030053705	0.025949689	DOWN
試験 1	SERPINA12	-3.986279444	0.033389704	DOWN
試験 1	SERPINB9	-1.250923726	0.209941538	DOWN

[0104]

[表4-7]

試験 1	SERTAD2	-2.029830502	0.192395571	DOWN
試験 1	SET	-1.937444712	0.007533471	DOWN
試験 1	SH3BGRL3	-0.663305735	0.067390396	DOWN
試験 1	SLMO2	-1.81329058	0.137966894	DOWN
試験 1	SMS	-2.704517802	0.045626018	DOWN
試験 1	SNAP29	-1.590085581	0.16114262	DOWN
試験 1	SNORA53	-1.586512685	0.15598759	DOWN
試験 1	SNX13	-3.004474961	0.000999599	DOWN
試験 1	SNX9	-1.779958051	0.028713164	DOWN
試験 1	SREK1P1	-1.839855519	0.154290596	DOWN
試験 1	SRSF5	-0.984113666	0.13064644	DOWN
試験 1	SSR2	-1.749337253	0.146923279	DOWN
試験 1	SSU72	-1.245325192	0.027093818	DOWN
試験 1	STK24	-2.734918584	0.000596053	DOWN
試験 1	STT3B	-1.951800228	0.150544954	DOWN
試験 1	TAF10	-1.32452647	0.094888262	DOWN
試験 1	TAOK1	-1.927349024	0.030576015	DOWN
試験 1	TERF2IP	-1.792863603	0.084366841	DOWN
試験 1	TLK2	-2.605906707	0.170106979	DOWN
試験 1	TMA7	-1.367895195	0.028713164	DOWN
試験 1	TMEM106B	-1.86835998	0.247784004	DOWN
試験 1	TMEM127	-1.190703794	0.044486644	DOWN
試験 1	TMEM167B	-1.796713966	0.116792089	DOWN
試験 1	TNFSF13B	-1.78814654	0.131657412	DOWN
試験 1	TPGS2	-1.809874669	0.11590529	DOWN
試験 1	TRAM1	-1.839546005	0.092035865	DOWN
試験 1	TRIP12	-1.725435313	0.025949689	DOWN
試験 1	TRPM7	-2.038357771	0.182595713	DOWN
試験 1	TSG101	-1.005237989	0.209643258	DOWN
試験 1	TXNL1	-1.549871273	0.032012546	DOWN
試験 1	UBE2A	-1.592829916	0.088783965	DOWN
試験 1	UBE2B	-1.436513364	0.078520181	DOWN
試験 1	UBE2H	-3.405818637	0.004532329	DOWN
試験 1	USMG5	-1.046390149	0.136226208	DOWN
試験 1	USP22	-1.181507483	0.174760541	DOWN
試験 1	USP53	-3.761488613	0.006574907	DOWN
試験 1	USP6NL	-1.79126036	0.192642777	DOWN
試験 1	USP7	-1.993708629	0.079281961	DOWN
試験 1	WIPF1	-2.742465049	0.000134039	DOWN
試験 1	WTAP	-1.446170337	0.200942058	DOWN
試験 1	XBP1	-1.326123865	0.14231193	DOWN

[0105] [表4-8]

試験 1	YWHAQ	-3.230153729	0.000308536	DOWN
試験 1	ZCRB1	-2.455139576	0.104520242	DOWN
試験 1	ZMAT2	-1.635539488	0.104520242	DOWN
試験 1	ZNF148	-2.237573981	0.088783965	DOWN

[0106] [表4-9]

試験 2	ALOX12B	0.723735806	0.167674326	UP
試験 2	ANXA1	0.789867752	0.014394956	UP
試験 2	AQP3	0.599212307	0.197195688	UP
試験 2	ATP12A	0.431246438	0.191525939	UP
試験 2	ATP5B	0.209786056	0.203917134	UP
試験 2	ATP5I	0.542925568	0.018324394	UP
試験 2	ATP5O	0.365101203	0.108586621	UP
試験 2	BAG3	0.698056003	0.041402036	UP
試験 2	C6orf132	0.427761744	0.221553842	UP
試験 2	CALM1	0.261573948	0.180087728	UP
試験 2	CASP14	0.575805082	0.189823772	UP
試験 2	CAST	0.391443433	0.073143922	UP
試験 2	CDSN	0.418002881	0.233357246	UP
試験 2	CLIC3	1.046049107	0.032990086	UP
試験 2	CNFN	0.840234841	0.003993974	UP
試験 2	COX4I1	0.246033363	0.114612949	UP
試験 2	COX8A	0.239739307	0.185751097	UP
試験 2	CRABP2	0.875558417	0.002325233	UP
試験 2	CST6	0.405606922	0.230255192	UP
試験 2	CTSC	0.543171172	0.248489765	UP
試験 2	DNAJA1	0.280489771	0.204723138	UP
試験 2	DYNLL1	0.264998709	0.248133155	UP
試験 2	EEF1B2	0.323291572	0.113394678	UP
試験 2	EIF1AX	0.484502482	0.057323067	UP
試験 2	EIF3K	0.451680409	0.021385054	UP
試験 2	ELF3	0.673774244	0.148695977	UP
試験 2	EMP1	1.53672252	0.000620279	UP
試験 2	EPHX3	0.986214766	0.023042585	UP
試験 2	FABP9	1.266189045	0.001096741	UP
試験 2	GNB2L1	0.271603302	0.203917134	UP
試験 2	GRHL3	0.482949482	0.207332199	UP
試験 2	HIST1H4E	0.685060675	0.03912317	UP
試験 2	HIST1H4H	0.770040391	0.004197223	UP
試験 2	HMGCS1	0.365100839	0.246563533	UP
試験 2	HMOX2	0.417111371	0.079852349	UP
試験 2	HSP90AA1	0.33731324	0.228358936	UP
試験 2	HSPB1	0.370513163	0.20793407	UP
試験 2	IVL	1.089468005	0.001079959	UP
試験 2	KLF5	0.637821501	0.203917134	UP
試験 2	KLK13	0.693077306	0.09306963	UP
試験 2	KLK7	0.637766385	0.102583472	UP

[0107]

[表4-10]

試験 2	KRT10	0.786915063	0.214896999	UP
試験 2	KRT14	0.556501136	0.094970832	UP
試験 2	KRT16	0.398735989	0.203917134	UP
試験 2	KRT25	1.240192706	0.001079959	UP
試験 2	KRT27	1.042441735	0.007811119	UP
試験 2	KRT5	1.059130956	0.035341619	UP
試験 2	KRT6A	0.539579298	0.094970832	UP
試験 2	KRT71	1.005044058	0.009445737	UP
試験 2	KRT72	0.953782057	0.019401367	UP
試験 2	KRT74	0.942811431	0.110496509	UP
試験 2	KRTAP5-3	0.864276264	0.240103288	UP
試験 2	KRTDAP	0.532072112	0.094970832	UP
試験 2	LCE2C	0.468549536	0.192091234	UP
試験 2	LCE2D	0.445193874	0.230255192	UP
試験 2	LCE3D	0.583545316	0.093863146	UP
試験 2	LCE3E	0.589208528	0.087587726	UP
試験 2	LCN2	0.716728817	0.032990086	UP
試験 2	LNx1	0.777864317	0.019217132	UP
試験 2	LRRC15	0.63618229	0.127005018	UP
試験 2	NDRG2	0.34352027	0.204723138	UP
試験 2	NDUFA4L2	0.939272871	0.02821497	UP
試験 2	NDUFB11	0.372680705	0.176688503	UP
試験 2	NDUFB2	0.621006658	0.079217394	UP
試験 2	NDUFB8	0.382724687	0.137176161	UP
試験 2	NDUFS5	0.475805215	0.070897185	UP
試験 2	NSFL1C	0.305386997	0.225295536	UP
試験 2	NUMA1	0.361671318	0.101888953	UP
試験 2	PDZK1IP1	0.714851787	0.203917134	UP
試験 2	PINLYP	0.705842244	0.157749295	UP
試験 2	PKP1	0.464155403	0.180898511	UP
試験 2	PNP	0.323977868	0.203917134	UP
試験 2	POLR2L	0.388253793	0.070687016	UP
試験 2	PPL	1.076945835	0.035341619	UP
試験 2	PPP2R2A	0.337886437	0.236569609	UP
試験 2	PRR9	0.834659426	0.019217132	UP
試験 2	PRSS3	0.616978345	0.094970832	UP
試験 2	PSMC2	0.289510565	0.240103288	UP
試験 2	RBBP4	0.438634443	0.203917134	UP
試験 2	RMRP	0.530656521	0.034346406	UP
試験 2	ROMO1	0.278856205	0.213337813	UP
試験 2	RPL10A	0.267591219	0.19331656	UP

[0108]

[表4-11]

試験 2	RPL11	0.272049357	0.188973375	UP
試験 2	RPL12	0.272231447	0.203917134	UP
試験 2	RPL13A	0.332882836	0.087496195	UP
試験 2	RPL18	0.23631901	0.203917134	UP
試験 2	RPL21	0.234057222	0.228358936	UP
試験 2	RPL26	0.275178488	0.203917134	UP
試験 2	RPL27	0.25361932	0.203917134	UP
試験 2	RPL27A	0.286064033	0.203917134	UP
試験 2	RPL29	0.227323201	0.202573111	UP
試験 2	RPL3	0.267937405	0.185751097	UP
試験 2	RPL30	0.22303117	0.208405568	UP
試験 2	RPL32	0.366698061	0.05120094	UP
試験 2	RPL35	0.353161175	0.075426886	UP
試験 2	RPL36	0.321842862	0.084037369	UP
試験 2	RPL36A	0.338476857	0.089104057	UP
試験 2	RPL37A	0.429627149	0.035341619	UP
試験 2	RPL38	0.361505145	0.069516286	UP
試験 2	RPL7	0.407722145	0.013807457	UP
試験 2	RPL7A	0.3865274	0.033308231	UP
試験 2	RPLP0	0.475836697	0.00985997	UP
試験 2	RPLP1	0.466227457	0.019217132	UP
試験 2	RPLP2	0.351641372	0.151691535	UP
試験 2	RPS10	0.278100919	0.129200547	UP
試験 2	RPS12	0.557211765	0.001079959	UP
試験 2	RPS15	0.343773569	0.061406696	UP
試験 2	RPS15A	0.241359539	0.204723138	UP
試験 2	RPS18	0.545456358	0.003707257	UP
試験 2	RPS19	0.304856429	0.188426153	UP
試験 2	RPS21	0.299295052	0.230255192	UP
試験 2	RPS26	0.495375545	0.056702789	UP
試験 2	RPS28	0.346942763	0.045753193	UP
試験 2	RPS3	0.467901737	0.121272078	UP
試験 2	RPS4X	0.403982139	0.053047353	UP
試験 2	RPS5	0.360449408	0.079217394	UP
試験 2	RPS6	0.323863058	0.083321514	UP
試験 2	RPS8	0.276154805	0.156533343	UP
試験 2	S100A14	0.77672344	0.035341619	UP
試験 2	S100A7	0.49351568	0.203917134	UP
試験 2	S100A7A	0.82107465	0.057323067	UP
試験 2	S100A9	0.415203898	0.204723138	UP
試験 2	SBDS	0.433629133	0.094970832	UP

[0109]

[表4-12]

試験 2	SBSN	0.400950246	0.248266371	UP
試験 2	SERPINB4	0.673429357	0.142882428	UP
試験 2	SERPINB5	0.437096337	0.185215103	UP
試験 2	SFN	1.052956601	0.013115227	UP
試験 2	SLURP1	0.772094195	0.246563533	UP
試験 2	SNORA16A	0.61798567	0.035341619	UP
試験 2	SNORA24	0.379856346	0.249405298	UP
試験 2	SNORA52	0.527159643	0.109351493	UP
試験 2	SNORA63	0.384997588	0.248489765	UP
試験 2	SNORA68	0.601608716	0.045753193	UP
試験 2	SNORA71A	0.545397641	0.114065157	UP
試験 2	SNORD15B	0.48371262	0.126316838	UP
試験 2	SPRR1A	0.428636075	0.19331656	UP
試験 2	SPRR1B	0.495978239	0.101888953	UP
試験 2	SPRR2D	0.974665073	0.001096741	UP
試験 2	SPRR2E	0.723183713	0.019217132	UP
試験 2	SPRR2F	0.886789503	0.029464953	UP
試験 2	TCHH	1.050322557	0.004197223	UP
試験 2	TCHHL1	1.1133749	0.019217132	UP
試験 2	TMOD3	0.466106975	0.180087728	UP
試験 2	TMPRSS11E	0.464901468	0.240103288	UP
試験 2	UBE2L3	0.495979301	0.003707257	UP
試験 2	UBL3	0.384648798	0.129200547	UP
試験 2	UQCR11	0.316274231	0.127005018	UP
試験 2	UQCRH	0.330479444	0.156533343	UP
試験 2	UXT	0.285545238	0.240103288	UP
試験 2	WWC1	0.509668226	0.241275153	UP
試験 2	WWTR1	0.5963163	0.101888953	UP

[0110]

[表4-13]

試験 2	A2M	-0.718075308	0.148123279	DOWN
試験 2	AADACL3	-0.58202357	0.213337813	DOWN
試験 2	ABHD5	-0.384116317	0.248266371	DOWN
試験 2	ABTB1	-0.48310785	0.207332199	DOWN
試験 2	ACSL5	-0.962971251	0.127005018	DOWN
試験 2	ADAM8	-0.628191368	0.184292206	DOWN
試験 2	ADORA2A	-1.177098212	0.018559854	DOWN
試験 2	AGTRAP	-0.841095761	0.10645836	DOWN
試験 2	AKR7A2	-0.599763384	0.178842249	DOWN
試験 2	ALPL	-0.832944054	0.240103288	DOWN
試験 2	AMPD2	-0.618352376	0.240103288	DOWN
試験 2	ANKRD22	-0.356210317	0.240103288	DOWN
試験 2	AP5B1	-0.586537694	0.213337813	DOWN
試験 2	ARF1	-0.211680435	0.097540633	DOWN
試験 2	ARF5	-0.266734474	0.203917134	DOWN
試験 2	ARHGAP1	-0.422844029	0.143273824	DOWN
試験 2	ARHGAP30	-0.800282483	0.083321514	DOWN
試験 2	ARHGEF2	-0.553024402	0.203917134	DOWN
試験 2	ARID3A	-0.972422942	0.122046617	DOWN
試験 2	ARL5B	-0.502970468	0.203976387	DOWN
試験 2	ARRB2	-0.503495008	0.156533343	DOWN
試験 2	ASAH1	-0.573971415	0.228358936	DOWN
試験 2	ATG2A	-0.506283174	0.036440805	DOWN
試験 2	ATHL1	-1.056342135	0.050301518	DOWN
試験 2	ATP6V0C	-0.454978704	0.029798738	DOWN
試験 2	BASP1	-0.555927115	0.185751097	DOWN
試験 2	BCKDK	-0.31920705	0.203917134	DOWN
試験 2	BCL2L1	-0.328248615	0.235721155	DOWN
試験 2	BHLHE40	-0.401373324	0.189293656	DOWN
試験 2	BRD4	-0.592405451	0.185751097	DOWN
試験 2	C17orf107	-0.743835661	0.213337813	DOWN
試験 2	C1orf43	-0.386791488	0.034346406	DOWN
試験 2	C22orf13	-0.651369541	0.073352416	DOWN
試験 2	C2CD2	-0.578876548	0.248266371	DOWN
試験 2	C6orf106	-0.657660723	0.019217132	DOWN
試験 2	CANT1	-0.715521843	0.191525939	DOWN
試験 2	CCDC86	-0.492588982	0.240103288	DOWN
試験 2	CCL3	-1.013989016	0.019217132	DOWN
試験 2	CCL3L3	-1.008726691	0.019217132	DOWN
試験 2	CCL4	-0.756395613	0.087496195	DOWN
試験 2	CCNI	-0.297462333	0.191525939	DOWN

[0111]

[表4-14]

試験 2	CCNY	-0.412042019	0.127005018	DOWN
試験 2	CCRL2	-0.793390941	0.12802663	DOWN
試験 2	CCSAP	-0.460516843	0.248489765	DOWN
試験 2	CD300A	-0.684472303	0.203917134	DOWN
試験 2	CD36	-0.533682671	0.204049804	DOWN
試験 2	CD63	-0.379385495	0.194315694	DOWN
試験 2	CD82	-0.716610607	0.090458126	DOWN
試験 2	CD83	-0.481612361	0.203917134	DOWN
試験 2	CD97	-0.845340799	0.045753193	DOWN
試験 2	CDC14A	-0.646668837	0.101888953	DOWN
試験 2	CDC37	-0.382406309	0.240103288	DOWN
試験 2	CDC42EP3	-0.6817877	0.19331656	DOWN
試験 2	CDC42SE1	-0.378168521	0.191525939	DOWN
試験 2	CDKN1A	-0.387560594	0.035341619	DOWN
試験 2	CEP76	-0.945072617	0.073143922	DOWN
試験 2	CHD2	-0.690227101	0.069311378	DOWN
試験 2	CHMP4B	-0.287164907	0.094913279	DOWN
試験 2	CHP1	-0.291208979	0.238519536	DOWN
試験 2	CLMP	-0.729937574	0.225295536	DOWN
試験 2	CNN2	-0.512609072	0.19331656	DOWN
試験 2	COTL1	-0.455952536	0.203917134	DOWN
試験 2	CRKL	-0.30261375	0.248133155	DOWN
試験 2	CSF2RB	-0.678104076	0.155367959	DOWN
試験 2	CSF3R	-0.569585968	0.223914394	DOWN
試験 2	CSNK1G2	-0.599862624	0.204723138	DOWN
試験 2	CSRNP1	-0.781500951	0.014394956	DOWN
試験 2	CTSA	-0.33123967	0.248133155	DOWN
試験 2	CTSD	-0.379023691	0.240103288	DOWN
試験 2	CXCL16	-0.548865027	0.188426153	DOWN
試験 2	CXCR4	-0.655969209	0.097540633	DOWN
試験 2	CYTH4	-0.700576961	0.184292206	DOWN
試験 2	DBNL	-0.423838322	0.160228921	DOWN
試験 2	DCAF11	-0.617731883	0.203917134	DOWN
試験 2	DDX60L	-0.683358582	0.227224075	DOWN
試験 2	DENND5A	-0.668319578	0.148123279	DOWN
試験 2	DGAT2	-0.360390084	0.236147723	DOWN
試験 2	DHCR24	-0.591071219	0.154704386	DOWN
試験 2	DIRC2	-0.516298908	0.236575098	DOWN
試験 2	DSCR3	-0.542042929	0.211019733	DOWN
試験 2	DUSP1	-0.541740484	0.188426153	DOWN
試験 2	DUSP2	-0.689003628	0.03912317	DOWN

[0112]

[表4-15]

試験 2	DUSP3	-0.59012828	0.122393306	DOWN
試験 2	DUSP4	-0.634642504	0.235243914	DOWN
試験 2	ECE1	-0.65379167	0.156533343	DOWN
試験 2	EFHD2	-0.617790089	0.098631765	DOWN
試験 2	EFR3A	-0.501652521	0.187412757	DOWN
試験 2	EGR2	-0.387465028	0.179929185	DOWN
試験 2	EGR3	-0.721696305	0.035341619	DOWN
試験 2	EHBP1L1	-0.581774222	0.130446509	DOWN
試験 2	EHD1	-0.456876838	0.240103288	DOWN
試験 2	EID3	-0.828295686	0.155367959	DOWN
試験 2	EIF1	-0.193856817	0.240103288	DOWN
試験 2	EIF4EBP2	-0.594264701	0.02821497	DOWN
試験 2	EIF4EBP3	-0.641006049	0.240103288	DOWN
試験 2	ELL	-0.552384988	0.184292206	DOWN
試験 2	EMP3	-0.54637512	0.127634739	DOWN
試験 2	EPS15L1	-0.75105164	0.088334668	DOWN
試験 2	FADS2	-0.634238349	0.188426153	DOWN
試験 2	FAM100B	-0.434221338	0.045753193	DOWN
試験 2	FAM193B	-1.065452843	0.039812849	DOWN
試験 2	FAM213A	-0.619927264	0.192977197	DOWN
試験 2	FAM32A	-0.451599652	0.038297933	DOWN
試験 2	FAM46C	-0.401691761	0.203917134	DOWN
試験 2	FFAR2	-0.834337354	0.129055508	DOWN
試験 2	FGR	-0.714071655	0.074376997	DOWN
試験 2	FLNA	-0.501907163	0.205001407	DOWN
試験 2	FMNL1	-0.568342039	0.191525939	DOWN
試験 2	FNIP1	-0.534504704	0.225031103	DOWN
試験 2	FOSB	-1.497165708	0.001079959	DOWN
試験 2	FOSL2	-0.650897973	0.038524973	DOWN
試験 2	FURIN	-0.387559873	0.083321514	DOWN
試験 2	GABARAPL1	-0.427119307	0.02821497	DOWN
試験 2	GADD45B	-0.59479857	0.03912317	DOWN
試験 2	GAL	-0.457031303	0.246563533	DOWN
試験 2	GAS7	-0.431198926	0.183527457	DOWN
試験 2	GDE1	-0.423089167	0.240103288	DOWN
試験 2	GPR108	-0.777015122	0.093471839	DOWN
試験 2	GPR157	-0.527189631	0.101888953	DOWN
試験 2	GPSM3	-0.592430722	0.191525939	DOWN
試験 2	GRAMD1A	-0.951769694	0.014394956	DOWN
試験 2	GRINA	-0.595457147	0.156533343	DOWN
試験 2	GRK6	-0.83349196	0.054079361	DOWN

[0113]

[表4-16]

試験 2	GRN	-0.535715253	0.191525939	DOWN
試験 2	GTPBP1	-0.46308194	0.148123279	DOWN
試験 2	HDAC7	-0.490842046	0.248266371	DOWN
試験 2	HLA-A	-1.104833425	0.203917134	DOWN
試験 2	HPCAL1	-0.447792645	0.216748647	DOWN
試験 2	HS3ST6	-0.501663196	0.207332199	DOWN
試験 2	HSPA4	-0.906581783	0.092289404	DOWN
試験 2	IDS	-0.255674167	0.191525939	DOWN
試験 2	IER3	-0.441738596	0.034346406	DOWN
試験 2	IMPDH1	-0.618750853	0.202573111	DOWN
試験 2	INPP5K	-0.39152519	0.179929185	DOWN
試験 2	IRAK2	-0.941310019	0.041102123	DOWN
試験 2	IRF1	-0.633328723	0.219872648	DOWN
試験 2	ITGA5	-0.614100521	0.148123279	DOWN
試験 2	ITGAX	-0.584382378	0.191525939	DOWN
試験 2	ITPK1	-0.681600843	0.167922188	DOWN
試験 2	JUNB	-0.405633107	0.174126215	DOWN
試験 2	KIAA0247	-0.43354089	0.185751097	DOWN
試験 2	KIAA0368	-0.386851905	0.149347833	DOWN
試験 2	KIAA0494	-0.375961313	0.203917134	DOWN
試験 2	KIAA1191	-0.759570647	0.07612678	DOWN
試験 2	KLF2	-0.829622672	0.095805056	DOWN
試験 2	KLF6	-0.615237069	0.032647959	DOWN
試験 2	LARP1	-0.371691928	0.191525939	DOWN
試験 2	LGALS3	-0.33660704	0.228358936	DOWN
試験 2	LILRB2	-0.713217829	0.141991209	DOWN
試験 2	LILRB3	-0.586252086	0.203917134	DOWN
試験 2	LIMK2	-0.693871145	0.19331656	DOWN
試験 2	LITAF	-0.472582053	0.129200547	DOWN
試験 2	LOC146880	-0.596953376	0.248133155	DOWN
試験 2	LOC729737	-0.641814422	0.204723138	DOWN
試験 2	LPCAT1	-1.010875742	0.013807457	DOWN
試験 2	LPIN1	-0.520806257	0.196547493	DOWN
試験 2	LSP1	-0.669555347	0.066340963	DOWN
試験 2	LTBR	-0.715104448	0.155367959	DOWN
試験 2	MAF1	-0.475268842	0.232304966	DOWN
試験 2	MAP4K4	-0.517139843	0.204723138	DOWN
試験 2	MAP7D1	-0.449559995	0.189823772	DOWN
試験 2	MAPKAPK2	-0.475983818	0.191525939	DOWN
試験 2	MARCKS	-0.564491232	0.18041519	DOWN
試験 2	MBOAT7	-0.751160266	0.145937048	DOWN

[0114]

[表4-17]

試験 2	MEF2D	-0.626428106	0.045753193	DOWN
試験 2	MEGF9	-0.362999714	0.203917134	DOWN
試験 2	MEPCE	-0.864615229	0.073987946	DOWN
試験 2	METRNL	-0.281506863	0.183513502	DOWN
試験 2	MGEA5	-0.345655087	0.180032429	DOWN
試験 2	MKNK2	-0.410364719	0.126316838	DOWN
試験 2	MLF2	-0.387393069	0.075659228	DOWN
試験 2	MLLT6	-0.882491218	0.041252415	DOWN
試験 2	MMP25	-0.743721149	0.204723138	DOWN
試験 2	MSRB1	-0.384733834	0.160228921	DOWN
試験 2	MTHFS	-0.57838818	0.191525939	DOWN
試験 2	MTMR14	-0.690369051	0.156533343	DOWN
試験 2	MYO9B	-0.607502615	0.191525939	DOWN
試験 2	NAA50	-0.444730906	0.019217132	DOWN
試験 2	NBEAL2	-0.535965413	0.2421585	DOWN
試験 2	NCF1B	-0.929517474	0.094970832	DOWN
試験 2	NFKB2	-0.926577772	0.023042585	DOWN
試験 2	NFKBIA	-0.494604251	0.189823772	DOWN
試験 2	NFKBIB	-0.580266689	0.221139649	DOWN
試験 2	NFKBID	-0.861315902	0.050427226	DOWN
試験 2	NFKBIE	-0.730971195	0.083321514	DOWN
試験 2	NINJ1	-0.82050845	0.035341619	DOWN
試験 2	NIPBL	-0.390839696	0.188426153	DOWN
試験 2	NLRC5	-0.794366743	0.185751097	DOWN
試験 2	NOTCH2NL	-0.334354965	0.094970832	DOWN
試験 2	NR4A3	-0.589158721	0.249272492	DOWN
試験 2	NTAN1	-0.620825777	0.126316838	DOWN
試験 2	OGDH	-0.409053089	0.156533343	DOWN
試験 2	OSM	-0.609522522	0.240103288	DOWN
試験 2	P2RY4	-0.830041687	0.204723138	DOWN
試験 2	PACSN2	-0.430359253	0.196505966	DOWN
試験 2	PDHX	-0.681406483	0.24513842	DOWN
試験 2	PDLIM7	-0.646265774	0.236147723	DOWN
試験 2	PER1	-0.715031562	0.129200547	DOWN
試験 2	PFKL	-0.472924949	0.189087808	DOWN
試験 2	PHF1	-0.616090955	0.203917134	DOWN
試験 2	PIK3AP1	-0.754938139	0.131526721	DOWN
試験 2	PIK3R5	-0.699813238	0.141991209	DOWN
試験 2	PILRA	-0.578293645	0.221139649	DOWN
試験 2	PIM2	-0.543863209	0.248133155	DOWN
試験 2	PIM3	-0.602922387	0.032647959	DOWN

[0115]

[表4-18]

試験 2	PITPNA	-0.666509912	0.026318959	DOWN
試験 2	PLAU	-0.978710234	0.035341619	DOWN
試験 2	PLEKHO2	-0.55687838	0.224160094	DOWN
試験 2	POU5F1P3	-0.893422599	0.204723138	DOWN
試験 2	PPP1CB	-0.242710496	0.184292206	DOWN
試験 2	PPP1R15A	-0.687500599	0.014394956	DOWN
試験 2	PPP1R18	-0.70890583	0.185751097	DOWN
試験 2	PPP4R1	-0.613615567	0.130446509	DOWN
試験 2	PSMF1	-0.38322124	0.228358936	DOWN
試験 2	PTGER4	-0.572972237	0.179929185	DOWN
試験 2	PTK2B	-0.43711103	0.126316838	DOWN
試験 2	PTPN6	-0.506301773	0.200987694	DOWN
試験 2	PTTG1IP	-0.590740401	0.185751097	DOWN
試験 2	RAB11FIP1	-0.25222007	0.17055456	DOWN
試験 2	RAB20	-1.092595824	0.058926254	DOWN
試験 2	RAB27A	-0.398774147	0.151691535	DOWN
試験 2	RAB5B	-0.202685445	0.229460189	DOWN
試験 2	RAB5C	-0.423663208	0.130446509	DOWN
試験 2	RALGDS	-1.217008231	0.001079959	DOWN
試験 2	RANGAP1	-0.552917543	0.087496195	DOWN
試験 2	RAP2A	-0.736519183	0.046019666	DOWN
試験 2	RBCK1	-0.695750187	0.240103288	DOWN
試験 2	RBM39	-0.384671412	0.207377895	DOWN
試験 2	RELA	-0.553248888	0.10472235	DOWN
試験 2	RHEB	-0.430417385	0.023042585	DOWN
試験 2	RHOA	-0.306833302	0.114612949	DOWN
試験 2	RHOB	-0.530555714	0.138694251	DOWN
試験 2	RILPL2	-0.839108918	0.094970832	DOWN
試験 2	RIT1	-0.681872442	0.155367959	DOWN
試験 2	RNASEK	-0.263726846	0.189823772	DOWN
試験 2	RNF213	-0.587786601	0.203917134	DOWN
試験 2	RTN4	-0.471653936	0.045753193	DOWN
試験 2	RXRA	-0.462010218	0.094970832	DOWN
試験 2	RYBP	-0.469450448	0.203917134	DOWN
試験 2	SBNO2	-0.639964031	0.121272078	DOWN
試験 2	SCARF1	-0.891605529	0.082241574	DOWN
試験 2	SCD	-0.581730024	0.18328675	DOWN
試験 2	SCYL1	-0.489185457	0.191525939	DOWN
試験 2	SERINC1	-0.436066431	0.233336584	DOWN
試験 2	SH2B2	-0.791605737	0.184132179	DOWN
試験 2	SH3BP5	-0.614289416	0.118903158	DOWN

[0116]

[表4-19]

試験 2	SHISA5	-0.70313086	0.200987694	DOWN
試験 2	SHKBP1	-0.610047261	0.203917134	DOWN
試験 2	SIRPA	-0.512022506	0.03912317	DOWN
試験 2	SLC11A1	-0.656308616	0.199786172	DOWN
試験 2	SLC15A3	-0.637280648	0.205001407	DOWN
試験 2	SLC15A4	-0.716205845	0.130446509	DOWN
試験 2	SLC31A1	-0.451679847	0.159048563	DOWN
試験 2	SLC3A2	-0.828553543	0.079852349	DOWN
試験 2	SLC41A1	-1.010783773	0.079217394	DOWN
試験 2	SLC43A2	-0.940136909	0.032647959	DOWN
試験 2	SLC43A3	-0.690613412	0.225295536	DOWN
試験 2	SLC45A4	-0.749047969	0.093863146	DOWN
試験 2	SLC6A6	-0.758400864	0.073352416	DOWN
試験 2	SMG1P1	-0.693226977	0.094970832	DOWN
試験 2	SNORA8	-0.519845806	0.211019733	DOWN
試験 2	SORT1	-0.623031599	0.050123349	DOWN
試験 2	SPHK1	-1.108424501	0.016355202	DOWN
試験 2	SPINT2	-0.339670123	0.203917134	DOWN
試験 2	SQSTM1	-0.276887228	0.240103288	DOWN
試験 2	SREBF2	-1.227441548	0.007293838	DOWN
試験 2	SRP54	-0.319771058	0.248266371	DOWN
試験 2	SRRM2	-0.418303881	0.180898511	DOWN
試験 2	SRXN1	-0.582979776	0.038524973	DOWN
試験 2	STK40	-0.488001779	0.0381434	DOWN
試験 2	STX11	-0.658724054	0.205349428	DOWN
試験 2	STX6	-0.513619131	0.230255192	DOWN
試験 2	STXBP2	-0.508585693	0.130446509	DOWN
試験 2	TAGAP	-0.801415208	0.118903158	DOWN
試験 2	TAP1	-0.654126047	0.218710004	DOWN
試験 2	TCF25	-0.461070498	0.230255192	DOWN
試験 2	TCIRG1	-0.804126136	0.079217394	DOWN
試験 2	TECPR2	-0.825139388	0.170236917	DOWN
試験 2	TEX264	-0.505490645	0.227224075	DOWN
試験 2	TLE3	-0.466144984	0.203917134	DOWN
試験 2	TMBIM6	-0.291260917	0.207332199	DOWN
試験 2	TMEM123	-0.395242663	0.05837947	DOWN
試験 2	TMEM134	-0.472439908	0.204723138	DOWN
試験 2	TMEM189	-0.563615464	0.204723138	DOWN
試験 2	TNFAIP2	-0.891574563	0.035341619	DOWN
試験 2	TNFRSF14	-0.722611949	0.19331656	DOWN
試験 2	TNIP1	-0.425719633	0.122393306	DOWN

[0117]

[表4-20]

試験 2	TOM1	-0.505066513	0.035341619	DOWN
試験 2	TPD52L2	-0.276554324	0.248133155	DOWN
試験 2	TRIB1	-0.555648849	0.183527457	DOWN
試験 2	TRIM25	-0.486286342	0.216748647	DOWN
試験 2	TRPC4AP	-0.425236454	0.203917134	DOWN
試験 2	UBAP2L	-0.698597784	0.190692011	DOWN
試験 2	UBE2D3	-0.400068279	0.016355202	DOWN
試験 2	UBIAD1	-0.472019436	0.203917134	DOWN
試験 2	UBR4	-0.790770601	0.068265083	DOWN
試験 2	UCP2	-0.469130629	0.219872648	DOWN
試験 2	USF2	-0.455624975	0.191525939	DOWN
試験 2	VOPP1	-0.479532379	0.180898511	DOWN
試験 2	WBP2	-0.508317102	0.036236726	DOWN
試験 2	WSB2	-0.373814864	0.183776073	DOWN
試験 2	XPO6	-0.62485095	0.248489765	DOWN
試験 2	YKT6	-0.273245456	0.234837927	DOWN
試験 2	ZC3H12A	-0.776257578	0.019217132	DOWN
試験 2	ZFP36	-0.505429212	0.197195688	DOWN
試験 2	ZFP36L1	-0.618017539	0.155367959	DOWN
試験 2	ZHX2	-0.7205355	0.16157383	DOWN
試験 2	ZMIZ1	-0.802337523	0.079217394	DOWN

[0118] 公共データベースであるSTRINGを用いて遺伝子オントロジー (GO) エンリッチメント解析によるbiological process (BP) 及びKEGG pathwayの探索を行った。その結果、PD患者において発現上昇あるいは低下した遺伝子群と関連したKEGG pathwayが試験1において30個、試験2において28個得られ、いずれの試験においてもパーキンソン病を示すタームhsa05012 (Parkinson's disease) が含まれることが示された (表5-1~5-2)。

[0119]

[表5-1]

試験	Regulation	ID	Description	FDR
試験 1	UP	hsa05016	Huntington's disease	0.0039
試験 1	UP	hsa04714	Thermogenesis	0.0048
試験 1	UP	hsa00190	Oxidative phosphorylation	0.0302
試験 1	UP	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	0.0303
試験 1	UP	hsa05012	Parkinson's disease	0.0303
試験 1	UP	hsa04260	Cardiac muscle contraction	0.035
試験 1	UP	hsa05010	Alzheimer's disease	0.035
試験 1	UP	hsa01040	Biosynthesis of unsaturated fatty acids	0.0374
試験 1	UP	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	0.0409
試験 1	UP	hsa04066	HIF-1 signaling pathway	0.0422
試験 1	UP	hsa03020	RNA polymerase	0.0472
試験 1	DOWN	hsa03010	Ribosome	0.00000294
試験 1	DOWN	hsa04144	Endocytosis	0.00022
試験 1	DOWN	hsa05203	Viral carcinogenesis	0.00024
試験 1	DOWN	hsa04670	Leukocyte transendothelial migration	0.00066
試験 1	DOWN	hsa05130	Pathogenic Escherichia coli infection	0.0026
試験 1	DOWN	hsa05323	Rheumatoid arthritis	0.0032
試験 1	DOWN	hsa04141	Protein processing in endoplasmic reticulum	0.0053
試験 1	DOWN	hsa04068	FoxO signaling pathway	0.0057
試験 1	DOWN	hsa05211	Renal cell carcinoma	0.0057
試験 1	DOWN	hsa05168	Herpes simplex infection	0.0085
試験 1	DOWN	hsa05206	MicroRNAs in cancer	0.0098
試験 1	DOWN	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	0.0176
試験 1	DOWN	hsa03040	Spliceosome	0.018
試験 1	DOWN	hsa04062	Chemokine signaling pathway	0.0255
試験 1	DOWN	hsa05100	Bacterial invasion of epithelial cells	0.0277
試験 1	DOWN	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	0.0337
試験 1	DOWN	hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	0.0355
試験 1	DOWN	hsa04966	Collecting duct acid secretion	0.0453
試験 1	DOWN	hsa04140	Autophagy - animal	0.0469

[0120]

[表5-2]

試験 2	UP	hsa03010	Ribosome	1.12E-43
試験 2	UP	hsa00190	Oxidative phosphorylation	1.42E-09
試験 2	UP	hsa05010	Alzheimer's disease	0.000000186
試験 2	UP	hsa05012	Parkinson's disease	0.000000281
試験 2	UP	hsa04714	Thermogenesis	0.000000324
試験 2	UP	hsa05016	Huntington's disease	0.000000399
試験 2	UP	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	0.0000257
試験 2	UP	hsa04915	Estrogen signaling pathway	0.00075
試験 2	UP	hsa04260	Cardiac muscle contraction	0.027
試験 2	UP	hsa04657	IL-17 signaling pathway	0.0453
試験 2	UP	hsa04723	Retrograde endocannabinoid signaling	0.0453
試験 2	DOWN	hsa04062	Chemokine signaling pathway	0.0015
試験 2	DOWN	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	0.0023
試験 2	DOWN	hsa04144	Endocytosis	0.0023
試験 2	DOWN	hsa04380	Osteoclast differentiation	0.0023
試験 2	DOWN	hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	0.0041
試験 2	DOWN	hsa04920	Adipocytokine signaling pathway	0.0041
試験 2	DOWN	hsa05152	Tuberculosis	0.0041
試験 2	DOWN	hsa04142	Lysosome	0.0042
試験 2	DOWN	hsa04662	B cell receptor signaling pathway	0.0042
試験 2	DOWN	hsa05203	Viral carcinogenesis	0.0042
試験 2	DOWN	hsa04218	Cellular senescence	0.016
試験 2	DOWN	hsa04010	MAPK signaling pathway	0.037
試験 2	DOWN	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	0.037
試験 2	DOWN	hsa04072	Phospholipase D signaling pathway	0.037
試験 2	DOWN	hsa04145	Phagosome	0.037
試験 2	DOWN	hsa05168	Herpes simplex infection	0.037
試験 2	DOWN	hsa05222	Small cell lung cancer	0.043

[0121] 前記表4-1～表4-20に示された試験1又は試験2の少なくともいずれかにおいて発現変動が見られた遺伝子について、パーキンソン病との関連性について既報文献を確認したところ、試験1で発現変動が見られた遺伝子のうち表6-1に示す19種及び試験2で発現変動が見られた遺伝子のうち表6-2に示す30種は、これまでパーキンソン病との関連性が報告されておらず、これらについては新規のパーキンソン病の検出マーカーとなり得ることが明らかとなった。なお、表中の太字で示した遺伝子は試験1と試験2で共通する遺伝子である。

[0122]

[表6-1]

試験	Symbol	Regulation
試験 1	LOC100288069	UP
試験 1	MESDC1	UP
試験 1	POLR2J3	UP
試験 1	PQLC1	UP
試験 1	SNORA24	UP
試験 1	SNORA50	UP
試験 1	SNORA57	UP
試験 1	SNORA9	UP
試験 1	TRMT44	UP
試験 1	C14orf178	DOWN
試験 1	FAM100A	DOWN
試験 1	FYTTD1	DOWN
試験 1	LGALSL	DOWN
試験 1	NSFP1	DOWN
試験 1	SLMO2	DOWN
試験 1	SNORA53	DOWN
試験 1	SREK1IP1	DOWN
試験 1	SSU72	DOWN
試験 1	TMEM167B	DOWN

[0123]

[表6-2]

試験	Symbol	Regulation
試験 2	KRTAP5-3	UP
試験 2	LRRC15	UP
試験 2	PINLYP	UP
試験 2	SNORA16A	UP
試験 2	SNORA24	UP
試験 2	SNORA52	UP
試験 2	SNORA63	UP
試験 2	SNORA68	UP
試験 2	SNORA71A	UP
試験 2	SNORD15B	UP
試験 2	AADA3L3	DOWN
試験 2	ARHGAP30	DOWN
試験 2	C17orf107	DOWN
試験 2	C1orf43	DOWN
試験 2	C22orf13	DOWN
試験 2	CCDC86	DOWN
試験 2	CCSAP	DOWN
試験 2	CYTH4	DOWN
試験 2	FAM100B	DOWN
試験 2	FAM193B	DOWN
試験 2	GPR108	DOWN
試験 2	GRAMD1A	DOWN
試験 2	KIAA0494	DOWN
試験 2	KIAA1191	DOWN
試験 2	LOC729737	DOWN
試験 2	MAP7D1	DOWN
試験 2	MLLT6	DOWN
試験 2	NCF1B	DOWN
試験 2	POU5F1P3	DOWN
試験 2	SMG1P1	DOWN

[0124] 実施例 2 判別モデルの作成と検証 1

1) 使用データ

実施例 1 の RNA 発現解析 1 と同様、被験者からの SSL 由来 RNA の発現量のデータ（リードカウント値）において、リードカウントが 10 未満のデータについては欠損値として扱い、サンプル間の総リード数の違いを補正した RPM 値に変換した後、欠損値については Singular Value Decomposition (SVD) imputation という手法を用いて補填した。但し、全サンプル中 80% 以上のサンプルで欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。機械

学習モデルの構築には、負の二項分布に従うRPM値を正規分布の近似とするため、底2の対数値に変換したRPM値 (\log_2 RPM値) を用いた。

[0125] 2) データセット分割

試験1の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者10名及びPD10名の計20名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残り10名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。試験2の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者40名及びPD40名の計80名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残り20名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。

[0126] 3) 特徴量遺伝子の選択

実施例1のRNA発現解析1で、健常者と比較して試験1と試験2においてPD患者で共通に発現上昇した18種のRNAと発現低下した15種のRNA (表1-1~1-27の太字で示した遺伝子) を特徴量遺伝子として選択し、これらの発現量データを主成分分析により主成分へ変換した後、第1主成分から第10主成分を説明変数とした。また、試験1と試験2においてPD患者で共通に発現上昇した18種のRNAと発現低下した15種のRNAのうち、SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REXO1L2Pの4種を特徴量遺伝子として選択し、これらの発現量データを主成分分析により主成分へ変換した後、第1主成分から第4主成分を説明変数とした。

[0127] 4) モデル構築

訓練データである、SSL由来RNAから選択された前記特徴量遺伝子の発現量のデータ (\log_2 RPM値) から得た各主成分の値を説明変数とし、健常者 (HL) とPDを目的変数として用い、予測モデルの構築を実施した。予測対象項目毎に、ランダムフォレスト (Random forest)、線形カーネルのサポートベクターマシン (SVM linear)、rb

fカーネルのサポートベクターマシン (SVM rbf)、ニューラルネットワーク (Neural net)、一般線形モデル (Generalized linear model)、正則化線形判別分析 (Regularized linear discriminant analysis)、正則化ロジスティック回帰 (Regularized logistic regression) の7種のアルゴリズムを用いて、10分割交差検証を行って予測モデルを学習させた。各アルゴリズムについて、学習後のモデルにテストデータの前記特徴量遺伝子発現量 (Log2RPM値) から得た各主成分の値を入力して、各予測項目のターゲット予測値を計算した。予測値と実測値から検出率 (Recall)、精度 (Precision)、及びそれらの調和平均であるF値を計算し、そのF値が最も大きいモデルを最適な予測モデルとして選抜した。

[0128] 5) 結果

表7に予測対象項目の、使用アルゴリズム、検出率、精度、F値を示す。また、テストデータにおいて最適な予測モデルにおける予測値と実測値をプロットした混同行列を図1に示す。尚、図中の数値は各象限のサンプル数を示す。

表8にランダムフォレストを用いてモデル構築を行った場合における、各特徴量遺伝子の変数重要度を算出した結果を示す。

[0129] SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REXO1L2Pの4種を用いたモデルのF1は試験1において0.67、試験2において0.75、試験1+試験2を統合した場合において0.76となりPDの予測が可能であることが示された。PD患者で上昇したRNA18種と低下したRNA15種の合計33種を用いたモデルのF1は試験1において0.91、試験2において0.80、試験1+試験2を統合した場合において0.82となり、より高精度なPDの予測が可能であることが示された。

[0130]

[表7]

		RNA数：4種								RNA数：33種							
		Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic	Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic		
試験1	テストデータ	Precision	0.75	0.6	0.6	0.5	0.67	0.5	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83		
		Recall	0.6	0.6	0.2	0.2	0.4	0.2	1	1	1	1	1	1	1		
		F-measure	0.67	0.6	0.6	0.29	0.29	0.5	0.29	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91		
試験2	訓練データ	Precision	1	0.83	0.91	0.91	0.82	0.9	1	1	1	1	1	1	1		
		Recall	1	1	1	1	0.9	0.9	1	1	1	1	1	1	1		
		F-measure	1	0.91	0.95	0.95	0.86	0.9	1	1	1	1	1	1	1		
試験1	テストデータ	Precision	0.64	0.64	0.58	0.64	0.7	0.7	0.78	0.6	0.69	0.8	0.67	0.6	0.69		
		Recall	0.9	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.9	0.8	0.6	0.6	0.9		
		F-measure	0.75	0.67	0.64	0.67	0.73	0.7	0.74	0.6	0.78	0.8	0.63	0.6	0.78		
試験2	訓練データ	Precision	1	0.76	0.79	0.78	0.74	0.71	1	0.74	0.97	1	0.76	0.77	0.73		
		Recall	1	0.78	0.83	0.88	0.78	0.63	1	0.65	0.95	1	0.73	0.68	0.75		
		F-measure	1	0.77	0.8	0.82	0.76	0.67	1	0.69	0.96	1	0.74	0.72	0.74		
試験1 + 試験2	テストデータ	Precision	0.53	0.68	0.61	0.63	0.71	0.72	0.74	0.78	0.78	0.74	0.78	0.78	0.76		
		Recall	0.56	0.81	0.69	0.75	0.81	0.44	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.81		
		F-measure	0.55	0.74	0.65	0.69	0.73	0.76	0.48	0.8	0.82	0.8	0.82	0.82	0.79		
試験2	訓練データ	Precision	1	0.66	0.77	0.71	0.69	0.53	1	0.84	0.92	1	0.82	0.8	0.78		
		Recall	1	0.71	0.82	0.92	0.65	0.37	1	0.86	0.94	1	0.82	0.84	0.82		
		F-measure	1	0.69	0.79	0.8	0.68	0.43	1	0.85	0.93	1	0.82	0.82	0.8		

*Rf, ランダムフォレスト; SVMlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

[表8]

特微量RNA数：4種		特微量RNA数：33種	
Gene	Importance	Gene	Importance
SNORA16A	0.280469095	EGR2	0.121039691
SNORA24	0.274323927	RHOA	0.113763948
SNORA50	0.24669339	CCNI	0.093092191
REXO1L2P	0.198513588	RNASEK	0.063837117
		CSF2RB	0.048802707
		SERP1	0.048409696
		ANKRD12	0.045938856
		SLC25A3	0.041588563
		SNORA16A	0.039001187
		CD83	0.030624415
		CXCR4	0.027441137
		ITGAX	0.026515533
		UQCRH	0.024491485
		SNORA24	0.024265663
		KCNQ1OT1	0.022758123
		CCL3	0.022737515
		C10orf116	0.018907367
		SERPINB4	0.018665702
		LCE3D	0.01686108
		CNFN	0.016538758
		SNORA50	0.015782887
		CNN2	0.013610312
		SNRPG	0.012844074
		SRRM2	0.012694083
		RPL7A	0.012650305
		NDUFA4L2	0.012282458
		RPS26	0.011473664
		REXO1L2P	0.007799926
		EMP1	0.007547062
		POLR2L	0.00754434
		SERINC1	0.007300344
		NDUFS5	0.006761863
		LITAF	0.006427944

[0132] 実施例3 判別モデルの作成と検証2

1) 使用データ

実施例1のRNA発現解析2と同様、被験者からのSSL由来RNAの発現量のデータ（リードカウント値）において、DESeq2という手法を用いて補正した。但し、4161個以上の遺伝子が検出されていないサンプルは除外し、除外後の全サンプル中被験者の発現量データのうち90%以上のサンプル被験者で欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。解析には、DESeq2という手法を用いて補正され

たカウント値 (Normalized count 値) を用いた。

[0133] 2) データセット分割

試験1の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者9名及びPD6名の計15名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残りの健常者4名及びPD1名の計5名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。試験2の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者37名及びPD35名の計72名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残りの健常者13名及びPD11名の計24名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。

[0134] 3) 特徴量遺伝子の選択

実施例1のRNA発現解析2で、健常者と比較して試験1と試験2においてPD患者で共通に発現上昇或いは低下した17種のRNA(表4-1~4-20の太字で示した遺伝子)を特徴量遺伝子として選択し、これらの発現量データを主成分分析により主成分へ変換した後、第1主成分から第4主成分を説明変数とした。

[0135] 4) モデル構築

訓練データである、SSL由来RNAから選択された前記特徴量遺伝子の発現量のデータ(Normalized count 値に1を加算し底2の対数值とした値)から得た各主成分の値を説明変数とし、健常者(HL)とPDを目的変数として用い、予測モデルの構築を実施した。予測対象項目毎に、ランダムフォレスト(Random forest)、線形カーネルのサポートベクターマシン(SVM linear)、rbfカーネルのサポートベクターマシン(SVM rbf)、ニューラルネットワーク(Neural net)、一般線形モデル(Generalized linear model)、正則化線形判別分析(Regularized linear discriminant analysis)、正則化ロジス

ティック回帰 (Regularized logistic regression) の7種のアプローチを用いて、10分割交差検証を行って予測モデルを学習させた。各アプローチについて、学習後のモデルにテストデータの前記特徴量遺伝子発現量 (Normalized count値に1を加算し底2の対数值とした値) から得た各主成分の値を入力して、各予測項目のターゲット予測値を計算した。予測値と実測値から検出率 (Recall)、精度 (Precision)、及びそれらの調和平均であるF値を計算し、そのF値が最も大きいモデルを最適な予測モデルとして選抜した。

[0136] 5) 結果

表9に予測対象項目の、使用アプローチ、検出率、精度、F値を示す。

[0137] 試験1と試験2のDESeq2による補正後の尤度比検定の結果において、共通に発現上昇、或いは低下した17種のRNAを用いたモデルのF値は試験1において1、試験2において0.87となりPDの予測が可能であることが示された。

[0138] [表9]

			RNA数：17種						
			Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic
試験1	テストデータ	Precision	1	1	1	1	1	1	1
		Recall	1	1	1	1	1	1	1
		F-measure	1	1	1	1	1	1	1
	訓練データ	Precision	1	0.86	1	1	1	0.86	0.86
		Recall	1	1	1	1	1	1	1
		F-measure	1	0.92	1	1	1	0.92	0.92
試験2	テストデータ	Precision	0.83	0.57	0.55	0.71	0.6	0.6	0.62
		Recall	0.91	0.73	0.55	0.45	0.82	0.82	0.73
		F-measure	0.87	0.64	0.55	0.56	0.69	0.69	0.67
	訓練データ	Precision	1	0.77	0.84	1	0.74	0.74	0.77
		Recall	1	0.66	0.77	1	0.66	0.66	0.66
		F-measure	1	0.71	0.81	1	0.7	0.7	0.71

*Rf, ランダムフォレスト; SMVlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

[0139] 実施例4 判別モデルの作成と検証3

1) 使用データ

実施例1のRNA発現解析2と同様、被験者からのSSL由来RNAの発現量のデータ（リードカウント値）において、DESeq2という手法を用いて補正した。但し、4161個以上の遺伝子が検出されていないサンプルは除外し、除外後の全サンプル中被験者の発現量データのうち90%以上のサンプル被験者で欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。解析には、DESeq2という手法を用いて補正されたカウント値（Normalized count値）を用いた。

[0140] 2) データセット分割

試験1の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者9名及びPD6名の計15名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残りの健常者4名及びPD1名の計5名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。試験2の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者37名及びPD35名の計72名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残りの健常者13名及びPD11名の計24名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。

[0141] 3) 特徴量遺伝子の選択

実施例1のRNA発現解析2で、健常者と比較して試験1においてPD患者で発現上昇或いは低下した19種のRNA（表6-1に示す遺伝子）、或いは健常者と比較して試験2においてPD患者で発現上昇或いは低下した30種のRNA（表6-2に示す遺伝子）を特徴量遺伝子として選択し、これらの発現量データを主成分分析により主成分へ変換した後、第1主成分から第4主成分を説明変数とした。

[0142] 4) モデル構築

訓練データである、SSL由来RNAから選択された前記特徴量遺伝子の

発現量のデータ (Normalized count 値に1を加算し底2の対数值とした値) から得た各主成分の値を説明変数とし、健常者 (HL) と PD を目的変数として用い、予測モデルの構築を実施した。予測対象項目毎に、ランダムフォレスト (Random forest)、線形カーネルのサポートベクターマシン (SVM linear)、rbfカーネルのサポートベクターマシン (SVM rbf)、ニューラルネットワーク (Neural net)、一般線形モデル (Generalized linear model)、正則化線形判別分析 (Regularized linear discriminant analysis)、正則化ロジスティック回帰 (Regularized logistic regression) の7種のアルゴリズムを用いて、10分割交差検証を行って予測モデルを学習させた。各アルゴリズムについて、学習後のモデルにテストデータの前記特徴量遺伝子発現量 (Normalized count 値に1を加算し底2の対数值とした値) から得た各主成分の値を入力して、各予測項目のターゲット予測値を計算した。予測値と実測値から検出率 (Recall)、精度 (Precision)、及びそれらの調和平均であるF値を計算し、そのF値が最も大きいモデルを最適な予測モデルとして選抜した。

[0143] 5) 結果

表10、表11に予測対象項目の、使用アルゴリズム、検出率、精度、F値を示す。

[0144] 試験1のDESeq2による補正後の尤度比検定の結果において、発現上昇、或いは低下したRNAの内、これまでパーキンソン病との関連性が報告されていない19種のRNAを用いたモデルのF値は1となりPDの予測が可能であることが示された。試験2のDESeq2による補正後の尤度比検定の結果において、発現上昇、或いは低下したRNAの内、これまでパーキンソン病との関連性が報告されていない30種のRNAを用いたモデルのF値は0.87となりPDの予測が可能であることが示された。

[0145]

[表10]

			RNA数：19種						
			Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic
試験1	テストデータ	Precision	1	1	1	1	1	1	1
		Recall	1	1	1	1	1	1	1
		F-measure	1	1	1	1	1	1	1
	訓練データ	Precision	1	1	1	1	1	1	1
		Recall	1	1	1	1	1	1	0.83
		F-measure	1	1	1	1	1	1	0.91

*Rf, ランダムフォレスト; SMVlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

[0146] [表11]

			RNA数：30種						
			Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic
試験2	テストデータ	Precision	0.83	0.82	0.77	0.82	0.83	0.82	0.82
		Recall	0.91	0.82	0.91	0.82	0.91	0.82	0.82
		F-measure	0.87	0.82	0.83	0.82	0.87	0.82	0.82
	訓練データ	Precision	1	0.81	0.82	0.81	0.83	0.83	0.81
		Recall	1	0.86	0.89	0.83	0.83	0.86	0.86
		F-measure	1	0.83	0.85	0.82	0.83	0.85	0.83

*Rf, ランダムフォレスト; SMVlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

[0147] 実施例5 判別モデルの作成と検証4

1) 使用データ

実施例1のRNA発現解析1と同様、被験者からのSSL由来RNAの発現量のデータ（リードカウント値）において、リードカウントが10未満のデータについては欠損値として扱い、サンプル間の総リード数の違いを補正したRPM値に変換した後、欠損値についてはSingular Value Decomposition (SVD) imputationという手

法を用いて補填した。但し、全サンプル中80%以上のサンプルで欠損値ではない発現量データが得られている遺伝子のみ以下の解析に使用した。機械学習モデルの構築には、負の二項分布に従うRPM値を正規分布の近似するため、底2の対数値に変換したRPM値 (\log_2 RPM値) を用いた。

[0148] 2) データセット分割

試験1の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者10名及びPD10名の計20名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残り10名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。試験2の被験者から得られたRNAプロファイルデータセットのうち、健常者40名及びPD40名の計80名分のRNAプロファイルデータをPD予測モデルの訓練データとし、残り20名分のRNAプロファイルデータをモデル精度の評価に使用するテストデータとした。

[0149] 3) 特徴量遺伝子の選択

実施例1のRNA発現解析1で、健常者と比較して試験1においてPD患者で発現上昇或いは低下した21種のRNA (表3-1に示す遺伝子)、或いは健常者と比較して試験2においてPD患者で発現上昇或いは低下した92種のRNA (表3-2~3-4に示す遺伝子) を特徴量遺伝子として選択し、これらの発現量データを主成分分析により主成分へ変換した後、第1主成分から第4主成分を説明変数とした。

[0150] 4) モデル構築

訓練データである、SSL由来RNAから選択された前記特徴量遺伝子の発現量のデータ (\log_2 RPM値) から得た各主成分の値を説明変数とし、健常者 (HL) とPDを目的変数として用い、予測モデルの構築を実施した。予測対象項目毎に、ランダムフォレスト (Random forest)、線形カーネルのサポートベクターマシン (SVM linear)、rbfカーネルのサポートベクターマシン (SVM rbf)、ニューラルネットワーク (Neural net)、一般線形モデル (General i

zed linear model)、正則化線形判別分析(Regularized linear discriminant analysis)、正則化ロジスティック回帰(Regularized logistic regression)の7種のアルゴリズムを用いて、10分割交差検証を行って予測モデルを学習させた。各アルゴリズムについて、学習後のモデルにテストデータの前記特徴量遺伝子発現量(Log2RPM値)から得た各主成分の値を入力して、各予測項目のターゲット予測値を計算した。予測値と実測値から検出率(Recall)、精度(Precision)、及びそれらの調和平均であるF値を計算し、そのF値が最も大きいモデルを最適な予測モデルとして選抜した。

[0151] 5) 結果

表12、表13に予測対象項目の、使用アルゴリズム、検出率、精度、F値を示す。

[0152] 試験1のLog2RPMによる補正後の検定結果において、発現上昇、或いは低下したRNAの内、これまでパーキンソン病との関連性が報告されていない21種のRNAを用いたモデルのF値は0.91となりPDの予測が可能であることが示された。試験2のLog2RPMによる補正後の検定結果において、発現上昇、或いは低下したRNAの内、これまでパーキンソン病との関連性が報告されていない92種のRNAを用いたモデルのF値は0.9となりPDの予測が可能であることが示された。

[0153]

[表12]

			RNA数：2 1種						
			Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic
試験1	テストデータ	Precision	0.83	0.75	0.71	0.8	0.75	0.8	0.8
		Recall	1	0.6	1	0.8	0.6	0.8	0.8
		F-measure	0.91	0.67	0.83	0.8	0.67	0.8	0.8
	訓練データ	Precision	1	1	1	1	1	1	1
		Recall	1	0.9	1	1	1	1	1
		F-measure	1	0.95	1	1	1	1	1

*Rf, ランダムフォレスト; SMVlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

[0154] [表13]

			RNA数：9 2種						
			Rf	SMVlinear	SVMrbf	Nnet	GLM	rLDA	rLogistic
試験2	テストデータ	Precision	0.9	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.89
		Recall	0.9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8
		F-measure	0.9	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.84
	訓練データ	Precision	1	0.83	0.92	0.92	0.87	0.83	0.89
		Recall	1	0.83	0.88	0.85	0.85	0.88	0.83
		F-measure	1	0.83	0.9	0.88	0.86	0.85	0.86

*Rf, ランダムフォレスト; SMVlinear, 線形カーネルのサポートベクターマシン; SVMrbf, rbfカーネルのサポートベクターマシン; Nnet, ニューラルネットワーク; GLM, 一般線形モデル; rLDA, 正則化線形判別分析; rLogistic, 正則化ロジスティック回帰

請求の範囲

- [請求項1] 被験者から採取された生体試料について、SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、当該被験者におけるパーキンソン病の検出方法。
- [請求項2] SNORA24遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定を少なくとも含む、請求項1記載のパーキンソン病の検出方法。
- [請求項3] 遺伝子又はその発現産物の発現レベルがmRNAの発現量の測定である、請求項1又は2記載の方法。
- [請求項4] 遺伝子又はその発現産物が前記被験者の皮膚表上脂質に含まれるRNAである、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。
- [請求項5] 発現レベルの測定値を前記各遺伝子又はその発現産物の参照値と比較し、パーキンソン病の存在又は不存在を評価する、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。
- [請求項6] パーキンソン病患者由来の前記遺伝子又はその発現産物の発現レベルと、健常者由来の同遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を教師サンプルとして、パーキンソン病患者と健常人を分ける判別式を作成し、被験者から採取された生体試料から得られた同遺伝子又はその発現産物の発現レベルの測定値を当該判別式に代入し、得られた結果を参照値と比較することによって、被験者におけるパーキンソン病の存在又は不存在を評価する、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。
- [請求項7] 前記4種の遺伝子群の全ての遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定される、請求項6記載の方法。
- [請求項8] 前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に、下記の29種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定される、請求項6又は7記載の方

法、

ANKRD12、C10orf116、CCL3、CCN1、CD83、CNFN、CNN2、CSF2RB、CXCR4、EGR2、EMP1、ITGAX、KCNQ1OT1、LCE3D、LITAF、NDUFA4L2、NDUFS5、POLR2L、RHOA、RNASEK、RPL7A、RPS26、SERINC1、SERP1、SERPINB4、SLC25A3、SNRPG、SRRM2、UQCRH。

[請求項9] 前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に、下記の10種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定される、請求項8記載の方法、

CCL3、CCN1、CXCR4、EGR2、EMP1、POLR2L、RHOA、RNASEK、SERINC1、SERPINB4。

[請求項10] 前記4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子の他に、下記表1-1~1-27で示される1005種及び下表4-1~4-20で示される725種のうち前記4種の遺伝子を除いた遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルが測定される、請求項6又は7記載の方法。

表 1 - 1	表 1 - 2	表 1 - 3	表 1 - 4	表 1 - 5
ADRM1	KCTD11	SLC25A3	ACSL1	RGS2
ARF5	KIAA0930	SNF8	ACSL4	RHOA
ARHGEF5	KLHDC3	SNORA16A	ANKRD12	RNASEK
BCKDK	LCE3D	SNORA24	ARPC1B	RPL10
C10orf116	LOC100093631	SNORA43	BRD4	RPL15
C11orf10	LOC100506888	SNORA50	BTG1	RPL19
C14orf2	LOC349196	SNORA8	CALM2	RPL21
CEBPA	LOC401321	SNRPG	CCL3	RPL26
CHAC1	LPIN1	SPINT1	CCNI	RPL28
CHCHD2	MAP2K2	SQRDL	CD83	RPL3
CMIP	METRNL	SRXN1	CDC42	RPL30
CNFN	MGLL	STAT6	CHMP4B	RPL35
COPE	NDUFA13	STIP1	CNBP	RPL5
COPS8	NDUFA4L2	TALDO1	CNN2	RPL6
COX8A	NDUFB11	TCEB3CL	CSF2RB	RPS20
CSDA	NDUFS5	TCIRG1	CXCR4	RPS25
CTBP2	NR4A3	TEX264	DDX5	S100A11
CTDNEP1	OAZ1	TMEM183A	EEF1A1	SCARNA9
CYFIP1	OR4F3	TRMT112	EEF1B2	SERINC1
DAD1	PKP3	TTC9	EGR2	SERP1
DNASE1L2	POLD4	TYMP	EIF1	SNORA53
DUX4L4	POLR2L	UQCRB	EPS15	SRRM2
EDF1	PPA1	UQCRC1	GNG10	STK24
EIF3E	PQLC1	UQCRH	GRINA	TMEM127
EIF4G1	PRELID1	UQCRQ	H3F3A	TNIP1
EMP1	PSMB7	USP17L5	HIF1A	TPM4
FAM129B	PSMC1	USP17L6P	HNRNPA2B1	TPT1
FAM83G	PSMD4	USP38	HNRNPU	
FEM1B	PURB	VEGFA	IFNGR2	
G6PD	RAP2B	ZNF33A	IL1RN	
GPBP1L1	RASAL1	ZNF410	ITGAX	
GPR157	REXO1L2P		LITAF	
GPX3	RPL7A		LYN	
HECA	RPS26		NEAT1	
HIPK1	RRAD		PABPC1	
HIST2H2BE	RRAGA		PAIP2	
HLA.DQB2	SEC61A1		PGK1	
HMGCS1	SERPINB4		PLXNC1	
HSPA1A	SFXN3		RABGEF1	
IQSEC1			RAP1A	
KCNQ10T1			REL	

表 1 - 6	表 1 - 7	表 1 - 8	表 1 - 9	表 1 - 10
A2ML1	C22orf32	CRELD2	EIF3K	GTF2A2
ABRACL	C2orf49	CRIPT	EIF4EBP1	GTF2E2
ACBD3	C5orf43	CRNN	ELOVL7	GTF2H5
ACOT13	C5orf46	CST6	EMP1	GTF3C5
ACSS3	C8orf33	CSTA	ENDOD1	GTF3C6
ADAP2	CACYBP	CUL4A	EPHB6	H1FX
ADPRHL2	CALM1	CUTA	EPHX3	HADH
ADSL	CARHSP1	CYB5A	ERBB3	HBEGF
ADSS	CASK	CYB5B	ERO1L	HDAC1
AHCY	CASP14	DANCR	EXOC4	HDDC2
AIF1L	CAST	DCAF12	EXOC5	HEATR5A
AIM1L	CCDC6	DDRKG1	EXOC6B	HEXB
AK1	CCNE1	DDT	F13A1	HIBADH
AK4	CCT2	DEGS1	FABP4	HIBCH
ALDH1A3	CCT3	DENND2C	FABP9	HIST1H1E
ALDOC	CCT4	DHPS	FAM108B1	HIST1H2AE
AMBRA1	CCT8	DHX29	FAM135A	HIST1H2AG
ANP32B	CDC16	DHX32	FAM210B	HIST1H2AI
ANP32E	CDSN	DHX40	FAM25B	HIST1H2AM
ANXA1	CGA	DNAJA1	FAM3C	HIST1H2BN
AP4S1	CGNL1	DNAJA4	FAM45A	HIST1H3B
ARFGAP2	CHI3L2	DNAJC13	FAM46B	HIST1H3I
ARHGAP29	CHIC2	DNAJC15	FBXO45	HIST1H4B
ARL1	CHMP4A	DNAJC21	FCHSD1	HIST1H4E
ASS1	CIZ1	DNAJC7	FIG4	HIST1H4F
ATP5B	CKB	DNAJC9	FKBP1A	HIST1H4H
ATP5E	CLIC3	DOCK6	FKBP3	HMOX2
ATP5G1	CLIP1	DOCK9	FLG	HNRNPA0
ATP5I	CNDP2	DPH1	FOXQ1	HOMER1
ATP5O	CNFN	DPY30	FRMD6	HOOK1
ATPIF1	CNIH4	DRG1	FTSJ1	HPGD
BAG3	CNN3	DSG1	FUNDC2	HRSP12
BCAS1	CNNM4	DUSP11	FYN	HSD17B10
BCAS2	COA1	DYM	GBAS	HSP90AA1
BCL2L13	COA3	DYNC1LI1	GGCT	HSPD1
BCL7C	COMT	DYNLL1	GHITM	HYPK
BMP2	COX4I1	DYNLRB1	GLOD4	IDE
C10orf116	COX5B	ECHS1	GNL3	IDH3A
C11orf31	CPEB2	EFNB2	GPSM2	IFI27
C1orf52	CPNE3	EIF1AX	GRHL3	IL32
C1orf63	CRABP2	EIF2S2	GRPEL1	IL36A

表1-11	表1-12	表1-13	表1-14	表1-15
ILKAP	LCE3E	MTMR12	PEPD	RAB38
IPO5	LCMT1	MUT	PFDN2	RABIF
IQCG	LCN2	MYO10	PFDN5	RANBP1
ITGB1BP1	LEMD3	MZT2A	PFDN6	RANBP10
ITPA	LEPROTL1	NCBP2	PHAX	RARRES1
ITPRIPL2	LINC00675	NCK1	PHF13	RBM10
IVL	LLPH	NDRG2	PHPT1	RBMS2
KANK1	LMBR1	NDUFA12	PICK1	REXO1L2P
KCNQ10T1	LNX1	NDUFA2	PINLYP	RHCG
KIAA0240	LOC100505738	NDUFA4L2	PITRM1	RMRP
KIAA1143	LOC550643	NDUFB1	PKP1	RNASE7
KLF5	LOC646862	NDUFS5	PLCD1	RNF121
KLK13	LRBA	NDUFS6	PLD2	RNF20
KLK7	LRRC15	NEDD4L	PLS3	ROMO1
KLK8	LSM10	NFU1	POF1B	RPA1
KRT14	LSM2	NHP2	POLR2D	RPIA
KRT16	LSM7	NIN	POLR2G	RPL10A
KRT25	LTF	NIPAL3	POLR2L	RPL18
KRT26	LY6D	NIPAL4	POLR2M	RPL21
KRT27	LYNX1	NOSIP	PPFIBP2	RPL26L1
KRT5	MAFA	NRIP3	PPID	RPL30
KRT6A	MAL	NSMCE1	PPIL4	RPL32
KRT6C	MALL	NUDC	PPL	RPL36
KRT71	MAOA	NUMA1	PPP1R13B	RPL36A
KRT72	MAP4K3	NUP214	PPP2R2A	RPL37A
KRT74	MAP7	NUPL1	PPP5C	RPL38
KRT78	MCCC1	OFD1	PPWD1	RPL7
KRTAP1.5	MCTS1	OLA1	PRDX3	RPL7A
KRTAP12.1	MICALCL	ORMDL3	PRDX6	RPLP0
KRTAP12.2	MNF1	PABPN1	PREP	RPLP1
KRTAP19.1	MPHOSPH6	PADI1	PRKRA	RPS12
KRTAP3.1	MPV17	PADI3	PROM2	RPS15
KRTAP3.3	MRPL11	PAK4	PRPF40A	RPS15A
KRTAP5.3	MRPL12	PAPL	PRPF4B	RPS18
KRTAP5.7	MRPL24	PCCB	PRR9	RPS26
KRTDAP	MRPL32	PDCD5	PRSS3	RPS28
KTN1	MRPL47	PDDC1	PSMC2	RPS29
LCE2A	MRPS11	PDE12	PSORS1C2	RPS3
LCE2C	MRPS18B	PDHA1	PTPN3	RPS4X
LCE2D	MRPS24	PDZD8	PVRL4	RPS5
LCE3D	MT1X	PDZK1IP1	QKI	RPS6

表1-16	表1-17	表1-18	表1-19	表1-20
RPS6KA2	SMC3	SNRPE	TRPT1	ABTB1
RPS6KB1	SMEK2	SNRPF	TSC2	ADAM8
RPTN	SMIM5	SNRPG	TSP0	ADORA2A
S100A14	SNHG1	SOS1	TSR1	AGTRAP
S100A7	SNHG16	SPINK5	TTPAL	AGXT2L2
S100A7A	SNHG6	SPINK7	TUBB2A	AHCYL1
S100A8	SNHG9	SPRED1	TWF1	ALPL
S100A9	SNIP1	SPRR1A	TXNDC17	ANKRD12
SBDS	SNORA10	SPRR1B	TXNRD1	ANKRD17
SBF1	SNORA14B	SPRR2D	UBE2L3	ANKRD27
SBSN	SNORA16A	SPRR2E	UBL3	AP1G1
SCARNA12	SNORA21	SPRR2F	UBL5	APH1A
SCARNA16	SNORA23	SPRR3	UCHL3	ARF1
SCARNA17	SNORA24	SPTLC1	UGP2	ARF5
SCARNA6	SNORA33	SPTLC2	UNC50	ARHGAP30
SCARNA7	SNORA34	SRD5A1	UQCR10	ARHGEF2
SCGB2A2	SNORA38	SRSF10	UQCRH	ARID3A
SCNN1B	SNORA49	SSBP1	UTP6	ARL5B
SCNN1G	SNORA50	SSBP3	VASN	ARPC2
SDR16C5	SNORA52	STAP2	VPS4A	ATG2A
SDR9C7	SNORA57	SUMF2	VSIG8	ATHL1
SEC23A	SNORA6	SYBU	WDR60	ATP13A3
SERPINA9	SNORA62	TADA2B	WDR61	ATP6V0C
SERPINB4	SNORA63	TCEA1	WFDC12	ATP6V0D1
SERPINB5	SNORA65	TCHH	WFDC5	AURKAIP1
SERPINB7	SNORA67	TCHHL1	WIBG	BAK1
SF3B14	SNORA68	TFAP2C	WWTR1	BAP1
SF3B3	SNORA71A	TFIP11	XPOT	BMP2K
SH3GL3	SNORA71B	TGM3	YTHDF1	BRD2
SLC10A6	SNORA71C	THOC7	YTHDF2	BSDC1
SLC25A20	SNORA71D	TIA1	ZFAND2A	C15orf38
SLC25A3	SNORA74A	TM4SF1	ZNF259	C17orf107
SLC25A5	SNORA74B	TM4SF19		C22orf13
SLC26A9	SNORA7B	TMEM179B		CAMK1D
SLC5A1	SNORA84	TMEM45B		CANT1
SLC6A14	SNORA9	TMEM60		CASP9
SLC6A8	SNORD15A	TPRG1		CCDC28A
SLFN5	SNORD15B	TRAF4		CCDC9
SLMO2	SNORD17	TRAK2		CCL3
SLURP1	SNORD94	TRAPPC2L		CCNI
SMAD7	SNRPD1	TRMT6		CCRL2

表1-21	表1-22	表1-23	表1-24	表1-25
CD63	FAM53C	ISG20L2	NAB1	RAB20
CD83	FBXO11	ITGA5	NAGK	RAB5C
CD97	FCGRT	ITGAM	NCF1B	RALGDS
CDC42SE1	FGR	ITGAX	NCF1C	RAP2C
CDKN1A	FLNA	JARID2	NCOA1	RBCK1
CFL1	FNIP1	JUNB	NFKB2	RBM39
CHD2	FOSB	KAT5	NFKBIB	RBM4
CIC	FOSL2	KDM6B	NFKBID	RELA
CNN2	FOXN3	KIAA0232	NINJ1	RGS19
CRLF3	FOXO4	KIAA0513	NLRC5	RHBDD2
CSF1	FURIN	KLF2	NOTCH2NL	RHEB
CSF2RB	FZR1	KLF6	NRIP1	RHOA
CSRNP1	GABARAPL1	KLHL2	NUMB	RHOB
CTBP2	GADD45B	LATS2	OGFR	RILPL2
CTDSP2	GAPVD1	LILRB2	OS9	RNASEK
CXCR4	GATAD2A	LIMS1	PAN3	RNF13
CYTH1	GGA1	LITAF	PATL1	RNF41
DBNL	GLA	LOC283070	PCBP1	RTN4
DCAF11	GMIP	LPAR2	PDPK1	RXRA
DENND5A	GNB1	LPCAT1	PER1	RYBP
DESI1	GNB2	LSP1	PFKFB3	SBNO2
DGAT1	GPR108	LTBR	PHF1	SCYL1
DNM2	GPX1	MAF1	PIK3AP1	SDE2
DOT1L	GRAMD1A	MAN2A1	PIK3R5	SEC22B
DUSP1	GRK6	MAP4K4	PIM3	SEMA6B
DUSP2	GRN	MAP7D1	PITPNA	SERINC1
DUSP3	GTPBP1	MAPKAPK2	PLAU	SERP1
ECD	HEXIM1	MECP2	PLEKHB2	SF3B2
EFHD2	HIPK3	MEF2D	PLEKHM3	SH3BP5
EFR3A	HLA.A	METRNL	PLIN5	SHISA5
EGR2	HLX	MGEA5	PPP1R15A	SIPA1
EGR3	HSPA4	MIDN	PPP1R18	SIRPA
EIF2C4	IDS	MKNK2	PPP2R5C	SLC11A1
EIF4EBP2	IER3	MLF2	PPP4R1	SLC15A3
ELF1	IMPDH1	MLLT6	PRR14	SLC16A3
EMP3	INO80D	MMP25	PRR24	SLC25A6
EPS15L1	INPP5K	MTHFS	PRRC2C	SLC3A2
FAM100B	IQSEC1	MTMR14	PTGER4	SLC43A2
FAM193B	IRAK2	MYADM	PTK2B	SLC44A2
FAM210A	IRS2	MYO9B	PTTG1IP	SLC6A6
FAM32A	ISCU	NAA50	RAB11FIP1	SLC9A8

表 1 - 2 6	表 1 - 2 7
SLED1	XPO6
SMG1P1	YPEL5
SPHK1	ZC3H12A
SQSTM1	ZFP36
SREBF2	ZMIZ1
SRRM2	ZNFX1
SRXN1	ZZEF1
STK40	
STX11	
STX3	
STX6	
STXBP2	
SUPT6H	
TAF10	
TANK	
TCF25	
TCIRG1	
TM9SF4	
TMBIM6	
TMEM123	
TMEM167B	
TMEM183A	
TMEM66	
TMX4	
TNFAIP2	
TNFAIP3	
TNFRSF14	
TOM1	
TP53INP2	
TRAPPC5	
TSPAN13	
TTYH3	
UBAP2L	
UBE2D3	
UBR4	
UCP2	
UPF1	
USB1	
USF2	
WBP2	
WDR82	

表4 - 1	表4 - 2	表4 - 3	表4 - 4	表4 - 5
ACOT2	PQLC1	AATF	COPB2	HBP1
ACOX3	PRELID1	ADRBK2	CPA4	HELZ
ACTG1	PRKAA1	AHSA1	CPM	HIF1A
AKT1S1	PSMA7	AIDA	CS	HINT1
AMZ2	PSMD4	ANKRD12	CSF1	HINT3
ANXA1	PTGS2	ANXA3	CXCR4	HIST1H1E
ANXA2	RASAL1	AP3B1	CYBB	HMG1
AQP3	RNASET2	APH1A	DCUN1D1	HNRNPA2B1
AREG	RNF217	API5	DDX21	HNRNPK
ARF5	RPL13	APLP2	DDX5	HNRNPU
ATP5E	S100A8	ARID4B	DICER1	IARS2
BCKDK	SDC4	ARPC1A	DLD	ICAM1
BCR	SERPINB4	ARPC3	DNAJC15	IDE
BSG	SLC25A3	ATG12	DNAJC3	IER3IP1
C14orf2	SLPI	ATP2A2	DR1	JAK1
CEBPA	SNORA24	ATP5J2	EEF1B2	JMY
CHCHD2	SNORA50	ATP6AP2	EGR2	KAT2B
CHMP5	SNORA57	ATP6V0C	EIF2S2	KIAA1551
COPE	SNORA8	ATP6V1G1	EIF5A	KIF16B
CORO1A	SNORA9	BAG1	ELF1	KLF10
CSDA	SOCS3	BHLHE40	EML4	KLF3
DYNLT1	TIMP1	BTF3	EP300	LGALS1
EIF4A3	TMCC3	BTG1	EPS15	MARCH7
EMP1	TRMT44	BUD31	ERBB2IP	MBD2
FLII	TSPO	C14orf178	ETF1	MBD6
GPR157	TUBA1C	CAPZA1	ETV6	MDM2
GPX3	UQCRB	CAPZA2	EVL	MED13L
HSPA1A	UQCRC1	CBFB	EZR	MED19
KRT16	UQCRC1	CCDC93	FAM100A	MRPL15
LOC100216546	VEGFA	CCL3	FAM126A	NAPA
LOC100288069	ZFP36L2	CCNI	FAM160A1	NR4A2
MESDC1	ZNF410	CDC42	FNTA	NRBF2
MIEN1	ZSWIM6	CHMP2A	FUBP1	NRBP1
MKNK2		CHMP2B	FYTTD1	NSFP1
MNDA		CHMP3	G3BP2	OGFRL1
NEDD8		CIRBP	GABARAP	P4HB
OTUD1		CLIC4	GABARAPL1	PAIP2
PIR		CLIP1	GLTP	PDXK
PNISR		CLK1	GLTSCR2	PGK1
POLR2J3		CLNS1A	GOLGA8B	PGRMC2
		CNBP	GRB2	PHF20L1

表 4 - 6	表 4 - 7	表 4 - 8	表 4 - 9	表 4 - 10
PHF5A	SERTAD2	YWHAQ	ALOX12B	KRT10
PIKFYVE	SET	ZCRB1	ANXA1	KRT14
PLA2G7	SH3BGRL3	ZMAT2	AQP3	KRT16
POLR2A	SLMO2	ZNF148	ATP12A	KRT25
PTPN12	SMS		ATP5B	KRT27
QARS	SNAP29		ATP5I	KRT5
RAB14	SNORA53		ATP5O	KRT6A
RAB9A	SNX13		BAG3	KRT71
RABGEF1	SNX9		C6orf132	KRT72
RAP1A	SREK1IP1		CALM1	KRT74
RAP1B	SRSF5		CASP14	KRTAP5-3
RHOA	SSR2		CAST	KRTDAP
RIOK3	SSU72		CDSN	LCE2C
RMND5A	STK24		CLIC3	LCE2D
RNASEK	STT3B		CNFN	LCE3D
RPL10	TAF10		COX41	LCE3E
RPL13AP20	TAOK1		COX8A	LCN2
RPL15	TERF2IP		CRABP2	LNK1
RPL19	TLK2		CST6	LRRRC15
RPL24	TMA7		CTSC	NDRG2
RPL26	TMEM106B		DNAJA1	NDUFA4L2
RPL28	TMEM127		DYNLL1	NDUFB11
RPL36AL	TMEM167B		EEF1B2	NDUFB2
RPL5	TNFSF13B		EIF1AX	NDUFB8
RPL6	TPGS2		EIF3K	NDUFS5
RPS20	TRAM1		ELF3	NSFL1C
RPS25	TRIP12		EMP1	NUMA1
RPS9	TRPM7		EPHX3	PDZK1IP1
S100A10	TSG101		FABP9	PINLYP
S100A11	TXNL1		GNB2L1	PKP1
SCAF11	UBE2A		GRHL3	PNP
SCYL2	UBE2B		HIST1H4E	POLR2L
SDF4	UBE2H		HIST1H4H	PPL
SEC11C	USMG5		HMGCS1	PPP2R2A
SEC24A	USP22		HMOX2	PRR9
SEPT11	USP53		HSP90AA1	PRSS3
SEPT2	USP6NL		HSPB1	PSMC2
SERINC1	USP7		IVL	RBBP4
SERINC3	WIPF1		KLF5	RMRP
SERPINA12	WTAP		KLK13	ROMO1
SERPINB9	XBP1		KLK7	RPL10A

表4-11	表4-12	表4-13	表4-14	表4-15
RPL11	SBSN	A2M	CCNY	DUSP3
RPL12	SERPINB4	AADACL3	CCRL2	DUSP4
RPL13A	SERPINB5	ABHD5	CCSAP	ECE1
RPL18	SFN	ABTB1	CD300A	EFHD2
RPL21	SLURP1	ACSL5	CD36	EFR3A
RPL26	SNORA16A	ADAM8	CD63	EGR2
RPL27	SNORA24	ADORA2A	CD82	EGR3
RPL27A	SNORA52	AGTRAP	CD83	EHBP1L1
RPL29	SNORA63	AKR7A2	CD97	EHD1
RPL3	SNORA68	ALPL	CDC14A	EID3
RPL30	SNORA71A	AMPD2	CDC37	EIF1
RPL32	SNORD15B	ANKRD22	CDC42EP3	EIF4EBP2
RPL35	SPRR1A	AP5B1	CDC42SE1	EIF4EBP3
RPL36	SPRR1B	ARF1	CDKN1A	ELL
RPL36A	SPRR2D	ARF5	CEP76	EMP3
RPL37A	SPRR2E	ARHGAP1	CHD2	EPS15L1
RPL38	SPRR2F	ARHGAP30	CHMP4B	FADS2
RPL7	TCHH	ARHGEF2	CHP1	FAM100B
RPL7A	TCHHL1	ARID3A	CLMP	FAM193B
RPLP0	TMOD3	ARL5B	CNN2	FAM213A
RPLP1	TMPRSS11E	ARRB2	COTL1	FAM32A
RPLP2	UBE2L3	ASAH1	CRKL	FAM46C
RPS10	UBL3	ATG2A	CSF2RB	FFAR2
RPS12	UQCR11	ATHL1	CSF3R	FGR
RPS15	UQCRH	ATP6V0C	CSNK1G2	FLNA
RPS15A	UXT	BASP1	CSRNP1	FMNL1
RPS18	WWC1	BCKDK	CTSA	FNIP1
RPS19	WWTR1	BCL2L1	CTSD	FOSB
RPS21		BHLHE40	CXCL16	FOSL2
RPS26		BRD4	CXCR4	FURIN
RPS28		C17orf107	CYTH4	GABARAPL1
RPS3		C1orf43	DBNL	GADD45B
RPS4X		C22orf13	DCAF11	GAL
RPS5		C2CD2	DDX60L	GAS7
RPS6		C6orf106	DENND5A	GDE1
RPS8		CANT1	DGAT2	GPR108
S100A14		CCDC86	DHCR24	GPR157
S100A7		CCL3	DIRC2	GPSM3
S100A7A		CCL3L3	DSCR3	GRAMD1A
S100A9		CCL4	DUSP1	GRINA
SBDS		CCNI	DUSP2	GRK6

表4-16	表4-17	表4-18	表4-19	表4-20
GRN	MEF2D	PITPNA	SHISA5	TOM1
GTPBP1	MEGF9	PLAU	SHKBP1	TPD52L2
HDAC7	MEPCE	PLEKHO2	SIRPA	TRIB1
HLA-A	METRNL	POU5F1P3	SLC11A1	TRIM25
HPCAL1	MGEA5	PPP1CB	SLC15A3	TRPC4AP
HS3ST6	MKNK2	PPP1R15A	SLC15A4	UBAP2L
HSPA4	MLF2	PPP1R18	SLC31A1	UBE2D3
IDS	MLLT6	PPP4R1	SLC3A2	UBIAD1
IER3	MMP25	PSMF1	SLC41A1	UBR4
IMPDH1	MSRB1	PTGER4	SLC43A2	UCP2
INPP5K	MTHFS	PTK2B	SLC43A3	USF2
IRAK2	MTMR14	PTPN6	SLC45A4	VOPP1
IRF1	MYO9B	PTTG1P	SLC6A6	WBP2
ITGA5	NAA50	RAB11FIP1	SMG1P1	WSB2
ITGAX	NBEAL2	RAB20	SNORA8	XPO6
ITPK1	NCF1B	RAB27A	SORT1	YKT6
JUNB	NFKB2	RAB5B	SPHK1	ZC3H12A
KIAA0247	NFKBIA	RAB5C	SPINT2	ZFP36
KIAA0368	NFKBIB	RALGDS	SQSTM1	ZFP36L1
KIAA0494	NFKBID	RANGAP1	SREBF2	ZHX2
KIAA1191	NFKBIE	RAP2A	SRP54	ZMIZ1
KLF2	NINJ1	RBCK1	SRRM2	
KLF6	NIPBL	RBM39	SRXN1	
LARP1	NLRC5	RELA	STK40	
LGALS3	NOTCH2NL	RHEB	STX11	
LILRB2	NR4A3	RHOA	STX6	
LILRB3	NTAN1	RHOB	STXBP2	
LIMK2	OGDH	RILPL2	TAGAP	
LITAF	OSM	RIT1	TAP1	
LOC146880	P2RY4	RNASEK	TCF25	
LOC729737	PACSIN2	RNF213	TCIRG1	
LPCAT1	PDHX	RTN4	TECPR2	
LPIN1	PDLIM7	RXRA	TEX264	
LSP1	PER1	RYBP	TLE3	
LTBR	PFKL	SBN02	TMBIM6	
MAF1	PHF1	SCARF1	TMEM123	
MAP4K4	PIK3AP1	SCD	TMEM134	
MAP7D1	PIK3R5	SCYL1	TMEM189	
MAPKAPK2	PILRA	SERINC1	TNFAIP2	
MARCKS	PIM2	SH2B2	TNFRSF14	
MBOAT7	PIM3	SH3BP5	TNIP1	

[請求項11] 前記遺伝子又はそれに由来する核酸と特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、又は前記遺伝子の発現産物を認識する抗体を含有する、請求項1～9のいずれか1項記載の方法に用いられるパーキンソン病を検出するための検査用キット。

[請求項12] 下表3-1～3-4及び下表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物からなる、パ

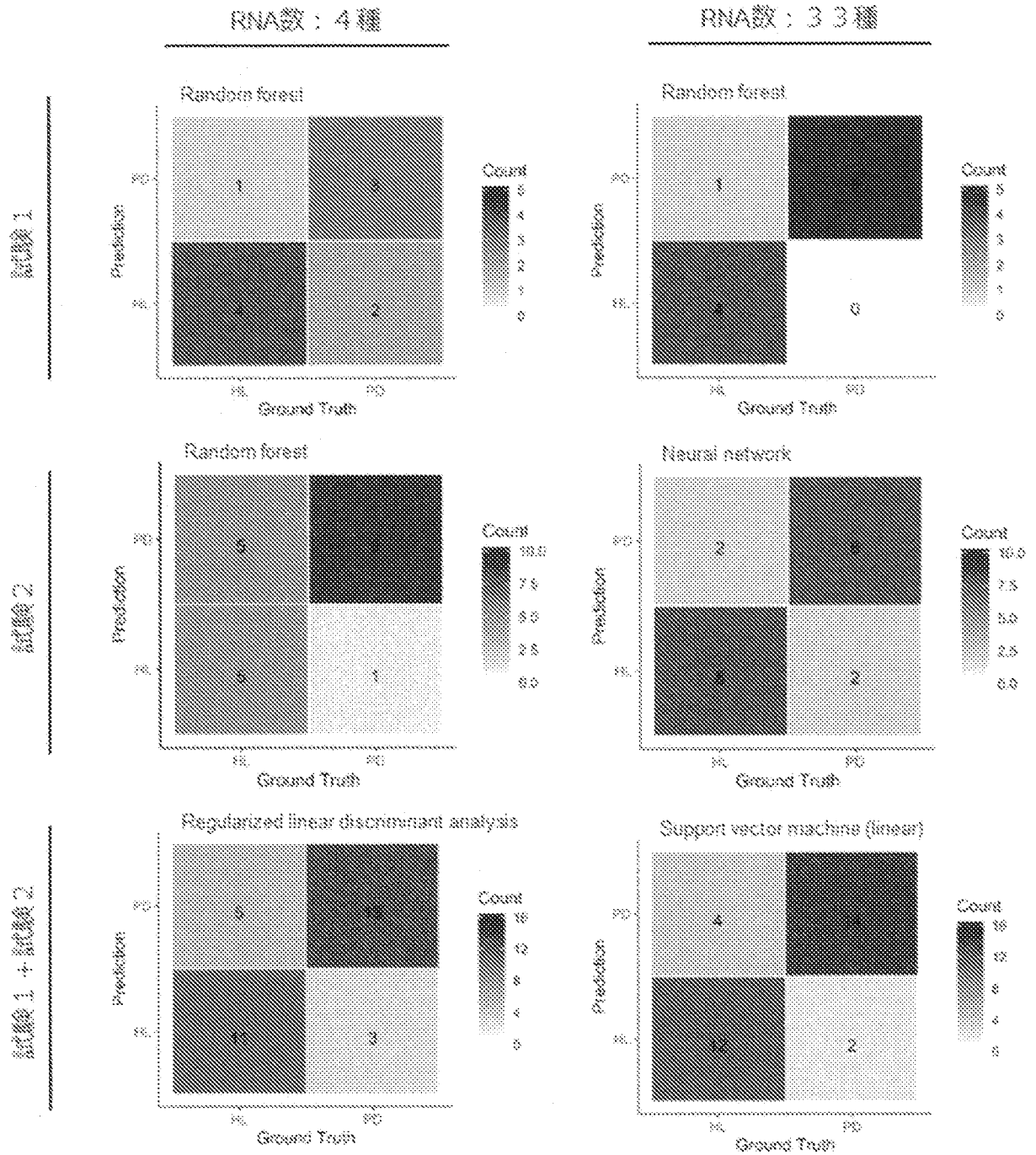
ーキンソン病の検出マーカー。

表3-1	表3-2	表3-3	表3-4
DUX4L4	ACSS3	SNORA24	INO80D
GPBP1L1	C1orf52	SNORA33	KIAA0232
KIAA0930	C5orf43	SNORA34	MAP7D1
LOC100093631	COA1	SNORA49	MLLT6
LOC100506888	FAM210B	SNORA50	NCF1B
LOC349196	FAM25B	SNORA52	PRR24
LOC401321	FAM45A	SNORA57	SDE2
OR4F3	GTF3C6	SNORA6	SLED1
PQLC1	HEATR5A	SNORA63	SMG1P1
REXO1L2P	IQCG	SNORA65	TMEM167B
SNORA16A	ITPRIPL2	SNORA67	
SNORA24	KIAA0240	SNORA68	
SNORA43	KIAA1143	SNORA71A	
SNORA50	KRTAP1.5	SNORA71B	
SNORA8	KRTAP12.1	SNORA71C	
TCEB3CL	KRTAP12.2	SNORA71D	
TTC9	KRTAP3.1	SNORA74B	
USP17L5	KRTAP5.3	SNORA7B	
USP17L6P	LINC00675	SNORA84	
ZNF33A	LOC100505738	SNORA9	
SNORA53	LOC550643	SNORD15B	
	LOC646862	SNORD17	
	LRRC15	TM4SF19	
	MICALCL	TMEM179B	
	PDE12	TMEM45B	
	PINLYP	TRMT6	
	REXO1L2P	UTP6	
	SCARNA12	VSIG8	
	SCARNA16	WDR60	
	SCARNA6	WDR61	
	SCARNA7	WFDC12	
	SF3B14	WIBG	
	SLFN5	ARHGAP30	
	SLMO2	C17orf107	
	SMIM5	C22orf13	
	SNHG9	FAM100B	
	SNORA10	FAM193B	
	SNORA14B	FAM210A	
	SNORA16A	FAM53C	
	SNORA21	GPR108	
	SNORA23	GRAMD1A	

表6-1	表6-2
LOC100288069	KRTAP5-3
MESDC1	LRRC15
POLR2J3	PINLYP
PQLC1	SNORA16A
SNORA24	SNORA24
SNORA50	SNORA52
SNORA57	SNORA63
SNORA9	SNORA68
TRMT44	SNORA71A
C14orf178	SNORD15B
FAM100A	AADA3L3
FYTTD1	ARHGAP30
LGALS1	C17orf107
NSFP1	C1orf43
SLMO2	C22orf13
SNORA53	CCDC86
SREK1IP1	CCSAP
SSU72	CYTH4
TMEM167B	FAM100B
	FAM193B
	GPR108
	GRAMD1A
	KIAA0494
	KIAA1191
	LOC729737
	MAP7D1
	MLLT6
	NCF1B
	POU5F1P3
	SMG1P1

[請求項13] SNORA16A、SNORA24、SNORA50及びREXO1L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物からなる、請求項12記載のパーキンソン病の検出マーカー。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12Q 1/6832 (2018.01) i; G01N 33/50 (2006.01) i FI: C12Q1/6832 Z; G01N33/50 P; G01N33/50 Q According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q1/6832; G01N33/50 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YASIN, N. et al., "The 18kDa translocator protein, non-coding RNA and homeostasis", Non-coding RNA Investigation, 2017, vol. 1, no. 25, doi:10.21037/ncri.2017.12.02 p. 3	12, 13
Y	徳田隆彦, パーキンソン病のバイオマーカーの開発を目指して, 臨床神経学, 2012, vol. 52, no. 11, pp. 1332-1334 column "II. Unbiased profiling", (TOKUDA, Takahiro, "Aiming to develop biochemical biomarkers for Parkinson's disease and related disorders", CLINICAL NEUROLOGY)	1-13
Y	WO 2020/025967 A1 (THE UNIVERSITY OF MANCHESTER) 06 February 2020 (2020-02-06) abstract, claims	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2021 (16.07.2021)		Date of mailing of the international search report 27 July 2021 (27.07.2021)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018511

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	大羽成征, 遺伝子発現データに基づく予測と推定: 言いたいことと言えること, 統計数理, 2006, vol. 54, no. 2, pp. 405-423, 410-411, (OBA, Shigeyuki, "Prediction and Estimation from Gene Expression Data Analysis: What We Want to and be Able to Conclude from Data", Proceedings of the Institute of Statistical Mathematics)	1-13
A	WO 2018/008319 A1 (KAO CORP.) 11 January 2018 (2018-01-11) paragraphs [0020], [0025]	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018511

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Invention relating to SNORA16A gene or an expression product thereof in the invention in claims 1-13

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/018511

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2020/025967 A1	06 Feb. 2020	(Family: none)	
WO 2018/008319 A1	11 Jan. 2018	US 2018/0371524 A1 paragraphs [0025], [0028] EP 3372693 A1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018511

<Continuation of Box No. III>

Claim 1 sets forth the invention relating to a method for detecting Parkinson's disease in a subject, the method comprising a step for measuring an expression level of at least one gene or an expression product thereof selected from the four-gene group consisting of SNORA16A, SNORA24, SNORA50, and REX01L2P with respect to a bio-sample from the subject, but the invention relating to a method for detecting Parkinson's disease in a subject, the method comprising a step for measuring an expression level of "SNORA16A" gene or an expression product thereof, which is a first option set forth in the invention in claim 1, has a special technical feature, and is thus classified as invention 1 as shown below.

In addition, the invention relating to "SNORA24" gene or an expression product thereof in the invention in claim 1 and the invention relating to "SNORA16A" gene or an expression product thereof in the invention in claim 1 share the common technical feature of the use for a method for detecting Parkinson's disease. However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 1 below (the column of "II. Comprehensive Analysis"), and thus cannot be considered a special technical feature. Furthermore, there are no other identical or corresponding special technical features between these inventions.

In addition, the invention relating to "SNORA24" gene or an expression product thereof in the invention in claim 1 has a special technical feature, and is thus classified as invention 2.

Moreover, since this also applies to the invention relating to SNORA50 gene or an expression product thereof and REX01L2P gene or an expression product thereof set forth in claim 1 and the invention relating to at least one gene or an expression product thereof selected from the gene group shown in Tables 3-1 to 3-4 and Tables 6-1 to 6-2 in the invention in claim 12, for the invention in claims 1-13, invention of SNORA50 gene or an expression product thereof and REX01L2P gene or an expression product thereof is classified as invention 3 and 4, respectively, the inventions relating to at least one gene or an expression product thereof selected from the gene group shown in Tables 3-1 to 3-4 and Tables 6-1 to 6-2 in the invention in claim 12 other than the four-gene group consisting of SNORA16A, SNORA24, SNORA50, and REX01L2P are classified as inventions 5-162, respectively.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018511

(Invention 1)

Invention relating to SNORA16A gene or an expression product thereof in the invention in claims 1-13

(Invention 2)

Invention relating to SNORA24 gene or an expression product thereof in the invention in claims 1-13

(Invention 3)

Invention relating to SNORA50 gene or an expression product thereof in the invention in claims 1-13

(Invention 4)

Invention relating to REX01L2P gene or an expression product thereof in the invention in claims 1-13

(Inventions 5-162)

Invention relating to at least one gene or an expression product thereof selected from the gene group shown in Tables 3-1 to 3-4 and Tables 6-1 to 6-2 in the invention in claim 12 other than the four-gene group consisting of SNORA16A, SNORA24, SNORA50, and REX01L2P

Document 1: 徳田隆彦, パーキンソン病のバイオマーカーの開発を目指して, 臨床神経学, 2012, vol. 52, no. 11, pp. 1332-1334 (TOKUDA, Takahiro, "Aiming to develop biochemical biomarkers for Parkinson's disease and related disorders", CLINICAL NEUROLOGY)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12Q 1/6832(2018.01)i; G01N 33/50(2006.01)i FI: C12Q1/6832 Z; G01N33/50 P; G01N33/50 Q		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12Q1/6832; G01N33/50 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	YASIN N.et al., The 18kDa translocator protein, non-coding RNA and homeostasis, Non-coding RNA Investigation, 2017, Vol.1, No.25, doi:10.21037/ncr.2017.12.02 p.3	12,13
Y	徳田隆彦, パーキンソン病のバイオマーカーの開発を目指して, 臨床神経学, 2012, Vol.52, No.11, p.1332-1334 「I I. 網羅的解析」の欄	1-13
Y	WO 2020/025967 A1 (THE UNIVERSITY OF MANCHESTER) 06.02.2020 (2020-02-06) abstract, claims	1-13
Y	大羽 成征, 遺伝子発現データに基づく予測と推定: 言いたいことと言えること, 統計数理, 2006, 第54巻, 第2号, p.405-423, p.410-p.411	1-13
A	WO 2018/008319 A1 (花王株式会社) 11.01.2018 (2018-01-11) [0020],[0025]	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 16.07.2021	国際調査報告の発送日 27.07.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 松原 寛子 4N 4154 電話番号 03-3581-1101 内線 3488	

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1には、被験者から採取された生体試料について、SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REX01L2Pからなる4種の遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、被験者におけるパーキンソン病の検出方法に関する発明が記載されているが、請求項1に係る発明のうち最初に記載された選択肢である、「SNORA16A」遺伝子又はその発現産物の発現レベルを測定する工程を含む、被験者におけるパーキンソン病の検出方法に関する発明は、特別な技術的特徴を有しているため、下記に示すように発明1に区分する。

次に、請求項1に係る発明のうち、「SNORA24」遺伝子又はその発現産物に関する発明と、発明1に区分された請求項1に係る発明のうち、「SNORA16A」遺伝子又はその発現産物に関する発明とは、パーキンソン病の検出方法に使用するという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、下記文献1（「I1. 網羅的解析」の欄）の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

そして、請求項1に係る発明のうち、「SNORA24」遺伝子又はその発現産物に関する発明は、特別な技術的特徴を有しているため、発明2に区分する。

また、請求項1に記載のSNORA50遺伝子又はその発現産物、及びREX01L2P遺伝子又はその発現産物に関する発明、請求項12に係る発明のうち、表3-1～3-4及び表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物に関する発明についても同様であるから、請求項1-13に係る発明について、SNORA50遺伝子又はその発現産物、REX01L2P遺伝子又はその発現産物の各発明を、発明3及び4にそれぞれ区分し、請求項12に係る発明のうち、SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REX01L2Pからなる4種の遺伝子群以外の表3-1～3-4及び表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物に関する各発明を、発明5-162に区分する。

（発明1）

請求項1-13に係る発明のうち、SNORA16A遺伝子又はその発現産物に関する発明

（発明2）

請求項1-13に係る発明のうち、SNORA24遺伝子又はその発現産物に関する発明

（発明3）

請求項1-13に係る発明のうち、SNORA50遺伝子又はその発現産物に関する発明

（発明4）

請求項1-13に係る発明のうち、REX01L2P遺伝子又はその発現産物に関する発明

（発明5-162）

請求項12に係る発明のうち、SNORA16A、SNORA24、SNORA50、REX01L2Pからなる4種の遺伝子群以外の表3-1～3-4及び表6-1～6-2に示される遺伝子群より選択される少なくとも1つの遺伝子又はその発現産物に関する発明

文献1：徳田隆彦，パーキンソン病のバイオマーカーの開発を目指して，臨床神経学，2012，Vol.52，No.11，p.1332-1334

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。
請求項1-1 3に係る発明のうち、SNORA 1 6 A遺伝子又はその発現産物に関する発明

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/018511

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/025967 A1	06.02.2020	(ファミリーなし)	
WO 2018/008319 A1	11.01.2018	US 2018/0371524 A1 [0025], [0028] EP 3372693 A1	