

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-541909

(P2024-541909A)

(43)公表日 令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/6869(2018.01)	C 1 2 Q 1/6869 Z	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/6813(2018.01)	C 1 2 Q 1/6813 Z	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/09 2 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全160頁)

(21)出願番号	特願2024-524493(P2024-524493)	(71)出願人	519434813
(86)(22)出願日	令和4年10月28日(2022.10.28)		ボストンジーン コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和6年6月18日(2024.6.18)		BostonGene Corpora tion
(86)国際出願番号	PCT/US2022/048191		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 453 ウォルサム ソーヤー・ロード
(87)国際公開番号	WO2023/076574		95 스위트 500
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)		95 Sawyer Rd. Suite
(31)優先権主張番号	63/273,171		500 Waltham, Massac husetts 02453 Unite d States of America
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)	(74)代理人	100079108
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 稲葉 良幸
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100109346
			弁理士 大貫 敏史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳がんの腫瘍微小環境タイプ

(57)【要約】

本開示の態様は、特定のがん、例えば、乳がんを有する対象を特性評価するのに有用な方法、システム、及びコンピュータ可読記憶媒体に関する。本開示は、部分的には、乳がん対象の乳がん分子型及び／又は腫瘍微小環境(TME)タイプを判定する方法、並びにTMEタイプの判定に基づいて、対象の予後及び／又は対象を治療するための1若しくは複数の治療薬を同定する方法に基づく。

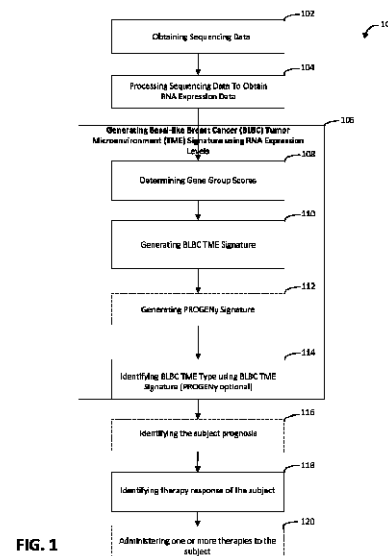


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

基底様乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象の基底様乳がん（B L B C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを判定するための方法において、以下：

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して：

表 1 に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子の R N A 発現レベルを示す、前記対象の R N A 発現データを取得するステップと；

前記 R N A 発現データを用いて前記対象の B L B C T M E シグネチャを生成するステップであって、前記 B L B C T M E シグネチャは、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含み、前記生成ステップが、以下：

前記 R N A 発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；

前記 B L B C T M E シグネチャを用いて、複数の B L B C T M E タイプの中から前記対象の B L B C T M E タイプを同定するステップと、
を実行するステップ
を含む方法。

【請求項 2】

前記 R N A 発現レベルを用いて、1 つ又は複数の P R O G E N y シグネチャを生成するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 つ又は複数の P R O G E N y シグネチャが、T G F b、N F k B、及び／又は V E G F シグナル伝達 P R O G E N y シグネチャを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象の B L B C T M E タイプを同定するステップが、前記 1 つ若しくは複数の P R O G E N y シグネチャを使用する工程を含む、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象の R N A 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前に取得された、配列決定データを取得するステップを含んでなる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記配列決定データが、少なくとも 1 0 0 万回の読み取り、少なくとも 5 0 0 万回の読み取り、少なくとも 1 0 0 0 万回の読み取り、少なくとも 2 0 0 0 万回の読み取り、少なくとも 5 0 0 0 万回の読み取り、又は少なくとも 1 億回の読み取りを含んでなる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記配列決定データが、全エクソーム配列決定（W E S）データ、バルク R N A 配列決定（R N A - s e q）データ、単一細胞 R N A 配列決定（s c R N A - s e q）データ、及び／又は次世代配列決定法（N G S）データを含んでなる、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記配列決定データが、マイクロアレイデータを含んでなる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 B L B C T M E シグネチャを生成する前に、前記 R N A 発現データを 1 0 0 万当たりの転写物（T P M）単位に正規化するステップ
をさらに含んでなる、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記対象の R N A 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記生物学的サンプルが、前記対象の乳房組織を含んでなり、任意選択的に前記生物学的サンプルが、前記対象の腫瘍組織を含んでなる、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記 RNA 発現レベルが、以下の遺伝子群：

(a) MHC I 群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II 群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOC3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、C

10

20

30

40

50

OL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(u) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(v) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；

(w) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；

(x) 三次リンパ様構造(TLS)群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；

(y) 濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；

(z) 濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに

(aa) 顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記RNA発現レベルが、以下の遺伝子群：

(a) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TN

10

20

30

40

50

F、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1； 10

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1； 20

(t) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(u) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(v) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；

(w) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2； 30

(x) 三次リンパ様構造(TLS)群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；

(y) 濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；

(z) 濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに

(aa) 顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。 40

【請求項14】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、以下：

特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、前記特定の遺伝子群の前記遺伝子群スコアを判定し、以下：

(a) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5； 50

(b) MHC II 群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160； 10

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4； 20

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5； 30

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1； 40

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(u) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(v) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MK 50

I 6 7、M C M 2、及び C C N E 1；

(w) E M T シグネチャ群：C D H 2、Z E B 1、Z E B 2、T W I S T 1、S N A I 1、S N A I 2、及び T W I S T 2；

(x) 三次リンパ様構造 (T L S) 群：C X C L 1 3、C C L 1 9、L A M P 3、S E L L、C X C R 4、C C L 2 1、C C R 7、C D 8 6、及び B C L 6；

(y) 濾胞樹状細胞群：F D C S P、S E R P I N E 2、P R N P、P D P N、L T B R、B S T 1、C L U、C 1 S、及び C 4 A；

(z) 濾胞 B ヘルパー T 細胞群：S H 2 D 1 A、I L 6、M A F、C D 4 0 L G、I L 2 1、I C O S、I L 4、C D 8 4、C X C R 5、及び B C L 6；並びに

(a a) 顆粒球群：C C R 3、F F A R 2、C X C L 2、C M A 1、S I G L E C 8、T P S A B 1、R N A S E 3、I L 5、P R G 3、C X C R 1、C X C R 2、E L A N E、C X C L 8、C X C L 1、P R T N 3、R N A S E 2、F C G R 3 B、G A T A 1、E P X、I L 1 3、M P O、I L 5 R A、C T S G、C X C L 5、P R G 2、C D 1 7 7、C P A 3、C C L 1 1、P G L Y R P 1、M S 4 A 2、I L 4、及び P R S S 3 3
をはじめとする遺伝子群の少なくとも 2 つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、以下：

特定の遺伝子群について、各遺伝子群における前記遺伝子のそれぞれに対する R N A 発現レベルを用いて、前記特定の遺伝子群の前記遺伝子群スコアを判定し、以下：

(a) M H C I 群：H L A - C、T A P B P、H L A - B、B 2 M、T A P 2、H L A - A、T A P 1、及び N L R C 5；

(b) M H C I I 群：H L A - D Q B 1、H L A - D M A、H L A - D M B、H L A - D R A、C I I T A、H L A - D Q A 1、H L A - D P B 1、H L A - D R B 1、及び H L A - D P A 1；

(c) 共活性化分子群：T N F R S F 4、C D 2 7、C D 8 0、C D 4 0 L G、T N F R S F 9、C D 4 0、C D 2 8、I C O S L G、C D 8 3、T N F S F 9、C D 7 0、T N F S F 4、I C O S、及び C D 8 6；

(d) エフェクター細胞群：Z A P 7 0、G Z M B、G Z M K、I F N G、F A S L G、E O M E S、T B X 2 1、G Z M A、C D 8 A、G N L Y、P R F 1、及び C D 8 B；

(e) N K 細胞群：N K G 7、F G F B P 2、C D 2 4 4、K L R K 1、K I R 2 D L 4、C D 2 2 6、K L R F 1、G N L Y、G Z M B、K L R C 2、N C R 1、G Z M H、I F N G、S H 2 D 1 B、N C R 3、E O M E S、及び C D 1 6 0；

(f) T 細胞群：T R B C 2、C D 3 E、C D 3 G、I T K、C D 2 8、T R B C 1、T R A T 1、T B X 2 1、C D 5、T R A C、及び C D 3 D；

(g) B 細胞群：C D 2 2、T N F R S F 1 3 C、S T A P 1、C D 7 9 B、P A X 5、C R 2、T N F R S F 1 3 B、C D 7 9 A、T N F R S F 1 7、F C R L 5、M S 4 A 1、C D 1 9、及び B L K；

(h) M 1 シグネチャ群：C M K L R 1、S O C S 3、I R F 5、N O S 2、I L 1 B、I L 1 2 B、I L 2 3 A、T N F、及び I L 1 2 A；

(i) T h 1 シグネチャ群：I L 2 1、T B X 2 1、I L 1 2 R B 2、C D 4 0 L G、I F N G、I L 2、及び S T A T 4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：C C L 3、I L 2 1、I F N B 1、I F N A 2、T N F、及び T N F S F 1 0；

(k) チェックポイント阻害群：P D C D 1、B T L A、H A V C R 2、C D 2 7 4、V S I R、L A G 3、T I G I T、P D C D 1 L G 2、及び C T L A 4；

(l) T r e g 群：I K Z F 2、T N F R S F 1 8、I L 1 0、F O X P 3、C C R 8、I K Z F 4、及び C T L A 4；

(m) 好中球シグネチャ群：C D 1 7 7、F F A R 2、P G L Y R P 1、C X C R 1

10

20

30

40

50

、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(u) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(v) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；

(w) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；

(x) 三次リンパ様構造(TLS)群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；

(y) 濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；

(z) 濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに

(aa) 顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33

をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル濃縮解析(ssGSEA)技術を使用して、以下の遺伝子群：

(a) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASL

10

20

30

40

50

G、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(u) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(v) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；

(w) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；

(x) 三次リンパ様構造(TLS)群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；

(y) 濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；

10

20

30

40

50

(z) 濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに

(aa) 顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33

のうちの1つにおける遺伝子の少なくとも一部に対するRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定する工程を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群：

(a) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(n) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(o) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(p) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGF

10

20

30

40

50

B 1、I L 2 2、及び I L 1 0；

(r) がん関連線維芽細胞 (C A F) 群：C O L 6 A 3、P D G F R B、C O L 6 A 1、M F A P 5、C O L 5 A 1、F A P、P D G F R A、F G F 2、A C T A 2、C O L 6 A 2、F B L N 1、C D 2 4 8、C O L 1 A 1、M M P 2、C O L 1 A 2、M M P 3、L U M、C X C L 1 2、及び L R P 1；

(s) マトリックス群：L A M C 2、T N C、C O L 1 1 A 1、V T N、L A M B 3、C O L 1 A 1、F N 1、L A M A 3、L G A L S 9、C O L 1 A 2、C O L 4 A 1、C O L 5 A 1、E L N、L G A L S 7、及び C O L 3 A 1；

(t) 血管新生群：V E G F C、V E G F A、P D G F C、K D R、C D H 5、V E G F B、P G F、T E K、A N G P T 2、C X C R 2、F L T 1、C X C L 8、V W F、A N G P T 1、及び C X C L 5；

(u) 内皮群：K D R、C D H 5、N O S 3、V C A M 1、V W F、F L T 1、M M R N 1、C L E C 1 4 A、E N G、及び M M R N 2；

(v) 増殖速度群：C C N D 1、C C N B 1、C E T N 3、C D K 2、E 2 F 1、A U R K A、B U B 1、A U R K B、P L K 1、M C M 6、E S C O 2、M Y B L 2、M K I 6 7、M C M 2、及び C C N E 1；

(w) E M T シグネチャ群：C D H 2、Z E B 1、Z E B 2、T W I S T 1、S N A I 1、S N A I 2、及び T W I S T 2；

(x) 三次リンパ様構造 (T L S) 群：C X C L 1 3、C C L 1 9、L A M P 3、S E L L、C X C R 4、C C L 2 1、C C R 7、C D 8 6、及び B C L 6；

(y) 濾胞樹状細胞群：F D C S P、S E R P I N E 2、P R N P、P D P N、L T B R、B S T 1、C L U、C 1 S、及び C 4 A；

(z) 濾胞 B ヘルパー T 細胞群：S H 2 D 1 A、I L 6、M A F、C D 4 0 L G、I L 2 1、I C O S、I L 4、C D 8 4、C X C R 5、及び B C L 6；並びに

(a a) 顆粒球群：C C R 3、F F A R 2、C X C L 2、C M A 1、S I G L E C 8、T P S A B 1、R N A S E 3、I L 5、P R G 3、C X C R 1、C X C R 2、E L A N E、C X C L 8、C X C L 1、P R T N 3、R N A S E 2、F C G R 3 B、G A T A 1、E P X、I L 1 3、M P O、I L 5 R A、C T S G、C X C L 5、P R G 2、C D 1 7 7、C P A 3、C C L 1 1、P G L Y R P 1、M S 4 A 2、I L 4、及び P R S S 3 3

のうちの各々における遺伝子のそれぞれに対する RNA 発現レベルから、前記遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 B L B C T M E シグネチャを生成するステップが、前記遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、前記正規化の工程は、中央値スケールを前記遺伝子群スコアに適用することを含む、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記複数の B L B C T M E タイプが、それぞれの複数の B L B C T M E シグネチャクラスタに関連付けられ、

ここで、前記 B L B C T M E シグネチャを使用して、複数の B L B C T M E タイプの中から前記対象の B L B C T M E タイプを同定するステップは、以下：

前記対象の B L B C T M E シグネチャを前記複数の B L B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；

前記対象の B L B C T M E タイプを、前記対象の B L B C T M E シグネチャに関連付けられている前記複数の B L B C T M E シグネチャクラスタの前記特定の 1 つに対応する前記 B L B C T M E タイプとして同定する工程と、

を含む、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記複数の B L B C T M E シグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、前記生成ステップが、以下：

複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することにより複数セットの

10

20

30

40

50

R N A 発現データを取得する工程であって、前記複数セットの R N A 発現データの各々が、表 1 に列挙される前記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子の R N A 発現レベルを示す、工程と；

前記複数セットの R N A 発現データから複数の B L B C T M E シグネチャを生成する工程であって、前記複数の B L B C T M E シグネチャの各々が、前記複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、前記生成工程が、前記複数の B L B C T M E シグネチャの各々特定の 1 つについて、

前記特定の 1 つの B L B C T M E シグネチャが生成されている前記 R N A 発現データ特定のセットにおける前記 R N A 発現レベルを使用して、前記遺伝子群発現スコアを判定することにより、前記 B L B C T M E シグネチャを判定することを含む工程と；

前記複数の B L B C T M E シグネチャをクラスタリングして、前記複数の B L B C T M E シグネチャクラスタを取得する工程と、
を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記対象の B L B C T M E シグネチャを使用して、前記複数の B L B C T M E シグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、前記対象の B L B C T M E シグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数の B L B C T M E シグネチャの 1 つであり、前記閾値数の B L B C T M E シグネチャが生成されると、前記 B L B C T M E シグネチャクラスタが更新され、

前記閾値数の B L B C T M E シグネチャは、少なくとも 50、少なくとも 75、少なくとも 100、少なくとも 200、少なくとも 500、少なくとも 1000、又は少なくとも 5000 B L B C T M E シグネチャである、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記更新ステップが、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k 平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

第 2 の対象の B L B C T M E タイプを判定するステップであって、前記第 2 の対象の B L B C T M E タイプが、前記更新 B L B C T M E シグネチャクラスタを使用して同定されるステップをさらに含み、ここで、前記同定のステップが、以下：

前記第 2 の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得された R N A 発現データから、前記第 2 の対象の B L B C T M E シグネチャを判定する工程と；

前記第 2 の対象の B L B C T M E シグネチャを前記複数の更新 B L B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；

前記第 2 の対象の B L B C T M E タイプを、前記第 2 の対象の B L B C T M E シグネチャが関連付けられている前記複数の更新 B L B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する前記 B L B C T M E タイプとして同定する工程と、
を含む、請求項 18～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の B L B C T M E タイプが、以下：免疫富化（I E）タイプ、T L S（T L S）タイプ、砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、及び顆粒球富化（G）タイプを含む、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記対象の B L B C T M E タイプを用いて、前記対象に投与するための少なくとも 1 種の治療薬を同定するステップをさらに含む、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記少なくとも 1 種の治療薬が、がん免疫療法（I O）薬を含み、任意選択的に、前記

10

20

30

40

50

IO薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗CTLA4抗体を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記少なくとも1種の治療薬が、抗VEGF療法薬を含み、任意選択的に、前記抗VEGF療法薬は、抗VEGF抗体を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項29】

前記少なくとも1種の治療薬が、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項30】

前記対象のBLBC TMEタイプに基づいて前記少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、IE型又はTLS型BLBC TMEを有すると識別された場合、前記少なくとも1種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む、請求項25～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

前記対象のBLBC TMEタイプに基づいて前記少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、F型BLBC TMEを有すると識別された場合、前記少なくとも1種の治療薬として抗VEGF療法薬を同定する工程を含む、請求項25～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記対象のBLBC TMEタイプに基づいて前記少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、D型BLBC TMEを有すると識別された場合、TKI阻害剤療法薬を同定する工程を含む、請求項25～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

ルミナル又は正常様乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象のルミナル又は正常様乳がん(LNLBC)腫瘍微小環境(TME)タイプを判定する方法において、以下：

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して：

表2に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、前記対象のRNA発現データを取得するステップと；

前記RNA発現データを用いて前記対象のLNLBC TMEシグネチャを生成するステップであって、前記LNLBC TMEシグネチャは、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを含み、前記生成ステップが、以下：

前記RNA発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；

前記LNLBC TMEシグネチャを用いて、複数のLNLBC TMEタイプの中から前記対象のLNLBC TMEタイプを同定するステップと、
を実行するステップを含む方法。

【請求項34】

前記RNA発現レベルを用いて1つ又は複数のPROGENyシグネチャを生成するステップをさらに含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記1つ又は複数のPROGENyシグネチャが、エストロゲンPROGENyシグネチャを含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記対象のLNLBC TMEタイプを同定するステップが、前記1つ又は複数のPROGENyシグネチャを使用することを含む、請求項34又は35に記載の方法。

【請求項37】

前記対象のRNA発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前得られた配列決定データを取得する工程を含む、請求項33～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

前記配列決定データは、少なくとも100万リード、少なくとも500万リード、少なくとも1000万リード、少なくとも2000万リード、少なくとも5000万リード、又は少なくとも1億リードを含む、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記配列決定データは、全エクソームシーケンシング（WES）データ、バルクRNAシーケンシング（RNA-seq）データ、単一細胞RNAシーケンシング（scRNA-seq）データ、又は次世代シーケンシング（NGS）データを含む、請求項37又は38に記載の方法。

【請求項40】

前記配列決定データが、マイクロアレイデータを含む、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

前記LNLBC TMEシグネチャを生成する前に、前記RNA発現データを100万当たりの転写産物（TPM）単位に正規化するステップをさらに含む、請求項33～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

前記対象のRNA発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定する工程を含む、請求項33～41のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

前記生物学的サンプルが、前記対象の乳房組織を含み、任意選択的に、前記生物学的サンプルは、前記対象の腫瘍組織を含む、請求項33～42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項44】

前記RNA発現レベルが、以下の遺伝子群：

（a）MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

（b）MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

（c）エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

（d）NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

（e）T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

（f）T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

（g）B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

（h）M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

（i）Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

（j）抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

（k）チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、

10

20

30

40

50

V S I R、L A G 3、T I G I T、P D C D 1 L G 2、及び C T L A 4；

(l) T r e g 群：I K Z F 2、T N F R S F 1 8、I L 1 0、F O X P 3、C C R 8、I K Z F 4、及び C T L A 4；

(m) 顆粒球輸送群：C C R 3、K I T L G、C C L 1 1、C X C L 2、C X C R 1、C X C R 2、C X C L 8、C X C L 1、及び C X C L 5；

(n) M D S C 群：A R G 1、I L 6、C Y B B、I L 1 0、P T G S 2、I D O 1、及び I L 4 I 1；

(o) マクロファージ群：M R C 1、S I G L E C 1、M S R 1、C D 1 6 3、C S F 1 R、C D 6 8、I L 4 I 1、及び I L 1 0；

(p) マクロファージ D C 輸送群：C C L 8、C S F 1 R、C S F 1、C C R 2、X C L 1、X C R 1、C C L 2、及び C C L 7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：T G F B 2、M I F、I L 6、T G F B 3、T G F B 1、I L 2 2、及び I L 1 0；

(r) がん関連線維芽細胞 (C A F) 群：C O L 6 A 3、P D G F R B、C O L 6 A 1、M F A P 5、C O L 5 A 1、F A P、P D G F R A、F G F 2、A C T A 2、C O L 6 A 2、F B L N 1、C D 2 4 8、C O L 1 A 1、M M P 2、C O L 1 A 2、M M P 3、L U M、C X C L 1 2、及び L R P 1；

(s) マトリックス群：L A M C 2、T N C、C O L 1 1 A 1、V T N、L A M B 3、C O L 1 A 1、F N 1、L A M A 3、L G A L S 9、C O L 1 A 2、C O L 4 A 1、C O L 5 A 1、E L N、L G A L S 7、及び C O L 3 A 1；

(t) マトリックスリモデリング群：A D A M T S 4、A D A M T S 5、C A 9、L O X、M M P 1、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 2、M M P 3、M M P 7、M M P 9、及び P L O D 2；

(u) 血管新生群：V E G F C、V E G F A、P D G F C、K D R、C D H 5、V E G F B、P G F、T E K、A N G P T 2、C X C R 2、F L T 1、C X C L 8、V W F、A N G P T 1、及び C X C L 5；

(v) 内皮群：K D R、C D H 5、N O S 3、V C A M 1、V W F、F L T 1、M M R N 1、C L E C 1 4 A、E N G、及び M M R N 2；

(w) 増殖速度群：C C N D 1、C C N B 1、C E T N 3、C D K 2、E 2 F 1、A U R K A、B U B 1、A U R K B、P L K 1、M C M 6、E S C O 2、M Y B L 2、M K I 6 7、M C M 2、及び C C N E 1；並びに

(x) E M T シグネチャ群：C D H 2、Z E B 1、Z E B 2、T W I S T 1、S N A I 1、S N A I 2、及び T W I S T 2

のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む、請求項33～43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項45】

前記RNA発現レベルが、以下の遺伝子群：

(a) M H C I 群：H L A - C、T A P B P、H L A - B、B 2 M、T A P 2、H L A - A、T A P 1、及び N L R C 5；

(b) M H C I I 群：H L A - D Q B 1、H L A - D M A、H L A - D M B、H L A - D R A、C I I T A、H L A - D Q A 1、H L A - D P B 1、H L A - D R B 1、及び H L A - D P A 1；

(c) エフェクター細胞群：Z A P 7 0、G Z M B、G Z M K、I F N G、F A S L G、E O M E S、T B X 2 1、G Z M A、C D 8 A、G N L Y、P R F 1、及び C D 8 B；

(d) N K 細胞群：N K G 7、F G F B P 2、C D 2 4 4、K L R K 1、K I R 2 D L 4、C D 2 2 6、K L R F 1、G N L Y、G Z M B、K L R C 2、N C R 1、G Z M H、I F N G、S H 2 D 1 B、N C R 3、E O M E S、及び C D 1 6 0；

(e) T 細胞群：T R B C 2、C D 3 E、C D 3 G、I T K、C D 2 8、T R B C 1、T R A T 1、T B X 2 1、C D 5、T R A C、及び C D 3 D；

(f) T 細胞輸送群：C X C L 1 0、C X 3 C L 1、C X 3 C R 1、C X C L 1 1、C

10

20

30

40

50

XCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(n) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(o) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(p) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(u) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(v) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(w) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(x) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む、請求項33～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、以下：

特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、前記特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：

10

20

30

40

50

(a) MHC I 群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II 群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(d) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(e) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(f) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(n) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(o) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(p) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(u) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

10

20

30

40

50

(v) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(w) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(x) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つの各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項33～45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、以下：

特定の遺伝子群について、各遺伝子群における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを用いて、各特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：

(a) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(b) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(c) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(d) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(e) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(f) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(n) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(o) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(p) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

10

20

30

40

50

(r) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群: COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1;

(s) マトリックス群: LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1;

(t) マトリックスリモデリング群: ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2;

(u) 血管新生群: VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5;

(v) 内皮群: KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2;

(w) 増殖速度群: CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1; 並びに

(x) EMTシグネチャ群: CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

をはじめとする遺伝子群の各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項33～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル遺伝子セット濃縮解析 (Gene Set Enrichment Analysis) (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群:

(a) MHC I群: HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5;

(b) MHC II群: HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1;

(c) エフェクター細胞群: ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B;

(d) NK細胞群: NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160;

(e) T細胞群: TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D;

(f) T細胞輸送群: CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4;

(g) B細胞群: CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK;

(h) M1シグネチャ群: CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A;

(i) Th1シグネチャ群: IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4;

(j) 抗腫瘍サイトカイン群: CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10;

(k) チェックポイント阻害群: PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、

10

20

30

40

50

V S I R、L A G 3、T I G I T、P D C D 1 L G 2、及び C T L A 4；

(l) T r e g 群：I K Z F 2、T N F R S F 1 8、I L 1 0、F O X P 3、C C R 8、I K Z F 4、及び C T L A 4；

(m) 顆粒球輸送群：C C R 3、K I T L G、C C L 1 1、C X C L 2、C X C R 1、C X C R 2、C X C L 8、C X C L 1、及び C X C L 5；

(n) M D S C 群：A R G 1、I L 6、C Y B B、I L 1 0、P T G S 2、I D O 1、及び I L 4 I 1；

(o) マクロファージ群：M R C 1、S I G L E C 1、M S R 1、C D 1 6 3、C S F 1 R、C D 6 8、I L 4 I 1、及び I L 1 0；

(p) マクロファージ D C 輸送群：C C L 8、C S F 1 R、C S F 1、C C R 2、X C L 1、X C R 1、C C L 2、及び C C L 7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：T G F B 2、M I F、I L 6、T G F B 3、T G F B 1、I L 2 2、及び I L 1 0；

(r) がん関連線維芽細胞 (C A F) 群：C O L 6 A 3、P D G F R B、C O L 6 A 1、M F A P 5、C O L 5 A 1、F A P、P D G F R A、F G F 2、A C T A 2、C O L 6 A 2、F B L N 1、C D 2 4 8、C O L 1 A 1、M M P 2、C O L 1 A 2、M M P 3、L U M、C X C L 1 2、及び L R P 1；

(s) マトリックス群：L A M C 2、T N C、C O L 1 1 A 1、V T N、L A M B 3、C O L 1 A 1、F N 1、L A M A 3、L G A L S 9、C O L 1 A 2、C O L 4 A 1、C O L 5 A 1、E L N、L G A L S 7、及び C O L 3 A 1；

(t) マトリックスリモデリング群：A D A M T S 4、A D A M T S 5、C A 9、L O X、M M P 1、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 2、M M P 3、M M P 7、M M P 9、及び P L O D 2；

(u) 血管新生群：V E G F C、V E G F A、P D G F C、K D R、C D H 5、V E G F B、P G F、T E K、A N G P T 2、C X C R 2、F L T 1、C X C L 8、V W F、A N G P T 1、及び C X C L 5；

(v) 内皮群：K D R、C D H 5、N O S 3、V C A M 1、V W F、F L T 1、M M R N 1、C L E C 1 4 A、E N G、及び M M R N 2；

(w) 増殖速度群：C C N D 1、C C N B 1、C E T N 3、C D K 2、E 2 F 1、A U R K A、B U B 1、A U R K B、P L K 1、M C M 6、E S C O 2、M Y B L 2、M K I 6 7、M C M 2、及び C C N E 1；並びに

(x) E M T シグネチャ群：C D H 2、Z E B 1、Z E B 2、T W I S T 1、S N A I 1、S N A I 2、及び T W I S T 2 のうちの 1 つにおける遺伝子の少なくとも一部についての R N A 発現レベルから、第 1 の遺伝子群の第 1 のスコアを判定する工程を含む、請求項 3 3～4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル G S E A (s s G S E A) 技術を使用して、以下の遺伝子群：

(a) M H C I 群：H L A - C、T A P B P、H L A - B、B 2 M、T A P 2、H L A - A、T A P 1、及び N L R C 5；

(b) M H C I I 群：H L A - D Q B 1、H L A - D M A、H L A - D M B、H L A - D R A、C I I T A、H L A - D Q A 1、H L A - D P B 1、H L A - D R B 1、及び H L A - D P A 1；

(c) エフェクター細胞群：Z A P 7 0、G Z M B、G Z M K、I F N G、F A S L G、E O M E S、T B X 2 1、G Z M A、C D 8 A、G N L Y、P R F 1、及び C D 8 B；

(d) N K 細胞群：N K G 7、F G F B P 2、C D 2 4 4、K L R K 1、K I R 2 D L 4、C D 2 2 6、K L R F 1、G N L Y、G Z M B、K L R C 2、N C R 1、G Z M H、I F N G、S H 2 D 1 B、N C R 3、E O M E S、及び C D 1 6 0；

(e) T 細胞群：T R B C 2、C D 3 E、C D 3 G、I T K、C D 2 8、T R B C 1、T R A T 1、T B X 2 1、C D 5、T R A C、及び C D 3 D；

(f) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(g) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(h) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(i) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(l) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(m) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(n) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(o) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(p) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(q) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(r) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(s) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(t) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(u) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(v) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(w) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(x) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

の各々における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルから、前記遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項33～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

前記LNLBC TMEシグネチャを生成するステップが、前記遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、前記正規化の工程は、中央値スケールリングを前記遺伝

10

20

30

40

50

子群スコアに適用することを含む、請求項 33～49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

前記複数の LNLBC TME タイプが、それぞれの複数の LNLBC TME シグネチャクラスタに関連付けられ、

ここで、前記 LNLBC TME シグネチャを使用して、複数の LNLBC TME タイプの中から前記対象の LNLBC TME タイプを同定するステップは、以下：

前記対象の LNLBC TME シグネチャを前記複数の LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；

前記対象の LNLBC TME タイプを、前記対象の LNLBC TME シグネチャが関連付けられている前記複数の LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する LNLBC TME タイプとして同定する工程と、
を含む、請求項 33～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 52】

前記複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、前記生成のステップが、以下：

複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することにより複数セットの RNA 発現データを取得する工程であって、前記複数セットの RNA 発現データの各々が、表 2 に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子の RNA 発現レベルを示す、工程と；

前記複数セットの RNA 発現データから複数の LNLBC TME シグネチャを生成する工程であって、前記複数の LNLBC TME シグネチャの各々が、前記複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、前記生成の工程は、前記複数の LNLBC TME シグネチャの各々特定の 1 つについて：

20

前記特定の 1 つの LNLBC TME シグネチャが生成されている RNA 発現データの特定のセットにおける前記 RNA 発現レベルを使用して、前記遺伝子群発現スコアを判定することにより、前記 LNLBC TME シグネチャを判定することを含む工程と；

前記複数の LNLBC TME シグネチャをクラスタリングして、前記複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを取得する工程と、
を含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

30

前記対象の LNLBC TME シグネチャを使用して前記複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、前記対象の LNLBC TME シグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数の LNLBC TME シグネチャの 1 つであり、前記閾値数の LNLBC TME シグネチャが生成されると、前記 LNLBC TME シグネチャクラスタが更新され、

前記閾値数の LNLBC TME シグネチャは、少なくとも 50、少なくとも 75、少なくとも 100、少なくとも 200、少なくとも 500、少なくとも 1000、又は少なくとも 5000 LNLBC TME シグネチャである、請求項 50～52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

40

前記更新ステップが、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k 平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

第 2 の対象の LNLBC TME タイプを判定するステップであって、前記第 2 の対象の LNLBC TME タイプが、前記更新 LNLBC TME シグネチャクラスタを使用して同定されるステップをさらに含み、ここで、前記同定のステップは、以下：

前記第 2 の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得された RNA 発現データから、前記第 2 の対象の LNLBC TME シグネチャを判定する工程

50

と；

前記第2の対象のLNLBC TMEシグネチャを前記複数の更新LNLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付ける工程と；

前記第2の対象のLNLBC TMEタイプを、前記第2の対象のLNLBC TMEシグネチャが関連付けられている前記複数の更新LNLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するLNLBC TMEタイプとして同定する工程と、を含む、請求項50～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

前記複数のLNLBC TMEタイプが、以下：免疫（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、免疫富化／線維化（IE／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプを含む、請求項33～55のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項57】

前記対象のLNLBC TMEタイプを用いて、前記対象に投与するための少なくとも1種の治療薬を同定するステップをさらに含む、請求項33～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記少なくとも1種の治療薬が、がん免疫療法（IO）薬を含み、任意選択的に、前記IO薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗CTLA4抗体を含む、請求項58に記載の方法。

20

【請求項60】

前記少なくとも1種の治療薬が、抗VEGF療法薬を含み、任意選択的に、前記抗VEGF療法薬は、抗VEGF抗体を含む、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

前記対象のLNLBC TMEタイプに基づいて前記少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、IE型又はIE／F型LNLBC TMEを有すると識別された場合、前記少なくとも1種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む、請求項57～60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

前記対象のLNLBC TMEタイプに基づいて前記少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、F型LNLBC TMEを有すると識別された場合、前記少なくとも1種の治療薬として抗VEGF療法薬を同定する工程を含む、請求項57～60のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項63】

HER2濃縮乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象のHER2濃縮乳がん（H2EBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための方法において、以下：

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して：

表3に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、前記対象のRNA発現データを取得するステップと；

40

前記RNA発現データを用いて前記対象のH2EBC TMEシグネチャを生成するステップであって、前記H2EBC TMEシグネチャは、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含み、前記生成のステップが、以下：

前記RNA発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；

前記H2EBC TMEシグネチャを用いて、複数のH2EBC TMEタイプの中から前記対象のH2EBC TMEタイプを同定するステップと、を実行するステップ

50

を含む方法。

【請求項 6 4】

前記 RNA 発現レベルを用いて 1 つ又は複数の PROGENy シグネチャを生成するステップをさらに含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記 1 つ又は複数の PROGENy シグネチャが、エストロゲン、アンドロゲン、及び／又は EGFR シグナル伝達 PROGENy シグネチャを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記対象の H2EBC TME タイプを同定するステップが、前記 1 つ又は複数の PROGENy シグネチャを使用することを含む、請求項 6 4 又は 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記対象の RNA 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前得られた配列決定データを取得する工程を含む、請求項 6 3 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記配列決定データが、少なくとも 100 万リード、少なくとも 500 万リード、少なくとも 1000 万リード、少なくとも 2000 万リード、少なくとも 5000 万リード、又は少なくとも 1 億リードを含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記配列決定データが、全エクソームシーケンシング (WES) データ、バルク RNA シーケンシング (RNA-seq) データ、単一細胞 RNA シーケンシング (scRNA-seq) データ、又は次世代シーケンシング (NGS) データを含む、請求項 6 7 又は 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記配列決定データが、マイクロアレイデータを含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記 H2EBC TME シグネチャを生成する前に、前記 RNA 発現データを 100 万当たりの転写産物 (TPM) 単位に正規化するステップをさらに含む、請求項 6 3 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記対象の RNA 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定する工程を含む、請求項 6 3 ～ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記生物学的サンプルが、前記対象の乳房組織を含み、任意選択的に、前記生物学的サンプルは、前記対象の腫瘍組織を含む、請求項 6 3 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 RNA 発現レベルが、以下の遺伝子群：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及び CD86；

(b) MHC I 群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及び NLRC5；

(c) MHC II 群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及び HLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及び CD8B；

(e) NK 細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、

10

20

30

40

50

IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(v) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(x) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(y) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(z) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(aa) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(bb) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MM

10

20

30

40

50

RN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(cc) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(dd) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む、請求項63～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項75】

前記RNA発現レベルが、以下の遺伝子群：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(b) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(c) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL1

10

20

30

40

50

5、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(v) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(x) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(y) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(z) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(aa) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(bb) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(cc) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(dd) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む、請求項63～74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、前記特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(b) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(c) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、C

10

20

30

40

50

XCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(v) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(x) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(y) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(z) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(aa) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(bb) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(cc) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

10

20

30

40

50

(d d) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

をはじめとする遺伝子群のうちの少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項63～75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、特定の遺伝子群について、各遺伝子群における前記遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを用いて、各特定の遺伝子群の前記遺伝子群スコアを判定し、以下：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86； 10

(b) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(c) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160； 20

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A； 30

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1； 40

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF 50

1 R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(v) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(x) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(y) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(z) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(aa) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(bb) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(cc) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(dd) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む、請求項63～76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル遺伝子セット濃縮解析(Gene Set Enrichment Analysis)(ssGSEA)技術を使用して、以下の遺伝子群：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(b) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(c) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5

10

20

30

40

50

、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；

(v) Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；

(x) がん関連線維芽細胞(CAF)群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；

(y) マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；

(z) マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；

(aa) 血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；

(bb) 内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；

(cc) 増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びに

(dd) EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2

10

20

30

40

50

のうちの1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含む、請求項63～77のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群：

(a) 共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；

(b) MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；

(c) MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；

(d) エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；

(e) NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；

(f) T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；

(g) T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；

(h) B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；

(i) M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；

(j) Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；

(l) 抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；

(m) チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；

(n) Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；

(o) Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；

(p) 好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；

(q) 顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；

(r) MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；

(s) MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；

(t) マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；

(u) マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XC

10

20

30

40

50

L 1、X C R 1、C C L 2、及び C C L 7：

(v) T h 2 シグネチャ群：I L 1 3、C C R 4、I L 1 0、I L 4、及び I L 5；

(w) 腫瘍促進サイトカイン群：T G F B 2、M I F、I L 6、T G F B 3、T G F B 1、I L 2 2、及び I L 1 0；

(x) がん関連線維芽細胞 (C A F) 群：C O L 6 A 3、P D G F R B、C O L 6 A 1、M F A P 5、C O L 5 A 1、F A P、P D G F R A、F G F 2、A C T A 2、C O L 6 A 2、F B L N 1、C D 2 4 8、C O L 1 A 1、M M P 2、C O L 1 A 2、M M P 3、L U M、C X C L 1 2、及び L R P 1；

(y) マトリックス群：L A M C 2、T N C、C O L 1 1 A 1、V T N、L A M B 3、C O L 1 A 1、F N 1、L A M A 3、L G A L S 9、C O L 1 A 2、C O L 4 A 1、C O L 5 A 1、E L N、L G A L S 7、及び C O L 3 A 1；

(z) マトリックスリモデリング群：A D A M T S 4、A D A M T S 5、C A 9、L O X、M M P 1、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 2、M M P 3、M M P 7、M M P 9、及び P L O D 2；

(a a) 血管新生群：V E G F C、V E G F A、P D G F C、K D R、C D H 5、V E G F B、P G F、T E K、A N G P T 2、C X C R 2、F L T 1、C X C L 8、V W F、A N G P T 1、及び C X C L 5；

(b b) 内皮群：K D R、C D H 5、N O S 3、V C A M 1、V W F、F L T 1、M M R N 1、C L E C 1 4 A、E N G、及び M M R N 2；

(c c) 増殖速度群：C C N D 1、C C N B 1、C E T N 3、C D K 2、E 2 F 1、A U R K A、B U B 1、A U R K B、P L K 1、M C M 6、E S C O 2、M Y B L 2、M K I 6 7、M C M 2、及び C C N E 1；並びに

(d d) E M T シグネチャ群：C D H 2、Z E B 1、Z E B 2、T W I S T 1、S N A I 1、S N A I 2、及び T W I S T 2

の各々における遺伝子のそれぞれに対する R N A 発現レベルから、前記遺伝子群スコアを判定するステップを含む、請求項 6 3～7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記 H 2 E B C T M E シグネチャを生成するステップが、前記遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、前記正規化の工程は、中央値スケールを前記遺伝子群スコアに適用することを含む、請求項 6 3～7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記複数の H 2 E B C T M E タイプが、それぞれの複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタに関連付けられ、

ここで、前記 H 2 E B C T M E シグネチャを使用して、複数の H 2 E B C T M E タイプの中から前記対象の H 2 E B C T M E タイプを同定するステップは、以下：

前記対象の H 2 E B C T M E シグネチャを前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；

前記対象の H 2 E B C T M E タイプを、前記対象の H 2 E B C T M E シグネチャが関連付けられている前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する前記 H 2 E B C T M E タイプとして同定する工程と、

を含む、請求項 6 3～8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、前記生成のステップが、以下：

複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することにより複数セットの R N A 発現データを取得する工程であって、前記複数セットの R N A 発現データの各々が、表 3 に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子の R N A 発現レベルを示す、工程と；

前記複数セットの R N A 発現データから複数の H 2 E B C T M E シグネチャを生成する工程であって、前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャの各々が、前記複数の遺伝子

10

20

30

40

50

群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、前記生成の工程が、前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャの各々特定の 1 つについて：

前記特定の 1 つの H 2 E B C T M E シグネチャが生成されている R N A 発現データの特定のセットにおける前記 R N A 発現レベルを使用して、前記遺伝子群発現スコアを判定することにより、前記 H 2 E B C T M E シグネチャを判定することを含む工程と；

前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャをクラスタリングして、前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタを取得する工程と、
を含む、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記対象の H 2 E B C T M E シグネチャを使用して前記複数の H 2 E B C T M E シグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、前記対象の H 2 E B C T M E シグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数の H 2 E B C T M E シグネチャの 1 つであり、前記閾値数の H 2 E B C T M E シグネチャが生成されると、前記 H 2 E B C T M E シグネチャクラスタが更新され、

前記閾値数の H 2 E B C T M E シグネチャは、少なくとも 5 0、少なくとも 7 5、少なくとも 1 0 0、少なくとも 2 0 0、少なくとも 5 0 0、少なくとも 1 0 0 0、又は少なくとも 5 0 0 0 H 2 E B C T M E シグネチャである、請求項 8 1 又は 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記更新ステップが、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k 平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

第 2 の対象の H 2 E B C T M E タイプを判定するステップであって、前記第 2 の対象の H 2 E B C T M E タイプが、前記更新 H 2 E B C T M E シグネチャクラスタを使用して同定されるステップをさらに含み、ここで、前記同定のステップは、以下：

前記第 2 の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得された R N A 発現データから、前記第 2 の対象の H 2 E B C T M E シグネチャを判定する工程と；

前記第 2 の対象の H 2 E B C T M E シグネチャを前記複数の更新 H 2 E B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；

前記第 2 の対象の H 2 E B C T M E タイプを、前記第 2 の対象の H 2 E B C T M E シグネチャが関連付けられている前記複数の更新 H 2 E B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する前記 H 2 E B C T M E タイプとして同定する工程と、
を含む、請求項 8 1 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記複数の H 2 E B C T M E タイプが、以下：免疫（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（I E）タイプ、中度免疫富化（I E - m e d）タイプ、及び内皮富化（E n d - A r - H）タイプを含む、請求項 6 3 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記対象の H 2 E B C T M E タイプを用いて、前記対象に投与するための少なくとも 1 種の治療薬を同定するステップをさらに含む、請求項 6 3 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記少なくとも 1 種の治療薬が、がん免疫療法（I O）薬を含み、任意選択的に、前記 I O 薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、又は抗 - C T L A 4 抗体を含む、請求項 8 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 90】

前記少なくとも 1 種の治療薬が、抗 VEGF 療法薬を含み、任意選択的に、前記抗 VEGF 療法薬は、抗 VEGF 抗体を含む、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 91】

前記対象の H2EBC TME タイプに基づいて前記少なくとも 1 種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、IE 型又は IE-med 型 H2EBC TME を有すると識別された場合、前記少なくとも 1 種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む、請求項 87～90 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 92】

前記対象の H2EBC TME タイプに基づいて前記少なくとも 1 種の治療薬を同定するステップは、前記対象が、F 型 H2EBC TME を有すると識別された場合、前記少なくとも 1 種の治療薬として抗 VEGF 療法薬を同定する工程を含む、請求項 25～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 93】

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び

前記少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、請求項 1～92 のいずれか 1 項に記載の方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも 1 つの非一時的なコンピュータ可読媒体を含むシステム。

【請求項 94】

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、請求項 1～92 のいずれか 1 項に記載の方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも 1 つの非一時的なコンピュータ可読媒体。

【請求項 95】

前記同定された少なくとも 1 種の治療薬を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 25～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 96】

前記同定された少なくとも 1 種の治療薬を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 57～62 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 97】

前記同定された少なくとも 1 種の治療薬を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 87～92 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全内容が参照により本明細書に援用される、「TUMOR MICRO ENVIRONMENT TYPES IN BREAST CANCER」と題する、2021 年 10 月 29 日出願の米国仮特許出願第 63/273,171 号明細書の、35 U.S.C. § 119 (e) に基づく利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

乳がんは、高度に不均一な疾患である。患者又は対象が罹患しているがんの種類を正確に特性評価し、潜在的にその患者に対して 1 若しくは複数の有効な治療法を選択することは、その患者の生存及び全体的なウェルビーイングのために極めて重要であり得る。がんの特徴を明らかにし、予後を予測し、効果的な治療法を同定し、がんを有する患者の個別化医療を支援する上での進歩が求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示の態様は、乳がん（BC）の分子型を同定するための方法に関する。いくつかの実施形態では、4つの乳がんタイプは、基底様乳がん（BLBC）、ルミナル乳がん、正常様乳がん、及びHER2濃縮乳がん（H2EBC）である。いくつかの実施形態では、分子サブタイプの各々は、さらに腫瘍微小環境（TME）サブタイプに独立して細分化され得る。いくつかの実施形態では、対象の乳がんTMEタイプは、対象（又は対象のがん）の1つ若しくは複数の特徴、例えば、対象が良好な予後を有するか、或いは免疫療法（IO剤若しくは免疫腫瘍薬とも呼ばれる）、抗VEGF療法、又はチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）などの治療薬に反応する可能性を示している。

10

【0004】

従って、いくつかの態様では、本開示は、基底様乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象の基底様乳がん（BLBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための方法を提供し、上記方法は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、表1に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、対象のRNA発現データを取得するステップと；RNA発現データを用いて対象のBLBC TMEシグネチャを生成するステップであって、上記BLBC TMEシグネチャは、上記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含み、上記生成ステップが、上記RNA発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；上記BLBC TMEシグネチャを用いて、複数のBLBC TMEタイプの中から対象のBLBC TMEタイプを同定するステップと、を実行するステップ、を含む。

20

【0005】

いくつかの実施形態では、本方法は、RNA発現レベルを用いて、1つ又は複数のPROGENyシグネチャを生成するステップをさらに含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のPROGENyシグネチャは、TGFB、NFKB、及び／又はVEGFシグナル伝達PROGENyシグネチャを含む。いくつかの実施形態では、対象のBLBC TMEタイプを同定するステップは、1つ若しくは複数のPROGENyシグネチャを使用する工程を含む。

30

【0007】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって、以前に取得された配列決定データを取得するステップを含んでなる。

【0008】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなる。

【0009】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、全エクソーム配列決定（WES）データ、バルクRNA配列決定（RNA-seq）データ、単一細胞RNA配列決定（scRNA-seq）データ、又は次世代配列決定法（NGS）データを含んでなる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

40

【0010】

いくつかの実施形態では、方法は、BLBC TMEシグネチャを生成する前に、RNA発現データを100万当たりの転写物（TPM）単位に正規化するステップをさらに含んでなる。

【0011】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得

50

られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる。

【0012】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の乳房組織を含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の腫瘍組織を含んでなる。

【0013】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞Bへ

10

20

30

40

50

ルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む。

【0014】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOC3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZE

10

20

30

40

50

B2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞ヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、上記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、上記特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、

20

30

40

50

CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む。

10

【0016】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、各遺伝子群における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを用いて、各特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGF

20

30

40

50

RB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0017】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプル濃縮解析（ssGSEA）技術を使用して、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KI

TLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33のうちの1つにおける遺伝子の少なくとも一部に対するRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定する工程を含む。

10

20

30

【0018】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA（ssGSEA）技術を使用して、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイ

40

50

ント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33の各々における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定する工程を含む。

10

20

30

【0019】

いくつかの実施形態では、BLBC TMEシグネチャを生成するステップは、遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、正規化する工程は、中央値スケールングを遺伝子群スコアに適用することを含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、複数のBLBC TMEタイプは、それぞれの複数のBLBC TMEシグネチャクラスタに関連付けられ、ここで、BLBC TMEシグネチャを使用して、複数のBLBC TMEタイプの中から対象のBLBC TMEタイプを同定するステップは、対象のBLBC TMEシグネチャを複数のBLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付ける工程と；対象のBLBC TMEタイプを、対象のBLBC TMEシグネチャが関連付けられている複数のBLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するBLBC TMEタイプとして同定する工程とを含む。

40

【0021】

いくつかの実施形態では、本方法は、複数のBLBC TMEシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、上記生成ステップは、複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することにより複数セットのRNA発現データを取得する工程であ

50

って、上記複数セットのRNA発現データの各々が、表1に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、工程と；複数のセットのRNA発現データから複数のBLBC TMEシグネチャを生成する工程であって、複数のBLBC TMEシグネチャの各々が、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、上記生成工程は、複数のBLBC TMEシグネチャの各々特定の1つについて、特定の1つのBLBC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおけるRNA発現レベルを使用して、遺伝子群発現スコアを判定することにより、BLBC TMEシグネチャを判定することを含む工程と；複数のBLBC TMEシグネチャをクラスタリングして、複数のBLBC TMEシグネチャクラスタを取得する工程と、を含む。

10

【0022】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象のBLBC TMEシグネチャを使用して複数のBLBC TMEシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、対象のBLBC TMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のBLBC TMEシグネチャの1つであり、この場合、閾値数のBLBC TMEシグネチャが生成されると、BLBC TMEシグネチャクラスタが更新され、その際、閾値数のBLBC TMEシグネチャは、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、又は少なくとも5000BLBC TMEシグネチャである。

20

【0023】

いくつかの実施形態では、更新ステップは、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される。

【0024】

いくつかの実施形態では、本方法は、第2の対象のBLBC TMEタイプを判定するステップであって、第2の対象のBLBC TMEタイプが、更新されたBLBC TMEシグネチャクラスタを使用して同定されるステップをさらに含み、ここで、同定するステップは、第2の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたRNA発現データから、第2の対象のBLBC TMEシグネチャを判定する工程と；第2の対象のBLBC TMEシグネチャを複数の更新BLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付ける工程と；第2の対象のBLBC TMEタイプを、第2の対象のBLBC TMEシグネチャが関連付けられている複数の更新BLBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するBLBC TMEタイプとして同定する工程と、を含む。

30

【0025】

いくつかの実施形態では、複数のBLBC TMEタイプは、以下：免疫富化（IE）タイプ、TLS（TLS）タイプ（B細胞富化タイプとも呼ばれる）、砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、及び顆粒球富化（G）タイプを含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象のBLBC TMEタイプを用いて、対象に投与するための少なくとも1種の治療薬を同定するステップをさらに含む。

40

【0027】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、がん免疫療法（IO）薬を含む。いくつかの実施形態では、IO薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗CTLA4抗体を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、抗VEGF療法薬を含む。いくつかの実施形態では、抗VEGF療法薬は、抗VEGF抗体を含む。

50

【0029】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）を含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、対象のBLBC TMEタイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が、G型、IE型又はTLS型のBLBC TMEを有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された免疫チェックポイント阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、対象のBLBC TMEタイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が、F型BLBC TMEを有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として抗VEGF療法薬を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された抗VEGF療法薬を対象に投与するステップをさらに含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、対象のBLBC TMEタイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が、D型BLBC TMEを有すると識別された場合、TKI療法薬を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定されたTKIを対象に投与するステップをさらに含む。

【0033】

いくつかの態様において、本開示は、ルミナル又は正常様乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象のルミナル又は正常様乳がん（LNLC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための方法を提供し、上記方法は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、表2に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、対象のRNA発現データを取得するステップと；RNA発現データを用いて対象のLNLC TMEシグネチャを生成するステップであって、上記LNLC TMEシグネチャは、上記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含み、上記生成ステップが、上記RNA発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；上記LNLC TMEシグネチャを用いて、複数のLNLC TMEタイプの中から対象のLNLC TMEタイプを同定するステップと、を実行するステップを含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、本方法は、RNA発現レベルを用いて1つ又は複数のPROGENyシグネチャを生成するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のPROGENyシグネチャは、エストロゲンPROGENyシグネチャを含む。いくつかの実施形態では、対象のLNLC TMEタイプを同定するステップは、1つ又は複数のPROGENyシグネチャを使用することを含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前得られた配列決定データを取得する工程を含む。

【0036】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、少なくとも100万リード、少なくとも500万リード、少なくとも1000万リード、少なくとも2000万リード、少なくとも5000万リード、又は少なくとも1億リードを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、全エクソームシーケンシング（WES）データ、バルクRNAシーケンシング（RNA-seq）データ、単一細胞RNAシー

10

20

30

40

50

ケンシング (scRNA-seq) データ、又は次世代シーケンシング (NGS) データを含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、本方法は、LNLBC TMEシグネチャを生成する前に、RNA発現データを100万当たりの転写産物 (TPM) 単位に正規化するステップをさらに含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定する工程を含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の乳房組織を含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の腫瘍組織を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-A-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生

10

20

30

40

50

群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CC

10

20

30

40

50

NB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、上記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、上記特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOC3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグ

10

20

30

40

50

ネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つの各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定する工程を含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、各遺伝子群における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを用いて、各特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CXCL11、CXCR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2をはじめとする遺伝子群の各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定する工程

10

20

30

40

50

を含む。

【0045】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプル遺伝子セット濃縮解析 (Gene Set Enrichment Analysis) (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群：MHC I 群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II 群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2のうちの1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定する工程を含む。

【0046】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプル G S E A (s s G S E A) 技術を使用して、以下の遺伝子群：M H C I 群：H L A - C 、 T A P B P 、 H L A - B 、 B 2 M 、 T A P 2 、 H L A - A 、 T A P 1 、及び N L R C 5 ； M H C I I 群：H L A - D Q B 1 、 H L A - D M A 、 H L A - D M B 、 H L A - D R A 、 C I I T A 、 H L A - D Q A 1 、 H L A - D P B 1 、 H L A - D R B 1 、及び H L A - D P A 1 ；エフェクター細胞群：Z A P 7 0 、 G Z M B 、 G Z M K 、 I F N G 、 F A S L G 、 E O M E S 、 T B X 2 1 、 G Z M A 、 C D 8 A 、 G N L Y 、 P R F 1 、及び C D 8 B ； N K 細胞群：N K G 7 、 F G F B P 2 、 C D 2 4 4 、 K L R K 1 、 K I R 2 D L 4 、 C D 2 2 6 、 K L R F 1 、 G N L Y 、 G Z M B 、 K L R C 2 、 N C R 1 、 G Z M H 、 I F N G 、 S H 2 D 1 B 、 N C R 3 、 E O M E S 、及び C D 1 6 0 ； T 細胞群：T R B C 2 、 C D 3 E 、 C D 3 G 、 I T K 、 C D 2 8 、 T R B C 1 、 T R A T 1 、 T B X 2 1 、 C D 5 、 T R A C 、及び C D 3 D ； T 細胞輸送群：C X C L 1 0 、 C X 3 C L 1 、 C X 3 C R 1 、 C X C L 1 1 、 C X C R 3 、 C C L 5 、 C C L 3 、 C X C L 9 、及び C C L 4 ； B 細胞群：C D 2 2 、 T N F R S F 1 3 C 、 S T A P 1 、 C D 7 9 B 、 P A X 5 、 C R 2 、 T N F R S F 1 3 B 、 C D 7 9 A 、 T N F R S F 1 7 、 F C R L 5 、 M S 4 A 1 、 C D 1 9 、及び B L K ； M 1 シグネチャ群：C M K L R 1 、 S O C S 3 、 I R F 5 、 N O S 2 、 I L 1 B 、 I L 1 2 B 、 I L 2 3 A 、 T N F 、及び I L 1 2 A ； T h 1 シグネチャ群：I L 2 1 、 T B X 2 1 、 I L 1 2 R B 2 、 C D 4 0 L G 、 I F N G 、 I L 2 、及び S T A T 4 ；抗腫瘍サイトカイン群：C C L 3 、 I L 2 1 、 I F N B 1 、 I F N A 2 、 T N F 、及び T N F S F 1 0 ；チェックポイント阻害群：P D C D 1 、 B T L A 、 H A V C R 2 、 C D 2 7 4 、 V S I R 、 L A G 3 、 T I G I T 、 P D C D 1 L G 2 、及び C T L A 4 ； T r e g 群：I K Z F 2 、 T N F R S F 1 8 、 I L 1 0 、 F O X P 3 、 C C R 8 、 I K Z F 4 、及び C T L A 4 ；顆粒球輸送群：C C R 3 、 K I T L G 、 C C L 1 1 、 C X C L 2 、 C X C R 1 、 C X C R 2 、 C X C L 8 、 C X C L 1 、及び C X C L 5 ； M D S C 群：A R G 1 、 I L 6 、 C Y B B 、 I L 1 0 、 P T G S 2 、 I D O 1 、及び I L 4 I 1 ；マクロファージ群：M R C 1 、 S I G L E C 1 、 M S R 1 、 C D 1 6 3 、 C S F 1 R 、 C D 6 8 、 I L 4 I 1 、及び I L 1 0 ；マクロファージ D C 輸送群：C C L 8 、 C S F 1 R 、 C S F 1 、 C C R 2 、 X C L 1 、 X C R 1 、 C C L 2 、及び C C L 7 ；腫瘍促進サイトカイン群：T G F B 2 、 M I F 、 I L 6 、 T G F B 3 、 T G F B 1 、 I L 2 2 、及び I L 1 0 ；がん関連線維芽細胞 (C A F) 群：C O L 6 A 3 、 P D G F R B 、 C O L 6 A 1 、 M F A P 5 、 C O L 5 A 1 、 F A P 、 P D G F R A 、 F G F 2 、 A C T A 2 、 C O L 6 A 2 、 F B L N 1 、 C D 2 4 8 、 C O L 1 A 1 、 M M P 2 、 C O L 1 A 2 、 M M P 3 、 L U M 、 C X C L 1 2 、及び L R P 1 ；マトリックス群：L A M C 2 、 T N C 、 C O L 1 1 A 1 、 V T N 、 L A M B 3 、 C O L 1 A 1 、 F N 1 、 L A M A 3 、 L G A L S 9 、 C O L 1 A 2 、 C O L 4 A 1 、 C O L 5 A 1 、 E L N 、 L G A L S 7 、及び C O L 3 A 1 ；マトリックスリモデリング群：A D A M T S 4 、 A D A M T S 5 、 C A 9 、 L O X 、 M M P 1 、 M M P 1 1 、 M M P 1 2 、 M M P 2 、 M M P 3 、 M M P 7 、 M M P 9 、及び P L O D 2 ；血管新生群：V E G F C 、 V E G F A 、 P D G F C 、 K D R 、 C D H 5 、 V E G F B 、 P G F 、 T E K 、 A N G P T 2 、 C X C R 2 、 F L T 1 、 C X C L 8 、 V W F 、 A N G P T 1 、及び C X C L 5 ；内皮群：K D R 、 C D H 5 、 N O S 3 、 V C A M 1 、 V W F 、 F L T 1 、 M M R N 1 、 C L E C 1 4 A 、 E N G 、及び M M R N 2 ；増殖速度群：C C N D 1 、 C C N B 1 、 C E T N 3 、 C D K 2 、 E 2 F 1 、 A U R K A 、 B U B 1 、 A U R K B 、 P L K 1 、 M C M 6 、 E S C O 2 、 M Y B L 2 、 M K I 6 7 、 M C M 2 、及び C C N E 1 ；並びに E M T シグネチャ群：C D H 2 、 Z E B 1 、 Z E B 2 、 T W I S T 1 、 S N A I 1 、 S N A I 2 、及び T W I S T 2 の各々における遺伝子のそれぞれに対する R N A 発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含む。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、L N L B C T M E シグネチャを生成するステップは、遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、正規化する工程は、中央値スケールを遺伝子群スコアに適用することを含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、複数の LNLBC TME タイプは、それぞれの複数の LNLBC TME シグネチャクラスタに関連付けられ、ここで、LNLBC TME シグネチャを使用して、複数の LNLBC TME タイプの中から対象の LNLBC TME タイプを同定するステップは、以下：対象の LNLBC TME シグネチャを複数の LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；対象の LNLBC TME タイプを、対象の LNLBC TME シグネチャが関連付けられている複数の LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する LNLBC TME タイプとして同定する工程と、を含む。

【0049】

いくつかの実施形態では、本方法は、複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、生成ステップは、以下：複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、複数セットの RNA 発現データを取得する工程であって、上記複数セットの RNA 発現データのそれぞれが、表 2 に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子の RNA 発現レベルを示す、工程と；複数セットの RNA 発現データから複数の LNLBC TME シグネチャを生成する工程であって、複数の LNLBC TME シグネチャの各々が、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、上記生成の工程が、複数の LNLBC TME シグネチャの各々特定の 1 つについて、特定の 1 つの LNLBC TME シグネチャが生成されている RNA 発現データの特定のセットにおける RNA 発現レベルを使用して、遺伝子群発現スコアを判定することにより、LNLBC TME シグネチャを判定することを含む工程と；複数の LNLBC TME シグネチャをクラスタリングして、複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを取得する工程と、を含む。

【0050】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象の LNLBC TME シグネチャを使用して複数の LNLBC TME シグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、対象の LNLBC TME シグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数の LNLBC TME シグネチャの 1 つであり、ここで、閾値数の LNLBC TME シグネチャが生成されると、LNLBC TME シグネチャクラスタが更新され、その際、閾値数の LNLBC TME シグネチャは、少なくとも 50、少なくとも 75、少なくとも 100、少なくとも 200、少なくとも 500、少なくとも 1000、又は少なくとも 5000 LNLBC TME シグネチャである。

【0051】

いくつかの実施形態では、更新ステップは、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k 平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される。

【0052】

いくつかの実施形態では、本方法は、第 2 の対象の LNLBC TME タイプを判定するステップをさらに含み、ここで、第 2 の対象の LNLBC TME タイプは、更新された LNLBC TME シグネチャクラスタを使用して同定され、その際、同定するステップは、第 2 の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって得られた RNA 発現データから、第 2 の対象の LNLBC TME シグネチャを判定する工程と；第 2 の対象の LNLBC TME シグネチャを複数の更新 LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付ける工程と；第 2 の対象の LNLBC TME タイプを、第 2 の対象の LNLBC TME シグネチャが関連付けられた複数の更新 LNLBC TME シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する LNLBC TME タイプとして同定する工程と、を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、複数の L N L B C T M E タイプは、以下：免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（I E）タイプ、免疫富化／線維化（I E／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプを含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象の L N L B C T M E タイプを用いて、対象に投与するための少なくとも1種の治療薬を同定するステップをさらに含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、がん免疫療法（I O）薬を含む。いくつかの実施形態では、I O薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、又は抗 - C T L A 4 抗体を含む。

10

【0056】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、抗 V E G F 療法薬を含む。いくつかの実施形態では、抗 V E G F 療法薬は、抗 V E G F 抗体を含む。

【0057】

いくつかの実施形態では、対象の L N L B C T M E タイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が、I E 型又は I E／F 型 L N L B C T M E を有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された免疫チェックポイント阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、対象の L N L B C T M E タイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が F 型 L N L B C T M E を有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として抗 V E G F 療法薬を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された抗 V E G F 療法薬を対象に投与するステップをさらに含む。

【0059】

いくつかの態様において、本開示は、H E R 2 濃縮乳がんを有する、その疑いがある、又はそのリスクがある対象の H E R 2 濃縮乳がん（H 2 E B C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを判定するための方法を提供し、上記方法は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、表3に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子の R N A 発現レベルを示す、対象の R N A 発現データの取得を実行するステップと；R N A 発現データを用いて、対象の H 2 E B C T M E シグネチャを生成するステップであって、上記 H 2 E B C T M E シグネチャは、上記複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含み、上記生成工程が、上記 R N A 発現レベルを用いて遺伝子群スコアを判定する工程を含むステップと；上記 H 2 E B C T M E シグネチャを用いて、複数の H 2 E B C T M E タイプの中から対象の H 2 E B C T M E タイプを同定するステップと、を含む。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、本方法は、R N A 発現レベルを用いて1つ又は複数の P R O G E N y シグネチャを生成するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の P R O G E N y シグネチャは、エストロゲン、アンドロゲン、及び／又は E G F R シグナル伝達 P R O G E N y シグネチャを含む。いくつかの実施形態では、対象の H 2 E B C T M E タイプを同定するステップは、1つ又は複数の P R O G E N y シグネチャを使用することを含む。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、対象の R N A 発現データを得るステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前得られた配列決定データを取得することを含む。

50

【0062】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、少なくとも100万リード、少なくとも500万リード、少なくとも1000万リード、少なくとも2000万リード、少なくとも5000万リード、又は少なくとも1億リードを含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、全エクソームシーケンシング（WES）データ、バルクRNAシーケンシング（RNA-seq）データ、単一細胞RNAシーケンシング（scRNA-seq）データ、又は次世代シーケンシング（NGS）データを含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、本方法は、H2EBC TMEシグネチャを生成する前に、RNA発現データを100万当たりの転写産物（TPM）単位に正規化するステップをさらに含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定する工程を含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の乳房組織を含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の腫瘍組織を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、Socs3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、ID

10

20

30

40

50

O1、及びIL4I1；MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2のうちの少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含む。

10

20

30

40

50

【0068】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、

IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2の各々からの遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを含む。

10

20

【0069】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、上記特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、上記特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB

30

40

50

2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2をはじめとする遺伝子群のうちの少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、各遺伝子群における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルを用いて、各特定の遺伝子群の遺伝子群スコアを判定し、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、F

20

30

40

50

AP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定する工程を含む。
【0071】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプル遺伝子セット濃縮解析 (Gene Set Enrichment Analysis) (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、CO

L1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2のうちの1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、以下の遺伝子群：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP1

10

20

30

40

50

2、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2の各々における遺伝子のそれぞれに対するRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含む。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャを生成するステップは、遺伝子群スコアを正規化する工程をさらに含み、ここで、正規化する工程は、中央値スケールリングを遺伝子群スコアに適用することを含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、複数のH2EBC TMEタイプは、それぞれの複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタに関連付けられ、ここで、H2EBC TMEシグネチャを使用して、複数のH2EBC TMEタイプの中から対象のH2EBC TMEタイプを同定するステップは、対象のH2EBC TMEシグネチャを複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付ける工程と；対象のH2EBC TMEタイプを、対象のH2EBC TMEシグネチャが関連付けられている複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するH2EBC TMEタイプとして同定する工程と、を含む。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、本方法は、複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含み、生成ステップは、複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、複数セットのRNA発現データを取得する工程であって、上記複数セットのRNA発現データのそれぞれが、表3に列挙される複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示す、工程と；複数セットのRNA発現データから複数のH2EBC TMEシグネチャを生成する工程であって、複数のH2EBC TMEシグネチャの各々が、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群発現スコアを含み、上記生成工程が、複数のH2EBC TMEシグネチャの各々特定の1つについて、特定の1つのH2EBC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおけるRNA発現レベルを使用して、遺伝子群発現スコアを判定することにより、H2EBC TMEシグネチャを判定することを含む工程と；複数のH2EBC TMEシグネチャをクラスタリングして、複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタを取得する工程と、を含む。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象のH2EBC TMEシグネチャを使用して、複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含み、ここで、対象のH2EBC TMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のH2EBC TMEシグネチャの1つであり、ここで、閾値数のH2EBC TMEシグネチャが生成されると、H2EBC TMEシグネチャクラスタが更新され、その際、閾値数のH2EBC TMEシグネチャは、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、又は少なくとも5000H2EBC TMEシグネチャである。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、更新ステップは、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリ

50

ングアルゴリズム、及び凝集クラスタリングアルゴリズムから成る群から選択されるクラスタリングアルゴリズムを用いて実施される。

【0078】

いくつかの実施形態では、本方法は、第2の対象のH2EBC TMEタイプを判定するステップをさらに含み、ここで、第2の対象のH2EBC TMEタイプは、更新されたH2EBC TMEシグネチャクラスタを使用して同定され、この場合、同定ステップは、第2の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたRNA発現データから、第2の対象のH2EBC TMEシグネチャを判定する工程と；第2の対象のH2EBC TMEシグネチャを複数の更新H2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付ける工程と；第2の対象のH2EBC TMEタイプを、第2の対象のH2EBC TMEシグネチャが関連付けられた複数の更新H2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するH2EBC TMEタイプとして同定する工程と、を含む。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、複数のH2EBC TMEタイプは、以下：免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、中度免疫富化（IE-med）タイプ、及び内皮富化（End-Ar-H）タイプを含む。

【0080】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象のH2EBC TMEタイプを用いて、対象に投与するための少なくとも1種の治療薬を同定するステップをさらに含む。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、がん免疫療法（IO）薬を含む。いくつかの実施形態では、IO薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗CTLA4抗体を含む。

【0082】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の治療薬は、抗VEGF療法薬を含む。いくつかの実施形態では、抗VEGF療法薬は、抗VEGF抗体を含む。

【0083】

いくつかの実施形態では、対象のH2EBC TMEタイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象が、IE型又はIE-med型H2EBC TMEを有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として免疫チェックポイント阻害剤を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された免疫チェックポイント阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、対象のH2EBC TMEタイプに基づいて少なくとも1種の治療薬を同定するステップは、対象がF型H2EBC TMEを有すると識別された場合、少なくとも1種の治療薬として抗VEGF療法薬を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、同定された抗VEGF療法薬を対象に投与するステップをさらに含む。

40

【0085】

いくつかの態様では、本開示は、以下：少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び上記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、上記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、本開示により記載の方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも1つの非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を含むシステムを提供する。

【0086】

いくつかの態様では、本開示は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、上記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、本開示により記載の方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも

50

1つの非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、対象の基底様乳がん（BLBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための例示的なプロセス100のフローチャートを示す図である。

【図2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、対象のルミナル及び正常様乳がん（LNLBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための例示的なプロセス200のフローチャートを示す図である。

【図3】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、対象のHER2濃縮乳がん（H2EBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための例示的なプロセス300のフローチャートを示す図である。

【図4】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従い、シーケンシングデータを処理して、RNA発現データ取得するための例示的なプロセスのフローチャートを示す図である。

【図5】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、遺伝子群スコアを判定するための例示的な技術を示す図である。

【図6】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従い、BLBC TMEシグネチャを使用して、基底様乳がん（BLBC）腫瘍微小環境（TME）タイプを同定するための例示的な技術を示す図である。

【図7】BLBC TMEシグネチャの教師なし密集クラスタリングに基づき、5つの異なるTMEサブタイプ（G、IE、TLS、F、D）に分類された基底様乳がん（BLBC）サンプルの代表的なヒートマップを示す。各列は、1つのサンプルを表す。ヒートマップは、BGシグネチャ各々のzスコアを示す。

【図8】BLBC TMEタイプ間で比較した選択遺伝子群スコアを示す代表的データである。

【図9】サンプル間の細胞デコンボリューション解析の代表的なデータを示す。列は、単一サンプルを表し、BLBC TMEタイプ別に次の順で並べられる：G、IE、TLS、F、及びD。棒グラフは、細胞組成分率を表す。各凡例のマーカーは、特定の細胞型に対応している。

【図10A-10C】BLBC TMEタイプ分類が、TCGA組織学的データにより支持されることを示す代表的なデータを示す。図10Aは、TMEタイプの代表的なTCGA組織学的画像を示す；図10Bは、間質腫瘍浸潤リンパ球（sTIL）のパーセンテージを示す代表的な箱ひげ図を示す；図10Cは、TMEタイプ間の線維化レベルの代表的データを示す。

【図11】異なるTMEサブタイプ間の、化学療法で治療された原発性基底様乳がんサンプルの全生存期間（OS）解析の代表的データを示す。カプラン・マイヤー（上）及びログハザード比（下）を示す。

【図12】BLBC TMEタイプ（G、IE、TLS、F、D）間の単一分子発現の代表的なヒートマップを示す。各列は、1つのサンプルを表す。上部のパネルは、サンプル注釈に対応している。ヒートマップは、シグネチャ各々のzスコアを示す。

【図13】LNLBC TMEシグネチャの教師なし密集クラスタリングに基づき、5つの異なるTMEタイプ（D、IE、IE/F、E、F）に分類されたルミナル及び正常様乳がん（LNLBC）サンプルの代表的なヒートマップを示す。

【図14】BLBC TMEタイプ間で比較した、選択された遺伝子群スコアを示す代表的データである。

【図15】サンプル間の細胞デコンボリューション解析の代表的なデータを示す。列は、単一サンプルを表し、LNLBC TMEタイプ別に次の順で並べられる：D、IE、IE-med、E、及びF。棒グラフは、細胞組成分率を表す。各凡例のマーカーは、特定の細胞型に対応している。

10

20

30

40

50

【図16】MetabRICデータセットにおけるホルモン処置済サンプルのLNLBC TMEタイプ間の全生存期間（OS）解析の代表的データを示す。

【図17】LNLBC TMEタイプ（D、IE、IE／F、E、及びF）間の単一分子発現の代表的なヒートマップを示す。上部のパネルは、サンプルの注釈に対応している。ヒートマップは、各分子の中央値スケールした発現である。

【図18】H2EBC TMEシグネチャの教師なし密集クラスタリングに基づき、5つの異なるTMEタイプ（D、IE-med、IE、F、及びEnd-Ar-H）に分類されたHER2濃縮ルミナル及び正常様乳がん（H2EBC）サンプルの代表的なヒートマップを示す。各列は、1つのサンプルを表す。ヒートマップは、シグネチャ各々のシグナルを示す。

【図19】BLBC TMEタイプ間で比較した選択遺伝子群スコアを示す代表的データである。

【図20】サンプル間の細胞デコンボリューション解析の代表的なデータを示す。列は、単一サンプルを表し、TMEサブタイプ別に次の順で並べられる：D、IE、IE-med、E、及びF。上部のパネルは、サンプルの注釈に対応している。各凡例のマーカーは、特定の細胞型に対応している。

【図21】SCAN-Bデータセットにおける、化学療法処置済みサンプルのH2EBC TMEタイプ間の全生存期間（OS）解析の代表的データである。

【図22】H2EBC TMEタイプ（D、IE-med、IE、F、及びEnd-Ar-H）間の単一分子発現の代表的なヒートマップを示す。上部のパネルは、サンプルの注釈に対応している。ヒートマップは、各分子の中央値スケールした発現である。

【図23】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に関連して使用され得るコンピュータシステムの例示的な実装を示す。

【発明を実施するための形態】

【0088】

本開示の態様は、乳がんを有する対象を特性評価する方法、及び対象の乳がんの腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための方法に関する。本開示は、部分的には、乳がんの内因性サブタイプ（基底様乳がん、ルミナル乳がん、正常様乳がん、及びHER2濃縮乳がん）を、各内因性サブタイプ内の表現型的に異なるTMEタイプに分類することに基づく。いくつかの実施形態では、本方法は、RNA発現データから対象について計算されたTMEシグネチャに基づいて、対象が特定の乳がんTMEタイプを有すると同定するステップを含む。対象について同定された乳がんTMEタイプは、様々な予後、診断、及び／又は治療用途を有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、本発明者らによって開発され、本明細書に記載される方法は、対象について同定されたTMEタイプに基づいて、治療反応予後などの対象の予後を同定するのに有用である。

【0089】

乳がんは、乳房組織に発生する固形がんの高度に不均一性の群である。世界中で、乳がんは、最も一般的な女性の浸潤性がんであり、年間200万人以上が診断されている。対象の乳がんタイプの分類は、腫瘍生物学及び対象の予後に関する洞察を提供することができる重要なプロセスである。腫瘍の分類は、患者の治療及び外科的介入に関する医師の判断の指針にもなり得る。歴史的に、乳がんは病理組織学的方法によって分類されてきた。しかし、乳がんの腫瘍表現型は不均一性が高いため、病理組織学的分類では分子レベルでの有益なデータを提供する上で分離度が不足している。

【0090】

乳がんの分子生物学的特性評価は、例えば、Perou et al. (Nature, 2000; 406 (6796): 747-752) にも記載されている。乳がんには4つの内因性サブタイプ：基底様乳がん（BLBC）、ルミナル乳がん（ルミナルA乳がんとも呼ばれる）、正常様乳がん（ルミナルB乳がんとも呼ばれる）、及びHER2濃縮乳がん（H2EBC）が同定されている。いくつかの実施形態では、ルミナル乳がん（例えば、ルミナルA型乳がん及び正常様乳がんを合わせて、ルミナル・正常様乳

10

20

30

40

50

がん（LNLBC）と呼ぶこともある。ルミナルがんは、エストロゲン受容体（ER）を発現し、可変の細胞増殖マーカーを含んでいる。HER2過剰発現は、H2EBC腫瘍の明確な特徴である。H2EBC腫瘍はまた、ER及びプロゲステロン受容体（PR）の発現も欠く。基底様乳がん（BLBC）は、ER、PR及びHER2の発現を欠く（そのため、「トリプルネガティブ」乳がんと呼ばれることがある）。BLBC腫瘍は、基底細胞マーカー、例えばサイトケラチン（CK）5／6及び／又は上皮成長因子受容体（EGFR）を発現する。乳がんを4つの内因性分子型に分子分類することは、例えば、Zhang（Arch Pathol Lab Med. 2022 Sep 22. doi: 10.5858/arpa.2022-0070-RA）に記載されているように、乳がんの病理組織学的分類と同じ課題の多くを抱えている。特に、内因性がんタイプの各々に依然として高レベルの腫瘍不均一性があり、そのため、既存の分類は、それぞれのタイプの根底にある腫瘍生物学の複雑性を反映していない。さらに、予後及び多様な治療反応に関しても、各内因性乳がんタイプ内で高レベルのばらつきが観察されている。

10

【0091】

本開示の態様は、対象の遺伝子発現シグネチャ（本明細書では「TMEシグネチャ」と呼ばれる）を生成し、このシグネチャを使用して、対象が罹患している可能性のある特定のTMEタイプを同定する目的で、乳がんを有する、乳がんを有する疑いがある、又は乳がんを発症するリスクがある対象から得られた生体試料から取得した発現データ（例えば、RNA発現データ）を解析するための統計技術に関する。

20

【0092】

本発明者らは、乳がんの特定の内因性分子サブタイプ（例えば、BLBC、LNLBC、及びH2EBC）は、各内因性サブタイプ内の表現型が異なるTMEタイプにさらに区分され得ることを認識している。例えば、本発明者らは、各内因性乳がん分子サブタイプは、表現型が異なる5つのタイプを有するものとして特徴付けることができると認識している。いくつかの実施形態では、BLBCは、表現型が異なる5つのタイプ（免疫富化（IE）タイプ、TLS（TLS）タイプ（B細胞富化タイプとも呼ばれる）、砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、及び顆粒球富化（G）タイプ）を有するものとして特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、LNLBCは、表現型が異なる5つのタイプ（免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、免疫富化／線維化（IE／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプ）を有するものとして特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、H2EBCは、表現型が異なる5つのタイプ（免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、中度免疫富化（IE-med）タイプ、及び内皮富化（End-Ar-H）タイプ）を有するものとして特徴付けることができる。実施例にさらに詳しく説明されるように、以前に開発された方法よりも正確に乳がんを有する患者を特性評価する乳がんTMEシグネチャを生成するために、各乳がんTMEタイプは、遺伝子群発現スコア、及び任意選択的に、1若しくは複数のPROGENYシグネチャの組合せを使用して同定された。いくつかの実施形態では、このようなTMEタイプは、対象が特定の治療介入（例えば、免疫療法薬、抗VEGF剤、チロシンキナーゼ阻害剤など）に反応する予後及び／又は可能性を同定するのに有用である。

30

40

【0093】

本開示により記載される遺伝子群スコアの組合せを含むTMEシグネチャの使用は、以前に記載された乳がんの分子特性評価に対して改善を示している。何故なら、本明細書に記載されるTMEシグネチャを生成するのに使用される特定の遺伝子群は、腫瘍挙動を制御する根本的な生物学的経路及び乳がんの分子腫瘍微小環境と関連しているため、上記の遺伝子群は、乳がんの分子腫瘍微小環境をより良く反映するからである。こうした遺伝子群の的を絞った組合せ（例えば、表1、表2、及び／又は表3に列挙される遺伝子群遺伝子の一部又は全てからなる遺伝子群）は、従来にはないものであり、乳がんの各広範な分子サブタイプ内の高レベルの遺伝子型及び表現型の異質性を考慮していない、これまでに記載された分子シグネチャとは異なる。

50

【0094】

本明細書に記載のTMEタイプ分類方法は、いくつかの有用性を有する。例えば、本明細書に記載される方法を用いて対象のTMEタイプを同定することにより、以前に記載された乳がんの特性評価方法では不可能である時点で、対象を、侵襲型の乳がん（例えば、BLBC TMEタイプD若しくはG）を有する（又はそれを発症するリスクが高い）と診断することができる。本明細書に記載されるTMEシグネチャによって可能になる、侵襲性乳がんタイプの早期検出は、他の方法（例えば、組織学的分析）を用いて乳がんについて検査された患者が、現在可能であるよりも早期の化学療法的介入を可能にすることによって、患者診断技術を改善する。

【0095】

本明細書に記載されるように、本発明者らはまた、本明細書に記載の方法によって特定のTMEタイプ（例えば、BLBC TMEタイプG、IE又はTLS；LNLBC TMEタイプIE又はIE／F；H2EBC TMEタイプIE又はIE-med）を有すると同定された対象が、免疫療法薬、例えば、免疫チェックポイント阻害剤に反応する高い可能性を有するとして特性評価されることを決定した。逆に、本発明者らは、他のTMEタイプ（例えば、BLBC、LNLBC、又はH2EBCのTMEタイプF）を有する対象は、抗VEGF剤に反応する高い可能性を有すると特性評価されるのに対し、BLBCのTMEタイプDを有する対象は、TKIに反応する高い可能性を有すると特性評価されると決定した。このように、本発明者らによって開発され、本明細書に記載された技術は、患者の快適性を高めると同時に、対象に対して有効ではないと予想される化学療法の毒性副作用を回避することによって、患者の治療及び関連する転帰を改善する。

【0096】

乳がん

本開示の態様は、乳がんを有する、有する疑いがある、又は乳がんを有するリスクがある対象の乳がんTMEタイプを判定する方法に関する。本明細書で使用されるように、対象は、哺乳動物、例えば、ヒト、ヒト以外の霊長類、げっ歯類（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）、イヌ、ネコ、ウマなどであり得る。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。「個体」又は「対象」という用語は、「患者」と同義的に使用されてもよい。本明細書の用法では、「乳がん」又は「BC」は、任意の乳がん、例えば、非浸潤性乳管がん、浸潤性乳管がん、炎症性乳がん、及び転移性乳がん、或いは対象の乳房及び／又は乳房周辺組織（もともとそこに存在するか、若しくは転移した）の細胞に影響を及ぼす身体内の1つ若しくは複数の様々な遺伝子変異に起因する任意の他の種類の悪性腫瘍を指す。本明細書の用法では、「がん」は、固形腫瘍、血液がん、骨髄又はリンパ系のがんなどをはじめとする、対象における異常な細胞増殖によって引き起こされる任意の悪性及び／又は浸潤性増殖又は腫瘍を指す。いくつかの実施形態では、乳がんは、基底様乳がん（BLBC）、ルミナル乳がん（ルミナルA及びルミナルB若しくは正常様乳がん；LNLBC）、又はHER2濃縮乳がん（H2EBC）である。

【0097】

BCを有する対象は、例えば、がん性細胞（例えば、腫瘍細胞）の存在、乳房のしこり、発熱、腫れ、出血、悪心及び嘔吐、及び体重減少などのBCの1つ又は複数の徴候又は症状を示してもよい。いくつかの実施形態では、BCを有する対象は、BCの1つ又は複数の徴候又は症状を示さない。いくつかの実施形態では、BCを有する対象は、医療専門家（例えば、有資格医師）によって、1つ又は複数の徴候又は症状の不在下であってさえも、対象がBCを有することを示唆する1つ又は複数のアッセイ（例えば、臨床アッセイ、分子診断など）に基づいて、BCを有すると診断されている。いくつかの実施形態では、BC対象の内因性分子サブタイプが判定されている。

【0098】

BCを有する疑いのある対象は、典型的には、BCの1つ又は複数の徴候又は症状を示す。いくつかの実施形態では、BCを有する疑いがある対象は、BCの1つ又は複数の徴候又は症状を示すが、医療専門家（例えば、有資格医師）によって診断されておらず、及

10

20

30

40

50

び／又は対象がBCを有することを示唆する検査結果（例えば、臨床検査、分子診断など）を受け取っていない。

【0099】

BCを有するリスクがある対象は、BCの1つ又は複数の徴候又は症状を示しても、又は示さなくてもよい。いくつかの実施形態では、BCを有するリスクがある対象は、対象がBCを発症する可能性を増大させる1つ又は複数のリスク因子を含んでなる。リスク因子の例としては、臨床サンプル中の前がん細胞の存在、対象ががん（例えば、BC）に罹患しやすくなる1つ又は複数の遺伝子変異を有すること、対象ががん（例えば、BC）を発症する可能性を高める1つ又は複数の薬物の服用、BCの家族歴などが挙げられる。

【0100】

図1は、対象のBLBC TMEシグネチャを判定し、判定されたBLBC TMEシグネチャを使用して、対象のBLBC TMEタイプを同定すると共に、対象のBLBC TMEシグネチャを使用して、対象が、免疫療法に反応する可能性があるか否かを識別するための、例示的なプロセス100のフローチャートである。

【0101】

プロセス100の様々な（例えば、一部又は全部の）動作は、任意の適切なコンピューティングデバイスを使用して実装されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、例示的なプロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定で実装されてもよい。例えば、プロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床環境又は研究室環境内に配置されたコンピューティングデバイス上で実装されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境内に配置された配列決定装置から、RNA発現データを直接取得してもよい。例えば、配列決定装置に含まれるコンピューティングデバイスは、配列決定装置からRNA発現データを直接取得してもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置から、RNA発現データを間接的に取得してもよい。本明細書に記載される技術の態様は特定の通信ネットワークに限定されないもので、例えば、臨床環境又は研究室環境内に配置されるコンピューティングデバイスは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して発現データを取得してもよい。

【0102】

追加的又は代替的に、例示的なプロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定から離れた設定で実現されてもよい。例えば、プロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定の外部に配置されたコンピューティングデバイス上で実現されてもよい。この場合、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置を使用して生成される、RNA発現データを間接的に取得してもよい。例えば、発現データは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して、コンピューティングデバイスに提供されてもよい。

【0103】

いくつかの実施形態では、図1に示されるようなプロセス100の全ての動作が、1つ又は複数のコンピューティングデバイスを用いて実現されとは限らないことが理解されるべきである。例えば、対象に1又は複数種の免疫療法薬を投与する動作120は、（例えば、臨床医によって）手動で実現されてもよい。

【0104】

プロセス100は、対象の配列決定データが取得される動作102で始まる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、任意の適切な配列決定技術を使用して、対象から得られた生物学的サンプル（例えば、乳房生検及び／又は腫瘍組織）を配列決定することによって取得されてもよい。配列決定データは、任意の適切なソースからの任意の適切なタイプの配列決定データを含んでもよく、任意の適切な形式であってもよい。配列決定データ、配列決定データのソース、及び配列決定データの形式の例は、「RNA発現データの

10

20

30

40

50

取得」と称されるセクションを含めて本明細書に記載されている。

【0105】

説明に役立つ一例として、いくつかの実施形態では、配列決定データはバルク配列決定データを含んでなってもよい。バルク配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルクRNA配列決定(RNA-seq)データ、単一細胞RNA配列決定(scRNA-seq)データ、又は次世代配列決定法(NGS)データを含んでなる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

10

【0106】

次に、プロセス100は動作104に進み、動作102で取得された配列決定データが処理されて、RNA発現データが取得される。これは、任意の適切な方法で行われてもよく、バルク配列決定データを100万当たりの転写物(TPM)単位(又はその他の単位)に正規化すること、及び/又はRNA発現レベルをTPM単位で対数変換することに伴ってもよい。データのTPM単位への変換と正規化については、図4を参照して本明細書で説明する。

【0107】

次に、プロセス100は動作106に進み、そこで、動作104で生成されたRNA発現データを使用して、基底様乳がん(BLBC)腫瘍微小環境(TME)シグネチャが対象について生成される(例えば、図4を参照して本明細書に記載されるように、バルク配列データから、TPMユニットに変換され、その後対数正規化される)。

20

【0108】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、BLBC TMEシグネチャは、2つ以上(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28など)の遺伝子群を含んでなる。いくつかの実施形態では、2つ以上の遺伝子群スコアは、表1に示される遺伝子群の一部又は全部に対する遺伝子群スコア(遺伝子群濃縮スコア又は遺伝子群発現スコアと称されることもある)を含んでなる。

【0109】

したがって、動作106は、以下：遺伝子群スコアが判定される動作108、動作108で決定された遺伝子群を用いて、BLBC TMEシグネチャが判定される動作110、及び動作110で決定されたBLBC TMEシグネチャを使用することによってBLBC TMEタイプが判定される動作114を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表1に列挙される複数(例えば、一部又は全部)の遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28の遺伝子群(例えば、表1に列挙される遺伝子群)のそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、動作112に示すように、1つ又は複数のPROGENYシグネチャを判定するステップをさらに含む。特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアは、当該遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベル(例えば、動作104で取得されるRNA発現レベル)を使用して判定してもよい。RNA発現レベルは、遺伝子セット濃縮解析(GSEA)技術を使用して処理し、特定の遺伝子群のスコアを判定してもよい。

30

40

【0110】

例えば、いくつかの実施形態では、BLBC TMEシグネチャを判定するステップは、遺伝子群の少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、遺伝子群スコアを決定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：MHC I

50

群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYR

10

20

30

40

50

P 1、M S 4 A 2、I L 4、及び P R S S 3 3を含む。

【0 1 1 1】

遺伝子群スコアを判定する態様は、図 5 を参照して本明細書に記載され、「遺伝子発現シグネチャ」と題するセクションにある。

【0 1 1 2】

上で説明したように、動作 1 1 0 で B L B C T M E シグネチャが生成される。いくつかの実施形態では、B L B C T M E シグネチャは、表 1 に列挙される 1 つ又は複数（例えば、全て）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアのみから成る。いくつかの実施形態では、B L B C T M E シグネチャは、表 1 に列挙される少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は 28 の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群に対する各遺伝子群スコアは、一部又は全部（例えば、表 1 に列挙される各遺伝子群の遺伝子の少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 など）の RNA 発現レベルを使用して判定される。他の実施形態では、B L B C T M E シグネチャは、表 1 に列挙される遺伝子群スコアに加えて、1 つ又は複数の他の遺伝子群スコアを含む。

【0 1 1 3】

次に、プロセス 1 0 0 は、動作 1 1 4 に進み、ここで、動作 1 1 0 で生成された B L B C T M E シグネチャを使用して、対象の B L B C T M E タイプが同定される。これは、任意の適切な様式で実施することができる。例えば、いくつかの実施形態では、可能な B L B C T M E タイプの各々は、それぞれの複数の B L B C T M E シグネチャクラスタに関連付けられる。このような実施形態では、対象の B L B C T M E タイプは、対象の B L B C T M E シグネチャを複数の B L B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに関連付けるステップと；対象の B L B C T M E タイプを、対象の B L B C T M E シグネチャが関連付けられている複数の B L B C T M E シグネチャクラスタの特定の 1 つに対応する B L B C T M E タイプとして同定するステップとによって同定することもできる。B L B C T M E タイプの例は、本明細書に記載されている。対象の B L B C T M E タイプを同定する態様は、以下の「B L B C T M E シグネチャの生成及び T M E タイプの同定」と題するセクションを含め、本明細書に記載されている。

【0 1 1 4】

いくつかの実施形態では、動作 1 1 4 は、B L B C T M E タイプを同定するために、B L B C T M E シグネチャに加えて、1 つ又は複数の P R O G E N y シグネチャをさらに含む。いくつかの実施形態では、1 つ又は複数の P R O G E N y シグネチャは、T G F b、N F k B、及び／又は V E G F シグナル伝達 P R O G E N y シグネチャから選択される。

【0 1 1 5】

前述したように、対象の B L B C T M E タイプは、動作 1 1 4 で同定される。いくつかの実施形態では、対象の B L B C T M E タイプは、次の B L B C T M E タイプのうちの 1 つであると同定される：免疫富化（I E）タイプ、T L S（T L S）タイプ（B 細胞富化型とも呼ばれる）、砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、及び顆粒球富化（G）タイプ。

【0 1 1 6】

次に、プロセス 1 0 0 は、動作 1 1 8 に進み、そこで、動作 1 1 4 で同定された B L B C T M E タイプを使用して、対象が治療に反応する可能性が判明する。いくつかの実施形態では、動作 1 1 4 で、対象が B L B C T M E タイプ I E 又は B L B C T M E タイプ T L S を有すると同定された場合、当該対象は、動作 1 1 8 で、他の B L B C T M E タイプを有する対象と比較して、免疫療法薬（例えば、ペムブロリズマブなどの P D 1 抗体）に反応する高い可能性を有すると同定される。いくつかの実施形態では、動作 1 1 4 で、対象が B L B C T M E タイプ F を有すると同定された場合、当該対象は、動作 1 1

8で、他のBLBC TMEタイプを有する対象と比較して、抗VEGF療法薬に反応する高い可能性を有すると同定される。いくつかの実施形態では、動作114で、対象がBLBC TMEタイプDを有すると同定された場合、当該対象は、動作118で、他のBLBC TMEタイプを有する対象と比較して、TKIに反応する高い可能性を有すると同定される。対象が治療に反応する可能性があるか否かを識別する態様は、「治療薬の適応症」と題する以下のセクションを含め、本明細書に記載される。

【0117】

いくつかの実施形態では、プロセス100は、動作118の終了後に完了する。いくつかのこのような実施形態では、判定されたBLBC TMEシグネチャ及び／又は同定されたLNLBC TMEタイプは、後の使用のために保存してもよいし、1人若しくは複数の受納者（例えば、臨床医、研究者など）に提供してもよいし、及び／又はBLBC TMEシグネチャクラスタ（以下に説明する）を更新するために使用してもよい。

10

【0118】

しかしながら、いくつかの実施形態では、動作114の後に1つ又は複数のその他の動作が実行される。例えば、図1に示される実施形態では、プロセス100は、図1に破線で示す任意選択の動作116、及び120の1つ又は複数を含んでもよい。例えば、動作116で、対象の予後を同定してもよい。別の例では、動作114で、対象がBLBC TMEタイプIE又はBLBC TMEタイプTLSを有すると同定され、且つ／又は動作118で、免疫療法薬に反応する可能性が高いと同定された場合、対象は、動作120で、1つ又は複数種の免疫療法薬を投与される。免疫療法薬及び他の療法薬の例は本明細書に提供される。

20

【0119】

図1の例では、動作112、116、及び120が任意選択として示されているが、他の実施形態では、1つ又は複数の他の動作が（動作112、116、及び120に加えて、又はそれらの代わりに）任意選択的にあってもよいことが理解されるべきである。例えば、いくつかの実施形態では、動作102及び104は任意選択的にあってもよい（例えば、配列決定データが以前にRNA発現データを得るために取得及び処理された場合、プロセス100は、以前に取得されたRNA発現データにアクセスすることによって動作106を開始してもよい）。いくつかの実施形態では、プロセス100は、動作114及び116なしで、動作102、104、106、118及び120を含んでもよい。いくつかの実施形態では、プロセス100は、動作116なしで、動作102、104、106、116、114、118、及び120を含んでもよい。

30

【0120】

40

50

【表 1】

表 1. BLBC TME シグネチャを生成するために使用される遺伝子発現シグネチャ

MHC I	HLA-C, TAPBP, HLA-B, B2M, TAP2, HLA-A, TAP1, NLRC5	
MHC II	HLA-DQB1, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRA, CIITA, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DRB1, HLA-DPA1	
共活性化分子	TNFRSF4, CD27, CD80, CD40LG, TNFRSF9, CD40, CD28, ICOSLG, CD83, TNFSF9, CD70, TNFSF4, ICOS, CD86	
エフェクター細胞	ZAP70, GZMB, GZMK, IFNG, FASLG, EOMES, TBX21, GZMA, CD8A, GNLY, PRF1, CD8B	10
NK 細胞	NKG7, FGFBP2, CD244, KLRK1, KIR2DL4, CD226, KLRF1, GNLY, GZMB, KLRC2, NCR1, GZMH, IFNG, SH2D1B, NCR3, EOMES, CD160	
T 細胞	TRBC2, CD3E, CD3G, ITK, CD28, TRBC1, TRAT1, TBX21, CD5, TRAC, CD3D	
B 細胞	CD22, TNFRSF13C, STAP1, CD79B, PAX5, CR2, TNFRSF13B, CD79A, TNFRSF17, FCRL5, MS4A1, CD19, BLK	20
M1 シグネチャ	CMKLR1, SOCS3, IRF5, NOS2, IL1B, IL12B, IL23A, TNF, IL12A	
Th1 シグネチャ	IL21, TBX21, IL12RB2, CD40LG, IFNG, IL2, STAT4	
抗腫瘍サイトカイン	CCL3, IL21, IFNB1, IFNA2, TNF, TNFSF10	
チェックポイント阻害	PDCD1, BTLA, HAVCR2, CD274, VSIR, LAG3, TIGIT, PDCD1LG2, CTLA4	
Treg	IKZF2, TNFRSF18, IL10, FOXP3, CCR8, IKZF4, CTLA4	
好中球シグネチャ	CD177, FFAR2, PGLYRP1, CXCR1, MPO, CXCR2, ELANE, CTSG, PRTN3, FCGR3B	30
顆粒球輸送	CCR3, KITLG, CCL11, CXCL2, CXCR1, CXCR2, CXCL8, CXCL1, CXCL5	
MDSC	ARG1, IL6, CYBB, IL10, PTGS2, IDO1, IL4I1	
マクロファージ	MRC1, SIGLEC1, MSR1, CD163, CSF1R, CD68, IL4I1, IL10	
Th2 シグネチャ	IL13, CCR4, IL10, IL4, IL5	
腫瘍促進サイトカイン	TGFB2, MIF, IL6, TGFB3, TGFB1, IL22, IL10	40

【 0 1 2 1 】

【表 2】

CAF	<i>COL6A3, PDGFRB, COL6A1, MFAP5, COL5A1, FAP, PDGFRA, FGF2, ACTA2, COL6A2, FBLN1, CD248, COL1A1, MMP2, COL1A2, MMP3, LUM, CXCL12, LRP1</i>
マトリックス	<i>LAMC2, TNC, COL11A1, VTN, LAMB3, COL1A1, FN1, LAMA3, LGALS9, COL1A2, COL4A1, COL5A1, ELN, LGALS7, COL3A1</i>
血管新生	<i>VEGFC, VEGFA, PDGFC, KDR, CDH5, VEGFB, PGF, TEK, ANGPT2, CXCR2, FLT1, CXCL8, VWF, ANGPT1, CXCL5</i>
内皮	<i>KDR, CDH5, NOS3, VCAM1, VWF, FLT1, MMRN1, CLEC14A, ENG, MMRN2</i>
増殖速度	<i>CCND1, CCNB1, CETN3, CDK2, E2F1, AURKA, BUB1, AURKB, PLK1, MCM6, ESCO2, MYBL2, MKI67, MCM2, CCNE1</i>
EMT シグネチャ	<i>CDH2, ZEB1, ZEB2, TWIST1, SNAI1, SNAI2, TWIST2</i>
TLS	<i>CXCL13, CCL19, LAMP3, SELL, CXCR4, CCL21, CCR7, CD86, BCL6</i>
濾胞樹状細胞	<i>FDCSP, SERPINE2, PRNP, PDPN, LTBR, BST1, CLU, C1S, C4A</i>
濾胞 B ヘルパー T 細胞	<i>SH2D1A, IL6, MAF, CD40LG, IL21, ICOS, IL4, CD84, CXCR5, BCL6</i>
顆粒球	<i>CCR3, FFAR2, CXCL2, CMA1, SIGLEC8, TPSAB1, RNASE3, IL5, PRG3, CXCR1, CXCR2, ELANE, CXCL8, CXCL1, PRTN3, RNASE2, FCGR3B, GATA1, EPX, IL13, MPO, IL5RA, CTSG, CXCL5, PRG2, CD177, CPA3, CCL11, PGLYRP1, MS4A2, IL4, PRSS33</i>

10

20

30

【0122】

図 2 は、対象の LNLBC TME シグネチャを判定し、判定された LNLBC TME シグネチャを用いて、対象の LNLBC TME タイプを同定すると共に、対象の LNLBC TME タイプを用いて、対象が免疫療法に反応する可能性があるか否かを同定するための例示的なプロセス 200 のフローチャートを示す図である。

【0123】

プロセス 200 の様々な（例えば、一部又は全部の）動作は、任意の適切なコンピューティングデバイスを使用して実現されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、例示的なプロセス 200 の 1 つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定で実現されてもよい。例えば、プロセス 200 の 1 つ又は複数の動作は、臨床環境又は研究室環境内に配置されたコンピューティングデバイス上で実現されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境内に配置された配列決定装置から、RNA 発現データを直接取得してもよい。例えば、配列決定装置に含まれるコンピューティングデバイスは、配列決定装置から RNA 発現データを直接取得してもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置から、RNA 発現データを間接的に取得してもよい。本明細書に記載される技術の態様は特定の通信ネットワークに限定されないため、例えば、臨床環境又は研究室環境内に配置されるコンピューティングデバイスは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して発現データを取得してもよい。

40

50

【0124】

追加的又は代替的に、例示的なプロセス200の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定から離れた設定で実現されてもよい。例えば、プロセス200の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定の外部に配置されたコンピューティングデバイス上で実現されてもよい。この場合、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置を使用して生成される、RNA発現データを間接的に取得してもよい。例えば、発現データは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して、コンピューティングデバイスに提供されてもよい。

【0125】

いくつかの実施形態では、図2に示されるようなプロセス200の全ての動作が、1つ又は複数のコンピューティングデバイスを使用して実現されるとは限らないことを理解すべきである。例えば、対象に1若しくは複数の治療薬を投与する動作220は、手動で（例えば、臨床医によって）実現されてもよい。

【0126】

プロセス200は、対象の配列決定データが取得される動作202で開始する。いくつかの実施形態では、配列決定データは、任意の適切な配列決定技術を使用して、対象から得られた生物学的サンプル（例えば、乳房生検及び／又は腫瘍組織）を配列決定することによって取得してもよい。配列決定データは、任意の適切なソースからの任意の適切なタイプの配列決定データを含んでもよく、任意の適切な形式であってよい。配列決定データ、配列決定データのソース、及び配列決定データの形式の例は、「RNA発現データの取得」と題するセクションを含め、本明細書に記載されている。

【0127】

説明に役立つ一例として、いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルク配列決定データを含んでもよい。バルク配列決定データは、少なくとも100万リード、少なくとも500万リード、少なくとも1000万リード、少なくとも2000万リード、少なくとも5000万リード、又は少なくとも1億リードを含んでもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルクRNA配列決定（RNA-seq）データ、単一細胞RNA配列決定（scRNA-seq）データ、又は次世代配列決定法（NGS）データを含む。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含む。

【0128】

次に、プロセス200は、動作204に進み、そこで、動作202で取得された配列決定データが処理されて、RNA発現データが取得される。これは、任意の適切な方法で行われてもよく、バルク配列決定データを100万当たりの転写物（TPM）単位（又はその他の単位）に正規化すること、及び／又はRNA発現レベルをTPM単位で対数変換することを伴ってもよい。データのTPM単位への変換と正規化については、図4を参照して本明細書で説明する。しかし、当業者であれば、動作104及び204に記載したプロセスが同一でもよいことは認識されよう。

【0129】

次に、プロセス200は、動作206に進み、そこで、動作204で生成されたRNA発現データを使用して、基底様乳がん（LNLC）腫瘍微小環境（TME）シグネチャが対象について生成される（例えば、図4を参照して本明細書に記載されるように、バルク配列データから、TPMユニットに変換され、その後対数正規化される）。

【0130】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、LNLC TMEシグネチャは、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24など）の遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の遺伝子群スコアは、表2に示される遺伝子群の一部又は全部に対する遺伝子群スコア（遺伝子群濃縮スコア又は遺伝子群発現スコアと称されることもある）を含む。

10

20

30

40

50

【0131】

したがって、動作206は、遺伝子群スコアが判定される動作208、動作208で判定された遺伝子群を用いて、LNLBC TMEシグネチャが判定される動作210、及び動作210で判定されたLNLBC TMEシグネチャを用いて、LNLBC TMEタイプが判定される動作214を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表2に列挙される複数（例えば、一部又は全部）の遺伝子群の各々に対する、それぞれの遺伝子群スコアを判定する工程を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28の遺伝子群（例えば、表2に列挙される遺伝子群）に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定する工程を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、動作212に示すように、1つ又は複数のPROGENYシグネチャを判定する工程をさらに含む。特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベル（例えば、動作204で取得されるRNA発現レベル）を使用して判定してもよい。遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて、RNA発現レベルを処理することにより、特定の遺伝子群のスコアを判定することもできる。

10

【0132】

例えば、いくつかの実施形態では、LNLBC TMEシグネチャを判定するステップは、遺伝子群の少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、遺伝子群スコアを決定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDS C群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6

20

30

40

50

A 2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2を含む。

10

【0133】

遺伝子群スコアを判定する態様は、図5を参照して本明細書に記載され、「遺伝子発現シグネチャ」と題するセクションにある。

【0134】

上に説明したように、動作210でLNLC TMEシグネチャが生成される。いくつかの実施形態では、LNLC TMEシグネチャは、表2に列挙される1つ又は複数（例えば、全て）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアのみから成る。いくつかの実施形態では、LNLC TMEシグネチャは、表2に列挙される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群に対する各遺伝子群スコアは、表2に列挙される各遺伝子群の遺伝子の一部又は全部（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20など）のRNA発現レベルを使用して判定される。他の実施形態では、LNLC TMEシグネチャは、表2に列挙される遺伝子群スコアに加えて、1つ又は複数の他の遺伝子群スコアを含む。

20

【0135】

次に、プロセス200は、動作214に進み、ここで、動作210で生成されたLNLC TMEシグネチャを使用して、対象のLNLC TMEタイプが同定される。これは、任意の適切な様式で実施することができる。例えば、いくつかの実施形態では、可能なLNLC TMEタイプの各々は、それぞれの複数のLNLC TMEシグネチャクラスタに関連付けられる。このような実施形態では、対象のLNLC TMEタイプは、対象のLNLC TMEシグネチャを複数のLNLC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；対象のLNLC TMEタイプを、対象のLNLC TMEシグネチャが関連付けられている複数のLNLC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するLNLC TMEタイプとして同定するステップとによって同定することもできる。LNLC TMEタイプの例は、本明細書に記載されている。対象のLNLC TMEタイプを同定する態様は、以下の「TMEシグネチャの生成及びTMEタイプの同定」と題するセクションを含め、本明細書に記載されている。

30

40

【0136】

いくつかの実施形態では、動作214は、LNLC TMEシグネチャに加えて、1つ又は複数のPROGENYシグネチャを使用して、LNLC TMEタイプを同定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のPROGENYシグネチャは、エストロゲンPROGENYシグネチャを含む。

【0137】

前述したように、対象のLNLC TMEタイプは、動作214で同定される。いく

50

つかの実施形態では、対象の L N L B C T M E タイプは、次の L N L B C T M E タイプのうちの 1 つであると同定される：免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（I E）タイプ、免疫富化／線維化（I E／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプ。

【0138】

次に、プロセス 200 は、動作 218 に進み、そこで、動作 214 で同定された L N L B C T M E タイプを使用して、対象が治療に反応する可能性が判明する。いくつかの実施形態では、動作 214 で、対象が L N L B C T M E タイプ I E 又は L N L B C T M E タイプ I E／F を有すると同定された場合、動作 218 で、対象は、他の L N L B C T M E タイプを有する対象と比較して、免疫療法薬（例えば、ペムブロリズマブなどの P D 1 抗体）に反応する高い可能性を有すると同定される。いくつかの実施形態では、動作 214 で、対象が L N L B C T M E タイプ F を有すると同定された場合、当該対象は、動作 218 で、他の L N L B C T M E タイプを有する対象と比較して、抗 V E G F 療法薬に反応する可能性が高いと同定される。対象が治療薬に反応する可能性があるか否かを識別する態様は、「治療薬の適応症」と題する以下のセクションを含め、本明細書に記載される。

10

【0139】

いくつかの実施形態では、プロセス 200 は、動作 218 の終了後に完了する。いくつかのこのような実施形態では、判定された L N L B C T M E シグネチャ及び／又は同定された L N L B C T M E タイプは、後の使用のために保存してもよく、1 人若しくは複数の受納者（例えば、臨床医、研究者など）に提供してもよいし、及び／又は L N L B C T M E シグネチャクラスタ（以下に説明する）を更新するために使用してもよい。

20

【0140】

しかしながら、いくつかの実施形態では、動作 214 の後に 1 つ又は複数のその他の動作が実行される。例えば、例示される図 2 の実施形態では、プロセス 200 は、図 2 に破線で示す任意選択の動作 216、及び 220 の 1 つ又は複数を含んでもよい。例えば、動作 216 で、対象の予後を同定してもよい。別の例では、動作 214 で、対象が L N L B C T M E タイプ I E 又は L N L B C T M E タイプ I E／F を有すると同定され、且つ／又は動作 218 で、免疫療法薬に反応する可能性が高いと同定された場合、対象は、動作 220 で、1 つ又は複数種の免疫療法薬を投与される。免疫療法薬の例は本明細書に提供される。

30

【0141】

図 2 の例では、動作 212、216、及び 220 が任意選択として示されているが、他の実施形態では、1 つ又は複数の他の動作が（動作 212、216、及び 220 に加えて、又はそれらの代わりに）任意選択的にあってもよいことは理解されるべきである。例えば、いくつかの実施形態では、動作 202 及び 204 は任意選択的にあってもよい（例えば、配列決定データが以前に R N A 発現データを得るために取得及び処理された場合、プロセス 200 は、以前に取得された R N A 発現データにアクセスすることによって動作 206 で開始してもよい）。いくつかの実施形態では、プロセス 200 は、動作 214 及び 216 なしで、動作 202、204、206、218 及び 220 を含んでもよい。いくつかの実施形態では、プロセス 200 は、動作 216 なしで、動作 202、204、206、216、214、218、及び 220 を含んでもよい。

40

【0142】

【表 3】

表 2. LNLBC TME シグネチャを生成するために使用される遺伝子発現シグネチャ

MHC I	HLA-C, TAPBP, HLA-B, B2M, TAP2, HLA-A, TAP1, NLRC5
MHC II	HLA-DQB1, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRA, CIITA, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DRB1, HLA-DPA1
エフェクター細胞	ZAP70, GZMB, GZMK, IFNG, FASLG, EOMES, TBX21, GZMA, CD8A, GNLY, PRF1, CD8B
NK 細胞	NKG7, FGFBP2, CD244, KLRK1, KIR2DL4, CD226, KLRF1, GNLY, GZMB, KLRC2, NCR1, GZMH, IFNG, SH2D1B, NCR3, EOMES, CD160
T 細胞	TRBC2, CD3E, CD3G, ITK, CD28, TRBC1, TRAT1, TBX21, CD5, TRAC, CD3D
T 細胞輸送	CXCL10, CX3CL1, CX3CR1, CXCL11, CXCR3, CCL5, CCL3, CXCL9, 4
B 細胞	CD22, TNFRSF13C, STAP1, CD79B, PAX5, CR2, TNFRSF13B, CD79A, TNFRSF17, FCRL5, MS4A1, CD19, BLK
M1 シグネチャ	CMKLR1, SOCS3, IRF5, NOS2, IL1B, IL12B, IL23A, TNF, IL12A

10

20

【 0 1 4 3 】

30

40

50

【表 4】

Th1 シグネチャ	<i>IL21, TBX21, IL12RB2, CD40LG, IFNG, IL2, STAT4</i>
抗腫瘍 サイトカイン	<i>CCL3, IL21, IFNB1, IFNA2, TNF, TNFSF10</i>
チェック ポイント阻害	<i>PDCD1, BTLA, HAVCR2, CD274, VSIR, LAG3, TIGIT, PDCD1LG2, CTLA4</i>
Treg	<i>IKZF2, TNFRSF18, IL10, FOXP3, CCR8, IKZF4, CTLA4</i>
顆粒球輸送	<i>CCR3, KITLG, CCL11, CXCL2, CXCR1, CXCR2, CXCL8, CXCL1, CXCL5</i>
MDSC	<i>ARG1, IL6, CYBB, IL10, PTGS2, IDO1, IL4I1</i>
マクロファージ	<i>MRC1, SIGLEC1, MSR1, CD163, CSF1R, CD68, IL4I1, IL10</i>
マクロファージ DC 輸送	<i>CCL8, CSF1R, CSF1, CCR2, XCL1, XCR1, CCL2, CCL7</i>
腫瘍促進 サイトカイン	<i>TGFB2, MIF, IL6, TGFB3, TGFB1, IL22, IL10</i>
CAF	<i>COL6A3, PDGFRB, COL6A1, MFAP5, COL5A1, FAP, PDGFRA, FGF2, ACTA2, COL6A2, FBLN1, CD248, COL1A1, MMP2, COL1A2, MMP3, LUM, CXCL12, LRP1</i>
マトリックス	<i>LAMC2, TNC, COL11A1, VTN, LAMB3, COL1A1, FN1, LAMA3, LGALS9, COL1A2, COL4A1, COL5A1, ELN, LGALS7, COL3A1</i>
マトリックス リモデリング	<i>ADAMTS4, ADAMTS5, CA9, LOX, MMP1, MMP11, MMP12, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, PLOD2</i>
血管新生	<i>VEGFC, VEGFA, PDGFC, KDR, CDH5, VEGFB, PGF, TEK, ANGPT2, CXCR2, FLT1, CXCL8, VWF, ANGPT1, CXCL5</i>
内皮	<i>KDR, CDH5, NOS3, VCAM1, VWF, FLT1, MMRN1, CLEC14A, ENG, MMRN2</i>
増殖速度	<i>CCND1, CCNB1, CETN3, CDK2, E2F1, AURKA, BUB1, AURKB, PLK1, MCM6, ESCO2, MYBL2, MKI67, MCM2, CCNE1</i>
EMT シグネチャ	<i>CDH2, ZEB1, ZEB2, TWIST1, SNAI1, SNAI2, TWIST2</i>

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

図3は、対象のH2EBC TMEシグネチャを判定し、判定されたH2EBC TMEシグネチャを用いて、対象のH2EBC TMEタイプを同定すると共に、対象のH2EBC TMEタイプを用いて、対象が免疫療法薬に反応する可能性があるか否かを同定するための例示的なプロセス300のフローチャートを示す図である。

【 0 1 4 5 】

プロセス 300 の様々な（例えば、一部又は全部の）動作は、任意の適切なコンピューティングデバイスを使用して実現されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、例示的なプロセス 300 の 1 つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定で実現されてもよ

50

い。例えば、プロセス300の1つ又は複数の動作は、臨床環境又は研究室環境内に配置されたコンピューティングデバイス上で実現されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境内に配置された配列決定装置から、RNA発現データを直接取得してもよい。例えば、配列決定装置に含まれるコンピューティングデバイスは、配列決定装置からRNA発現データを直接取得してもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置から、RNA発現データを間接的に取得してもよい。本明細書に記載される技術の態様は、特定の通信ネットワークに限定されないため、例えば、臨床環境又は研究室環境内に配置されるコンピューティングデバイスは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して発現データを取得してもよい。

10

【0146】

追加的又は代替的に、例示的なプロセス300の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定から離れた設定で実現してもよい。例えば、プロセス300の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定の外部に配置されたコンピューティングデバイス上で実現してもよい。この場合、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置を使用して生成される、RNA発現データを間接的に取得してもよい。例えば、発現データは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して、コンピューティングデバイスに提供してもよい。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、図3に示されるようなプロセス300の全ての動作が、1つ又は複数のコンピューティングデバイスを使用して実現されるとは限らないことが理解されるべきである。例えば、対象に1若しくは複数種の治療薬を投与する動作320は、手動で（例えば、臨床医によって）実現してもよい。

【0148】

プロセス300は、対象の配列決定データが取得される動作302で開始する。いくつかの実施形態では、配列決定データは、任意の適切な配列決定技術を使用して、対象から得られた生物学的サンプル（例えば、乳房生検及び／又は腫瘍組織）を配列決定することにより、取得してもよい。配列決定データは、任意の適切なソースからの任意の適切なタイプの配列決定データを含んでもよく、任意の適切な形式であってもよい。配列決定データ、配列決定データのソース、及び配列決定データの形式の例は、「RNA発現データの取得」と題するセクションを含め、本明細書に記載されている。

30

【0149】

説明に役立つ一例として、いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルク配列決定データを含んでもよい。バルク配列決定データは、少なくとも100万リード、少なくとも500万リード、少なくとも1000万リード、少なくとも2000万リード、少なくとも5000万リード、又は少なくとも1億リードを含んでもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルクRNA配列決定（RNA-seq）データ、単一細胞RNA配列決定（scRNA-seq）データ、又は次世代配列決定法（NGS）データを含む。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含む。

40

【0150】

次に、プロセス300は、動作304に進み、そこで、動作302で取得された配列決定データが処理されて、RNA発現データが取得される。これは、任意の適切な方法で行われてもよく、バルク配列決定データを100万当たりの転写物（TPM）単位（又はその他の単位）に正規化すること、及び／又はRNA発現レベルをTPM単位で対数変換することを伴ってもよい。データのTPM単位への変換と正規化については、図4を参照して本明細書で説明する。しかし、当業者であれば、動作104及び304に記載したプロセスが同一でもよいことは認識されよう。

【0151】

50

次に、プロセス300は、動作306に進み、そこで、動作304で生成されたRNA発現データを使用して、基底様乳がん（H2EBC）腫瘍微小環境（TME）シグネチャが対象について生成される（例えば、図4を参照して本明細書に記載されるように、バルク配列データから、TPMユニットに変換され、その後対数正規化される）。

【0152】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャは、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29など）の遺伝子群を含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の遺伝子群スコアは、表3に示される遺伝子群の一部又は全部に対する遺伝子群スコア（遺伝子群濃縮スコア又は遺伝子群発現スコアと称されることもある）を含む。

10

【0153】

したがって、動作306は、遺伝子群スコアが判定される動作308、動作308で判定された遺伝子群を用いて、H2EBC TMEシグネチャが判定される動作310、及び動作310で判定されたH2EBC TMEシグネチャを用いて、H2EBC TMEタイプが判定される動作314を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表3に列挙される複数（例えば、一部又は全部）の遺伝子群の各々に対する、それぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28の遺伝子群（例えば、表3に列挙される遺伝子群）に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、動作312に示すように、1つ又は複数のPROGENYシグネチャを判定するステップをさらに含む。特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベル（例えば、動作304で取得されるRNA発現レベル）を使用して判定してもよい。遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて、RNA発現レベルを処理することにより、特定の遺伝子群のスコアを判定することもできる。

20

【0154】

例えば、いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャを判定するステップは、遺伝子群の少なくとも2つの各々からの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを用いて、遺伝子群スコアを決定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD

30

40

50

40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2を含む。

10

20

30

40

50

【0155】

遺伝子群スコアを判定する態様は、図5を参照して本明細書に記載され、「遺伝子発現シグネチャ」と題するセクションにある。

【0156】

上で説明したように、動作310でH2EBC TMEシグネチャが生成される。いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャは、表3に列挙される1つ又は複数（例えば、全て）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアのみから成る。いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャは、表3に列挙される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、又は29の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群に対する各遺伝子群スコアは、表3に列挙される各遺伝子群の遺伝子の一部又は全部（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20など）のRNA発現レベルを使用して判定される。他の実施形態では、H2EBC TMEシグネチャは、表3に列挙される遺伝子群スコアに加えて、1つ又は複数の他の遺伝子群スコアを含む。

【0157】

次に、プロセス300は、動作314に進み、ここで、動作310で生成されたH2EBC TMEシグネチャを使用して、対象のH2EBC TMEタイプが同定される。これは、任意の適切な様式で実施することができる。例えば、いくつかの実施形態では、可能なH2EBC TMEタイプの各々は、それぞれの複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタに関連付けられる。このような実施形態では、対象のH2EBC TMEタイプは、対象のH2EBC TMEシグネチャを複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；対象のH2EBC TMEタイプを、対象のH2EBC TMEシグネチャが関連付けられている複数のH2EBC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するH2EBC TMEタイプとして同定するステップとによって同定することもできる。H2EBC TMEタイプの例は、本明細書に記載されている。対象のH2EBC TMEタイプを同定する態様は、以下の「TMEシグネチャの生成及びTMEタイプの同定」と題するセクションを含め、本明細書に記載されている。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、動作314は、H2EBC TMEシグネチャに加えて、1つ又は複数のPROGENyシグネチャを使用して、H2EBC TMEタイプを同定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のPROGENyシグネチャは、アンドロゲンPROGENyシグネチャ、エストロゲンPROGENyシグネチャ、及び／又はEGFRPROGENyシグネチャを含む。

20

【0159】

前述したように、対象のH2EBC TMEタイプは、動作314で同定される。いくつかの実施形態では、対象のH2EBC TMEタイプは、次のH2EBC TMEタイプのうちの1つであると同定される：免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、中度免疫富化（IE-med）タイプ、及び内皮富化（End-Ar-H）タイプ。

【0160】

次に、プロセス300は、動作318に進み、そこで、動作314で同定されたH2EBC TMEタイプを使用して、対象が治療に反応する可能性が判明する。いくつかの実施形態では、動作314で、対象がH2EBC TMEタイプIE又はH2EBC TMEタイプIE-medを有すると同定された場合、当該対象は、動作318で、他のH2EBC TMEタイプを有する対象と比較して、免疫療法薬（例えば、ペムブロリズマブなどのPD1抗体）に反応する高い可能性を有すると同定される。いくつかの実施形態では、動作314で、対象がH2EBC TMEタイプFを有すると同定された場合、当該対象は、動作318で、他のH2EBC TMEタイプを有する対象と比較して、抗VEGF療法薬に反応する高い可能性を有すると同定される。対象が治療に反応する可能性があるか否かを識別する態様は、「治療薬の適応症」と題する以下のセクションを含め、本明細書に記載される。

30

【0161】

いくつかの実施形態では、プロセス300は、動作318の終了後に完了する。いくつかのこのような実施形態では、判定されたH2EBC TMEシグネチャ及び／又は同定されたH2EBC TMEタイプは、後の使用のために保存してもよく、1人若しくは複数の受納者（例えば、臨床医、研究者など）に提供してもよく、及び／又はH2EBC TMEシグネチャクラスタ（以下に説明する）を更新するために使用してもよい。

40

【0162】

しかしながら、いくつかの実施形態では、動作314の後に1つ又は複数のその他の動作が実行される。例えば、図3の例示実施形態では、プロセス300は、図3に破線で示す任意選択の動作316、及び320の1つ又は複数を含んでもよい。例えば、動作316で、対象の予後が同定される。別の例では、動作314で、対象がH2EBC TMEタイプIE又はH2EBC TMEタイプIE-medを有すると同定され、且つ／又は

50

動作 3 1 8 で、免疫療法薬に反応する可能性が高いと同定された場合、対象は、動作 3 2 0 で、1 つ又は複数種の免疫療法薬を投与される。免疫療法薬の例は本明細書に提供される。

【 0 1 6 3 】

図 3 の例では、動作 3 1 2、3 1 6、及び 3 2 0 が任意選択として示されているが、他の実施形態では、1 つ又は複数の他の動作が（動作 3 1 2、3 1 6、及び 3 2 0 に加えて、又はそれらの代わりに）任意選択的にあってもよいことを理解するべきである。例えば、いくつかの実施形態では、動作 3 0 2 及び 3 0 4 は任意選択的にあってもよい（例えば、配列決定データが以前に RNA 発現データを得るために取得及び処理された場合、プロセス 3 0 0 は、以前に取得された RNA 発現データにアクセスすることによって動作 3 0 6 で開始してもよい）。いくつかの実施形態では、プロセス 3 0 0 は、動作 3 1 4 及び 3 1 6 なしで、動作 3 0 2、3 0 4、3 0 6、3 1 8 及び 3 2 0 を含んでもよい。いくつかの実施形態では、プロセス 3 0 0 は、動作 3 1 6 なしで、動作 3 0 2、3 0 4、3 0 6、3 1 6、3 1 4、3 1 8、及び 3 2 0 を含んでもよい。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3. H2EBC TME シグネチャを生成するために使用される遺伝子発現シグネチャ

共活性化分子	<i>TNFRSF4, CD27, CD80, CD40LG, TNFRSF9, CD40, CD28, ICOSLG, CD83, TNFSF9, CD70, TNFSF4, ICOS, CD86</i>
MHC I	<i>HLA-C, TAPBP, HLA-B, B2M, TAP2, HLA-A, TAP1, NLRC5</i>
MHC II	<i>HLA-DQB1, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRA, CIITA, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DRB1, HLA-DPA1</i>
エフェクター細胞	<i>ZAP70, GZMB, GZMK, IFNG, FASLG, EOMES, TBX21, GZMA, CD8A, GNLY, PRF1, CD8B</i>
NK 細胞	<i>NKG7, FGFBP2, CD244, KLRK1, KIR2DL4, CD226, KLRF1, GNLY, GZMB, KLRC2, NCR1, GZMH, IFNG, SH2D1B, NCR3, EOMES, CD160</i>
T 細胞	<i>TRBC2, CD3E, CD3G, ITK, CD28, TRBC1, TRAT1, TBX21, CD5, TRAC, CD3D</i>
T 細胞輸送	<i>CL10, CX3CL1, CX3CR1, CXCL11, CXCR3, CCL5, CCL3, CXCL9, CCL4</i>
B 細胞	<i>CD22, TNFRSF13C, STAP1, CD79B, PAX5, CR2, TNFRSF13B, CD79A, TNFRSF17, FCRL5, MS4A1, CD19, BLK</i>
M1 シグネチャ	<i>CMKLR1, SOCS3, IRF5, NOS2, IL1B, IL12B, IL23A, TNF, IL12A</i>
Th1 シグネチャ	<i>IL21, TBX21, IL12RB2, CD40LG, IFNG, IL2, STAT4</i>
抗腫瘍 サイトカイン	<i>CCL3, IL21, IFNB1, IFNA2, TNF, TNFSF10</i>
チェックポイント 阻害	<i>PDCD1, BTLA, HAVCR2, CD274, VSIR, LAG3, TIGIT, PDCD1LG2, CTLA4</i>
Treg	<i>IKZF2, TNFRSF18, IL10, FOXP3, CCR8, IKZF4, CTLA4</i>
T reg 輸送	<i>CCR10, CCL28, CCL17, CCR4, CCL22, CCR8, CCL1</i>
好中球 シグネチャ	<i>CD177, FFAR2, PGLYRP1, CXCR1, MPO, CXCR2, ELANE, CTSG, PRTN3, FCGR3B</i>
顆粒球輸送	<i>CCR3, KITLG, CCL11, CXCL2, CXCR1, CXCR2, CXCL8, CXCL1, CXCL5</i>
MDSC	<i>ARG1, IL6, CYBB, IL10, PTGS2, IDO1, IL4I1</i>
MDSC 輸送	<i>CXCL8, CSF3R, CXCL12, CSF1R, CSF2RA, IL6R, CSF1, CCL26, CXCR2, IL6, CXCR4, CCL15, CXCL5, CSF2, CSF3</i>
マクロファージ	<i>MRC1, SIGLEC1, MSR1, CD163, CSF1R, CD68, IL4I1, IL10</i>
マクロファージ DC 輸送	<i>CCL8, CSF1R, CSF1, CCR2, XCL1, XCR1, CCL2, CCL7</i>
Th2 シグネチャ	<i>IL13, CCR4, IL10, IL4, IL5</i>

【 0 1 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 6】

腫瘍促進 サイトカイン	<i>TGFB2, MIF, IL6, TGFB3, TGFB1, IL22, IL10</i>
CAF	<i>COL6A3, PDGFRB, COL6A1, MFAP5, COL5A1, FAP, PDGFRA, FGF2, ACTA2, COL6A2, FBLN1, CD248, COL1A1, MMP2, COL1A2, MMP3, LUM, CXCL12, LRP1</i>
マトリックス	<i>LAMC2, TNC, COL11A1, VTN, LAMB3, COL1A1, FN1, LAMA3, LGALS9, COL1A2, COL4A1, COL5A1, ELN, LGALS7, COL3A1</i>
マトリックス リモデリング	<i>ADAMTS4, ADAMTS5, CA9, LOX, MMP1, MMP11, MMP12, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, PLOD2</i>
血管新生	<i>VEGFC, VEGFA, PDGFC, KDR, CDH5, VEGFB, PGF, TEK, ANGPT2, CXCR2, FLT1, CXCL8, VWF, ANGPT1, CXCL5</i>
内皮	<i>KDR, CDH5, NOS3, VCAM1, VWF, FLT1, MMRN1, CLEC14A, ENG, MMRN2</i>
増殖速度	<i>CCND1, CCNB1, CETN3, CDK2, E2F1, AURKA, BUB1, AURKB, PLK1, MCM6, ESCO2, MYBL2, MKI67, MCM2, CCNE1</i>
EMT シグネチャ	<i>CDH2, ZEB1, ZEB2, TWIST1, SNAI1, SNAI2, TWIST2</i>

10

20

【0166】

生物学的サンプル

本開示の態様は、対象から得られた生物学的サンプルから配列決定データを取得することによって、対象の乳がんTMEタイプを判定するための方法に関する。

【0167】

生物学的サンプルは、血液（例えば、全血、血清、又は血漿）などの任意の流体、リンパ節、乳房などをはじめとするが、これらに限定されるものではない、対象の体内の任意の供給源に由来してもよい。対象の体内のその他の供給源は、唾液、涙、滑液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水体液、及び／又は尿、毛髪、皮膚（表皮、真皮、及び／又は皮下組織の一部を含む）、中咽頭、喉頭咽頭、食道、気管支、唾液腺、舌、口腔、鼻腔、膣腔、肛門腔、骨、骨髓、脳、胸腺、脾臓、虫垂、結腸、直腸、肛門、肝臓、胆道、膵臓、腎臓、尿管、膀胱、尿道、子宮、膈、外陰部、卵巣、子宮頸部、陰嚢、陰茎、前立腺、睪丸、精嚢、及び／又は任意のタイプの組織（例えば、筋肉組織、上皮組織、結合組織、又は神経組織）であってもよい。

30

【0168】

生物学的サンプルは、例えば、体液、1つ又は複数の細胞、1つ又は複数の組織片又は器官片のサンプルをはじめとする、任意の種類のサンプルであってもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の乳房組織サンプルを含む。いくつかの実施形態では、乳房組織サンプルは、乳房に由来する1つ又は複数の細胞型（例えば、内皮細胞、分泌内腔細胞、基底／筋上皮細胞など）を含む。いくつかの実施形態では、乳房組織サンプルは、腫瘍細胞を含む。

40

【0169】

いくつかの実施形態では、組織サンプルは、外科的処置（例えば、腹腔鏡手術、顕微鏡制御手術、又は内視鏡検査）、骨髓生検、パンチ生検、内視鏡生検、又は針生検（例えば、細針吸引、コア針生検、真空補助生検、又は画像誘導生検）を使用して、対象から得ら

50

れてもよい。

【0170】

リンパ節又は血液のサンプルは、いくつかの実施形態では、例えば、血液サンプル又はリンパ節サンプルからの細胞などの細胞を含んでなるサンプルを指す。いくつかの実施形態では、サンプルは非がん性細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルは前がん性細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルはがん性細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルは血液細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルはリンパ節細胞及び血液細胞を含んでなる。

【0171】

血液サンプルは、全血サンプル又は分画血液サンプルであってもよい。いくつかの実施形態では、血液サンプルは全血を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは分画血液を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルはバフィーコートを含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血清を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血漿を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血栓を含んでなる。

【0172】

いくつかの実施形態では、血液サンプルを採取して、血液中の無細胞核酸（例えば、無細胞DNA）を得る。

【0173】

いくつかの実施形態では、サンプルは、がん性組織若しくは臓器、又は1つ又は複数のがん性細胞を有する疑いのある組織若しくは臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、サンプルは、健康な（例えば、非がん性）組織又は臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、対象からのサンプル（例えば、対象からの生検）は、健康な及びがん性の細胞及び／又は組織の双方を含んでもよい。特定の実施形態では、分析のために1つのサンプルが対象から採取される。いくつかの実施形態では、分析のために2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上）のサンプルが対象から採取されてもよい。いくつかの実施形態では、対象からの1つのサンプルが分析される。特定の実施形態では、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上）のサンプルが分析されてもよい。対象からの2つ以上のサンプルが分析される場合、サンプルは同時に得られてもよく（例えば、同じ手順で2つ以上のサンプルが採取されてもよい）、又はサンプルは異なる時点（例えば、最初の処置の後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10日間；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10ヶ月間、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年間、又は10、20、30、40、50、60、70、80、90、100年間の処置をはじめとする異なる処置中）で収集されてもよい。2つ目又はそれ以降のサンプルは、同じ領域（例えば、同じ腫瘍又は組織領域から）又は異なる領域（例えば、異なる腫瘍を含む）から採取又は取得されてもよい。2つ目又はそれ以降のサンプルは、1回又は複数回の治療後に対象から採取又は取得されてもよく、同じ領域又は異なる領域から採取されてもよい。非限定的例として、2つ目又はそれ以降のサンプルは、各サンプルのがんが異なる特徴を有するかどうか（例えば、患者の物理的に離れた2つの腫瘍から採取されたサンプルの場合）、又はがんが1回又は複数回の治療に反応したかどうか（例えば、治療の前後における同じ腫瘍からの2つ以上のサンプルの場合）を判定するのに有用であってもよい。

【0174】

本明細書に記載される生物学的サンプルのいずれも、任意の既知の技術を使用して対象から得られてもよい。例えば、それぞれその内容全体が参照により本明細書に援用される、生物学的サンプルの収集、処理、及び保存に関する以下の刊行物を参照されたい：Biospecimens and biorepositories: from after

10

20

30

40

50

r thought to science by Vaught et al. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Feb; 21 (2) : 253-5)、及び Biological sample collection, processing, storage and information management by Vaught and Henderson (IARC Sci Publ. 2011; (163) : 23-42)。

【0175】

本明細書に記載される対象からの任意の生物学的サンプルは、生物学的サンプルの安定性を維持する任意の方法を使用して保存されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの安定性を維持するとは、生物学的サンプルの構成成分（例えば、DNA、RNA、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）が測定されるまで分解するのを抑制し、その結果、測定値が、対象からサンプルを入手した時点におけるサンプルの状態を表すようになることを意味する。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的サンプルに浸透し、生物学的サンプルの構成成分（例えば、DNA、RNA、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）を分解から保護できる組成物中に保存される。本明細書の用法では、分解とは、ある構成成分が1つの形態から別の形態に変化し、最初の形態が分解前と同じレベルでは検出されなくなることである。

【0176】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは凍結保存を使用して保存される。凍結保存の非限定的例としては、ステップダウン凍結、ブラスト凍結、ダイレクトプランジ凍結、スナップ凍結、プログラム可能な冷凍庫を使用した低速凍結、及びガラス化などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは凍結乾燥を使用して保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象から生物学的サンプルが収集された後、保存剤（例えば、RNAを保存するための RNALater）が既に入っている容器に入れられ、次に凍結される（例えば、スナップ凍結によって）。いくつかの実施形態では、このような凍結状態での保存は、生物学的体サンプルの収集直後に行われる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、凍結される前に、保存剤中又は保存剤を含まない緩衝液中で室温又は4℃のどちらかで、しばらく（例えば、最長1時間、最長8時間、又は最長1日、又は数日間）保存されてもよい。

【0177】

保存剤の非限定的例としては、ホルマリン溶液、ホルムアルデヒド溶液、RNALater又はその他の同等の溶液、TRIzol又はその他の同等の溶液、DNA/RNA Shield又は同等の溶液、EDTA（例えば、Buffer AE（10mM トリス・Cl；0.5mM EDTA、pH 9.0））、及びその他の凝固剤、及びクエン酸デキストロース（例えば、血液検体用）が挙げられる。

【0178】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルを収集及び／又は保存するために特別な容器が使用されてもよい。例えば、血液を保存するためにバキュテナーが使用されてもよい。いくつかの実施形態では、バキュテナーは保存剤（例えば、凝固剤又は抗凝血剤）を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、その中で生物学的サンプルが保存される容器は、より良好な保存の目的で、又は汚染回避の目的で、二次容器内に収容されてもよい。

【0179】

本明細書に記載される対象からの生物学的サンプルのいずれも、生物学的サンプルの安定性を維持する任意の条件下で保存されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的サンプルの安定性を維持する温度で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは室温（例えば、25℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは冷蔵下（例えば、4℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは冷凍下（例えば、-20℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは超低温条件下（例えば、-50℃～-800℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプル

は液体窒素下（例えば、 -1700°C ）で保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、 -60°C ～ -8°C （例えば、 -70°C ）で最長5年間（例えば、最長1ヶ月間、最長2ヶ月間、最長3ヶ月間、最長4ヶ月間、最長5ヶ月間、最長6ヶ月間、最長7ヶ月間、最長8ヶ月間、最長9ヶ月間、最長10ヶ月間、最長11ヶ月間、最長1年間、最長2年間、最長3年間、最長4年間、又は最長5年間）保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、本明細書に記載される方法のいずれかによって記載されるように、最長20年間（例えば、最長5年間、最長10年間、最長15年間、又は最長20年間）保存される。

【0180】

RNA発現データの取得

本開示の態様は、対象からの生物学的サンプルから得られた配列決定データ又はRNA発現データを使用して、対象の乳がんTMEタイプを判定する方法に関する。

【0181】

本明細書に記載の方法で使用されるRNA発現データは、典型的には、生物学的サンプルから取得された配列決定データから得られる。

【0182】

配列決定データは、任意の適切な配列決定技術及び／又は装置を使用して、生物学的サンプルから取得されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの配列決定に使用される配列決定装置は、Illumina（商標）、Solid（商標）、Ion Torrent（商標）、PacBio（商標）、ナノポアベースの配列決定装置、サンガー配列決定装置、又は454（商標）配列決定装置をはじめとするが、これらに限定されるものではない、当該技術分野で知られている任意の適切な配列決定装置から選択され得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの配列決定に使用される配列決定装置は、Illumina配列決定（例えば、NovaSeq（商標）、NextSeq（商標）、HiSeq（商標）、MiSeq（商標）、又はMiniSeq（商標））装置である。

【0183】

配列決定データが取得された後、それはRNA発現データを取得するために処理される。RNA発現データは、全トランスクリプトーム配列決定、全エクソーム配列決定、全RNA配列決定、mRNA配列決定、標的化RNA配列決定、RNAエクソーム捕捉配列決定、次世代配列決定法、及び／又はディープRNA配列決定をはじめとするが、これらに限定されるものではない、当該技術分野で知られている任意の方法を使用して取得されてもよい。いくつかの実施形態では、RNA発現データは、マイクロアレイアッセイを使用して取得されてもよい。

【0184】

いくつかの実施形態では、配列決定データが処理されて、RNA発現データが生成される。いくつかの実施形態では、RNA配列データは、発現データを生成するために、1つ又は複数のバイオインフォマティクス法、又は例えば、RNA配列定量化ツール（例えば、Kallisto）及びゲノム注釈ツール（例えば、Gencode v23）などのソフトウェアツールによって処理される。Kallistoソフトウェアについては、その全体が参照により本明細書に援用される、Nicolas L Bray, Harold Pimentel, Pall Melsted and Lior Pachter, Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification, Nature Biotechnology 34, 525-527 (2016), doi:10.1038/nbt.3519に記載されている。

【0185】

いくつかの実施形態では、マイクロアレイ発現データは、発現データを生成するために、「affy」又は「limma」などのバイオインフォマティクスRパッケージを使用して処理される。「affy」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Bioinformatics. 2004 Feb 12; 20(3

10

20

30

40

50

) : 307-15. doi:10.1093/bioinformatics/btg405. "affy--analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level" by Laurent Gautier 1, Leslie Cope, Benjamin M Bolstad, Rafael A Irizarry PMID:14960456 DOI:10.1093/bioinformatics/btg405に記載されている。「limma」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ritchie M E, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, Smyth GK "limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies." Nucleic Acids Res. 2015 Apr 20; 43 (7) : e47. 20. doi.org/10.1093/nar/gkv007 PMID:25605792, PMCID:PMC4402510に記載されている。

10

20

30

40

50

【0186】

いくつかの実施形態では、配列決定データ及び／又は発現データは、5キロベース (kb) を超える長さを含んでなる。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも1メガベース (Mb) である。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも1ギガベース (Gb) である。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10Gbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100Gbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500Gbである。

【0187】

いくつかの実施形態では、発現データは、バルクRNA配列決定を通じて取得される。バルクRNA配列決定には、大量の入力細胞集団 (例えば、異なる細胞型の混合物) から抽出されたRNA全体にわたる、各遺伝子の発現レベルを取得するステップが含まれてもよい。いくつかの実施形態では、発現データは、単一細胞配列決定 (例えば、scRNA-seq) を通じて取得される。単一細胞の配列決定には、個々の細胞の配列決定が含まれてもよい。

【0188】

いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなる。いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、100万回の読み取り~500万回の読み取り、300万回の読み取り~1000万回の読み取り、500万回の読み取り~2000万の読み取り、1000万の読み取り~5000万回の読み取り、3000万回の読み取り~1億回の読み取り、又は100万回の読み取り~1億回の読み取り (又はそれらの間を含めた任意の読み取り回数) を含んでなる。

【0189】

いくつかの実施形態では、発現データは次世代配列決定 (NGS) データを含んでなる。いくつかの実施形態では、発現データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

【0190】

複数の遺伝子の発現データ (例えば、発現レベルを示す) は、本明細書に記載される方法又は組成物のいずれに使用されてもよい。検査できる遺伝子の数は、最大で対象の全遺

伝子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、対象の全遺伝子について発現レベルが判定されてもよい。非限定的例として、本明細書に記載される任意の評価のために、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、16以上、17以上、18以上、19以上、20以上、21以上、22以上、23以上、24以上、25以上、26以上、27以上、28以上、29以上、30以上、35以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、125以上、150以上、175以上、200以上、225以上、250以上、275以上、又は300以上の遺伝子を使用されてもよい。別の非限定的例の組として、発現データは、表1、表2、又は表3に列挙された各遺伝子群について、各遺伝子群から選択される、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、又は少なくとも25の遺伝子の発現データを含んでもよい。

10

【0191】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、RNA発現データが保存されている少なくとも1つのコンピュータ記憶媒体からRNA発現データにアクセスすることによって取得される。追加的又は代替的に、いくつかの実施形態では、RNA発現データは、任意の適切なタイプの通信ネットワークを介して1つ又は複数のソースから受信されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、RNA発現データは、サーバ（例えば、SFTPサーバ、又はIllumina BaseSpace）から受信されてもよい。

【0192】

本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、取得されたRNA発現データは、任意の適切な形式であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、RNA発現データテキストベースのファイル（例えば、FASTQ、FASTA、BAM、又はSAM形式）で取得されてもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列決定データの品質スコアを含んでもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列識別子情報を含んでもよい。

20

【0193】

発現データは、いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルを含む。遺伝子発現レベルは、mRNA及び／又はタンパク質などの遺伝子発現の産物を検出することによって検出されてもよい。いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、サンプル中のmRNAのレベルを検出することによって判定される。本明細書の用法では、「判定する」又は「検出する」という用語は、このような物質の定性的又は定量的濃度レベルを導出することをはじめとする、サンプル中の物質の存在、不在、量（quantity）及び／又は量（amount）（有効量であり得る）を評価すること、又はさもなければ対象からのサンプル中のこのような物質の値及び／又は分類を評価することを含んでもよい。

30

【0194】

図4は、配列決定データを処理して、配列決定データからRNA発現データを取得する、例示的なプロセス104を示す。プロセス104は、図2及び3にそれぞれ示されるプロセス204及び304に類似している。本明細書に記載される技術の態様はこの点で限定されるわけではないため、プロセス104は、任意の適切なコンピューティングデバイス又はデバイス群によって実行されてもよい。例えば、プロセス104は、配列決定装置のコンピューティングデバイス部分によって実行されてもよい。その他の実施形態では、プロセス104は、配列決定装置の外部の1つ又は複数のコンピューティングデバイスによって実行されてもよい。

40

【0195】

プロセス104は、対象から得られた生物学的サンプルから配列決定データが取得される動作400で始まる。配列決定データは、例えば、「生物学的サンプル」という標題のセクションを含む本明細書に記載される方法のいずれかなどの任意の適切な方法を使用して取得される。

【0196】

いくつかの実施形態では、動作400で取得される配列決定データは、RNA-seq

50

データを含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、血液又は組織を含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、例えば、1つ又は複数の乳房腫瘍細胞などの1つ又は複数の腫瘍細胞を含んでなる。

【0197】

次に、プロセス104は動作402に進み、動作400で取得された配列決定データが100万キロベース当たりの転写物（TPM）単位に正規化される。正常化は、任意の適切なソフトウェアを使用して任意の適切な様式で実行されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、TPM正規化は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Wagner et al. (Theory Biosci. (2012) 131:281-285)に記載されている技術に従って実行されてもよい。いくつかの実施形態では、TPM正規化は、例えばgcrmaパッケージなどのソフトウェアパッケージを使用して実行されてもよい。gcrmaパッケージの態様については、その全体が参照により本明細書に援用される、Wu J, Gentry RIwcfJMJ (2021). "gcrma: Background Adjustment Using Sequence Information. R package version 2.66.0."に記載されている。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のTPM単位でのRNA発現レベルは、次式に従って計算されてもよい：

【数1】

$$A \cdot \frac{1}{\sum(A)} \cdot 10^6$$

式中、 $A = \frac{\text{遺伝子にマップされた総リード数 } 10^3}{\text{bp単位の遺伝子長}}$

【0198】

次に、プロセス104は動作404に進み、ここでTPM単位でのRNA発現レベル（動作402で判定された）が対数変換されてもよい。プロセス104は例示的なものであり、多様性が存在する。例えば、いくつかの実施形態では、動作402及び動作404の片方又は双方が省かれてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、100万単位当たりの転写物に正規化されず、代わりに、別のタイプの単位に変換されてもよい（例えば、100万キロベース当たりの読み取り（RPKM）、100万キロベース当たりの断片（FPKM）、又はその他の適切な単位）。追加的又は代替的に、いくつかの実施形態では、対数変換が省かれてもよい。それに代えて、いくつかの実施形態では、いかなる変換も適用されないか、又は対数変換の代わりに1つ又は複数のその他の変換が適用されてもよい。

【0199】

プロセス104によって取得されたRNA発現データは、配列決定プロトコルによって生成された配列データ（例えば、次世代配列決定、サンガー配列決定などによって同定された核酸分子中の一連のヌクレオチド）、並びに配列データから推論又は判定され得る情報とも見なされてもよいその中に含まれる情報（例えば、供給源、組織型などを示す情報）を含み得る。いくつかの実施形態では、プロセス104によって取得された発現データは、FASTAファイルに含まれる情報、FASTQファイルに含まれる説明及び／又は品質スコア、BAMファイルに含まれる整列位置、及び／又は任意の適切なファイルから得られた任意のその他の適切な情報を含み得る。

【0200】

遺伝子発現シグネチャ

本開示の態様は、1つ又は複数の遺伝子発現シグネチャ（例えば、乳がんTMEシグネチャ

ヤ)を判定するための発現データの処理に関する。いくつかの実施形態では、発現データ(例えば、RNA発現データ)は、コンピューティングデバイスを使用して処理されて、1つ又は複数の遺伝子発現シグネチャが判定される。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、医師、臨床医、研究者、患者、又はその他の個人などのユーザーによって操作されてもよい。例えば、ユーザーは、コンピューティングデバイスへの入力として発現データを提供してもよく(例えば、ファイルをアップロードすることによって)、及び/又は発現データを使用して実行される、処理又はその他の方法を指定するユーザー入力を提供してもよい。

【0201】

いくつかの実施形態では、発現データは、コンピューティングデバイス上で実行される1つ又は複数のソフトウェアプログラムによって処理されてもよい。

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含むBLBC TMEシグネチャを判定する動作を含む。いくつかの実施形態では、BLBC TMEシグネチャは、表1に列挙される遺伝子群の少なくとも1つ(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、又は28)に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含むLNLBC TMEシグネチャを判定する動作を含む。いくつかの実施形態では、LNLBC TMEシグネチャは、表2に列挙される遺伝子群の少なくとも1つ(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24)に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含むH2EBC TMEシグネチャを判定する動作を含む。いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャは、表3に列挙される遺伝子群の少なくとも1つ(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、又は29)に対する遺伝子群スコアを含む。

【0203】

遺伝子群スコアを判定するために使用される遺伝子群内の遺伝子の数は、変動し得る。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の全ての遺伝子についての全てのRNA発現レベルを使用して、特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定してもよい。他の実施形態では、全ての遺伝子よりも少ない数のRNA発現データを使用してもよい(例えば、少なくとも2つの遺伝子、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、2~10の遺伝子、5~15の遺伝子、3~30の遺伝子、又はこれらの範囲内の任意の他の適切な範囲のRNA発現レベル)。

【0204】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、MHC I群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：HLA-A、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5によって定義されるMHC I群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、又は少なくとも7つの遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0205】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、血管新生群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5によって定義される血管新生群における、少なくとも3つ(例えば、少なくとも3つ、少なくと

10

20

30

40

50

も4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、又は少なくとも14)の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0206】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、抗腫瘍サイトカイン群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10によって定義される抗腫瘍サイトカイン群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、又は少なくとも5つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

10

【0207】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、B細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLKによって定義されるB細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、又は少なくとも13）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0208】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、CAF群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1によって定義されるCAF群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、又は少なくとも18）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

20

【0209】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、チェックポイント阻害群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4によって定義されるチェックポイント阻害群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、又は少なくとも9つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

30

【0210】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、共活性化分子群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86によって定義される共活性化分子群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、又は少なくとも13）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

40

【0211】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、エフェクター細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ZA

50

P70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8Bによって定義されるエフェクター細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、又は少なくとも11）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0212】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、EMTシグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2によって定義されるEMTシグネチャ群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

10

【0213】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、内皮群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2によって定義される内皮群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、又は少なくとも9つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0214】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、濾胞性BヘルパーT細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6によって定義される濾胞性BヘルパーT細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、又は少なくとも9つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

20

【0215】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、濾胞性樹状細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CLU、C1S、C4Aによって定義される濾胞性樹状細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

30

【0216】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、顆粒球輸送群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5によって定義される顆粒球輸送群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

40

【0217】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、顆粒球群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33によって定義される顆粒球群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6

50

つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、又は少なくとも31)の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0218】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、M1シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CMKL R1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12Aによって定義されるM1シグネチャ群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

10

【0219】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、マクロファージ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10によって定義されるマクロファージ群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、又は少なくとも7つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

20

【0220】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、マトリックス群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1によって定義されるマトリックス群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、又は少なくとも14）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

30

【0221】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、MDSC群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1によって定義されるMDSC群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0222】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、MHC II群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1によって定義されるMHC II群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

40

【0223】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、好中球シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3Bによって定義されるM好中球シグネチャ群にお

50

ける、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、又は少なくとも9つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0224】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、NK細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：NKG7、FGFBP2、CD244、KLK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160によって定義されるNK細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、又は少なくとも16）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

10

【0225】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、増殖速度群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1によって定義される増殖速度群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、又は少なくとも14）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

20

【0226】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、腫瘍促進サイトカイン群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10によって定義される腫瘍促進サイトカイン群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

【0227】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、T細胞群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3Dによって定義されるT細胞群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、又は少なくとも10）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

30

【0228】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、Th1シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4によって定義されるTh1シグネチャ群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

40

【0229】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、Th2シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5によって定義されるTh2シグネチャ群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ又は少なくとも4つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して計算してもよい。

50

【0230】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、T L S群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：C X C L 1 3、C C L 1 9、L A M P 3、S E L L、C X C R 4、C C L 2 1、C C R 7、C D 8 6、及びB C L 6によって定義されるT L S群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

【0231】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、T r e g群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：I K Z F 2、T N F R S F 1 8、I L 1 0、F O X P 3、C C R 8、I K Z F 4、及びC T L A 4によって定義されるT r e g群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

10

【0232】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、マクロファージD C輸送群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：C C L 8、C S F 1 R、C S F 1、C C R 2、X C L 1、X C R 1、C C L 2、及びC C L 7によって定義されるマクロファージD C輸送群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、又は少なくとも7つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

20

【0233】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、マトリックスリモデリング群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：A D A M T S 4、A D A M T S 5、C A 9、L O X、M M P 1、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 2、M M P 3、M M P 7、M M P 9、及びP L O D 2によって定義されるマトリックスリモデリング群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、又は少なくとも10）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

30

【0234】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、T細胞輸送群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：C X C L 1 0、C X 3 C L 1、C X 3 C R 1、C X C L 1 1、C X C R 3、C C L 5、C C L 3、C X C L 9、C C L 4によって定義されるT細胞輸送群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、又は少なくとも8つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

【0235】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、M D S C輸送群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：A R G 1、I L 6、C Y B B、I L 1 0、P T G S 2、I D O 1、及びI L 4 I 1によって定義されるM D S C群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用して計算してもよい。

40

【0236】

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、T r e g輸送群に対する遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：C C R 1 0、C C L 2 8、C C L 1 7、C C R 4、C C L 2 2、C C R 8、及びC C L 1によって定義されるT r e g輸送群における、少なくとも3つ（例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つ）の遺伝子のR N A発現レベルを使用し

50

て計算してもよい。

【0237】

いくつかの実施形態では、BLBC TMEシグネチャを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、以下の遺伝子群のうち少なくとも2つの各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定して、上記特定の群に対する遺伝子群スコアを判定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；EMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2；三次リンパ様構造（TLS）群：CXCL13、CCL19、LAMP3、SELL、CXCR4、CCL21、CCR7、CD86、及びBCL6；濾胞樹状細胞群：FDCSP、SERPINE2、PRNP、PDPN、LTBR、BST1、CL

10

20

30

40

50

U、C1S、及びC4A；濾胞BヘルパーT細胞群：SH2D1A、IL6、MAF、CD40LG、IL21、ICOS、IL4、CD84、CXCR5、及びBCL6；並びに顆粒球群：CCR3、FFAR2、CXCL2、CMA1、SIGLEC8、TPSAB1、RNASE3、IL5、PRG3、CXCR1、CXCR2、ELANE、CXCL8、CXCL1、PRTN3、RNASE2、FCGR3B、GATA1、EPX、IL13、MPO、IL5RA、CTSG、CXCL5、PRG2、CD177、CPA3、CCL11、PGLYRP1、MS4A2、IL4、及びPRSS33を含む。

【0238】

いくつかの実施形態では、LNLBC TMEシグネチャを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、以下の遺伝子群のうち少なくとも2つの各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定して、上記特定の群に対する遺伝子群スコアを判定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRK2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3

10

20

30

40

50

、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2を含む。

【0239】

いくつかの実施形態では、H2EBC TMEシグネチャを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、以下の遺伝子群のうち少なくとも2つの各々に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定して、上記特定の群に対する遺伝子群スコアを判定するステップを含み、上記遺伝子群は、以下：共活性化分子群：TNFRSF4、CD27、CD80、CD40LG、TNFRSF9、CD40、CD28、ICOSLG、CD83、TNFSF9、CD70、TNFSF4、ICOS、及びCD86；MHC I群：HLA-C、TAPBP、HLA-B、B2M、TAP2、HLA-A、TAP1、及びNLRC5；MHC II群：HLA-DQB1、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRA、CIITA、HLA-DQA1、HLA-DPB1、HLA-DRB1、及びHLA-DPA1；エフェクター細胞群：ZAP70、GZMB、GZMK、IFNG、FASLG、EOMES、TBX21、GZMA、CD8A、GNLY、PRF1、及びCD8B；NK細胞群：NKG7、FGFBP2、CD244、KLRK1、KIR2DL4、CD226、KLRF1、GNLY、GZMB、KLRC2、NCR1、GZMH、IFNG、SH2D1B、NCR3、EOMES、及びCD160；T細胞群：TRBC2、CD3E、CD3G、ITK、CD28、TRBC1、TRAT1、TBX21、CD5、TRAC、及びCD3D；T細胞輸送群：CXCL10、CX3CL1、CX3CR1、CXCL11、CXCR3、CCL5、CCL3、CXCL9、及びCCL4；B細胞群：CD22、TNFRSF13C、STAP1、CD79B、PAX5、CR2、TNFRSF13B、CD79A、TNFRSF17、FCRL5、MS4A1、CD19、及びBLK；M1シグネチャ群：CMKLR1、SOCS3、IRF5、NOS2、IL1B、IL12B、IL23A、TNF、及びIL12A；Th1シグネチャ群：IL21、TBX21、IL12RB2、CD40LG、IFNG、IL2、及びSTAT4；抗腫瘍サイトカイン群：CCL3、IL21、IFNB1、IFNA2、TNF、及びTNFSF10；チェックポイント阻害群：PDCD1、BTLA、HAVCR2、CD274、VSIIR、LAG3、TIGIT、PDCD1LG2、及びCTLA4；Treg群：IKZF2、TNFRSF18、IL10、FOXP3、CCR8、IKZF4、及びCTLA4；Treg輸送群：CCR10、CCL28、CCL17、CCR4、CCL22、CCR8、及びCCL1；好中球シグネチャ群：CD177、FFAR2、PGLYRP1、CXCR1、MPO、CXCR2、ELANE、CTSG、PRTN3、及びFCGR3B；顆粒球輸送群：CCR3、KITLG、CCL11、CXCL2、CXCR1、CXCR2、CXCL8、CXCL1、及びCXCL5；MDSC群：ARG1、IL6、CYBB、IL10、PTGS2、IDO1、及びIL4I1；MDSC輸送群：CXCL8、CSF3R、CXCL12、CSF1R、CSF2RA、IL6R、CSF1、CCL26、CXCR2、IL6、CXCR4、CCL15、CXCL5、CSF2、及びCSF3；マクロファージ群：MRC1、SIGLEC1、MSR1、CD163、CSF1R、CD68、IL4I1、及びIL10；マクロファージDC輸送群：CCL8、CSF1R、CSF1、CCR2、XCL1、XCR1、CCL2、及びCCL7；Th2シグネチャ群：IL13、CCR4、IL10、IL4、及びIL5；腫瘍促進サイトカイン群：TGFB2、MIF、IL6、TGFB3、TGFB1、IL22、及びIL10；がん関連線維芽細胞（CAF）群：COL6A3、PDGFRB、COL6A1、MFAP5、COL5A1、FAP、PDGFRA、FGF2、ACTA2、COL6A2、FBLN1、CD248、COL1A1、MMP2、COL1A2、MMP3、LUM、CXCL12、及びLRP1；マトリックス群：LAMC2、TNC、COL11A1

10

20

30

40

50

、VTN、LAMB3、COL1A1、FN1、LAMA3、LGALS9、COL1A2、COL4A1、COL5A1、ELN、LGALS7、及びCOL3A1；マトリックスリモデリング群：ADAMTS4、ADAMTS5、CA9、LOX、MMP1、MMP11、MMP12、MMP2、MMP3、MMP7、MMP9、及びPLOD2；血管新生群：VEGFC、VEGFA、PDGFC、KDR、CDH5、VEGFB、PGF、TEK、ANGPT2、CXCR2、FLT1、CXCL8、VWF、ANGPT1、及びCXCL5；内皮群：KDR、CDH5、NOS3、VCAM1、VWF、FLT1、MMRN1、CLEC14A、ENG、及びMMRN2；増殖速度群：CCND1、CCNB1、CETN3、CDK2、E2F1、AURKA、BUB1、AURKB、PLK1、MCM6、ESCO2、MYBL2、MKI67、MCM2、及びCCNE1；並びにEMTシグネチャ群：CDH2、ZEB1、ZEB2、TWIST1、SNAI1、SNAI2、及びTWIST2を含む。

10

【0240】

遺伝子群のリストは、本明細書末の表1、2、及び3に提供される。

【0241】

上述のように、本開示の態様は、対象の乳がんTMEシグネチャを判定することに関する。上記シグネチャは、遺伝子群スコア（例えば、表1、表2、及び／又は表3に列挙される遺伝子群についてのRNA発現データを使用して生成された遺伝子群スコア）を含み得る。次に、TMEシグネチャを判定する態様を、図5を参照して説明する。

【0242】

20

いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、表1、表2、及び／又は表3に列挙される1つ若しくは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、若しくは29）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを決定するために、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて生成された遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、表1に列挙される8つ以上（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを決定するために、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて生成された遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、表2に列挙される8つ以上（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを決定するために、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて生成された遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、TMEシグネチャは、表3に列挙される8つ以上（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを決定するために、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を用いて生成された遺伝子群スコアを含む。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、各遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを使用して、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を使用して生成される。いくつかの実施形態では、GSEA技術を使用するステップは、単一サンプルGSEAを使用するステップを含んでなる。単一サンプルGSEA（ssGSEA）の態様については、その全内容が参照により本明細書に援用される、Barbie et al. Nature. 2009 Nov 5; 462(7269): 108-112に記載されている。いくつかの実施形態では、ssGSEAは次式に従って実行される：

40

【数2】

$$ssGSEA \text{ スコア} = \frac{\sum_{i=1}^N r_i^{1.25}}{\sum_{i=1}^N r_i^{0.25}} - \frac{(M-N+1)}{2}$$

50

(式中、 r_i は発現マトリックス内の i 番目の遺伝子のランクを表し、 N は遺伝子セット内の遺伝子の数 (例えば、 $ssGSEA$ を使用して、第 1 の遺伝子群内の遺伝子の発現レベルを使用して第 1 の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定した場合の、第 1 の遺伝子群内の遺伝子の数) を表し、 M は発現マトリックス内の遺伝子の総数を表す)。 $GSEA$ を実行する追加の適切な技術は当該技術分野で知られており、制限なく本明細書に記載される方法で使用方法が想定される。いくつかの実施形態では、複数の濃縮スコアを生成するために、 TME シグネチャは、例えば、 $TCGA$ 、 $Metabric$ 、 $FUSCC$ 、 $TNBC$ 、 $GSE103091$ 、 $GSE106977$ 、 $GSE21653$ 、 $GSE25066$ 、 $GSE41998$ 、 $GSE47994$ 、 $GSE81538$ 、 $GSE96058$ などの 1 つ又は複数の対象コホートからの発現データなどの複数の対象からの発現データに対して、 $GSEA$ を実行することによって計算される。

10

【0244】

図 5 は、遺伝子群スコアが、プロセス 100 の動作 108、プロセス 200 の動作 208、プロセス 300 の動作 308 の一部としてどのように判定され得るかの例を示す。図 5 の例に示されるように、「 TME シグネチャ」は、複数の遺伝子群のそれぞれについて判定された複数の遺伝子群スコア 520 を含む。各遺伝子群スコアは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群 500 内の 1 つ若しくは複数 (例えば、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つなど、又は全部) の遺伝子の RNA 発現データに対して $GSEA$ 510 を実行する (例えば、 $ssGSEA$ を使用して) ことによって計算される。

20

【0245】

例えば、図 5 に示されるように、遺伝子群 1 (例えば、 $Treg$ 群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 1」とラベル付けされる) が、遺伝子群内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 2 (例えば、 T 細胞群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 2」とラベル付けされる) は、遺伝子群 2 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 3 (例えば、 NK 細胞群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 3」とラベル付けされる) は、遺伝子群 3 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 4 (例えば、 B 細胞群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 4」とラベル付けされる) は、遺伝子群 4 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 5 (例えば、 MDS 群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 5」とラベル付けされる) は、遺伝子群 5 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 6 (例えば、 CAF 群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 6」とラベル付けされる) は、遺伝子群 6 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 7 (例えば、増殖速度群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 7」とラベル付けされる) は、遺伝子群 7 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。別の例として、遺伝子群 8 (例えば、共活性化分子群) に対する遺伝子群スコア (「遺伝子群スコア 8」とラベル付けされる) は、遺伝子群 8 内の 1 つ又は複数の遺伝子の RNA 発現データから計算される。

30

40

【0246】

図 5 の例は、遺伝子発現群スコアが、8 遺伝子群のそれぞれのセットに対する 8 つの遺伝子群スコアを含むことを示すが、その他の実施形態では、第 1 の遺伝子発現シグネチャは、任意の適切な数の群のスコアを含んでもよいことが理解されるべきである (例えば、8 だけでなく; 群の数は 8 よりも少ない場合も多い場合もある)。図 5 の縦の省略記号で示されるように、 TME シグネチャの遺伝子群スコアを判定するステップは、本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、各遺伝子群内の 1 つ又は複数のそれぞれの遺伝子からの RNA 発現データを使用して、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなってもよい。別の例では、 TME シグネチャには、表 1

50

、表 2、又は表 3 に列挙された遺伝子群のサブセットのみのスコアが含まれてもよい。別の例として、遺伝子発現群スコアには、表 1 に列挙された遺伝子群以外の 1 つ又は複数の遺伝子群に対する 1 つ又は複数のスコアが含まれてもよい（表 1 の群のスコアに加えて、又は表 1、例えば表 2 又は表 3 に列挙された遺伝子群の群の 1 つ又は複数のスコアの代わりに）。

【0247】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の RNA 発現レベルは、発現レベルを格納するフィールドを有する少なくとも 1 つのデータ構造で具現化されてもよい。データ構造又はデータ構造群は、GSEA 技術（例えば、ssGSEA 技術）を実装し、少なくとも 1 つのデータ構造における発現レベルを処理して、特定の遺伝子群のスコアを算出するコードを含んでなるソフトウェアへの入力として提供されてもよい。

10

【0248】

遺伝子群スコアを判定するために使用される遺伝子群内の遺伝子の数は、変動してもよい。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の全ての遺伝子の全ての RNA 発現レベルを使用して、特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアが判定されてもよい。その他の実施形態では、全ての遺伝子よりも少ない数の RNA 発現データが使用されてもよい（例えば、少なくとも 2 つの遺伝子、少なくとも 3 つの遺伝子、少なくとも 5 つの遺伝子、2 ~ 10 の遺伝子、5 ~ 15 の遺伝子、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲についての RNA 発現レベル）。

【0249】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の RNA 発現レベルは、発現レベルを格納するフィールドを有する少なくとも 1 つのデータ構造で具現化されてもよい。データ構造又はデータ構造群は、特定の遺伝子群のスコアを生成するために適切なスケールリング（例えば、中央値スケールリング）を実行するように構成されたコードを含んでなるソフトウェアへの入力として提供されてもよい。

20

【0250】

いくつかの実施形態では、ssGSEA は、表 1、表 2、又は表 3 に記載される 3 つ以上（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは 20）の遺伝子群を含む発現データに対して実行される。いくつかの実施形態では、遺伝子群の各々は、表 1、表 2、又は表 3 に列挙される 1 つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、又はそれ以上）の遺伝子を個別に含む。いくつかの実施形態では、TME シグネチャは、表 1 の遺伝子群全てに対して ssGSEA を実行することによって生成され、各遺伝子群は、表 1 に列挙される全ての遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、TME シグネチャは、表 2 の遺伝子群全てに対して ssGSEA を実行することによって生成され、各遺伝子群は、表 2 に列挙される全ての遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、TME シグネチャは、表 3 の遺伝子群全てに対して ssGSEA を実行することによって生成され、各遺伝子群は、表 3 に列挙される全ての遺伝子を含む。

30

40

【0251】

いくつかの実施形態では、発現データ（例えば、対象又は対象のコホートの発現データ）の TME シグネチャを生成するために、1 つ又は複数（例えば、複数）の濃縮スコアが正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは、中央値スケールリングによって正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは、ランク推定及び中央値スケールリングによって正規化される。いくつかの実施形態では、中央値スケールリングは、濃縮スコアの範囲をクリッピングするステップ、例えば、約 -1.0 ~ 約 +1.0、-2.0 ~ 約 +

50

3.0、-3.0～約+3.0、-4.0～+4.0、-5.0～約+5.0にクリッピングするステップを含む。いくつかの実施形態では、中央値スケールリングは、対象のTMEシグネチャを生成する。

【0252】

いくつかの実施形態では、対象のTMEシグネチャはクラスタリングアルゴリズムを使用して処理され、腫瘍微小環境タイプ（例えば、BLBC TMEタイプ、LNLBC TMEタイプ、H2EBC TMEタイプ）が同定される。いくつかの実施形態では、クラスタリングは教師なしクラスタリングを含んでなる。いくつかの実施形態では、教師なしクラスタリングは、密集クラスタリングアプローチを含んでなる。いくつかの実施形態では、教師なしクラスタリングは、階層クラスタリングアプローチを含んでなる。いくつかの実施形態では、クラスタリングは、サンプル間類似性を計算する（例えば、[-1, 1]の範囲の値をとるピアソン相関係数を使用する）ステップと、距離行列を、各サンプルがノードを形成し、2つのノードがピアソン相関係数に等しい重みを有するエッジを形成するグラフに変換するステップと、指定された閾値より低い重みを持つエッジを削除するステップと、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを適用して、クラスタへのグラフの分割を計算するステップとを含んでなる。いくつかの実施形態では、観察されたクラスタの最適な重み閾値は、最小Davies Bouldin、最大Calinski-Harabasz、及びSilhouette技術を使用することによって計算された。いくつかの実施形態では、低ポピュレーションクラスタ（サンプルの5%未満）の分離は除外される。

10

20

【0253】

いくつかの実施形態では、対象のTMEシグネチャは、TMEタイプの既存のクラスタと比較され、その比較に基づいてTMEタイプが割り当てられる。

【0254】

遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するいくつかの態様は、その全内容が参照により本明細書に援用される、「SYSTEMS AND METHODS FOR GENERATING, VISUALIZING AND CLASSIFYING MOLECULAR FUNCTIONAL PROFILES」と題された米国特許出願公開第2020-0273543号明細書にも記載されている。

30

【0255】

TMEシグネチャの生成とTMEタイプの同定

本明細書に記載されるように、図1～3は、対象の乳がんTMEシグネチャの判定、TMEシグネチャを用いた対象のTMEタイプの同定、及び同定されたTMEタイプに基づいて、対象が療法薬に反応する可能性があるか否かの同定を示す。

【0256】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される技術を使用して対象について判定されたTMEシグネチャを用いて、複数の異なる乳がんTMEタイプの1つを当該対象に対して同定することもできる。いくつかの実施形態では、複数のBLBC TMEタイプは、本明細書及び以下でさらに説明するように、免疫富化（IE）タイプ、TLS（TLS）タイプ（B細胞富化とも呼ばれる）、砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、及び顆粒球富化（G）タイプを含む。いくつかの実施形態では、複数のLNLBC TMEタイプは、本明細書及び以下でさらに説明するように、免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、免疫富化／線維化（IE／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプを含む。いくつかの実施形態では、複数のH2EBC TMEタイプは、本明細書及び以下でさらに説明するように、免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、中度免疫富化／（IE-med）タイプ、及び内皮富化（End-Ar-H）タイプを含む。

40

【0257】

いくつかの実施形態では、複数のTMEタイプの各々が、複数のTMEシグネチャクラスタ内のそれぞれのTMEシグネチャクラスタに関連付けられる。対象のTMEタイプは

50

、以下：（１）対象のＴＭＥシグネチャを複数のＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに関連付けるステップと；（２）対象のＴＭＥタイプを、対象のＴＭＥシグネチャが関連付けられた複数のＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに対応するＴＭＥタイプとして同定するステップと、によって判定することができる。

【０２５８】

図６は、例示的なＢＬＢＣ　ＴＭＥシグネチャ６００を示す。いくつかの実施形態では、シグネチャ６００は、ＬＮＬＢＣ　ＴＭＥシグネチャ又はＨ２ＥＢＣ　ＴＭＥシグネチャである。いくつかの実施形態では、ＴＭＥシグネチャ（例えば、ＢＬＢＣ　ＴＭＥシグネチャ、ＬＮＬＢＣ　ＴＭＥシグネチャ、Ｈ２ＥＢＣ　ＴＭＥシグネチャ）は、表１、表２、又は表３に列挙される遺伝子群に対する少なくとも８つの遺伝子群スコアを含む。しかしながら、ＴＭＥシグネチャは、図５に示されるスコアの数より少ないスコア（例えば、表１、表２、又は表３に列挙される１つ若しくは複数の遺伝子群に対するスコアを省略することによって）、又は図５に示されるスコアの数より多いスコア（例えば、表１、表２、若しくは表３に列挙される遺伝子群に加えて、又はそれらの遺伝子群の代わりに、１つ若しくは複数のその他の遺伝子群に対するスコアを含めることによって）を含んでもよいことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、ＴＭＥシグネチャは、ＴＭＥシグネチャの遺伝子群スコア部分を格納するフィールドを含む、少なくとも１つのデータ構造で具現化されてもよい。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＴＭＥシグネチャクラスタは、（１）複数の対象について（本明細書に記載される技術を使用して）ＴＭＥシグネチャを得るステップと、（２）そのようにして得られたＴＭＥシグネチャを複数のクラスタにクラスタリングするステップとによって生成されてもよい。この目的のためには、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、ｋ平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び／又は凝集クラスタリングアルゴリズムをはじめとする適切なクラスタリング技術が使用されてもよいが、これらに限定されるものではない。

【０２６０】

例えば、サンプル間類似性は、ピアソン相関を使用して計算されてもよい。距離行列は、各サンプルがノードを形成し、２つのノードがピアソン相関係数に等しい重みを持つエッジを形成するグラフに変換されてもよい。指定された閾値よりも低い重みを持つエッジは削除されてもよい。ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを適用して、クラスタへのグラフの分割が計算されてもよい。観察されたクラスタの最適な重み閾値を数学的に判定するためには、最小Davies Bouldin、最大Calinski-Harabasz、及びSilhouette技術が使用されてもよい。低ポピュレーションクラスタ（サンプルの５％未満）の分離は除外されてもよい。

【０２６１】

したがって、いくつかの実施形態では、ＴＭＥシグネチャクラスタを生成するステップは、（Ａ）複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって得られる複数セットのＲＮＡ発現データを取得するステップと；（Ｂ）複数セットのＲＮＡ発現データから複数のＴＭＥシグネチャを生成するステップとを伴い、複数セットのＲＮＡ発現データのそれぞれは、第１の複数の遺伝子群（例えば、表１、表２、又は表３の遺伝子群の１つ又は複数）の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示し、複数のＴＭＥシグネチャのそれぞれは、それぞれの遺伝群の遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、複数のＴＭＥシグネチャの特定の１つ毎に、（ｉ）それに対して特定の１つのＴＭＥシグネチャが生成されているＲＮＡ発現データの特定のセットにおけるＲＮＡ発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定することによってＴＭＥシグネチャを判定するステップと、（ｉｉ）複数のシグネチャをクラスタリングして、複数のＴＭＥシグネチャクラスタを取得するステップとを含んでなる。

【０２６２】

得られたＴＭＥシグネチャクラスタは各々、任意の適切な数のＴＭＥシグネチャ（例え

ば、少なくとも10、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも5000、100～10000、500～20000、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲)を含有し得るが、本明細書に記載される技術の態様は、これに関して限定されるわけではない。

【0263】

この例のTMEシグネチャクラスタの数は5である。また、いくつかの実施形態では、クラスタの数が異なる可能性もあるが、本開示の重要な態様は、本明細書に記載される方法を使用してTMEシグネチャの生成に基づいて、乳がんの特定の内因性タイプ(例えば、BLBC、LNLBC、H2EBC)が5つのタイプに特徴付けられ得るという本発明者らの発見であることが理解されるべきである。

【0264】

例えば、図6に示されるように、対象のBLBC TMEシグネチャ600は、5つのBLBC TMEクラスタ:602、604、606、608、及び610の1つに関連付けられ得る。クラスタ602、604、606、608、及び610の各々は、それぞれのBLBC TMEタイプに関連付けられ得る。この例では、BLBC TMEシグネチャ600が各クラスタと比較され(例えば、距離に基づく比較又は任意のその他の適切なメトリックを使用して)、比較の結果に基づいて、BLBC TMEシグネチャ600は、最も近いシグネチャクラスタ(距離ベースの比較が実行される場合、又は距離のメトリック又は尺度が使用される意味での「最も近い」と関連付けられる。この例では、BLBC TMEシグネチャ600とクラスタ610(例えば、その質量中心又はその代表的な他の点)の間の距離D5の測定値は、BLBC TMEシグネチャ600とクラスタ602、604、606、及び608(例えばその質量中心又はその代表的な他の点)の間の距離D1、D2、D3、及びD4の測定値よりもそれぞれ小さいことから、BLBC TMEシグネチャ600は、BLBC TMEタイプクラスタ5 610と関連付けられる(同質的な陰影で示されている)。

【0265】

いくつかの実施形態では、対象のTMEシグネチャは、5つの乳がんTMEシグネチャクラスタの1つにTMEシグネチャを割り当てるための機械学習技術(例えば、k近傍法(KNN)又は任意のその他の適切な分類子など)を使用することによって、5つの乳がんTMEシグネチャクラスタの1つに関連付けることができる。機械学習技術は、クラスタ内のシグネチャによって表されるメタコホートにTMEシグネチャを割り当てるようにトレーニングしてもよい。

【0266】

いくつかの実施形態では、BLBC TMEタイプは、免疫富化(IE)タイプ、TLSタイプ(B細胞富化とも呼ばれる)、砂漠(D)タイプ、線維化(F)タイプ、及び顆粒球富化(G)タイプを含む。いくつかの実施形態では、LNLBC TMEタイプは、免疫砂漠(D)タイプ、線維化(F)タイプ、免疫富化/非線維化(IE)タイプ、免疫富化/線維化(IE/F)タイプ、及び血管新生(E)タイプを含む。いくつかの実施形態では、H2EBC TMEタイプは、免疫砂漠(D)タイプ、線維化(F)タイプ、免疫富化/非線維化(IE)タイプ、中度免疫富化(IE-med)タイプ、及び内皮富化(End-Ar-H)タイプを含む。本明細書に記載される乳がんTMEタイプは、例えば、特定の遺伝子発現シグネチャ若しくはスコアについての高いシグナル、又は特定のその他の遺伝子発現シグネチャ若しくはスコアについての低いシグナルなど、定性的特性によって記述されてもよい。いくつかの実施形態では、「高い」シグナルは、異なるタイプの乳がん(例えば、同じ内因性サブタイプ内の異なるTMEタイプ、例えば、BLBC、LNLBC、又はH2EBC)を有する対象における同じ遺伝子若しくは遺伝子群のスコアと比較して、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍、1000倍、若しくはそれ以上増加した遺伝子発現シグナル又はスコア(例えば、濃縮スコア)を指す。いくつかの実施形態では、「低い」シグナルは、異なるタイプのTME(例えば、同じ内因性サブタイプ内の異なるTMEタイ

10

20

30

40

50

ブ、例えば、B L B C、L N L B C、又はH 2 E B C)を有する対象における同じ遺伝子又は遺伝子群のスコアと比較して、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍、1000倍、若しくはそれ以上低下した遺伝子発現シグナル又はスコア(例えば、濃縮スコア)を指す。

【0267】

B Cの腫瘍微小環境は、可変数の免疫細胞、間質細胞、血管、及び細胞外マトリックスを含み得る。

【0268】

いくつかの実施形態では、B L B C T M Eタイプは、免疫富化(I E)タイプ、T L Sタイプ(B細胞富化とも呼ばれる)、砂漠(D)タイプ、線維化(F)タイプ、及び顆粒球富化(G)タイプを含む。

10

【0269】

いくつかの実施形態では、B L B C顆粒球(G)タイプT M Eは、高いパーセンテージのM1マクロファージ、顆粒球、及び顆粒球輸送を制御するサイトカインを特徴とする。いくつかの実施形態では、GタイプT M Eは、他のB L B C T M Eタイプと比較して上方制御されたN F k Bシグナル伝達経路を含む。いくつかの実施形態では、GタイプB L B C T M Eは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、高い腫瘍増殖速度シグナルを含む。

【0270】

いくつかの実施形態では、B L B C免疫富化非線維化(I E)T M Eタイプは、豊富な免疫活性浸潤物含有細胞傷害性エフェクター細胞を特徴とする。いくつかの実施形態では、B L B C I Eサンプルは、免疫性炎症サンプルを含む。いくつかの実施形態では、B L B C I Eタイプは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、低いパーセンテージの悪性細胞を含む。いくつかの実施形態では、I E型B L B C T M Eタイプは、良好な予後に関連している。

20

【0271】

いくつかの実施形態では、B L B C線維化(F)タイプは、高密度コラーゲン形成を伴い、高度に線維化している(他のB L B C T M Eタイプと比較して)。いくつかの実施形態では、F型B L B C T M Eサンプルは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、最小限の白血球/リンパ球浸潤を含む(非炎症である)。いくつかの実施形態では、F型B L B C T M Eサンプルは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、高レベルの血管新生を含む。いくつかの実施形態では、がん関連線維芽細胞(C A F)は、B L B C FタイプT M Eサンプル中に豊富である。いくつかの実施形態では、B L B C T M EタイプFは、予後不良に関連している。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、B L B C免疫砂漠(D)タイプT M Eは、最も高いパーセンテージの悪性細胞を含む(他のB L B C T M Eタイプと比較して)。いくつかの実施形態では、D型B L B C T M Eサンプルは、最小限の白血球/リンパ球浸潤を含むか、又は白血球/リンパ球浸潤が存在しない。いくつかの実施形態では、D型B L B C T M Eは、免疫性非炎症、免疫砂漠表現型を含む。D型B L B C T M Eタイプは、高い腫瘍増殖速度及び予後不良に関連している。

40

【0273】

いくつかの実施形態では、B L B C B細胞富化、三次リンパ様構造(T L S)様(T L S)T M Eタイプは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、免疫浸潤物、高い血管分布、及び有意な数のB細胞を特徴とする。いくつかの実施形態では、B L B C T L SタイプT M Eは、他のB L B C T M Eタイプと比較して、中程度分布率の間質及び線維性要素を含む。いくつかの実施形態では、B L B C T M E T L Sタイプは、良好な予後に関連している。

【0274】

いくつかの実施形態では、L N L B C T M Eタイプは、免疫砂漠(D)タイプ、線維

50

化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、免疫富化／線維化（IE／F）タイプ、及び血管新生（E）タイプを含む。

【0275】

いくつかの実施形態では、LNLC免疫富化／線維化（IE／F）TMEタイプは、他のLNLC TMEタイプと比較して、血液分布増加と、高レベルの免疫浸潤物を特徴とする。いくつかの実施形態では、LNLC IE／FTMEタイプは、免疫性非炎症表現型を含む。いくつかの実施形態では、LNLC IE／FTMEタイプは、他のLNLC TMEタイプと比較して、低いパーセンテージの悪性細胞を含む。いくつかの実施形態では、LNLC IE／FTMEタイプは、他のLNLC TMEタイプと比較して、低いエストロゲン発現及び低い腫瘍増殖速度に関連している。

10

【0276】

いくつかの実施形態では、LNLC免疫富化／非線維化（IE）TMEタイプは、他のLNLC TMEタイプと比較して、豊富な免疫活性浸潤物含有細胞傷害性エフェクター細胞を特徴とする。いくつかの実施形態では、LNLC IEタイプTMEは、免疫性炎症表現型を含む。いくつかの実施形態では、LNLC TME IEタイプは、ホルモン療法を受けている患者の予後不良に関連している。

【0277】

いくつかの実施形態では、LNLC線維化（F）TMEタイプは、高密度コラーゲン形成を伴い、高度に線維化している（他のLNLC TMEタイプと比較して）。いくつかの実施形態では、LNLCタイプTMEは、他のLNLC TMEタイプと比較して、最小限の白血球／リンパ球浸潤を特徴とする。いくつかの実施形態では、LNLC F型TMEは、非炎症表現型を含む。いくつかの実施形態では、LNLC F型TMEサンプル中には、がん関連線維芽細胞（CAF）が豊富である。いくつかの実施形態では、F型LNLC TMEサンプル中には上皮間葉転換（EMT）が存在する。

20

【0278】

いくつかの実施形態では、LNLC免疫砂漠（D）タイプLNLC TMEは、他のLNLC TMEタイプと比較して、最も高いパーセンテージの悪性細胞を含む。いくつかの実施形態では、白血球／リンパ球浸潤は、他のLNLC TMEタイプと比較して、最小限であるか、又は完全に存在しない。いくつかの実施形態では、LNLC DタイプTMEは、免疫性非炎症、免疫砂漠表現型を含む。いくつかの実施形態では、LNLC D型TMEサンプルは、高度のエストロゲン発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、LNLC D型TMEは、他のLNLC TMEタイプと比較して、高い腫瘍増殖速度に関連する。

30

【0279】

いくつかの実施形態では、LNLC血管新生（E）TMEタイプは、他のLNLC TMEタイプと比較して、強度の血管新生及び中レベルの免疫浸潤物を特徴とする。いくつかの実施形態では、LNLC E型TMEサンプル中には、がん関連線維芽細胞（CAF）が豊富である。いくつかの実施形態では、E型LNLCサンプル中には上皮間葉転換（EMT）が存在する。いくつかの実施形態では、E型TMEサンプルは、他のLNLC TMEタイプと比較して、高レベルの腫瘍促進サイトカインを含む。いくつかの実施形態では、LNLC TME E型は、他のLNLC TMEタイプと比較して、低レベルのエストロゲン発現及び低い腫瘍増殖速度を含む。いくつかの実施形態では、LNLC Eタイプは、ホルモン療法を受けている患者の良好な予後に関連している。

40

【0280】

いくつかの実施形態では、H2EBC TMEタイプは、免疫砂漠（D）タイプ、線維化（F）タイプ、免疫富化／非線維化（IE）タイプ、中度免疫富化（IE-med）タイプ、及び内皮富化（End-Ar-H）タイプを含む。

【0281】

いくつかの実施形態では、H2EBC免疫砂漠（D）タイプTMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、最も高いパーセンテージの悪性細胞を含む。いくつかの実施形

50

態では、白血球／リンパ球浸潤は、H2EBC D型TMEサンプル中で最小限であるか、又は完全に存在しない。いくつかの実施形態では、H2EBC D型TMEは、免疫性非炎症、免疫砂漠表現型を含む。いくつかの実施形態では、D型H2EBC TMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、高いエストロゲン経路活性を特徴とする。

【0282】

いくつかの実施形態では、H2EBC中度免疫富化（IE-med）タイプTMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、中程度の数の腫瘍浸潤免疫細胞（B細胞、細胞傷害性エフェクター細胞、及び制御性T細胞など）を特徴とする。いくつかの実施形態では、IE-med型TMEサンプル中の免疫細胞存在量のレベルは、IE型H2EBC TMEより低い。いくつかの実施形態では、H2EBC IE-medサンプル中には、他のH2EBC TMEタイプと比較して低レベルの血管分布が存在する。いくつかの実施形態では、H2EBC IE-med型TMEは、化学療法を受けている患者の予後不良に関連している。

10

【0283】

いくつかの実施形態では、H2EBC免疫富化非線維化（IE）タイプTMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、細胞傷害性エフェクター細胞及び制御性T細胞を含む豊富な免疫活性浸潤物を特徴とする。いくつかの実施形態では、IE型H2EBC TMEは、血管新生を伴う免疫性炎症表現型を特徴とする。いくつかの実施形態では、H2EBC IE型TME中の悪性細胞のパーセンテージは、他のH2EBC TMEタイプと比較して低い。いくつかの実施形態では、H2EBC IE型TMEは、化学療法を受けている患者の良好な予後に関連している。

20

【0284】

いくつかの実施形態では、線維化／低酸素（F）タイプTMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、高度な血管新生を伴う。いくつかの実施形態では、H2EBC F型TMEは、高密度のコラーゲン形成及び上皮間葉転換（EMT）を特徴とする。いくつかの実施形態では、H2EBC F型TMEは、免疫性非炎症表現型を含む。このH2EBC TME中には、他のH2EBC TMEタイプと比較して、がん関連線維芽細胞（CAF）が豊富である。

【0285】

いくつかの実施形態では、H2EBC内皮富化（End-Ar-H）タイプTMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、最多の内皮細胞を特徴とする。いくつかの実施形態では、End-Ar-H型は、血管新生及び上皮間葉転換（EMT）と関連付けられる。いくつかの実施形態では、End-Ar-Hサンプルは、免疫性非炎症表現型を含む。いくつかの実施形態では、End-Ar-Hサンプルは、腫瘍促進サイトカインを含む。いくつかの実施形態では、End-Ar-H型は、他のH2EBC TMEタイプと比較して、高いアンドロゲン経路活性と低い腫瘍増殖速度を特徴とする。いくつかの実施形態では、End-Ar-H TMEタイプは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、高い血管新生を特徴とする。

30

【0286】

表4～6は、1つ又は複数の乳がん対象からの発現データのssGSEA解析及び正規化（例えば、中央値スケールリング）により生成された乳がんTMEシグネチャ及び遺伝子群スコアの例を記載する。

40

【0287】

【表 7】

表 4: BLBC TME タイプの代表的な遺伝子群スコア

第 1 四部位数	B-細胞富 化, TLS- 様	線維化	顆粒球富 化	免疫砂漠	免疫富 化, 非線 維化
MHC I	0.013772	1.195517	-0.30691	1.868011	0.310702
MHC II	0.089579	0.940065	-0.98134	2.331025	0.228533
共活性化分子	0.471358	0.810785	-0.340691	1.218577	0.074828
エフェクター細胞	0.383054	0.781105	-0.386779	1.001363	0.322425
NK 細胞	0.412038	0.740612	-0.290136	1.173359	0.101175
T 細胞	0.383088	0.912746	-0.490777	1.571505	0.115368
B 細胞	0.839816	0.823325	-0.541291	0.867954	0.383564
M1 シグネチャ	0.106299	0.891427	0.368548	1.154469	0.184765
Th1 シグネチャ	0.501204	-1.02013	-0.435158	1.085056	0.26494
抗腫瘍サイトカイン	0.134263	0.918883	0.328389	1.505027	0.113096
チェックポイント阻害	0.379976	0.809873	-0.323628	1.062542	0.128878
Treg	0.319099	0.900727	-0.442572	1.045394	0.074351
好中球シグネチャ	0.538689	0.692874	-0.17063	0.998408	0.610051
顆粒球輸送	0.617585	0.863299	0.76044	0.670625	0.381876
MDSC	0.06531	0.859666	-0.147172	1.477085	-0.1146
マクロファージ	0.068111	0.615238	-0.105753	1.460345	0.185848
Th2 シグネチャ	0.013797	-0.89074	-0.092029	1.304006	-0.35512
腫瘍促進サイトカイン	0.079504	0.072129	-0.35075	-1.20093	-1.08095
CAF	0.316691	0.478458	-0.32214	1.262119	-1.49582

【 0 2 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 8】

マトリックス	-0.31461	0.293479	-0.476573	-	-
血管新生	-0.35908	0.348278	-0.150087	-	-
内皮	0.043821	0.076047	-0.918279	-	-
増殖速度	-	-	-	-	-
EMT シグネチャ	1.304074	1.280098	0.332367	0.489096	0.001694
	-	-	-	-	-
TLS	0.417742	0.280867	-0.551044	1.073161	1.109461
	-	-	-	-	-
濾胞樹状細胞	0.637026	0.620717	-0.534448	1.486764	0.030314
	-	-	-	-	-
濾胞 B ヘルパー T 細胞	0.008343	0.620564	-0.614763	2.149971	0.594461
	-	-	-	-	-
顆粒球	0.563762	0.523048	-0.85098	-1.42135	0.105815
	-	-	-	-	-
	0.491617	0.697456	0.369863	1.255692	0.671726
	-	-	-	-	-
中央値	B-細胞富 化, TLS- 様	線維化	顆粒球富 化	免疫砂漠	免疫富 化, 非線 維化
MHC I	0.4388	-	0.059941	-	0.599759
MHC II	0.518856	-	-0.040952	-	0.51775
共活性化分子	0.832481	-	0.050329	-	0.549353
エフェクター細胞	0.750858	-	-0.035661	-	0.899943
NK 細胞	0.677002	-	0.112637	-	0.678327
T 細胞	0.715254	-	-0.220634	-	0.451614
B 細胞	1.605124	-	-0.277231	-	0.359428
M1 シグネチャ	0.523866	-	0.878541	-	0.480742
Th1 シグネチャ	0.871187	-	-0.04452	-	0.842014
抗腫瘍サイトカイン	0.450992	-	0.554197	-	0.642374
チェックポイント阻害	1.019152	-	0.08691	-	0.791015
Treg	0.852125	-	-0.095805	-	0.544114

【 0 2 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 9】

好中球シグネチャ	0.245832	-0.03296	0.606084	0.375399	0.167506
顆粒球輸送	0.079501	0.121515	2.033171	0.035641	0.035897
MDSC	0.633459	-0.30715	0.488374	0.960012	0.38603
マクロファージ	0.629024	0.162259	0.531652	1.074313	0.311797
Th2 シグネチャ	0.65462	0.186634	0.142503	0.709894	0.543895
腫瘍促進サイトカイン	0.126044	0.901149	0.048368	0.807342	0.539016
CAF	0.114671	0.838173	0.128034	0.556796	1.052595
マトリックス	0.151675	0.769624	0.137905	0.367892	0.978111
血管新生	0.211272	0.882755	0.233441	0.402501	0.729234
内皮	0.549846	0.728809	-0.383032	0.668995	0.561547
増殖速度	0.714623	0.465644	0.673913	0.223454	0.39582
EMT シグネチャ	0.100662	1.008029	-0.12421	0.382939	0.846386
TLS	1.042933	0.239931	-0.248545	0.979078	0.407842
濾胞樹状細胞	0.470502	0.399273	-0.109886	-1.57116	0.045007
濾胞 B ヘルパー T 細胞	0.864423	0.180106	-0.122911	0.829971	0.402736
顆粒球	0.031271	-0.10476	1.409272	0.458858	0.402059
第3 四部位数	B-細胞富 化, TLS- 様	線維化	顆粒球富 化	免疫砂漠	免疫富 化, 非線 維化
MHC I	0.856531	0.050552	0.417453	0.283614	0.887408
MHC II	0.832287	0.124013	0.479371	0.961926	0.74535
共活性化分子	1.36251	0.230676	0.430194	0.486974	1.389481
エフェクター細胞	1.450718	0.029469	0.593618	0.314249	1.024273
NK 細胞	1.386844	0.221935	0.491981	0.386613	1.050958

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

T 細胞	1.28236	0.221771	0.20432	-	0.567645	0.766395
B 細胞	1.958389	0.59268	0.094922	-	0.373209	0.851565
M1 シグネチャ	0.951001	0.171254	1.363807	-	0.392281	1.472314
Th1 シグネチャ	1.315333	0.104994	0.19002	-	0.217872	1.296162
抗腫瘍サイトカイン	0.764427	0.046086	1.059702	-	0.238053	1.123654
チェックポイント阻害	1.577002	0.051167	0.539108	-	0.384169	1.391379
Treg	1.294313	0.258976	0.412065	-	0.126482	0.93952
好中球シグネチャ	0.925393	0.519809	2.178384	-	0.002887	1.062851
顆粒球輸送	0.361208	0.625462	2.531776	-	0.305622	0.991968
MDSC	0.938029	0.048645	1.099426	-	0.333219	0.930869
マクロファージ	1.05575	0.405549	0.98854	-	0.536937	0.996389
Th2 シグネチャ	1.49488	0.330998	0.608121	-	0.315611	1.117524
腫瘍促進サイトカイン	0.519058	1.479138	0.656721	-	-0.28671	0.028825
CAF	0.625054	1.03302	0.443802	-	0.234699	0.063872
マトリックス	0.469206	1.131938	0.5805	-	0.15359	-0.17732
血管新生	0.477757	1.289833	1.126464	-	0.082292	0.284289
内皮	1.141564	1.257356	0.148922	-	0.180322	0.158205
増殖速度	-0.05994	0.089251	1.052134	-	0.807769	0.749714
EMT シグネチャ	0.682099	1.424015	0.239926	-	0.207197	0.224901
TLS	1.510424	0.447178	0.207576	-	0.237317	0.688721
濾胞樹状細胞	0.95364	0.643892	0.428894	-	0.473376	0.591679
濾胞 B ヘルパー T 細胞	1.462768	0.319308	0.567517	-	0.460211	0.857215
顆粒球	0.364079	0.505298	1.992993	-	0.166947	0.683427

10

20

30

40

【 0 2 9 1】

【表 1 1】

表 5: LNLBC TME タイプの代表的な遺伝子群スコア

第 1 四部位数	線維化	血管新生 E	免疫砂漠	免疫富化, 線維化	免疫富化, 非線維化
血管新生	-0.36924	0.619367	-0.93161	-0.08422	-1.18524

50

【 0 2 9 2 】

【 表 1 2 】

内皮	-0.48902	0.653813	-0.95409	0.409219	-0.87163
CAF	0.196003	0.271577	-1.63976	-0.13826	-1.60395
マトリックス	0.230641	-0.047042	-1.33207	-0.46171	-1.53722
マトリックス リモデリング	-0.00045	-0.160366	-1.44037	-0.45366	-0.90332
腫瘍促進 サイトカイン	-0.11498	0.410832	-1.23501	0.018665	-0.92041
顆粒球輸送	-0.71115	-0.431087	-0.82976	-0.54128	-0.68992
マクロファージ	-0.72912	-0.483917	-1.11209	-0.04233	-0.05145
マクロファージ DC 輸送	-0.95065	-0.163372	-1.13977	0.14808	-0.04177
MDSC	-0.92618	-0.323607	-1.0875	0.200996	0.032503
Treg	-0.95094	-1.135712	-0.7443	0.067593	0.245039
M1 シグネチャ	-0.83963	-0.411836	-0.96707	0.086466	-0.13385
MHC II	-1.00199	-0.19787	-2	0.311961	-0.13784
抗腫瘍 サイトカイン	-0.90753	-0.513848	-0.96816	-0.16751	-0.04416
B 細胞	-0.84962	-0.255643	-0.82526	0.292477	-0.20918
NK 細胞	-0.92198	-0.273009	-0.91213	0.413535	0.422618
チェックポイント 阻害	-0.96549	-0.287392	-1.26521	0.33935	0.152629
エフェクター細 胞	-0.91518	-0.263565	-1.03844	0.479078	0.186756
T 細胞	-0.97974	-0.292555	-1.21074	0.434941	0.100981
Th1 シグネチャ	-0.836	-0.400943	-0.9927	0.414641	0.251526
T 細胞輸送	-0.96579	-0.195315	-1.1588	0.524879	0.130298
MHC I	-0.86838	-0.664172	-0.92453	-0.13929	0.098891
EMT シグネチャ	-0.08029	0.228207	-1.22124	-0.0607	-1.06962
増殖速度	-0.63669	-1.305355	0.102428	-1.05696	-0.02149
中央値	線維化	血管新生 E	免疫砂漠	免疫富化, 線維化	免疫富化, 非線維化
血管新生	0.13089	1.089985	-0.41034	0.427333	-0.68822
内皮	-0.08616	1.200428	-0.43036	0.861957	-0.45203
CAF	0.528727	0.712068	-0.90689	0.266423	-0.66533
マトリックス	0.657581	0.452114	-0.74865	0.135737	-0.70492
マトリックス リモデリング	0.5564	0.346783	-0.56107	0.098105	-0.27868
腫瘍促進サイト カイン	0.321563	0.757651	-0.71326	0.572426	-0.40169
顆粒球輸送	-0.02405	0.270705	-0.26557	0.170967	-0.03399
マクロファージ	-0.28629	0.1134	-0.54525	0.512782	0.594743
マクロファージ DC 輸送	-0.32357	0.290999	-0.71422	0.7047	0.47269

10

20

30

40

【 0 2 9 3 】

50

【表 1 3】

MDSC	-0.42952	0.135352	-0.57882	0.693916	0.616412
Treg	-0.31546	-0.704732	-0.20383	0.424024	0.888721
M1 シグネチャ	-0.30831	0.155659	-0.55989	0.709953	0.419937
MHC II	-0.33581	0.245489	-1.2503	0.627193	0.487676
抗腫瘍 サイトカイン	-0.29894	0.086875	-0.43325	0.328085	0.482788
B 細胞	-0.51901	0.268217	-0.48954	1.201947	0.476807
NK 細胞	-0.54757	0.128339	-0.55265	1.132914	0.98596
チェックポイント 阻害	-0.43772	0.137738	-0.61535	1.025923	0.745253
エフェクター細 胞	-0.57352	0.153858	-0.63497	1.3018	0.870473
T 細胞	-0.52281	0.219783	-0.7133	0.989078	0.605005
Th1 シグネチャ	-0.5124	-0.018822	-0.55245	1.04191	0.940718
T 細胞輸送	-0.49037	0.09156	-0.70828	0.875596	0.707156
MHC I	-0.3142	-0.129865	-0.34889	0.421479	0.811843
EMT シグネチャ	0.442752	0.810241	-0.74304	0.410865	-0.37901
増殖速度	-0.17258	-0.779981	0.604379	-0.66437	0.539958
第3 四部位数	線維化	血管新生 E	免疫砂漠	免疫富化, 線維化	免疫富化, 非線維化
血管新生	0.692275	1.60827	0.235934	1.06062	-0.16499
内皮	0.550623	1.746773	0.077353	1.296412	0.003981
CAF	0.785389	1.037361	-0.29004	0.666753	0.106049
マトリックス	1.135632	0.91872	-0.09359	0.596676	0.065372
マトリックス リモ デリング	1.114831	0.980053	0.000055	0.649909	0.649363
腫瘍促進サイト カイン	0.972247	1.445929	-0.28195	1.166077	0.103233
顆粒球輸送	0.581148	0.875169	0.443668	0.748585	0.544824
マクロファージ	0.302605	0.726814	-0.01145	0.953983	1.052275
マクロファージ DC 輸送	0.146293	0.784784	-0.16614	1.199187	1.000149
MDSC	0.126419	0.760034	-0.19834	1.496923	1.444611
Treg	0.217277	-0.126469	0.341343	1.061922	1.625762
M1 シグネチャ	0.193782	0.866331	-0.07859	1.289762	1.074833
MHC II	0.188742	0.589235	-0.4559	1.059064	0.866353
抗腫瘍サイトカ イン	0.381603	0.628777	0.10998	1.201661	1.087728
B 細胞	0.07168	0.850737	-0.03099	2	1.463667
NK 細胞	-0.21137	0.546466	-0.15555	1.908609	1.864799
チェックポイント 阻害	0.002177	0.573729	-0.26911	1.829039	1.762289
エフェクター 細胞	-0.16534	0.61714	-0.31702	1.989068	1.878515

10

20

30

40

【 0 2 9 4】

50

【表 1 4】

T 細胞	-0.03355	0.573534	-0.27133	1.559133	1.199031
Th1 シグネチャ	-0.02777	0.471833	-0.14758	1.934534	1.910713
T 細胞輸送	-0.00507	0.541907	-0.2101	1.369119	1.201642
MHC I	0.26045	0.184581	0.37491	1.021562	1.444376
EMT シグネチャ	0.9745	1.264448	-0.22145	0.879767	0.099785
増殖速度	0.362708	-0.225406	1.123565	-0.17663	1.024834

10

【0 2 9 5】

【表 1 5】

表 6: H2EBC TME タイプの代表的な遺伝子群スコア

第1 四部位数	線維化, 低酸素	End-Ar-H	免疫砂漠	免疫富化, 非線維化	中程度 免疫富化
MHC I	-0.50996	-1.028705	-1.25939	0.379773	-0.214935
MHC II	-0.34436	-0.379657	-2	0.064105	-0.042585
共活性化分子	-0.32097	-0.386773	-1.21996	-0.05712	-0.291095
エフェクター細胞	-0.65523	-0.573295	-1.19283	0.450238	-0.107277
T 細胞輸送	-0.64523	-1.006717	-1.82082	0.120647	-0.028718
NK 細胞	-0.72467	-0.607152	-1.1673	0.51681	-0.063312
T 細胞	-0.63059	-0.457309	-1.41539	0.260505	-0.181872
B 細胞	-0.77462	-0.207271	-0.99811	0.27495	-0.022677
M1 シグネチャ	-0.51568	-0.837693	-1.76069	-0.32961	-0.316423
Th1 シグネチャ	-0.7237	-0.761138	-1.07605	0.336966	0.028795
抗腫瘍サイトカイン チェックポイント阻 害	-0.37841	-1.301966	-1.27443	-0.19857	-0.062392
Treg	-0.62843	-0.617112	-1.31882	0.228292	-0.04212
T reg 輸送	-0.59164	-0.764338	-1.0296	0.39409	-0.178607
	-1.0424	-0.21563	-1.21014	-0.0321	-0.131326
好中球シグネチャ	-0.46345	-0.916782	-0.69067	-0.27786	-0.391887
顆粒球輸送	-0.71757	-0.674164	-0.73869	-0.5264	-0.513552
MDSC	-0.33399	-0.829623	-1.17973	0.03466	-0.034828
MDSC 輸送	0.160562	-0.307156	-1.385	-0.44947	-0.69471
マクロファージ	-0.05704	-0.815826	-1.13472	-0.38766	-0.456883
マクロファージ DC 輸送	-0.13815	-0.483296	-1.37643	-0.06402	-0.373982
Th2 シグネチャ	-0.80658	-0.909667	-0.80331	0.05669	-0.007402
腫瘍促進サイトカ イン	0.178807	0.00501	-0.88006	-0.90399	-1.232665
CAF	0.445249	0.026559	-0.58611	-1.72946	-1.128358
マトリックス	0.375355	-0.12893	-0.4501	-1.30491	-1.068014
マトリックス リモデリング	0.12767	-0.963133	-0.41921	-1.02318	-0.961999
血管新生	0.39538	0.161302	-0.70316	-1.10971	-0.576715
内皮	-0.33554	0.446186	-0.96566	-0.93995	-0.712441

20

30

40

【0 2 9 6】

50

【表 1 6】

増殖速度	-0.68437	-1.558976	-0.30026	-0.31655	0.089707
EMT シグネチャ	0.415636	-0.036412	-0.72712	-1.09096	-0.749257
中央値	線維化, 低酸素	血管新生 E	免疫砂漠	免疫富化, 非線維化	中程度 免疫富化
MHC I	-0.12811	-0.485408	-0.75787	0.718462	0.227725
MHC II	-0.0594	-0.237289	-1.52001	0.772672	0.470783
共活性化分子	0.07168	-0.206707	-0.78413	0.861883	0.343689
エフェクター細胞	-0.40364	-0.022328	-0.96834	0.94198	0.305983
T 細胞輸送	-0.11423	-0.433898	-1.3495	0.626189	0.202896
NK 細胞	-0.44831	-0.093501	-0.89709	1.011695	0.293172
T 細胞	-0.31119	0.16262	-1.06743	0.74497	0.303976
B 細胞	-0.59984	0.023371	-0.71784	1.051779	0.544435
M1 シグネチャ	0.272214	-0.368761	-1.25043	0.208889	0.131041
Th1 シグネチャ	-0.29888	-0.105487	-0.95917	0.801748	0.484556
抗腫瘍サイトカイン チェックポイント阻 害	0.272224	-0.551443	-0.93915	0.515326	0.258733
Treg	-0.20706	-0.337757	-0.91787	1.125389	0.439868
T reg 輸送	-0.41773	-0.528091	-0.6378	0.793172	0.320043
	-0.43576	0.080441	-0.88045	0.512966	0.126069
好中球シグネチャ	0.066821	-0.012836	-0.21043	0.371707	-0.194622
顆粒球輸送	0.275167	0.295816	-0.48693	0.070392	0.454397
MDSC	0.021514	-0.499829	-0.89362	0.490726	0.262227
MDSC 輸送	0.961655	0.001749	-0.99655	0.216713	-0.165377
マクロファージ	0.305488	-0.530369	-0.61255	0.319173	0.300468
マクロファージ DC 輸送	0.187631	-0.228383	-1.07524	0.674737	0.287228
Th2 シグネチャ	-0.26724	-0.088883	-0.32463	0.440613	0.656094
腫瘍促進サイトカ イン	0.648698	0.652725	-0.68926	-0.0984	-0.508638
CAF	0.683589	0.283612	-0.28693	-0.90469	-0.475546
マトリックス	0.714603	0.380983	0.084721	-0.70781	-0.622031
マトリックスリモデ リング	0.670734	-0.386139	0.02158	-0.65735	0.235042
血管新生	0.741704	0.631906	-0.28919	-0.43285	-0.195982
内皮	0.107818	0.947673	-0.64606	-0.04333	-0.364012
増殖速度	-0.26581	-0.946444	0.506088	0.386563	0.19457
EMT シグネチャ	0.736558	0.676782	-0.52808	-0.35552	-0.23523
第 3 四部位数	線維化, 低酸素	血管新生 E	免疫砂漠	免疫富化, 非線維化	中程度 免 疫富化
MHC I	0.419841	-0.021644	-0.0348	1.094373	0.601802
MHC II	0.445526	0.264838	-0.86696	0.932629	0.578364

【 0 2 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 17】

共活性化分子	0.388757	0.181029	-0.54994	1.684568	0.763755
エフェクター細胞	-0.10134	0.585693	-0.67755	1.392372	0.514871
T細胞輸送	0.176427	0.509381	-0.93828	0.938324	0.448058
NK細胞	-0.03344	0.370933	-0.64212	1.414526	0.620201
T細胞	-0.02911	0.705969	-0.75481	1.266674	0.682386
B細胞	-0.32283	1.129845	-0.35977	1.924102	0.778214
M1シグネチャ	0.894738	0.329647	-0.77894	1.081893	0.4589
Th1シグネチャ	-0.07611	0.113575	-0.66746	1.144752	0.678717
抗腫瘍サイトカイン	1.141645	0.014635	-0.59875	0.943408	0.620808
チェックポイント阻害	0.101434	0.262815	-0.39776	1.557846	1.014721
Treg	-0.20999	-0.040648	0.434791	1.583633	0.801358
Treg輸送	0.350959	0.623394	-0.52286	1.150516	0.951535
好中球シグネチャ	1.145782	1.447738	0.314626	0.810644	0.323271
顆粒球輸送	1.878027	0.614887	0.093277	0.747848	0.871462
MDSC	0.347407	0.187718	-0.5654	0.767224	0.575757
MDSC輸送	1.137178	0.787931	-0.72856	0.879935	0.317335
マクロファージ	0.688573	0.035164	-0.31152	0.784939	0.839137
マクロファージDC輸送	0.540477	0.102071	-0.39507	0.920481	0.738431
Th2シグネチャ	0.155824	0.67449	-0.22749	1.431603	0.924031
腫瘍促進サイトカイン	0.958121	1.459723	-0.18583	0.359691	-0.230075
CAF	1.025111	0.797566	0.014949	0.020443	0.317489
マトリックス	1.067071	0.885291	0.500804	-0.18006	-0.343393
マトリックスリモデリング	1.346909	0.540641	0.415946	0.174138	0.667884
血管新生	1.200546	1.375148	0.060622	0.251565	0.002108
内皮	0.553925	1.656375	-0.27833	0.644128	0.521416
増殖速度	0.39812	-0.627743	0.796286	0.928018	0.574112
EMTシグネチャ	1.561173	1.059518	-0.2147	0.055389	0.342763

10

20

30

【0298】

いくつかの実施形態では、本開示は、BCを有する、BCを有する疑いがある、又はBCを有するリスクがある対象を、良好な予後（例えば、全生存期間（OS）又は無増悪生存期間（PFS）によって測定される）を有する可能性が高いと同定するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載されるように対象のBC TMEタイプを判定するステップを含んでなる。

【0299】

いくつかの実施形態では、方法は、その他のBC TMEタイプと比較して、対象がより低いBC進行リスクを有すると同定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、「BC進行リスクの低下」は、対象におけるBCの予後が良好であること、又は進行性疾患を有する可能性が低下していることを示してもよい。いくつかの実施形態では、「BC進行リスクの低下」は、BCを有する対象が特定の治療に対してより応答性がより高いと予想されることを示してもよい。例えば、「BC進行リスクの低下」は、対象が、別のBC患者又はBC患者の集団（例えば、BCを有するが、対象と同じBC TMEタイプではない患者）と比較して、無増悪生存期間イベント（例えば、再発、再治療、又は死亡）を経験する可能性が、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%であることを示す。

40

50

【0300】

いくつかの実施形態では、方法は、対象が、その他のBC TMEタイプと比較してより高いBC進行リスクを有すると同定するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、「BC進行リスクの増加」は、対象におけるBCの予後があまり良好でないこと、又は進行疾患を有する可能性が高いことを示してもよい。いくつかの実施形態では、「BC進行リスクの増加」は、BCを有する対象が、特定の治療に対する応答性が低いか又は反応せず、疾患症状の改善が少ない、又は全く示されないと予想されることを示してもよい。例えば、「BC進行リスクの増加」は、対象が、別のBC患者又はBC患者の集団（例えば、BCを有するが、対象と同じBC TMEタイプではない患者）と比較して、無増悪生存イベント（例えば、再発、再治療、又は死亡）を経験する可能性が、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%高いことを示す。

10

【0301】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、判定を実行するために少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサの使用を含んでなる。

【0302】

いくつかの実施形態では、本開示は、BCを有することが疑われる対象、又はBCを有するリスクがある対象の予後を提供し、生存を予測し、又は患者のリスクを層別化するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載されるように対象のBC TMEタイプを判定するステップを含んでなる。

20

【0303】

新しいデータに基づいたTMEクラスタの更新

乳がんTMEクラスタを生成するための技術が、本明細書に記載されている。追加のTMEシグネチャが患者に対して計算されると、TMEクラスタが更新されてもよいことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、対象のTMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のTMEシグネチャの1つである。いくつかの実施形態では、閾値数のTMEシグネチャが生成されると、TMEシグネチャクラスタが更新される。例えば、新しい閾値数のTMEシグネチャ（例えば、1つの新しいシグネチャ、10つ新しいシグネチャ、100の新しいシグネチャ、500の新しいシグネチャ、10~1,000の範囲内の任意の適切なシグネチャの閾値数）が取得されると、新しいシグネチャは、TMEクラスタを生成するために以前に使用されたTMEシグネチャと組み合わせられてもよく、新旧のTMEシグネチャの組み合わせられたセットは、再度クラスタリングされ（例えば、本明細書に記載されるクラスタリングアルゴリズムのいずれか、又はその他の適切なクラスタリングアルゴリズムのいずれかを用いて）、TMEシグネチャクラスタの更新されたセットが取得されてもよい。

30

【0304】

このようにして、将来の患者から得られるデータは、将来の患者よりも前にTMEシグネチャが計算された患者から学習された情報を活用する様式で解析されてもよい。この意味で、本明細書に記載される機械学習技術（例えば、教師なしクラスタリング機械学習技術）は適応性であり、新しい患者データの蓄積と共に学習する。このことは、将来患者が有してもよいTMEタイプの改善された特徴付を容易にし、これらの患者に対する治療法の選択を改善してもよい。

40

【0305】

治療薬の適応症

本開示の態様は、対象の乳がんTMEタイプの判定に基づいて、対象の治療薬を同定又は選択する方法に関する。本開示は、部分的には、内因性乳がんタイプ（例えば、BLBC、LNLC、H2EBC）及びそれらががんの特定のTMEタイプ（例えば、BLBC G型、BLBC IE型、BLBC TLS型、LNLC IEタイプ、LNLC IE/F型、H2EBC IE型、H2EBC IE-med型）は、内因性乳がんTMEタイプの他の組合せを有する対象に比べて、特定の療法（例えば、免疫療法薬）

50

に反応する可能性が高い。本開示はまた、部分的には、TME Fタイプ（例えば、BLBC Fタイプ、LNLBC Fタイプ、H2EBC Fタイプ）を有する対象が、他の組合せの内因性乳がん及びTMEタイプを有する対象に比べて、抗VEGF療法に反応する可能性が高いという認識に基づく。本開示はまた、BLBC D型を有する対象がチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に反応する可能性があるという認識に関する。

【0306】

いくつかの実施形態では、治療薬は、免疫腫瘍（IO）薬である。IO薬は、低分子、ペプチド、タンパク質（例えば、モノクローナル抗体などの抗体）、干渉核酸、又は前述のいずれかの組合せであり得る。いくつかの実施形態では、IO薬は、PD1阻害剤、PD-L1阻害剤、又はPD-L2阻害剤を含む。IO薬の例としては、限定されないが、セミピリマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、BMS1166、BMS202などが挙げられる。いくつかの実施形態では、IO薬は、アテゾリズマブとアルブミン結合パクリタキセル、ペムブロリズマブとアルブミン結合パクリタキセル、ペムブロリズマブとパクリタキセル、又はペムブロリズマブとゲムシタピン及びカルボプラチンの組合せを含む。

【0307】

いくつかの実施形態では、治療薬は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。TKIは、低分子、ペプチド、タンパク質（例えば、モノクローナル抗体などの抗体）、干渉核酸、又は前述のいずれかの組合せであり得る。TKIの例としては、限定されないが、アキシチニブ（Inlyta（登録商標））、カボザニチニブ（Cabometyx（登録商標））、メシル酸イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ダサチニブ（Sprycel（登録商標））、ニロチニブ（Tasigna（登録商標））、ボスチニブ（Bosulif（登録商標））、スニチニブ（Sutent（登録商標））などが挙げられる。いくつかの実施形態では、TKI阻害剤は、ネラチニブ、アパチニブ、トリパリマブ及びアンロチニブ、又はアンロチニブを含む。

【0308】

いくつかの実施形態では、治療薬は、抗VEGF剤である。抗VEGF剤は、低分子、ペプチド、タンパク質（例えば、モノクローナル抗体などの抗体）、干渉性核酸、又は前述のいずれかの組合せであってよい。抗VEGF療法薬の例としては、限定されないが、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗VEGF薬は、リポソームドキソルビシン、ベバシズマブ、及びエベロリムスを含む。

【0309】

いくつかの実施形態では、本開示により記載される方法は、対象のTMEタイプの判定に基づいて、対象に1又は複数種の治療薬を投与するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1若しくは複数（例えば、1、2、3、4、5、又はそれ以上）のIO薬を対象に投与する。いくつかの実施形態では、1若しくは複数（例えば、1、2、3、4、5、又はそれ以上）のTKIを対象に投与する。いくつかの実施形態では、1若しくは複数（例えば、1、2、3、4、5、又はそれ以上）の抗VEGF剤を対象に投与する。

【0310】

本開示の態様は、対象の乳がんTMEタイプの判定に基づいて、乳がんを有する（又は有することが疑われる、又は有するリスクがある）対象を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、又はそれ以上）の治療薬を対象に投与するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、対象に投与される1つ又は複数の治療薬は、小分子、ペプチド、核酸、放射性同位体、細胞（例えば、CAR T細胞など）、及びそれらの組み合わせから選択される。治療薬の例としては、化学療法（例えば、細胞傷害剤など）、免疫療法（例えば、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤などの免疫チェックポイント阻害剤）、抗体（例えば、抗HER2抗体）、細胞療法（例えば、CAR T細胞療法）、遺伝子サイレンシング療法（例えば、干渉RNA、CRISPRなど）、抗体薬物コンジュゲート（ADC）、及びそれらの組み合わせ

10

20

30

40

50

が挙げられる。

【0311】

いくつかの実施形態では、対象に有効量の治療薬が投与される。「有効量」は、本明細書の用法では、単独で、又は1つ又は複数のその他の活性薬剤と組み合わせて、対象に治療効果を与えるのに必要な各活性薬剤の量を指す。有効量は、当業者によって認識されるように、治療される特定の病状、病状の重篤度、年齢、体調、体格、性別及び体重をはじめとする個々の患者パラメーター、治療持続期間、併用療法の性質（存在する場合）、特定の投与経路、及び保健医療従事者の知識及び専門知識の範囲内の同様の要因に応じて変動する。これらの要因は当業者には良く知られており、日常的な実験のみで対処され得る。一般に、個々の構成成分又はそれらの組み合わせの最大用量、すなわち健全な医学的判

10

【0312】

治療用化合物の半減期などの経験的考慮事項は、一般に投与量の決定に寄与する。例えば、ヒト化抗体又は完全ヒト抗体などのヒト免疫系と適合する抗体を使用して、抗体の半減期が延長され、抗体が宿主の免疫系によって攻撃されるのが防止されてもよい。投与頻度は、治療過程にわたって決定及び調整されてもよく、一般に（必須ではないが）がんの治療、及び／又は抑制、及び／又は抑制、及び／又は遅延に基づく。代案としては、抗がん治療薬の持続放出製剤が適切であってもよい。持続放出を達成するための様々な製剤及び装置が当該技術分野で公知である。

20

【0313】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗がん治療薬の用量は、1つ又は複数の用量の抗がん治療薬を投与された個体において経験的に決定されてもよい。個体には、抗がん治療薬の漸増投与量が投与されてもよい。投与された抗がん治療薬の有効性を評価するために、がんのつ又は複数の側面（例えば、腫瘍微小環境、腫瘍形成、腫瘍増殖、又はTMEタイプなど）が分析されてもよい。

【0314】

一般に、本明細書に記載される抗がん抗体のいずれかの投与では、最初の候補用量は約2 mg/kgであってもよい。本開示の目的のために、典型的な1日投与量は、上記の要因に応じて、0.1 µg/kg ~ 3 µg/kg ~ 30 µg/kg ~ 300 µg/kg ~ 3 mg/kg、30 mg/kg ~ 100 mg/kg 又はそれ以上のいずれかの範囲であり得る。数日間又はそれ以上の期間にわたる反復投与では、病状に応じて、治療は、所望の症状の抑制又は改善が起こるまで、或いはがん又は1つ又は複数のその症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで持続される。例示的な投薬レジメンは、約2 mg/kgの初回用量の抗体と、それに続く約1 mg/kgの抗体の毎週維持用量、又はそれに続く約1 mg/kgの隔週維持用量を投与するステップを含んでなる。しかしながら、実務家（例えば、医師）が達成したい薬物動態学的減衰のパターンに応じて、その他の投与レジメンが有用であってもよい。例えば、週に1~4回の投与が想定される。いくつかの実施形態では、約3 µg/mg ~ 約2 mg/kg（約3 µg/mg、約10 µg/mg、約30 µg/mg、約100 µg/mg、約300 µg/mg、約1 mg/kg、及び約2 mg/kg など）の範囲の投薬が使用されてもよい。いくつかの実施形態では、投与頻度は、1週間に1回、2週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、又は10週間に1回；又は1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回、又はそれ以上である。この治療の進捗は、従来の技術及びアッセイによって、及び／又は本明細書に記載されるTMEタイプをモニタリングすることによってモニターされてもよい。投与レジメン（使用される治療薬を含めて）は、時間の経過と共に変化してもよい。

30

40

【0315】

例えば、Louedec et al. Vaccines (Basel). 2020

50

Dec ; 8 (4) : 6 3 2 により記載されているように、免疫腫瘍薬の用量設定は周知である。例えば、ペムブロリズマブの投与量は、30分にわたる点滴による、3週間毎に200mg、又は6週間毎に400mgの投与を含む。

【0316】

例えば、Gerritse et al. Cancer Treat Rev. 2021 Jun ; 97 : 102171. doi : 10.1016/j.ctrv.2021.102171 により記載されているように、TKIの用量設定も周知である。また、例えば、Rassy et al. Ther Adv Med Oncol. 2020 ; 12 : 1758835920907504 により記載されているように、TKIとIO剤の併用投与も知られている。

10

【0317】

抗がん治療薬が抗体ではない場合、それは、患者の体重1kg当たり約0.1~300mgの割合で1~3回に分けて、又は本明細書で開示されるように投与されてもよい。いくつかの実施形態では、正常体重の成人患者の場合、約0.3~5.00mg/kgの範囲の用量が投与されてもよい。特定の投与レジメン、例えば用量、タイミング、及び／又は反復は、特定の対象及びその個体の病歴、並びに個々の薬剤の特性（薬剤の半減期、及び当該技術分野で良く知られているその他の考慮事項など）に依存する。

【0318】

本開示の目的のために、抗がん治療薬の適切な投与量は、採用された特定の抗がん治療薬（又はその組成物）、がんの種類及び重篤度、抗がん治療薬が予防目的又は治療目的のどちらで投与されるか、以前の治療、患者の臨床歴及び抗がん治療薬に対する応答、並びに主治医の裁量に依存する。典型的には、臨床医は、所望の結果が達成される用量に達するまで、抗体などの抗がん治療薬を投与する。

20

【0319】

抗がん治療薬の投与は、例えば、受容者の生理学的状態、投与の目的が治療であるか又は予防であるか、及び当業者に知られているその他の要因に応じて、連続的又は断続的であり得る。抗がん治療薬（例えば、抗がん抗体）の投与は、事前選択された期間にわたって本質的に連続的であってもよく、又は例えば、がんの発症前、進行中、又は発症後のいずれかにおける一連の間隔をあけた用量であってもよい。

【0320】

本明細書の用法では、「治療する」という用語は、がん、乳がんの1つ又は複数の症状、又は乳がんに対する素因を治療し、回復させ、緩和し、軽減し、変化させ、救済し、改善し、向上させ、又は影響を及ぼす目的で、がん、がんの症状、又はがんに対する素因を有する対象へ、1つ又は複数の活性薬剤を含む組成物を適用又は投与することを指す。

30

【0321】

乳がんの緩和には、疾患の発症又は進行を遅延させること、又は疾患重篤度を軽減することが含まれる。疾患の緩和には、治療結果は必須ではない。本明細書で使用されているように、疾患（例えば、がん）の発症を「遅延させる」とは、疾患の進行を延期する、妨げる、遅くする、遅らせる、安定化する、及び／又は先送りすることを意味する。この遅延は、治療される疾患及び／又は個体の病歴に左右され、様々な時間であり得る。疾患の発症を「遅延させる」又は緩和する方法、或いは疾患の発症を遅延させる方法とは、その方法を使用しない場合と比較して、所与の期間内に疾患の1つ又は複数の症状を発症する確率を低下させ、及び／又は所与の期間内に症状の程度を低下させる方法である。このような比較は典型的には、統計的に有意な結果が得られるのに十分な数の対象を使用した臨床研究に基づいている。

40

【0322】

疾患の「発症」又は「進行」は、疾患の初期症状及び／又は続いて起こる進行を意味する。疾患の発症は、当該技術分野で公知の臨床技術を使用して検出及び評価され得る。当該技術分野で公知の臨床技術の代案として、又はそれに加えて、疾患の発症は、その他の基準に基づいて検出可能であって、評価されてもよい。しかしながら、発症とは、検出さ

50

れないこともある進行も指す。本開示の目的では、発症又は進行は、症状の生物学的経過を指す。「発症」には、発生、再発、開始が含まれる。本明細書の用法では、がんの「発症」又は「再発」には、最初の発症及び／又は再発が含まれる。

【0323】

抗体抗がん剤の例としては、アレムツズマブ（Campath）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、イブリツモマブチウキセタン（Zevalin）、ブレンツキシマブベドチン（Adcetris）、Ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla）、ブリナツモマブ（Blincty）、ペバシズマブ（Avastin）、セツキシマブ（エルビタックス）、イピリムマブ（Yervoy）、ニボルマブ（Opdivo）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）、アテゾリズマブ（Tecentriq）、アベルマブ（Bavencio）、デュルバルマブ（Imfinzi）、及びパニツマブ（Vectibix）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0324】

免疫療法の例としては、PD-1阻害剤又はPD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤、養子細胞移入、治療用がんワクチン、腫瘍退縮ウイルス療法、T細胞療法、及び免疫チェックポイント阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0325】

放射線療法の例としては、電離放射線、ガンマ線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線治療、近接照射療法、全身性放射性同位体、及び放射線増感剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0326】

外科療法の例としては、治癒手術（例えば、腫瘍除去手術）、予防手術、腹腔鏡手術、及びレーザー手術が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0327】

化学療法剤の例としては、R-CHOP、カルボプラチン又はシスプラチン、ドセタキセル、ゲムシタビン、Na-b-パクリタキセル、パクリタキセル、ペメトレキセド、及びビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。化学療法の追加的な例としては、カルボプラチン、オキサリプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸塩、ピコプラチン、プロリンダク、アロプラチン、及びその他の誘導体などの白金製剤；カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン／SN38、ルビテカン、ベロテカン、及びその他の誘導体などのトポイソメラーゼI阻害剤；エトポシド（VP-16）、ダウノルビシン、ドキソルビシン剤（例えば、リポソーム中のドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドキソルビシン類似体、又はドキソルビシン、及びそれらの塩又は類似体）、ミトキサントロン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、テニポシド及びその他の誘導体などのトポイソメラーゼII阻害剤；葉酸ファミリー（メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アミノプテリン、及びそれらの類縁体又は誘導体）などの代謝拮抗薬；プリン拮抗薬（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、クロファラビン、及びそれらの類縁体又は誘導体）及びピリミジン拮抗薬（シタラビン、フロクスウリジン、アザシチジン、テガフル、カルモフル、カベシタビン（Capacitabine）、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、5-フルオロウラシル（5FU）、及びそれらの類縁体又は誘導体）；ナイトロジェンマスタード（例えば、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、メクロレタミン、トロホスファミド、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、及びそれらの類縁体又は誘導体）などのアルキル化剤；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、及びそれらの類縁体又は誘導体）；トリアゼン（例えば、ダカルバジン、アルトレタミン、テモゾロミド、及びそれらの類縁体又は誘導体）；アルキルスルホン酸塩（例えば、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、及びそれらの類縁体又は誘導体）；プロ

30

40

50

カルバジン；ミトブロニトール、及びアジリジン（例えば、カルボコン、トリアジコン、チオテパ、トリエチレンメラミン（triethylenemallamine）、及びそれらの類縁体又は誘導体）；ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン剤、ダウノルビシン、エピルビシン及びそれらの類縁体又は誘導体）などの抗生物質；アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン及びそれらの類縁体又は誘導体）；ストレプトミセスファミリーの抗生物質（例えば、ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン、及びプリカマイシン）；及び紫外線が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0328】

いくつかの態様において、本開示は、乳がん（BC）を治療するための方法を提供し、この方法は、特定の乳がんTMEタイプを有すると同定された対象に1又は複数種の治療薬（1又は複数種の抗がん剤、例えば、1又は複数種の免疫療法薬など）を投与することを含み、その際、対象の乳がんTMEタイプは、本開示によって記載されるような方法によって同定されている。

【0329】

レポート

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、予後及び／又は治療に関する推奨事項の準備を支援するためのレポートを作成することを含んでなる。生成されたレポートは情報の概要を提供するので、臨床医はRC TMEのタイプ又は適切な治療法を同定し得る。本明細書に記載されるレポートは、紙のレポート、電子記録、又は当該技術分野で適切と見なされる任意の形式のレポートであってもよい。レポートは、当該技術分野で知られているコンピューティングデバイス（例えば、ハンドヘルドデバイス、デスクトップコンピュータ、スマートデバイス、ウェブサイトなど）上に表示及び／又は保存され得る。レポートは、当業者であれば理解できるように、適切なデバイスに表示及び／又は保存され得る。

【0330】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、商業的な診断目的に使用され得る。例えば、生成されたレポートには、が含まれてもよいが、これらに制限される（but is limited to）。本明細書に記載される遺伝子群のいずれかからの1つ又は複数の遺伝子の発現レベルに関する情報、臨床的及び病理学的因子、患者の予後分析、治療に対する予測応答、RC TME環境の分類（例えば、本明細書に記載されるタイプの1つに属する）、代替治療の推奨、及び／又はその他の情報。いくつかの実施形態では、方法及びレポートは、生成されたレポートを維持するためのデータベース管理を含んでもよい。例えば、本明細書で開示される方法は、データベース内に対象（例えば、対象1、対象2など）の記録を作成し、特定のレコードに対象のデータを入力し得る。いくつかの実施形態では、生成されたレポートが、対象及び／又は臨床医に提供され得る。いくつかの実施形態では、ネットワーク接続は、受信又は出力するためのデータ及びレポートを含む、サーバコンピュータに確立され得る。いくつかの実施形態では、日付又はレポートの受信及び出力が、サーバコンピュータから要求され得る。

【0331】

コンピュータ実装

本明細書に記載される技術の実施形態（例えば、図1、図2、又は図3の方法など）のいずれかと関連して使用されてもよい、コンピュータシステム2300の例示的な実装が、図23に示される。コンピュータシステム2300は、1つ又は複数のプロセッサ2310と、非一時的コンピュータ可読記憶媒体（例えば、メモリ2320及び1つ又は複数の不揮発性記憶媒体2330）を含んでなる1つ又は複数の製品とを含む。本明細書に記載される技術の態様は、データの書き込み又は読み取りのための特定の技術に限定されないことから、プロセッサ2310は、任意の適切な方法でメモリ2320及び不揮発性記憶装置2330へのデータの書き込み及びそれからのデータの読み取りを制御してもよい。本明細書に記載される機能のいずれかを実行するために、プロセッサ2310は、プロ

セッサ 2 3 1 0 による実行のためのプロセッサ実行可能命令を格納する非一過性コンピュータ可読記憶媒体として機能してもよい、1つ又は複数の非一時的コンピュータ可読記憶媒体（例えば、メモリ 2 3 2 0）に格納された、1つ又は複数のプロセッサ実行可能命令を実行してもよい。

【0 3 3 2】

コンピューティングデバイス 2 3 0 0 はまた、コンピューティングデバイスがそれを介して（例えば、ネットワーク経由で）その他のコンピューティングデバイスと通信してもよいネットワーク入力／出力（I／O）インターフェイス 2 3 4 0 を含んでもよく、またコンピューティングデバイスがそれを介して、ユーザーに出力を提供したりユーザーから入力を受信してもよい、1つ又は複数のユーザー I／O インターフェイス 2 3 5 0 を含んでもよい。ユーザー I／O インターフェイスには、キーボード、マウス、マイクロホン、表示装置（例えば、モニター又はタッチスクリーン）、スピーカ、カメラ、及び／又はその他の各種 I／O デバイスなどの装置が含まれてもよい。

10

【0 3 3 3】

上記の実施形態は、数多くの方法のいずれかの方法で実装され得る。例えば、実施形態は、ハードウェア、ソフトウェア、又はそれらの組み合わせを使用して実装されてもよい。ソフトウェアで実装される場合、ソフトウェアコードは、単一のコンピューティングデバイスで提供されるか、複数のコンピューティングデバイスに分散して提供されるかを問わず、任意の適切なプロセッサ（例えば、マイクロプロセッサ）又はプロセッサの集合体上で実行され得る。上述の機能を実行する任意のコンポーネント又はコンポーネントの集合体は、上述の機能を制御する1つ又は複数のコントローラとして一般的に考えられ得ることが理解されるべきである。1つ又は複数のコントローラは、専用ハードウェア、又はマイクロコード又はソフトウェアを使用してプログラムされた汎用ハードウェア（例えば、1つ又は複数のプロセッサ）など、数多くの方法で実装され得る。

20

【0 3 3 4】

この点において、本明細書に記載される実施形態の1つの実装は、1つ又は複数のプロセッサ上で実行されると、1つ又は複数の実施形態の上述の機能を実行するコンピュータプログラム（すなわち、複数の実行可能命令）でエンコードされた、少なくとも1つのコンピュータ可読記憶媒体（例えば、RAM、ROM、EEPROM、フラッシュメモリ又はその他のメモリ技術、CD-ROM、デジタル多用途ディスク（DVD）又はその他の光ディスク記憶装置、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク記憶装置又はその他の磁気記憶装置、その他の有形の非一時的コンピュータ可読記憶媒体）を含んでなることが理解されるべきである。コンピュータ可読媒体は、その中に格納されたプログラムを任意のコンピューティングデバイスにロードして、本明細書で考察される技術の態様を実装できるように、可搬性であってもよい。さらに、実行時に上述の機能のいずれかを実行するコンピュータプログラムへの言及は、ホストコンピュータ上で実行されるアプリケーションプログラムに限定されないことが理解されるべきである。むしろ、本明細書では、コンピュータプログラム及びソフトウェアという用語は、1つ又は複数のプロセッサをプログラムするために採用され、本明細書で考察される技術の態様を実装し得る、任意のタイプのコンピュータコード（例えば、アプリケーションソフトウェア、ファームウェア、マイクロコード、又は任意のその他の形態のコンピュータ命令）を指すために、一般的な意味で使用される。

30

40

【0 3 3 5】

前述の実装の記述は、例示及び説明を提供するものであるが、網羅的であること、又は実装を開示された正確な形態に限定することを意図するものではない。修正及び変形は、上記の教示に照らして可能であり、又は実装の実践から得られてもよい。その他の実装態様では、これらの図に描かれている方法は、より少ない操作、異なる操作、異なる順序の操作、及び／又は追加の操作を含んでもよい。さらに、非依存ブロックは並行して実行されてもよい。

【0 3 3 6】

50

上で説明したように、例示的な態様は、図に示された実装において、ソフトウェア、ファームウェア、及びハードウェアの多くの異なる形態で実装されてもよいことは明らかであろう。さらに、実装の特定の部分は、1つ又は複数の機能を実行する「モジュール」として実装されてもよい。このモジュールには、プロセッサ、特定用途向け集積回路（ASIC）、又はフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などのハードウェア、又はハードウェアとソフトウェアの組み合わせが含まれてもよい。

【0337】

このように、本開示に記載される技術のいくつかの態様及び実施形態について説明してきたが、当業者であれば、様々な変更、修正、及び改良を容易に思いつくであろうことが理解されるはずである。このような変更、修正、及び改良は、本明細書に記載される技術の精神及び範囲内にあることが意図される。例えば、当業者は、本明細書に記載の機能を果たす並びに／又は本明細書に記載の結果及び／若しくは利点の1つ又は複数を取得するための多様な別の手段及び／又は構造を容易に思い描くであろうし、このような変形及び／又は修正のそれぞれが、本明細書に記載される実施形態の範囲内にあると見なされる。当業者であれば、日常の実験を使用するだけで、本明細書に記載される特定の実施形態の多数の均等物を認識するか、又は確かめることができるであろう。したがって、前述の実施形態は単なる例として提示され、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は、具体的に記載されるのとは別の様式で実施されてもよいと理解されるべきである。さらに、本明細書に記載される特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法が相反しない場合、そのような特徴、システム、物品、材料、キット及び／又は方法の2つ以上の任意の組み合わせは、本開示の範囲内に含まれる。

【0338】

上記の実施形態は、数多くの方法のいずれかの方法で実現され得る。プロセス又は方法の遂行を伴う本開示の1つ又は複数の態様及び実施形態は、デバイス（例えば、コンピュータ、プロセッサ、又はその他のデバイス）によって実行可能なプログラム命令を利用して、プロセス又は方法を遂行し、又は遂行を制御してもよい。この点において、様々な発明的概念は、1つ又は複数のプログラムを用いてコード化されたコンピュータ可読記憶媒体（又は複数のコンピュータ可読記憶媒体）（例えば、コンピュータメモリ、1つ若しくは複数のフロッピーディスク、コンパクトディスク、光ディスク、磁気テープ、フラッシュメモリ、フィールドプログラマブルゲートアレイ又はその他の半導体デバイスの回路構成、或いはその他の有形のコンピュータ記憶媒体）として具現化することができ、上記プログラムは、1つ若しくは複数のコンピュータ又はその他のプロセッサで実行されると、上述の様々な実施形態の1つ又は複数を実行する方法を実施する。コンピュータ可読媒体又は可読媒体群は、そこに格納されたプログラムを1つ若しくは複数の異なるコンピュータ又はその他のプロセッサにロードして、上述の態様の様々なものを遂行することができるように、可搬性であり得る。いくつかの実施形態では、コンピュータ可読媒体は、非一時的媒体であってもよい。

【0339】

「プログラム」又は「ソフトウェア」という用語は、本明細書では、一般的な意味で使用され、上で説明したように様々な態様を実現するように、コンピュータ又は他のプロセッサをプログラムするために使用することができる、任意の種類のコンピュータコード又はコンピュータ実行可能命令のセットを指す。さらに、一態様によれば、実行時に、本開示の方法を実施する1つ又は複数のコンピュータプログラムは、単一のコンピュータ又はプロセッサ上に常駐する必要はなく、本開示の様々な態様を実現するために、いくつかの異なるコンピュータ又はプロセッサ間で、モジュラー様式で分散させてもよいことが理解されるべきである。

【0340】

コンピュータ実行可能命令は、1つ若しくは複数のコンピュータ又はその他のデバイスによって実行されるプログラムモジュールなど、多くの形式であってもよい。一般に、プログラムモジュールには、特定のタスクを実行する、又は特定の抽象データ型を実現する

、ルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造などが含まれる。典型的には、プログラムモジュールの機能は、様々な実施形態では必要に応じて組み合わせてもよく、分散させてもよい。

【0341】

また、データ構造は、任意の適切な形式でコンピュータ可読媒体に格納されてもよい。説明を簡単にするために、データ構造は、データ構造内の位置を通じて関連するフィールドを有するように示されてもよい。このような関係は、フィールド間の関係を伝えるコンピュータ可読媒体内の位置をフィールド用の記憶装置に割り当てることによって、同様に達成することもできる。しかしながら、データ要素間の関係を確立するポインタ、タグ、又はその他の機構の使用をはじめとする任意の適切な機構を使用して、データ構造のフィールド内の情報間の関係が確立されてもよい。

10

【0342】

ソフトウェアで実現される場合、ソフトウェアコードは、単一のコンピュータに提供されるか、複数のコンピュータに分散して提供されるかにかかわらず、任意の適切なプロセッサ又はプロセッサの集合体で実行することができる。

【0343】

さらに、コンピュータは、非限定的例として、ラックマウント型コンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、又はタブレットコンピュータなど、いくつかの形態のいずれかで具体化されてもよいことが理解されるべきである。さらに、コンピュータは、パーソナルデジタルアシスタント（PDA）、スマートフォン、タブレット、又はいずれか他の適切なポータブル又は固定電子デバイスをはじめとする、一般にコンピュータとは見なされないが、適切な処理能力を備えたデバイスに組み込まれてもよい。

20

【0344】

また、コンピュータは、1つ又は複数の入出力デバイスを有してもよい。これらのデバイスは、とりわけ、ユーザーインターフェイスを表示するために使用され得る。ユーザーインターフェイスを提供するために使用され得る出力デバイスの例としては、出力を視覚的に提示するためのプリンタ又は表示画面、及び出力を聴覚的に提示するためのスピーカ又はその他の音声生成デバイスが挙げられる。ユーザーインターフェイスのために使用され得る入力デバイスの例としては、キーボードと、マウス、タッチパッド、及びデジタル化タブレットなどのポインティングデバイスとが挙げられる。別の例として、コンピュータは、音声認識又はその他の可聴形式で入力情報を受信してもよい。

30

【0345】

このようなコンピュータは、ローカルエリアネットワーク、又は企業ネットワークなどのワイドエリアネットワーク、及びインテリジェントネットワーク（IN）又はインターネットをはじめとする、任意の適切な形式の1つ又は複数のネットワークによって相互接続されてもよい。このようなネットワークは、任意の適切な技術に基づいてもよく、任意の適切なプロトコルに従って動作してもよく、無線ネットワーク、有線ネットワーク、又は光ファイバネットワークを含んでもよい。

【0346】

また、説明したように、いくつかの態様は、1つ又は複数の方法として具体化することもできる。方法の一部として実行される動作は、任意の適切な様式で順序付けしてもよい。したがって、例示的な実施形態では、連続的な動作として示されていても、図示されているとは異なる順序で動作が実行される実施形態を構築してもよく、そうした実施形態は、いくつかの動作を同時に実行することを含み得る。

40

【0347】

50

【表 18】

表 7: 表 1、2、及び 3 に列挙される遺伝子の例示的な NCBI アクセッション番号

HLA-C	NM_002117; NM_001243042	
TAPBP	XM_017011227; XM_047419272; NM_001410875; XM_047419271; XM_011514828; NM_003190; NM_172208; NM_172209	
HLA-B	NM_005514	
B2M	NM_004048; XM_005254549	
TAP2	NM_001290043; NM_000544; NM_018833	
HLA-A	XM_041680767; NM_001242758; XM_041680768; NM_002116	10
TAP1	NM_000593; NM_001292022	
NLRC5	NM_001330552; NM_001384961; NM_001384969; NM_001384973; NM_001384972; NR_169518; NM_001384951; NM_001384959; NM_032206; NR_169513; XR_001752000; XM_006721300; XM_017023770; XM_047434760; XM_047434765; NM_001384950; NM_001384958; NM_001384964; NR_169520; NM_001384954; NM_001384966; NR_169514; NR_169517; XM_047434761; XM_047434763; NM_001384967; NM_001384971; XM_047434766; NM_001384965; NM_001384970; NR_169512; NR_169519; XM_047434762; XM_047434764; NM_001384953; NM_001384956; NM_001384957; NM_001384962; NM_001384963; NR_169515; NR_169516; NM_001384952; NM_001384955; NM_001384960; NM_001384968	20
HLA-DQB1	NM_001243962; NM_001243961; NM_002123	
HLA-DMA	NM_006120	
HLA-DMB	NM_002118	
HLA-DRA	NM_019111	
CIITA	XM_047434115; NM_001379332; XR_007064880; XM_006720880; XM_011522491; XM_047434119; NM_001379334; XM_047434118; XM_047434120; XM_047434123; NM_001379333; XM_011522486; NM_000246; NM_001286402; XM_047434122; XM_047434126; XR_001751904; XR_007064879; XM_047434114; XM_047434117;	30

【0348】

【表 19】

	XM_047434125; NM_001286403; NM_001379331; XM_011522485; XM_047434127; XM_047434128; NR_104444; XM_011522484; XM_011522490; XM_047434116; XM_047434124; NM_001379330
HLA-DQA1	NM_002122; XM_006715079
HLA-DPB1	NM_002121
HLA-DRB1	XM_024452553; NM_001359194; XM_047444767; XM_047444769; NM_001243965; NM_002124; XM_047444770; NM_001359193; XM_047443024; XM_047444768
HLA-DPA1	NM_001405020; NM_001242525; NM_033554; XM_047418717; NM_001242524
TNFRSF4	XM_011542074; NM_003327; XR_007063145; XM_011542077; NM_001410709; XM_011542075; XM_011542076
CD27	NM_001242; XM_011521042; XM_017020234; XM_047429900
CD80	NM_005191
CD40LG	NM_000074
TNFRSF9	NM_001561; XM_047419672; XM_006710618
CD40	NM_001302753; NM_001322422; NM_152854; NM_001322421; NM_001362758; NM_001250; XM_047440601; NR_136327; XM_011529109; XM_005260619; XM_017028135; XM_017028136; NR_126502
CD28	NM_006139; NM_001243078; NM_001410981; NM_001243077; XM_011512194
ICOSLG	NM_001395918; XM_011529514; NM_001283050; NM_001283051; NM_001283052; XM_047440732; NM_015259; XM_047440731; NM_001365759; XM_011529516; XM_047440729; XM_047440730
CD83	NM_001040280; NM_001251901; NM_004233
TNFSF9	NM_003811
CD70	NM_001252; NM_001330332
TNFSF4	XM_047429908; NM_003326; XM_047429896; NM_001297562; XM_047429902; XM_017002228; XM_011509964
ICOS	XR_007073112; XM_047444022; NM_012092
CD86	NM_001206924; NM_006889; NM_176892; NM_001206925; NM_175862
ZAP70	NM_001378594; NM_207519; XR_007081582; NM_001079; XM_047445775; XM_047445774; XM_047445776; XR_007081583
GZMB	NM_001346011; NM_004131; NR_144343
GZMK	NM_002104
IFNG	NM_000619
FASLG	NM_001302746; NM_000639
EOMES	NM_001278182; XM_005265510; NM_005442; NM_001278183
TBX21	NM_013351
GZMA	NM_006144

10

20

30

40

【0349】

【表 2 0】

CD8A	NM_001382698; NM_001145873; NM_001768; NR_168478; NR_168479; NM_171827; NR_168480; NR_168481; NR_027353
GNLY	XM_005264085; NM_001302758; XM_047442947; NM_006433; XM_005264084; NM_012483
PRF1	NM_005041; NM_001083116
CD8B	NM_172102; NM_172100; NM_001178100; NM_004931; NM_172101; NM_172213; NM_172099; XM_011533164
NKG7	XM_006723228; XM_005258955; NM_001363693; NM_005601
FGFBP2	NM_031950
CD244	NM_001166663; XM_047422535; XM_011509622; NM_016382; NM_001166664; XM_011509623; XM_011509621
KLRK1	NM_007360.4
KIR2DL4	NM_001080770; NM_001080772; NM_002255; NM_001258383
CD226	NM_006566; XM_047437274; NM_001303619; XM_047437275; XM_047437276; XM_006722374; XM_005266642; XM_047437277; NM_001303618
KLRF1	NM_001291822; XM_017019415; XM_047428956; NM_001366534; NR_120305; NM_001291823; NM_016523; NR_159359; NR_159360; NR_159361
KLRC2	NM_002260
NCR1	NM_004829; NM_001145457; XM_011527530; XM_047439727; NM_001242357; XM_011527529; NM_001242356; NM_001145458
GZMH	NM_001270781; NM_001270780; NM_033423
SH2D1B	NM_053282
NCR3	NM_001145467; XM_011514459; XM_006715049; NM_001145466; NM_147130
CD160	NM_007053; XM_005272929; XM_011509104; NR_103845
TRBC2	NG_001333.2
CD3E	NM_000733
CD3G	XM_005271724; XM_006718941; NM_000073
ITK	NM_005546
TRBC1	NG_001333.2
TRAT1	NM_016388; NM_001317747
CD5	NM_014207; NM_001346456
TRAC	NG_001332.3
CD3D	NM_001040651; NM_000732
CD22	NM_001185100; NM_001185099; NM_024916; NM_001185101; NM_001771; NM_001278417
TNFRSF13C	NM_052945
STAP1	NM_012108; NM_001317769
CD79B	NM_001039933; NM_021602; NM_000626; NM_001329050
PAX5	NM_001280547; NM_001280553; NM_016734; NM_001280548; NR_103999; NM_001280551; NM_001280555; NM_001280554;

10

20

30

40

【 0 3 5 0】

【表 2 1】

	NM_001280552; NM_001280556; NM_001280549; NM_001280550; NR_104000
CR2	NM_001877; NM_001006658
TNFRSF13B	NM_012452
CD79A	NM_021601; NM_001783
TNFRSF17	NM_001192
FCRL5	XM_011510032; XM_047431422; XM_011510030; XM_011510033; XM_011510031; NM_031281; NM_001195388
MS4A1	NM_021950; NM_152866; NM_152867
CD19	NM_001178098; NM_001385732; NM_001770; XR_950871; NR_169755; XM_011545981
BLK	XM_047422081; NM_001330465; XM_011543829; XM_011543824; XM_011543827; XM_047422083; XM_047422084; XM_011543828; XM_047422082; NM_001715; XM_011543825
CMKLR1	NM_001142343; XM_047428313; NM_001142345; NM_001142344; NM_004072
SOCS3	NM_001378933; NM_003955; NM_001378932
IRF5	XM_047420336; NM_001242452; XM_006715974; NM_001364314; NM_032643; XM_011516160; XM_011516158; XM_047420340; NM_001347928; XM_047420337; NM_001098629; XM_011516159; XM_047420338; NM_001098627; NM_001098630; XM_047420339
NOS2	NM_153292; NM_000625
IL1B	NM_000576; XM_047444175
IL12B	NM_002187
IL23A	NM_016584
TNF	NM_000594
IL12A	NM_000882; NM_001354583; NM_001354582; NM_001397992
IL21	NM_021803; NM_001207006
IL12RB2	NR_047584; XM_011541384; XM_047419669; XM_047419670; XM_005270827; XM_006710617; NM_001374259; XM_011541383; XM_047419667; NM_001258215; NM_001258216; XM_047419665; XM_047419666; XM_047419668; NM_001258214; NM_001319233; XM_005270828; XM_017001203; NM_001559; NR_047583
IL2	NM_000586
STAT4	XM_047445601; XM_047445609; XM_047445602; XM_047445604; NM_003151; XM_006712719; XM_047445606; XM_047445605; XM_047445607; NM_001243835; XM_047445603; XM_047445608; XM_047445600
CCL3	NR_168496; NR_168495; NM_002983; NR_168494
IFNB1	NM_002176
IFNA2	NM_000605
TNFRSF10	NR_033994; NM_001190943; NM_003810; NM_001190942
PDCD1	NM_005018; XM_006712573

10

20

30

40

【 0 3 5 1】

【表 2 2】

BTLA	NM_001085357; NM_181780; XM_011512447; XM_017005748; XM_047447496
HAVCR2	NM_032782
CD274	XM_047423262; NM_001314029; NM_001267706; NR_052005; NM_014143
VSIR	NM_022153
LAG3	NM_002286; XM_047428839; XM_011520956
TIGIT	XM_047447672; XM_047447671; NM_173799
PDCD1LG2	XM_005251600; NM_025239
CTLA4	NM_005214; NM_001037631
IKZF2	XM_011510804; XM_011510815; NM_001371277; XM_011510803; XM_011510808; XM_011510816; NM_001371275; XM_005246386; XM_011510807; XM_011510810; XM_047443723; XM_011510811; NM_001371276; XM_011510809; XM_047443724; XM_047443722; NM_001079526; NM_001371274; NM_001387220; NM_016260; XM_011510817; XM_011510818; XM_011510805; XM_011510812; XM_011510819; XM_047443721; XM_047443725; XM_047443727; XM_011510802; XM_047443726
TNFRSF18	NM_148901; NM_004195; XM_017002722; NM_148902
IL10	NM_000572; NR_168467; NR_168466; NM_001382624
FOXP3	NM_001114377; NM_014009
CCR8	NM_005201
IKZF4	XM_017019810; XM_047429342; XM_047429345; XM_047429347; NM_001351089; NM_022465; XM_047429341; XM_047429346; XM_047429351; XM_047429349; NM_001351090; NM_001351091; XM_011538664; XM_011538669; XM_047429350; XM_047429352; XM_047429353; XM_017019806; XM_047429348; XM_005269089; XM_047429344; NM_001351092; XM_017019812
CD177	XM_017027021; XM_017027022; NM_020406
FFAR2	XM_047438699; NM_005306; NM_001370087; XM_017026711; XM_047438700
PGLYRP1	NM_005091
CXCR1	NM_000634
MPO	NM_000250
CXCR2	XM_047444190; XM_047444188; NM_001168298; NM_001557; XM_005246530; XM_047444189; XM_017003991; XM_047444191; XM_047444187
ELANE	NM_001972
CTSG	NM_001911; XM_011536499
PRTN3	XM_011528136; NM_002777
FCGR3B	NM_001271036; NM_001271037; NM_001244753; NM_000570; NM_001271035

10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

【表 2 3】

CCR3	NM_001164680; NM_001837; NM_178328; NM_178329; XM_017005685; XM_006712960	
KITLG	NM_003994; NM_000899	
CCL11	NM_002986	
CXCL2	NM_002089	
CXCL8	NM_000584; NM_001354840	
CXCL1	NM_001511; NR_046035	
CXCL5	NM_002994	
ARG1	NM_001369020; NM_000045; NM_001244438; NR_160934	10
IL6	NM_001318095; NM_000600; NM_001371096; XM_005249745	
CYBB	XM_047441855; NM_000397	
PTGS2	NM_000963	
IDO1	NM_002164	
IL4I1	NM_001385639; NM_172374; NM_152899; NR_047577; NM_001258018; NM_001258017	
MRC1	NM_002438; NM_001009567	
SIGLEC1	NM_001367089; NM_023068	
MSR1	NM_138716; NM_002445; XM_024447161; NM_138715; NM_001363744	
CD163	XM_047429895; XM_024449278; NM_203416; NM_001370145; NM_001370146; NM_004244; NR_163255	20
CSF1R	NM_001375320; NM_005211; NR_164679; NM_001349736; NM_001288705; NM_001375321; NR_109969	
CD68	NM_001251; NM_001040059	
IL13	NM_001354991; NM_001354992; NM_002188; NM_001354993	
CCR4	XM_017005687; NM_005508	
IL4	NM_000589; NM_001354990; NM_172348	
IL5	XM_047417148; XM_005271988; XM_011543373; NM_000879	
TGFB2	NM_003238; NR_138149; NR_138148; NM_001135599	
MIF	NM_002415	
TGFB3	NM_001329938; NM_003239; NM_001329939	30
TGFB1	NM_000660; XM_011527242	
IL22	NM_020525	
COL6A3	NM_057164; NM_057167; NM_057166; NM_004369; NM_057165	
PDGFRB	NM_001355016; NM_002609; NM_001355017; NR_149150	
COL6A1	NM_001848	
MFAP5	NM_001297709; NR_123733; NR_123734; NM_001297711; NM_003480; NM_001297710; NM_001297712	
COL5A1	NM_000093; XM_017014266; NM_001278074	
FAP	XM_011510797; NM_004460; XM_011510796; XM_017003585; XR_001738668; XR_922891; NM_001291807	40

【0 3 5 3】

【表 2 4】

PDGFRA	XM_047415767; NM_001347828; NM_001347829; XM_005265743; XM_017008281; NM_001347827; XM_047415766; NM_001347830; NM_006206; XM_006714041
FGF2	NM_001361665; NM_002006
ACTA2	NM_001406467; NM_001141945; NM_001406463; NM_001406464; NM_001406471; NM_001406466; NM_001406462; NM_001320855; NM_001613; NM_001406468; NM_001406469
COL6A2	NM_001849; NM_058175; NM_058174
FBLN1	NM_006486; NM_006485; NM_001996; NM_006487
CD248	NM_020404
COL1A1	XM_005257058; XM_005257059; XM_011524341; NM_000088
MMP2	NM_001302509; NM_001127891; NM_001302508; NM_001302510; NM_004530
COL1A2	NM_000089
MMP3	NM_002422
LUM	NM_002345
CXCL12	NM_000609; NM_001277990; NM_199168; NM_001178134; NM_001033886
LRP1	NM_002332
LAMC2	NM_005562; NM_018891; XM_047420361; XM_047420358; XM_017001273
TNC	XM_005251975; XM_006717096; XM_011518628; XM_017014681; XM_047423311; XM_047423321; XM_047423323; XM_047423328; XM_011518626; XM_047423312; XM_047423313; XM_047423317; XM_047423318; XM_005251973; XM_006717098; XM_047423322; XM_047423324; XM_047423327; XM_006717097; XM_005251972; XM_011518629; XM_047423309; XM_047423314; XM_047423325; NM_001410991; XM_017014680; XM_047423315; XM_047423329; XM_011518625; XM_017014679; XM_047423310; XM_047423320; XM_047423330; XM_047423331; XM_005251974; XM_006717101; XM_047423316; XM_047423319; XM_047423326; XM_047423332; XM_017014678; XM_024447530; NM_002160
COL11A1	XM_017000337; XM_017000335; XM_017000336; NR_134980; NM_080629; XR_007085257; XM_017000334; NM_001854; NM_001190709; NM_080630
VTN	NM_000638
LAMB3	XM_005273124; XM_047420351; NM_001127641; XM_017001272; NM_000228; NM_001017402
FN1	NM_001306129; NM_001365519; NM_212474; NM_001306132; NM_001365517; NM_001365522; NM_001306131; NM_001365521; NM_212476; NM_212478; NM_212475; NM_001365523; NM_002026; NM_001365524; NM_001365520; NM_212482; NM_001365518; NM_054034; NM_001306130

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

【表 2 5】

LAMA3	XM_011525981; XM_017025743; XM_047437504; NM_001127717; NM_000227; XM_011525978; XM_011525979; XM_047437503; NM_198129; XM_011525980; XM_017025744; XM_047437506; XM_011525982; XM_047437505; NM_001302996; NR_130106; NM_001127718
LGALS9	XM_011524796; NM_001330163; NR_024043; XM_006721893; XM_006721895; NM_002308; XM_006721892; NM_009587
COL4A1	NM_001845; NM_001303110
ELN	XM_011515869; XM_011515873; XM_017011814; XM_047419961; XM_047419973; XM_047419978; XM_005250187; XM_011515871; XM_011515872; XM_047419958; XM_047419962; XM_047419963; XM_047419965; NM_001278914; XM_005250188; XM_011515874; XM_047419957; XM_047419964; XM_047419966; XM_047419974; XM_047419979; NM_000501; NM_001278912; NM_001278939; XM_011515877; XM_047419960; XM_047419967; XM_047419971; XM_047419977; NM_001081753; XM_011515876; XM_047419955; XM_047419970; XM_047419975; NM_001081754; NM_001278917; XM_017011813; XM_047419954; XM_047419956; XM_047419968; XM_047419969; XM_047419972; XM_047419980; NM_001278915; NM_001278918; XM_011515868; XM_011515870; XM_047419981; NM_001081755; NM_001278916; XM_011515875; XM_047419959; XM_047419976; NM_001081752; NM_001278913
LGALS7	NM_002307.4
COL3A1	NM_000090; NM_001376916
VEGFC	NM_005429
VEGFA	NM_001171625; NM_003376; NM_001033756; NM_001171624; NM_001171626; NM_001171630; NM_001025366; NM_001317010; NM_001025368; NM_001025370; NM_001171623; NM_001171622; NM_001171628; NM_001171629; NM_001204385; NM_001025367; NM_001025369; NM_001171627; NM_001204384; NM_001287044
PDGFC	XM_047415970; XM_017008455; NM_016205; XM_047415971; XM_047415969; XM_047415972; NR_036641
KDR	NM_002253
CDH5	XM_047433469; XM_047433470; NM_001114117; NM_001795; XM_047433471; XM_011522801
VEGFB	NM_003377; NM_001243733
PGF	NM_001293643; NM_002632; NM_001207012; XM_047431476
TEK	NM_001375475; NM_000459; NM_001290077; NM_001290078; NM_001375476
ANGPT2	NM_001118888; NM_001386335; NM_001386337; NM_001118887; NM_001147; NM_001386336
FLT1	NM_001160030; NM_001159920; XM_011535014; XM_017020485; NM_001160031; NM_002019

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

【表 2 6】

VWF	NM_000552; XM_047429501
ANGPT1	NM_001314051; NM_0011146; NM_001199859; XM_047421699; NM_139290
NOS3	NM_001160110; NM_000603; NM_001160109; NM_001160111
VCAM1	NM_080682; NM_001078; NM_001199834
MMRN1	NM_001410735; NM_001371403; XM_047449832; XM_047449831; NM_007351
CLEC14A	NM_175060
ENG	NM_000118; NM_001406715; NM_001114753; NM_001278138
MMRN2	NM_024756
CCND1	NM_053056
CCNB1	NM_001354844; NM_031966; NM_001354845
CETN3	NM_004365; NM_001297765; NM_001297768
CDK2	NM_001290230; XM_011537732; NM_052827; NM_001798
E2F1	XM_047439961; NM_005225
AURKA	XM_047440428; XM_047440427; NM_001323304; NM_001323303; NM_198435; NM_198437; NM_198433; NM_198434; NM_198436; XM_017028034; XM_017028035; NM_003600; NM_001323305
BUB1	NM_004336; NM_001278617; XM_047445616; NM_001278616
AURKB	NM_001313950; NM_001313953; XM_017025311; XM_047437050; NM_001313952; NM_004217; NM_001313954; NR_132730; NR_132731; NM_001284526; XM_047437051; XM_011524072; NM_001256834; NM_001313951; NM_001313955
PLK1	NM_005030
MCM6	NM_005915
ESCO2	NM_001017420; XR_949378; XR_007060703; XM_011544422; XM_011544421
MYBL2	NM_002466; NM_001278610
MKI67	NM_002417; NM_001145966; XM_006717864; XM_011539818
MCM2	NM_004526; XM_024453531; NR_073375
CCNE1	NM_001238; XM_011527440; NM_001322259; NM_001322261; XM_047439606; NM_001322262; NM_057182
CDH2	XM_011525788; NM_001308176; XM_017025514; NM_001792
ZEB1	XM_047425691; NM_001174096; NM_001323650; NM_001323655; NM_001323660; NM_001323677; XM_047425683; XM_047425688; NM_001174095; NM_001323638; NM_001323645; NM_001323647; NM_001323663; NM_001323666; NM_001323672; NM_030751; XM_047425684; XM_047425686; NM_001323662; XM_047425685; XM_047425682; XM_047425689; XM_047425693; XM_047425695; NM_001128128; NM_001174094; NM_001323641; NM_001323644; NM_001323659; NM_001323674; NM_001323675; NM_001323676; XM_047425687; NM_001323642; NM_001323648; NM_001323649; NM_001323652; NM_001323654; NM_001323671; XM_047425690;

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【表 2 7】

	NM_001323643; NM_001323658; NM_001323665; NM_001323651; NM_001323656; NM_001323661; NM_001323664; NM_001323673; NM_001323678; XM_047425692; XM_047425694; XM_047425696; NM_001174093; NM_001323646; NM_001323653; NM_001323657
ZEB2	NM_001171653; NM_014795; NR_033258
TWIST1	NR_149001; NM_000474
SNAI1	NM_005985
SNAI2	NM_003068
TWIST2	NM_057179; XR_007069137; NM_001271893
CXCL13	NM_001371558; NM_006419
CCL19	NM_006274
LAMP3	XM_011512688; XM_047447967; XM_005247360; NM_014398
SELL	NR_029467; NM_000655
CXCR4	NM_001348059; NM_001348060; XM_047445802; NM_001348056; NM_003467; NM_001008540
CCL21	NM_002989
CCR7	NM_001301716; NM_001301717; NM_001838; NM_001301718; NM_001301714
BCL6	NM_001130845; XM_011513062; NM_001706; XM_047448655; NM_001134738; NM_138931; XM_005247694
FDCSP	NM_152997
SERPINE2	NM_006216; NR_073116; XM_005246641; XM_017004330; NM_001136528; XM_017004332; NM_001136530
PRNP	NM_001080122; NM_001271561; NM_183079; NM_000311; NM_001080121; NM_001080123
PDPN	XM_047434471; NM_001006625; NM_198389; NM_001385053; NM_001006624; XM_006710295; NM_006474; NM_013317; XM_024451404
LTBR	NM_002342; NM_001270987; XM_006718983; XM_005253688
BST1	XM_011513879; NM_004334; XM_017008565; XM_005248186; XM_005248185; XM_017008566; XM_011513881; XM_011513878
CLU	NM_001831; NR_045494; NR_038335
C1S	NM_001734; NM_001346850; NM_201442
C4A	NM_007293.3; NM_001252204.2
SH2D1A	NM_001114937; NM_002351
MAF	XM_024450279; NM_001031804; XM_017023233; XR_002957802; XR_002957804; XR_001751902; XM_017023235; XM_017023234; NM_005360; XR_002957803
CD84	NM_003874; XM_011510095; NM_001184882; NM_001330742; NM_001184881; NM_001184879; XR_921991
CXCR5	NM_032966; NM_001716
CMA1	NM_001836; NM_001308083
SIGLEC8	NM_014442; XM_011526734; NM_001363548

10

20

30

40

【 0 3 5 7 】

50

【表 2 8】

TPSAB1	NM_003294
RNASE3	NM_002935
PRG3	NM_006093
RNASE2	NM_002934
GATA1	NM_002049
EPX	NM_000502
IL5RA	NM_175726; NM_175724; NM_175727; XM_011533677; NM_001243099; XM_011533678; NM_175725; NM_175728; NM_000564
PRG2	NM_001302926; NM_002728; NM_001243245; NM_001302927
CPA3	NM_001870
MS4A2	XM_011544850; NM_001142303; NM_000139; XM_005273846; XM_017017362; NM_001256916
PRSS33	NM_001385462; NM_001385463; NM_001385464; NM_152891; NR_169625
CL10	XM_005250756.4; NM_001324095.2; NM_006438.5; XM_005250756.3
CX3CL1	NM_001304392; NM_002996
CX3CR1	NM_001171174; NM_001337; XM_047447538; NM_001171171; NM_001171172
CXCL11	NM_001302123; NM_005409
CXCR3	XM_017029435; XM_017029436; XM_047442010; NM_001504; NM_001142797; XM_005262256; XM_005262257
CCL5	NM_001278736; NM_002985
CXCL9	NM_002416
CCL4	NM_002984.4
CCL8	NM_005623
CSF1	NM_000757; NM_172210; XM_017000369; XM_047446752; NM_172211; NM_172212
CCR2	NM_001123041; NM_001123396
XCL1	NM_002995
XCR1	NM_001024644; NM_005283; NR_170111; NM_001381860
CCL2	NM_002982
CCL7	NM_006273
ADAMTS4	NM_001320336; NM_005099; XM_047434904
ADAMTS5	XM_047440680; NM_007038
CA9	XM_047423849; NM_001216; XM_047423850
LOX	NM_001317073; NM_001178102; NM_002317
MMP1	NM_001145938; NM_002421
MMP11	NM_005940; NR_133013
MMP12	NM_002426
MMP7	NM_002423
MMP9	NM_004994

10

20

30

40

【 0 3 5 8 】

【表 2 9】

PLOD2	XM_017006625; NM_000935; XM_047448320; NM_182943; XM_047448319	10
CCR10	NM_016602	
CCL28	NM_001301874; NM_001301873; NM_019846; XR_007058611; XR_007058613; XR_925633; NM_148672; NM_001301875; XR_007058610; XR_007058612; XR_427660; XR_241706	
CCL17	XM_047434448; XM_011523256; NM_002987; XM_017023530	
CCL22	XM_047434450; XM_047434449; NM_002990	
CCL1	NM_002981	
CSF3R	NM_000760; XM_005270493; NM_156039; XM_011540749; NM_156038; NM_172313; XM_047446753	
CSF2RA	XM_047441847; XM_047441851; XM_047442715; NM_001379164; NM_001379166; XM_047441849; XM_047442710; XM_047442713; NM_001161530; NM_001379165; NM_006140; NM_172247; NM_172248; XM_011545627; XM_047441850; NM_001161531; NM_001161532; NM_001379168; NM_172245; XM_047441846; NM_001161529; NM_001379158; NM_001379161; NM_001379162; NM_172246; XM_011545620; XM_011546167; XM_047442711; XM_047442712; XM_047442716; NM_001379155; NM_001379163; NM_172249; XM_047441845; XM_047441848; NM_001379160; NM_001379167; NR_027760; XM_011545628; XM_011546174; XM_047441852; XM_047442718; NM_001379153; XM_011546175; XM_047441853; XM_047442714; XM_047442717; NM_001379154; NM_001379156; NM_001379159; NM_001379169	
IL6R	XM_047419649; XM_047419654; NM_001382771; XM_005245139; NM_001206866; NM_001382770; NM_181359; XM_047419650; XM_047419656; NM_001382773; XM_047419657; NM_000565; NM_001382769; NM_001382774; NM_001382772; XM_017001199; XM_047419648; XM_047419655	
CCL26	NM_006072; NM_001371936; NM_001371938	
CCL15	NM_004167; NM_032965; NM_032964	
CSF2	NM_000758	
CSF3	NR_168489; NR_168491; NM_000759; NM_001178147; NM_172219; NM_172220; NR_168490; NR_033662	

10

20

30

【実施例】

40

【0359】

実施例 1：基底様乳がん

基底様乳がん（BLBC）のTME分子機能タイプを記述するために、公開データセットからメタコホートを収集した。メタコホートは、以下のデータセットからのRNA発現データを含んだ：TCGA、Metabric、FUSCCTNBC、GSE103091、GSE106977、GSE21653、GSE25066、GSE41998、GSE47994、GSE81538、GSE96058）。基底様乳がんサンプルは、50遺伝子の発現プロファイルに基づいて単離した（PAM50）。遺伝子発現シグネチャ（例えば、表1に記載される遺伝子群及び遺伝子群遺伝子、又は図7に示される遺伝子群を用いて）、並びにTGFB、NFkB、VEGFについてのPROGENYシグネチャ

50

(例えば、www.nature.com/articles/s41467-017-02391-6により記載されるもの)を使用して、サンプルの各々において異なる生物学的プロセスを評価した。異なるデータセットからのバッチ効果を克服するために、ランク推定及び中央値スケール変換を使用した。教師なしクラスタリングを用いて、5つの安定した腫瘍微小環境 (TME) タイプ (図7) を同定した。そのうち4つの分子タイプは、他のがんで報告されており、BLBCに存在することが明らかにされた: 免疫富化タイプ (IE)、B細胞富化タイプ又はTLSタイプ (TLS)、砂漠タイプ (D)、及び線維化 (F) タイプ。加えて、新規の「顆粒球富化タイプ」 (G型) もBLBCで同定された。

【0360】

検出された生物学的プロセスは、BLBC TMEタイプ間で選択された生物学的プロセスシグネチャの比較で確認した (図8)。G型BLBCは、最も高い顆粒球、M1マクロファージ、NF-κBシグナルを有し、G型は、F型BLBCサンプルと高い血管新生シグナルを共有していることが観察された。TLS型は、最も高いB細胞シグナルを示す。TLS型及びF型はまた、5つのBLBC TMEタイプの中で最も高い内皮シグネチャを含む。同定されたBLBC TMEタイプを以下に説明する:

【0361】

顆粒球富化 (G) : G型は、高いパーセンテージのM1マクロファージ、顆粒球、及び顆粒球輸送を制御するサイトカインを特徴とする。NFκBシグナル伝達経路は、他のBLBC TMEタイプと比較して上方制御されている。高い腫瘍増殖率シグナルが観察された。

【0362】

免疫富化／非線維化 (IE) : IE型は、豊富な免疫活性浸潤物を含有する細胞傷害性エフェクター細胞を特徴とする。免疫性炎症表現型が観察された。対象サンプル中に存在する悪性細胞のパーセンテージは低い。このBLBC TMEタイプは、良好な予後と関連している。

【0363】

線維化 (F) : F型は、高密度コラーゲン形成を伴い、高度に線維化している。F型TMEサンプルは、最小限の白血球／リンパ球浸潤 (非炎症性) を含み、強度の血管新生を伴う。がん関連線維芽細胞 (CAF) が豊富に存在する。このBLBC TMEタイプは、予後不良と関連している。

【0364】

免疫砂漠 (D) : D型BLBCのサンプルは、白血球／リンパ球の浸潤はごくわずかであるか、又は完全に存在しないが、最も高い悪性細胞のパーセンテージを含む。免疫性非炎症、免疫砂漠表現型が観察された。このBLBC TMEタイプは、高い腫瘍増殖速度及び予後不良と関連している。

【0365】

B細胞濃縮、三次リンパ系構造 (TLS) 様 : TLS様BLBC TMEタイプは、高レベルの免疫浸潤、高い血管分布、及び相当数のB細胞を特徴とする。中程度出現率の間質及び線維性要素が観察された。このBLBC TMEタイプは、良好な予後と関連している。

【0366】

RNA-seqサンプルの場合、高いB細胞含量は、細胞デコンボリューションアルゴリズム、Kassandra (例えば、国際PCT公開: 国際公開第2021/183917号パンフレットに記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる) によっても精査された。このアルゴリズムによって、バルクRNA-seqデータから細胞組成を再構築し、異なる細胞型 (線維芽細胞、B細胞、T細胞、マクロファージなど) のパーセンテージを推定することができる。Eタイプサンプルは、B細胞のパーセンテージが最も高いことが証明された (図9)。

【0367】

定量的病理組織学的解析によるさらなる評価を実施した。データは、同定された B L B C T M E タイプの遺伝子発現パターンが、基底乳がん患者由来の腫瘍の組織学的特性と相関していることを示している。T C G A スライド画像を用い、異なる T M E サブタイプに属するサンプル中で免疫浸潤及び線維化コンパートメントを比較した（図 1 0 A ~ 1 0 C）。I E タイプ及び T L S B L B C T M E タイプを有するサンプルは、間質腫瘍浸潤リンパ球の割合が高いのに対し、F 型 B L B C T M E は、最も高い線維芽細胞組成を示した。D 型 B L B C T M E を有するサンプルは、間質腫瘍浸潤リンパ球（s T I L）の割合が低く、広範な細胞線維性を特徴とし、G 型 B L B C T M E を有するサンプルは、低い細胞コラーゲン化間質と中間のパーセンテージの s T I L を示した。

【0368】

免疫富化サンプルは、術後転帰が良好で、免疫化学療法に対する応答も良好であることが観察されている。さらに、T L S 陽性サンプルは、より良好な無病生存率と関連することが観察された。原発性乳がんは、術後転帰が良好であった。全生存期間（O S）の分析から、間質富化（例えば、D 型）及び G 型 B L B C T M E タイプと比較して、T L S 及び I E B L B C T M E タイプの予後が良好であることが明らかにされた（図 1 1）。

【0369】

基底様腫瘍は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、及びヒト上皮成長因子受容体（E G F R）の発現を欠失していることが観察されている。したがって、このタイプの乳がんの治療選択肢は非常に限られており、そのため、標的療法を使用する必要性が生じる。G、I E 及び T L S B L B C T M E タイプのサンプルは、C D 2 7 4、P D C D 1、C T L A 4 などの免疫チェックポイント遺伝子の高度発現を含むことが観察され、これらの B L B C T M E タイプの患者には、抗 P D 1 療法又は抗 C T L A 4 療法を推奨することができることを示している。同様に、F 型 B L B C には抗 V E G F 療法が推奨され、D 型 B L B C には、V E G F A 及び F G F R 1 の発現が高いことから、T K I 阻害剤が推奨され得る（図 1 2）。

【0370】

実施例 2：ルミナル乳がん及び正常様乳がん

ルミナル及び正常様乳がん（L N L B C）（例えば、P A M 5 0 により定義される通り）における乳がん T M E タイプを同定するために、一般に入手可能なデータを用いてメタコホートを編集した。メタコホートの作成に使用されたデータセットには、G E O データセット（例えば、S C A N - B データセットの一部である、G S E 1 0 2 4 8 4、G S E 2 0 1 8 1、G S E 2 0 6 8 5、G S E 2 5 0 6 6、G S E 5 9 5 1 5、G S E 9 3 2 0 4、及び G S E 9 6 0 5 8 など）、M e t a b r i c データセット、及び T C G A データセットが含まれた。メタコホートは、5 0 の遺伝子の発現（P A M 5 0）に基づいて内因性乳がんタイプに分類した。ルミナル A、ルミナル B、正常様として分類されたサンプルは、さらなる解析のために保持された（5 9 5 2 サンプル）。各サンプルについて、2 4 の遺伝子群シグネチャ（例えば、表 2 に記載される遺伝子群及び遺伝子群遺伝子、又は図 1 3 に示される遺伝子群を使用して）及び 1 つの P R O G E N y 経路シグネチャ（例えば、エストロゲン P R O G E N y シグネチャ）を算出した。バッチ効果を克服するために、ランク及び中央値スケール変換をサンプルに適用した。教師なし L e i d e n クラスタリングにより、5 つの L N L B C T M E タイプが同定された（図 1 3）：免疫砂漠（D）、線維化（F）、免疫富化／非線維化（I E）、免疫富化／線維化（I E / F）、及び血管新生（E）クラスタ。血管新生（E）型 T M E は、高い血管分布、内皮、及び E M T シグネチャを特徴とし、いくつかの実施形態では、高度血管分布（H V）T M E タイプと呼ばれる。

【0371】

検出された生物学的プロセスは、選択された生物学的プロセスシグネチャを L N L B C T M E タイプ間で比較することにより確認された（図 1 4）。タイプ E とタイプ F のサンプルは、血管新生及び間質（マトリックシグネチャ）シグナルが最も高いことが観察された。I E 型及び I E / F 型サンプルは、T 細胞シグナル及び B 細胞シグナルが最も高い

10

20

30

40

50

ことが観察された。同定された L N L B C の T M E タイプを以下に示す。

【0372】

免疫富化／線維化（I E／F）。I E／F L N L B C T M E タイプは、他の L N L B C T M E タイプと比較して、血管分布の増加と、高レベルの免疫浸潤物を特徴とする。免疫性炎症表現型が観察された。悪性細胞のパーセンテージは、他の L N L B C T M E タイプと比較して低い。この L N L B C T M E タイプは、低エストロゲン発現及び低腫瘍増殖速度と関連している。

【0373】

免疫富化／非線維化（I E）。I E L N L B C T M E タイプは、細胞傷害性エフェクター細胞及び制御性 T 細胞を含有する豊富な免疫活性浸潤物を特徴とする。免疫性炎症表現型が観察された。この L N L B C T M E タイプは、ホルモン療法を受けている患者の予後不良と関連している。

10

【0374】

線維化（F）。F 型 L N L B C T M E は、高密度コラーゲン形成を伴い、高度に線維化している。サンプルは、最小限の白血球／リンパ球浸潤を特徴とし、非炎症表現型を有した。がん関連線維芽細胞（C A F）が豊富である。F 型 L N L B C T M E サンプルには、上皮間葉転換（E M T）の徴候が存在する。

【0375】

免疫砂漠（D）。D 型 L N L B C T M E は、他の L N L B C T M E タイプと比較して、最も高いパーセンテージの悪性細胞を含有する。白血球／リンパ球の浸潤は、極めて少ないか、全く存在しないことが観察された。免疫性非炎症、免疫砂漠表現型が観察された。D 型 L N L B C T M E サンプルは、高エストロゲン発現を特徴とした。この L N L B C T M E タイプは、高い腫瘍増殖速度と関連している。

20

【0376】

血管新生（E）：この L N L B C T M E タイプは、他の L N L B C T M E タイプと比較して、強度の血管新生と、中レベルの免疫浸潤を特徴とする。がん関連線維芽細胞（C A F）が豊富である。E 型 L N L B C サンプルには、上皮間葉転換（E M T）の徴候が存在する。高レベルの腫瘍性サイトカインが観察された。L N L B C T M E E 型は、低エストロゲン発現及び低腫瘍増殖率と関連していた。この L N L B C T M E タイプは、ホルモン療法を受けている患者の良好な予後と一般的に関連している。

30

【0377】

同定されたクラスタの追加検証は、T C G A サンプルについて、細胞デコンボリューションアルゴリズム、K a s s a n d r a（例えば、国際 P C T 公開：国際公開第 2 0 2 1 / 1 8 3 9 1 7 号パンフレットに記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる）によって実施した（図 1 5）。M e t a b r i c データセットにおける全生存期間（O S）の解析から、ホルモン療法時に、血管新生（E）L N L B C T M E タイプは、免疫富化／非線維化（I E）及び免疫砂漠（D）タイプと比較して、予後が良好であることが示された（図 1 6）。I E 及び I E／F サブタイプは、L N L B C T M E タイプの中で C D 2 7 4、P D C D 1、C T L A 4 などの免疫チェックポイント遺伝子の発現が最も高いことが観察され、これは、これらの L N L B C T M E タイプを有する患者に対して抗 P D 1 療法又は抗 C T L A 4 療法が推奨され得ることを示している（図 1 7）。

40

【0378】

実施例 3：H E R 2 濃縮乳がん

H E R 2 濃縮乳がんの T M E のタイプを同定するために、ルミナル乳がん及び正常様乳がんタイプから R N A 発現データを得た。G E O データセット（G S E 1 0 2 4 8 4、G S E 2 0 6 8 5、G S E 9 6 0 5 8（S C A N－B データセットの一部）、G S E 5 9 5 1 5、G S E 7 6 3 6 0、G S E 5 5 3 4 8、G S E 5 8 9 8 4）、M e t a b r i c データセット、及び T C G A データセットを含む、一般に入手可能なデータが含まれた。メタコホートは、5 0 の遺伝子の発現に基づいて内因性乳がんタイプに分類された（P A

50

M50)。HER2濃縮と分類されたサンプルが選択された(924サンプル)。各サンプルについて、29の発現シグネチャ及び3つのPROGENY経路シグネチャ(例えば、表3に記載される遺伝子群及び遺伝子群遺伝子、又は図18に示される遺伝子群を用いて)を算出した。バッチ効果を克服するために、ランク及び中央値スケール変換をサンプルに適用した。教師なしライデン(Leiden)クラスタリングにより、5つのTMEタイプが同定された(図18)。これらのタイプのうち次の3つは他のがんタイプでも記載されている:免疫砂漠(D)、線維化(F)、及び免疫富化/非線維化(IE)。さらに、HER2濃縮乳がん(H2EBC)では、新規の中度免疫富化(IE-med)及び内皮富化(End-Ar-H)タイプが同定された。IE-medタイプTMEは、中レベルの腫瘍浸潤免疫細胞レベルを特徴とし、これは、IEタイプ乳がんTMEより少ないが、他の乳がんTMEタイプより高い。End-Ar-Hは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、内皮細胞数が最も多く、他のH2EBC TMEタイプと比較してアンドロゲンPROGENY経路の活性が高いことが観察された。

10

【0379】

同定されたH2EBC TMEタイプは、選択された生物学的プロセスシグネチャTMEタイプを比較することによっても確認した(図19)。IE型は、他のH2EBC TMEタイプと比較して、T細胞シグナル及びB細胞シグナルが最も高いことが観察された。End-Ar-H型及びF型H2EBCは、間質(例えば、マトリックスシグネチャ)シグナルが最も高いことが観察された。End-Ar-H TMEタイプは、最も高い内皮シグネチャシグナルも有した。同定されたH2EBC TMEタイプを以下に示す。

20

【0380】

免疫砂漠(D)。DタイプのH2EBC TMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、最も高いパーセンテージの悪性細胞を含有する。白血球/リンパ球浸潤は、極めて少ないか、又は全く存在しないことが観察された。免疫性非炎症、免疫砂漠表現型が観察された。D型H2EBC TMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、エストロゲン経路活性が高いことを特徴とする。

【0381】

中度免疫富化(IE-med)。IE-med型H2EBC TMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、B細胞、細胞傷害性エフェクター細胞、制御性T細胞などの腫瘍浸潤免疫細胞の数が中程度であることを特徴とする。免疫細胞数のレベルは、IE型H2EBC TMEよりも低い。低レベルの血管分布が観察された。このTMEタイプは、化学療法に関する予後不良と関連している。

30

【0382】

免疫富化/非線維化(IE)。IE型H2EBC TMEは、細胞傷害性エフェクター細胞及び制御性T細胞を含む豊富な免疫活性浸潤物を特徴とする。免疫性炎症表現型が観察され、血管新生の徴候を伴う。悪性細胞のパーセンテージは、他のH2EBC TMEタイプと比較して低い。このTMEタイプは、化学療法に関する良好な予後と関連している。

【0383】

線維化/低酸素(F)。F型H2EBC TMEは、他のH2EBC TMEと比較して、高密度に血管分布している。F型TMEのサンプルは、高密度コラーゲン形成及び上皮間葉転換(EMT)を特徴とする。免疫性非炎症表現型が観察された。このH2EBC TMEタイプには、がん関連線維芽細胞(CAF)が豊富に存在する。

40

【0384】

内皮富化(End-Ar-H)。End-Ar-H型H2EBC TMEは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、最多の内皮細胞の数を特徴とする。このタイプは、血管新生及び上皮間葉転換(EMT)と関連している。腫瘍促進サイトカインの徴候を伴って免疫性非炎症表現型が観察された。End-Ar-H TMEタイプは、他のH2EBC TMEタイプと比較して、アンドロゲン経路活性が高く、腫瘍増殖率が低いことを特徴とする。いくつかの実施形態では、End-Ar-H H2EBC TMEタイプは、

50

他の H 2 E B C T M E タイプと比較して高い血管分布を特徴とする。

【 0 3 8 5 】

同定された H 2 E B C T M E タイプの追加検証は、T C G A サンプルについて、細胞
デコンポリューションアルゴリズム、K a s s a n d r a（例えば、国際 P C T 公開：国
際公開第 2 0 2 1 / 1 8 3 9 1 7 号パンフレットに記載されており、その全内容は参照に
より本明細書に組み込まれる）によって実施した（図 2 0）。G S E 9 6 0 5 8 データセ
ットにおける全生存期間（O S）の解析から、免疫富化／非線維化（I E）H 2 E B C
T M E タイプは、化学療法に関し、他の T M E タイプと比較して良好な予後を示した。中
度免疫富化（I E - m e d）T M E タイプは、予後不良と関連していた。（図 2 1）。免
疫チェックポイント遺伝子の発現は、すべての T M E タイプにおいて I E 及び I E - m e
d サンプルで最も高かった。このことは、これらの T M E タイプの患者に対して抗 P D 1
療法又は抗 C T L A 4 療法が推奨され得ることを示している。同様に、V E G F A の発現
が高いことから、H 2 E B C F 型には抗 V E G F 療法薬を推奨することができる（図 2
2）。

10

【 0 3 8 6 】

均等物

このように、本開示に記載される技術のいくつかの態様及び実施形態について説明して
きたが、当業者であれば、様々な変更、修正、及び改良を容易に思いつくであろうことが
理解されるであろう。このような変更、修正、及び改良は、本明細書に記載される技術の
精神及び範囲内にあることが意図される。例えば、当業者は機能を果たす及び／又は結果
及び／又は本明細書に記載される利点の 1 つ又は複数を得るための多様な別の手段及び／
又は構造を容易に予見し、このような変形及び／又は修正のそれぞれは、本明細書に記載
される実施形態の範囲内と見なされる。当業者であれば、日常の実験のみを使用して、本
明細書に記載される特定の実施形態の多数の均等物を認識し、又は見極めることができ
てであろう。したがって、前述の実施形態は単なる例として提示され、添付の特許請求の範
囲及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は、具体的に記載されるのとは別の様式で
実施されてもよいと理解されるべきである。さらに、特徴、本明細書に記載されるシステ
ム、物品、キット、及び／又は方法が相反しない場合、そのような特徴、システム、物品
、キット及び／又は方法の 2 つ以上の任意の組み合わせは、本開示の範囲内に含まれる。

20

【 0 3 8 7 】

上記の実施形態は、数多くの方法のいずれかの方法で実装され得る。プロセス又は方法
の遂行を伴う本開示の 1 つ又は複数の態様及び実施形態は、デバイス（例えば、コンピュ
ータ、プロセッサ、又はその他のデバイス）によって実行可能なプログラム命令を利用し
て、プロセス又は方法を遂行し、又は遂行を制御してもよい。この点において、様々な発
明的概念は、1 つ又は複数のプログラムでエンコードされ、1 つ又は複数のコンピュータ
又はその他のプロセッサ上における実行時に、上述の様々な実施形態の 1 つ又は複数を
遂行する方法を実行する、コンピュータ可読記憶媒体（又は複数のコンピュータ可読記憶媒
体）（例えば、コンピュータメモリ、1 つ又は複数のフロッピーディスク、コンパクトデ
ィスク、光ディスク、磁気テープ、フラッシュメモリ、フィールドプログラマブルゲート
アレイ又はその他の半導体デバイスの回路構成、又はその他の有形のコンピュータ記憶媒
体）として具現化され得る。コンピュータ可読媒体又は可読媒体群は、その上に格納され
たプログラムを 1 つ又は複数の異なるコンピュータ又はその他のプロセッサにロードして
、上述の態様の様々なものを実装できるように、可搬性であり得る。いくつかの実施形態
では、コンピュータ可読媒体は非一時的媒体であってもよい。

30

40

【 0 3 8 8 】

「プログラム」又は「ソフトウェア」という用語は、本明細書では一般的な意味で使用
され、上で説明したように様々な態様を実装するように、コンピュータ又は他のプロセッ
サをプログラムするために使用できる、任意の種類のコンピュータコード又はコンピュ
ータ実行可能命令のセットを指す。さらに、一態様によれば、1 つ又は複数のコンピュータ
プログラムは、実行時に、本開示の方法を実行するための方法は、単一のコンピュータ又

50

はプロセッサ上に常駐する必要はなく、いくつかの異なるコンピュータ又はプロセッサ間でモジュラー様式で分散させて、本開示の様々な態様が実装されてもよいことが理解されるべきである。

【0389】

コンピュータ実行可能命令は、1つ又は複数のコンピュータ又はその他のデバイスによって実行されるプログラムモジュールなど、多くの形式であってもよい。一般に、プログラムモジュールには、特定のタスクを実行する、又は特定の抽象データ型を実装する、ルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造などが含まれる。典型的には、プログラムモジュールの機能は、様々な実施形態において必要に応じて組み合わせてもよく、分散させてもよい。

10

【0390】

また、データ構造は、任意の適切な形式でコンピュータ可読媒体に格納されてもよい。説明を簡単にするために、データ構造は、データ構造内の位置を通じて関連するフィールドを有するように示されてもよい。このような関係は、フィールド間の関係を伝えるコンピュータ可読媒体内の位置をフィールド用の記憶装置に割り当てることによって、同様に達成されてもよい。しかしながら、データ要素間の関係を確立するポインタ、タグ、又はその他の機構の使用をはじめとする任意の適切な機構を使用して、データ構造のフィールド内の情報間の関係が確立されてもよい。

【0391】

ソフトウェアで実装される場合、ソフトウェアコードは、単一のコンピュータに提供されるか複数のコンピュータに分散されるかにかかわらず、任意の適切なプロセッサ又はプロセッサの集合体上で実行され得る。

20

【0392】

さらに、コンピュータは、非限定的例として、ラックマウント型コンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、又はタブレットコンピュータなど、いくつかの形態のいずれかで具体化されてもよいことが理解されるべきである。さらに、コンピュータは、パーソナルデジタルアシスタント（PDA）、スマートフォン、タブレット、又はその他の適切なポータブル又は固定電子デバイスをはじめとする、一般にコンピュータとは見なされないが、適切な処理機能を備えたデバイスに組み込まれてもよい。

【0393】

30

また、コンピュータは、1つ又は複数の入出力デバイスを有してもよい。これらのデバイスは、とりわけ、ユーザーインターフェイスを表示するために使用され得る。ユーザーインターフェイスを提供するために使用され得る出力デバイスの例としては、出力を視覚的に提示するためのプリンタ又は表示画面、及び出力を聴覚的に提示するためのスピーカ又はその他の音声生成デバイスが挙げられる。ユーザーインターフェイスのために使用され得る入力デバイスの例としては、キーボードと、マウス、タッチパッド、及びデジタル化タブレットなどのポインティングデバイスとが挙げられる。別の例として、コンピュータは、音声認識又はその他の可聴形式で入力情報を受信してもよい。

【0394】

このようなコンピュータは、ローカルエリアネットワーク、又は企業ネットワークなどのワイドエリアネットワーク、及びインテリジェントネットワーク（IN）又はインターネットをはじめとする、任意の適切な形式の1つ又は複数のネットワークによって相互接続されてもよい。このようなネットワークは、任意の適切な技術に基づいてもよく、任意の適切なプロトコルに従って動作してもよく、無線ネットワーク、有線ネットワーク、又は光ファイバネットワークを含んでもよい。

40

【0395】

また、説明したように、いくつかの態様は、1つ又は複数の方法として具体化されてもよい。方法の一部として実行される行為は、任意の適切な様式で順序付けされてもよい。したがって、例示的な実施形態では連続的な動作として示されていても、いくつかの動作を同時に実行することを含んでもよい、図示とは異なる順序で動作が実行される実施形態

50

が構築されてもよい。

【0396】

本明細書で定義され使用される、全ての定義は、定義された用語の辞書定義、参照により援用される文献における定義、及び／又は通常の意味に優先すると理解されるべきである。

【0397】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される不定冠詞「a」及び「an」は、相反することが明示される場合を除いて、「少なくとも1つ」を意味すると理解されるべきである。

【0398】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される「及び／又は」という語句は、そのように結合された要素の「片方又は双方」、すなわち、ある場合には結合的に存在し、その他の場合には離散的に存在する要素を意味すると理解されるべきである。「及び／又は」で列挙された複数の要素は、同一様式で、すなわちそのように結合された要素の「1つ又は複数」と解釈されるべきである。具体的に特定された要素と関連するかどうかにかかわらず、「及び／又は」句によって具体的に特定される要素以外のその他の要素が任意選択的に存在してもよい。したがって、非限定的例として、「含んでなる」などの開放型言語と併せて使用される場合、「A及び／又はB」は、一実施形態では、Aのみ（任意選択的にB以外の要素を含む）；別の実施形態では、Bのみ（任意選択的にA以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、A及びBの双方（任意選択的にその他の要素を含む）などに言及し得る。

【0399】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される、1つ又は複数の要素の一覧を参照する「少なくとも1つの」という語句は、要素の一覧内の要素の任意の1つ又は複数から選択される少なくとも1つの要素を意味するものと理解されるが、必ずしも要素の一覧内に具体的に列挙された各要素及び全要素の少なくとも1つを含む必要はなく、要素の一覧内の要素の任意の組み合わせを排除しない。この定義はまた、「少なくとも1つの」という語句が指し示す要素の一覧内で具体的に特定された要素以外の要素が、特定された要素に関連しているかどうかにかかわらず、任意選択的に存在できるようにする。したがって、非限定的例として、「A及びBの少なくとも1つ」（又は、同等に「A又はBの少なくとも1つ」又は、同等に「A及び／又はBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在しない（及び任意選択的にB以外の要素を含む）少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のA；別の実施形態では、Aが存在しない（及び任意選択的にA以外の要素を含む）少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のB；さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のAと、少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のB（及び任意選択的にその他の要素を含む）などを指し得る。

【0400】

特許請求の範囲において、並びに上記の明細書において、「を含んでなる」、「含む」、「保有する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「収容する」、「から構成される」などの全ての移行句は開放型であり、すなわち含むが限定されるものではないことを意味すると理解される。「からなる」及び「から本質的になる」という移行句のみが、それぞれ閉鎖移行句又は半閉移行句でなければならない。

【0401】

「およそ」、「実質的に」、及び「約」という用語は、いくつかの実施形態では目標値の±20%以内、いくつかの実施形態では目標値の±10%以内、いくつかの実施形態では目標値の±5%以内、いくつかの実施形態では目標値の±2%以内を意味するために使用されてもよい。「およそ」、「実質的に」、及び「約」という用語は、目標値を含んでもよい。

10

20

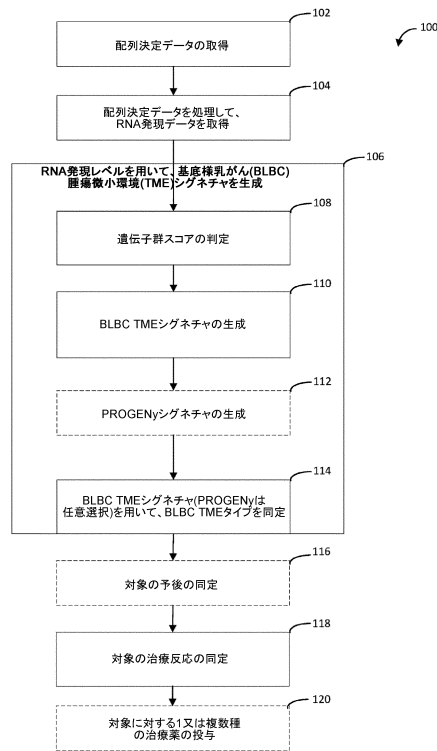
30

40

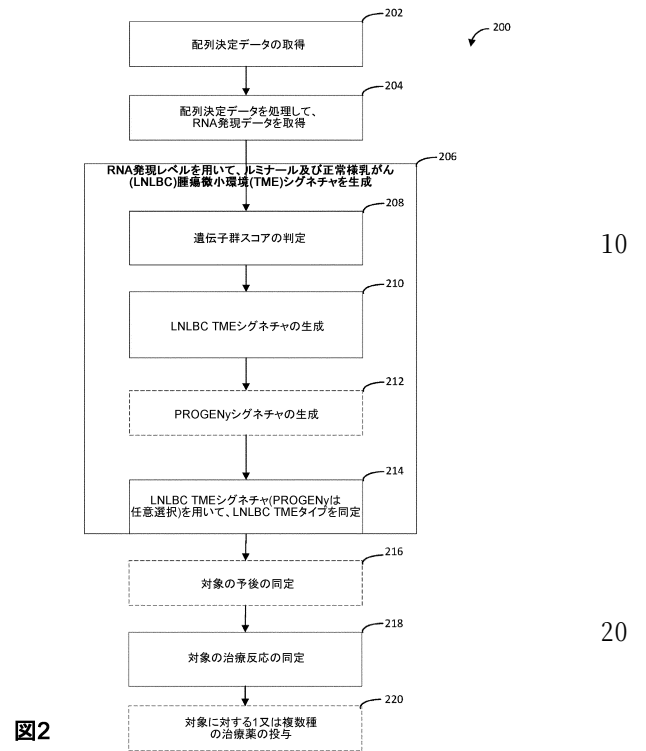
50

【図面】

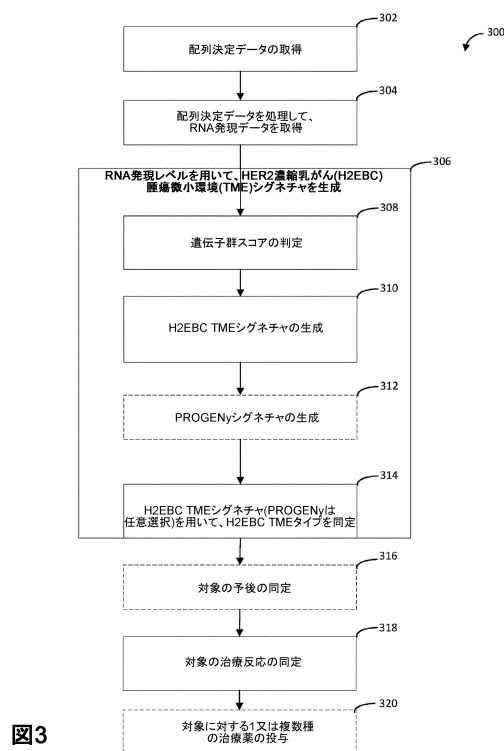
【図 1】



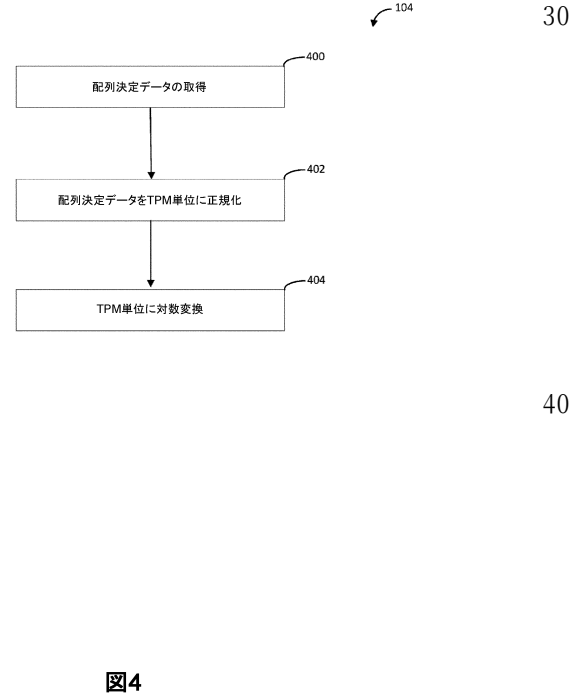
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

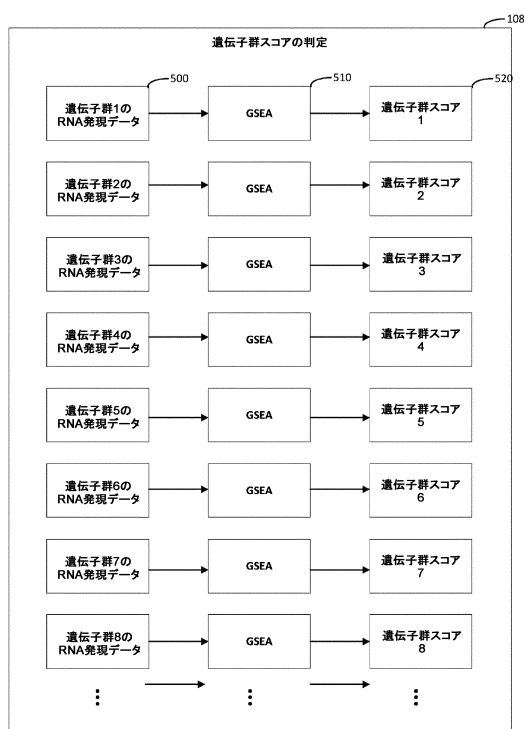


図5

【図 6】

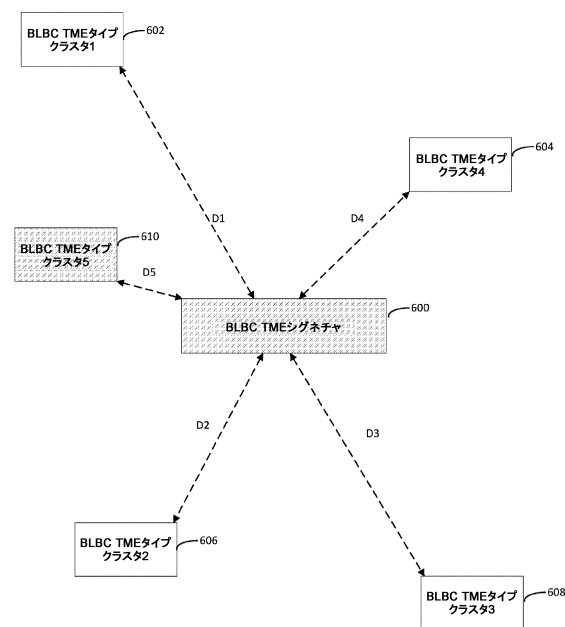
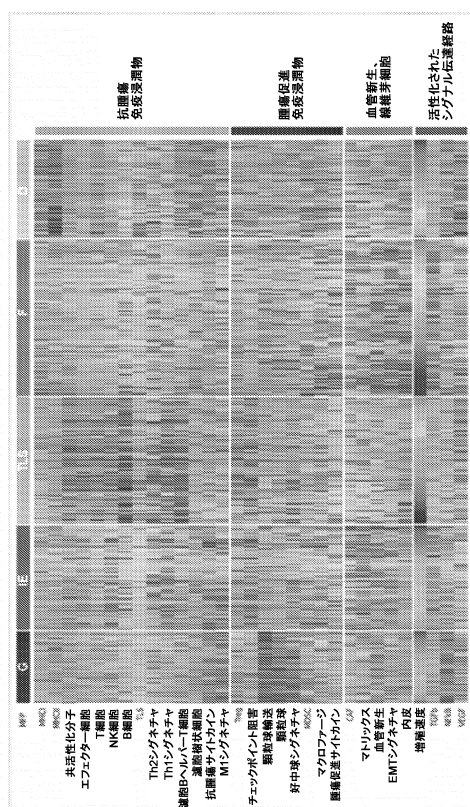


图6

【圖 7】



7.

【図 8 - 1】

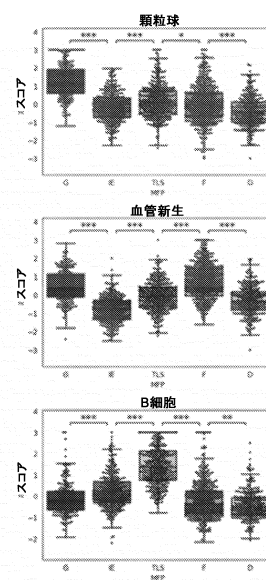


图8

【図 8 - 2】

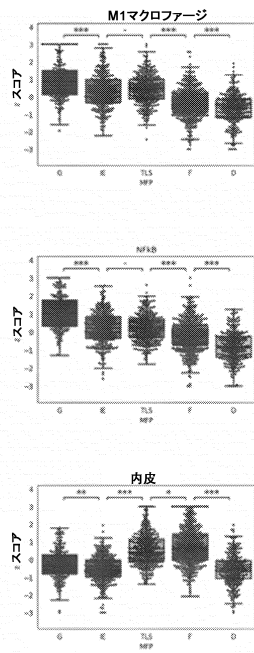


図8続き

【図 9】

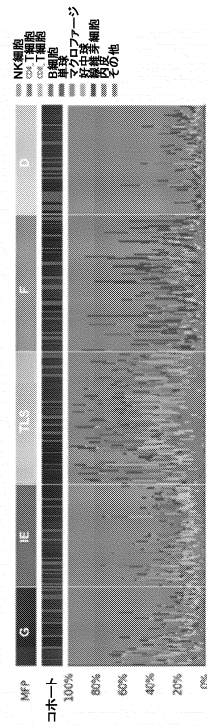


図9

10

20

【図 10 A - 10 C】

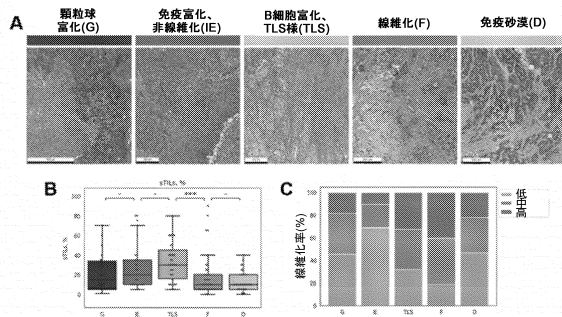


図10A-10C

【図 11】

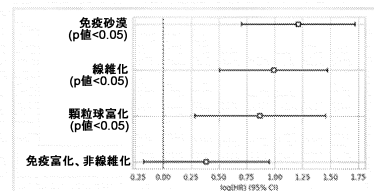
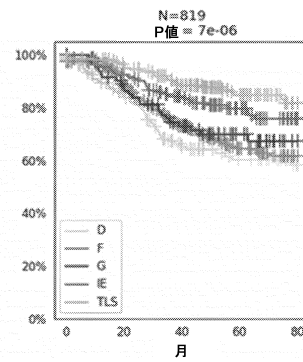


図11

30

40

50

【図 1 2】

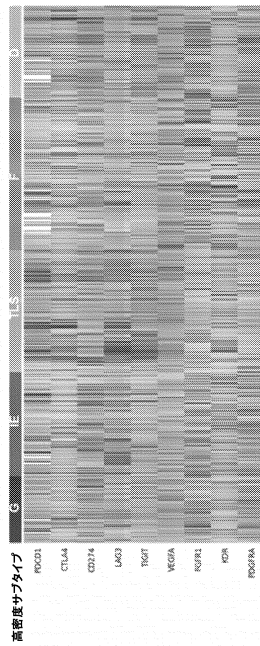


図12

【図 1 3】

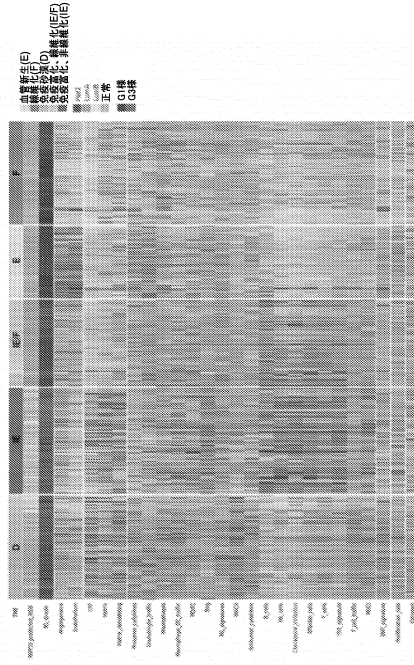


図13

【図 1 4 - 1】

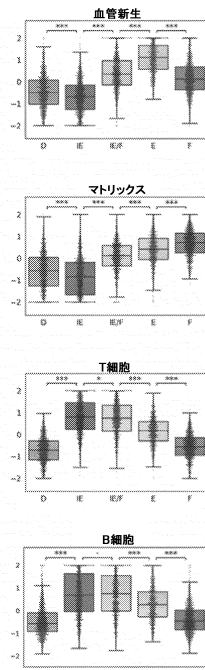


図14

【図 1 4 - 2】

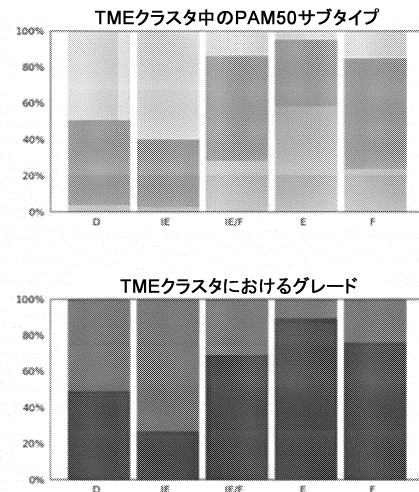


図14続き

10

20

30

40

50

【図 19 - 1】

【図 19 - 2】

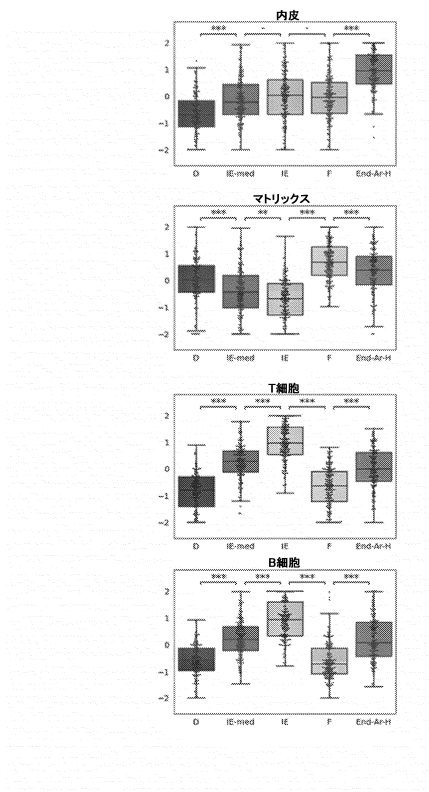


図19

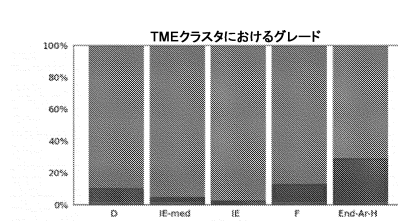


図19続き

10

20

【図 20】

【図 21】

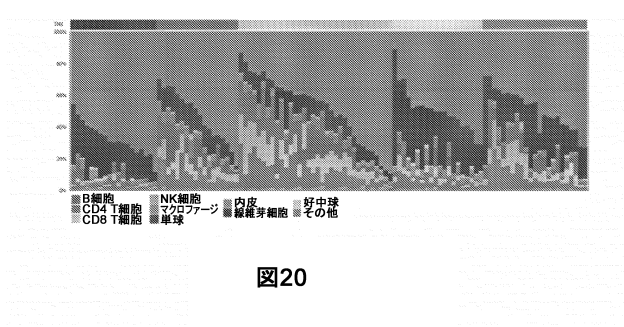


図20

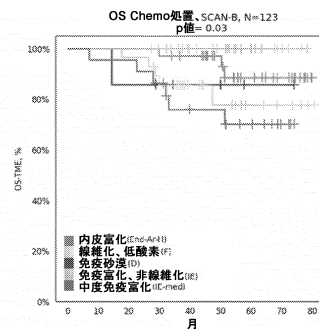


図21

30

40

50

【図 2 2】

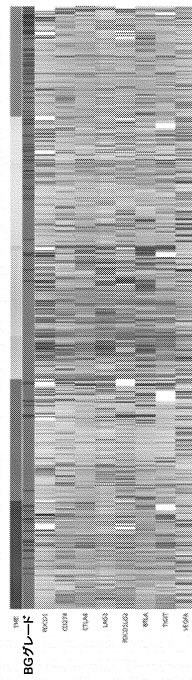


図22

【図 2 3】

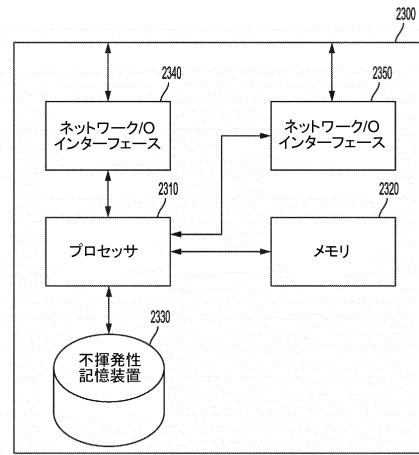


図23

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/6886
ADD.

B. FIELDS SEARCHED

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

X See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

Date of mailing of the international search report

12/04/2023

Authorized officer

Botz, Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048191

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JAMES R. BRADFORD ET AL: "Consensus Analysis of Whole Transcriptome Profiles from Two Breast Cancer Patient Cohorts Reveals Long Non-Coding RNAs Associated with Intrinsic Subtype and the Tumour Microenvironment", PLOS ONE, vol. 11, no. 9, 29 September 2016 (2016-09-29), page e0163238, XP055540557, DOI: 10.1371/journal.pone.0163238 the whole document	1-32, 92-95
A	SADEGHALVAD MONA ET AL: "Immune microenvironment in different molecular subtypes of ductal breast carcinoma", BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, vol. 185, no. 2, 3 October 2020 (2020-10-03), pages 261-279, XP037359090, ISSN: 0167-6806, DOI: 10.1007/s10549-020-05954-2 the whole document	1-32, 92-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/048191**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 additional 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 an 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.:
1-32, 92, 95 (completely); 93, 94 (partially)

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 Application No. PCT/US2022/048191

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-32, 92, 95 (completely); 93, 94 (partially)

INVENTION NUMBER 1:

A method for determining a basal-like breast cancer (BLBC) tumor microenvironment (TME) type of a subject having, suspected of having, or at risk of having basal-like breast cancer, the method comprising: using at least one computer hardware processor to perform: obtaining RNA expression data for the subject, the RNA expression data indicating RNA expression levels for at least some genes in each group of at least some of a plurality of gene groups listed in Table 1; and generating a BLBC TME signature for the subject using the RNA expression data, the BLBC TME signature comprising gene group scores for respective gene groups in the at least some of the plurality of gene groups, the generating comprising: determining gene groups scores using the RNA expression levels; and identifying, using the BLBC TME signature and from among a plurality of BLBC TME types, a BLBC TME type for the subject, a system, comprising: at least one computer hardware processor; and at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by the at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 1 to 32, at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 1 to 32.

2. claims: 33-62, 96 (completely); 93, 94 (partially)

INVENTION NUMBER 2:

A method for determining a luminal or normal-like breast cancer (LNLBC) tumor microenvironment (TME) type of a subject having, suspected of having, or at risk of having luminal or normal-like breast cancer, the method comprising: using at least one computer hardware processor to perform: obtaining RNA expression data for the subject, the RNA expression data indicating RNA expression levels for at least some genes in each group of at least some of a plurality of gene groups listed in Table 2; and generating a LNLBC TME signature for the subject using the RNA expression data, the LNLBC TME signature comprising gene group scores for respective gene groups in the at least some of the plurality of gene groups, the generating comprising: determining gene groups scores using the RNA expression levels; and identifying, using the LNLBC TME signature and from among a plurality of LNLBC TME types, a LNLBC TME type for the subject, a system, comprising: at least one computer

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022 /048191

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

hardware processor; and at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by the at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 33 to 62, at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 33 to 62.

3. claims: 63-91, 97(completely); 93, 94(partially)

INVENTION NUMBER 3:

A method for determining a HER2-enriched breast cancer (H2EBC) tumor microenvironment (TME) type of a subject having, suspected of having, or at risk of having HER2-enriched breast cancer, the method comprising: using at least one computer hardware processor to perform: obtaining RNA expression data for the subject, the RNA expression data indicating RNA expression levels for at least some genes in each group of at least some of a plurality of gene groups listed in Table 3; and generating a H2EBC TME signature for the subject using the RNA expression data, the H2EBC TME signature comprising gene group scores for respective gene groups in the at least some of the plurality of gene groups, the generating comprising: determining gene groups scores using the RNA expression levels; and identifying, using the H2EBC TME signature and from among a plurality of H2EBC TME types, a H2EBC TME type for the subject, a system, comprising: at least one computer hardware processor; and at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by the at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 63 to 91, at least one non-transitory computer readable medium storing processor-executable instructions that, when executed by at least one computer hardware processor, cause the at least one computer hardware processor to perform the method of any one of claims 63 to 91.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			International application No PCT/US2022/048191
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021208161 A1	08-07-2021	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,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

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 ガリーレヴァ, マリア

ロシア国, 1 9 9 1 0 6 サンクト ペテルブルグ デツカヤ ストリート 1 1 2 6

(72)発明者 クホルコヴァ, スヴェトラナ

ロシア国, 1 4 0 0 9 0 ジェルジンスキー レスナヤ ストリート 1 3 2 1 4

(72)発明者 コトロフ, ニキータ

キプロス国, 4 0 4 1 レメソス 5 クリスタキ クラノウ 2 1

(72)発明者 ソトワ, アナスタシア

ロシア国, 1 0 9 1 4 5 モスクワ プリヴォリナヤ ストリート 9 ビルディング 1 アパートメ
ント 1 4 5

(72)発明者 バリエフ, アイヴァン

ロシア国, 1 9 8 0 3 5 サンクト ペテルブルグ リズスキー アベニュー 7 4 5 2

(72)発明者 バガエブ, アレクサンダー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 ウォルサム ハワード ストリート 4 9 2 階

(72)発明者 シャムスディノヴァ, ダイアナ

ロシア国, 4 2 3 8 3 2 ナベレシュノ チェルニー レイサ ベリエーフア アベニュー 4 3 / 4 3
2 9 4

(72)発明者 エリアスーノミー, クリストル

アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 0 0 8 ヒューストン イー 2 4 番 ストリート 7 1 4

(72)発明者 バタソヴァ, アンナ

ロシア国, 1 1 7 0 4 2 モスクワ プラフスキー ドライブ 6 4

(72)発明者 アンティシェバ, ゴイア

ロシア国, 1 2 4 4 8 2 モスクワ ゼレノグラド 3 0 2 エー 1 3 2

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA13 QA19 QQ52 QR08 QR32 QR55 QR62 QS25 QS34
QX02