

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7565798号  
(P7565798)

(45)発行日 令和6年10月11日(2024.10.11)

(24)登録日 令和6年10月3日(2024.10.3)

|                         |                               |          |                             |
|-------------------------|-------------------------------|----------|-----------------------------|
| (51)国際特許分類              |                               | F I      |                             |
| A 6 1 K                 | 31/4155(2006.01)              | A 6 1 K  | 31/4155                     |
| A 6 1 K                 | 31/519(2006.01)               | A 6 1 K  | 31/519                      |
| A 6 1 K                 | 31/122(2006.01)               | A 6 1 K  | 31/122                      |
| A 6 1 K                 | 31/437(2006.01)               | A 6 1 K  | 31/437                      |
| A 6 1 K                 | 31/52 (2006.01)               | A 6 1 K  | 31/52                       |
| 請求項の数 20 (全110頁) 最終頁に続く |                               |          |                             |
| (21)出願番号                | 特願2020-552754(P2020-552754)   | (73)特許権者 | 505193450                   |
| (86)(22)出願日             | 平成31年3月29日(2019.3.29)         |          | インサイト・コーポレイション              |
| (65)公表番号                | 特表2021-519772(P2021-519772 A) |          | INCYTE CORPORATION          |
| (43)公表日                 | 令和3年8月12日(2021.8.12)          |          | アメリカ合衆国19803デラウェア州          |
| (86)国際出願番号              | PCT/US2019/024990             |          | ウィルミントン、オーガスティン・カット・オフ1801番 |
| (87)国際公開番号              | WO2019/191679                 | (74)代理人  | 100106518                   |
| (87)国際公開日               | 令和1年10月3日(2019.10.3)          |          | 弁理士 松谷 道子                   |
| 審査請求日                   | 令和4年3月25日(2022.3.25)          | (74)代理人  | 100156144                   |
| (31)優先権主張番号             | 62/650,636                    |          | 弁理士 落合 康                    |
| (32)優先日                 | 平成30年3月30日(2018.3.30)         | (72)発明者  | マイケル・ディ・ハウエル                |
| (33)優先権主張国・地域又は機関       | 米国(US)                        |          | アメリカ合衆国19803デラウェア州          |
| 前置審査                    |                               |          | ウィルミントン、オーガスティン・カット・オフ1801番 |
|                         |                               | (72)発明者  | フィチン・リウ                     |
|                         |                               |          | 最終頁に続く                      |

(54)【発明の名称】 炎症性皮膚疾患のバイオマーカー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体の処置において使用するための、JAK1阻害剤を含む医薬であって、該ヒト対象体が、(i)該ヒト対象体から得られた生体試料中のCCL18およびPLA2G2D遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに(ii)該ヒト対象体から得られた生体試料中のFSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されており、

炎症性皮膚疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、または高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患であり、  
JAK1阻害剤が、ルキソリチニブ、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、もしくはその薬学的に許容される塩である、  
医薬。

【請求項2】

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体の処置において使用するための、JAK1阻害剤を含む医薬であって、該処置が、

該ヒト対象体から得られた生体試料を用意すること；

該生体試料中において、CCL18およびPLA2G2D遺伝子の対照と比較して低い発現レベル、およびFSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88遺伝子の対照と比較して高い発現レベルを測定すること；  
ならびに

ヒト対象体にJAK1阻害剤を含む療法を施すこと  
を含み、

炎症性皮膚疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平  
苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、または高いTh  
1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患であり、

JAK1阻害剤が、ルキソリチニブ、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',  
5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,  
5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミ  
ド、もしくはその薬学的に許容される塩である、

医薬。

【請求項3】

JAK1阻害剤がヒト対象体に局所投与される、請求項1または2記載の医薬。

【請求項4】

第2の治療剤がJAK1阻害剤と組み合わせてヒト対象体に投与される、請求項1～3  
いずれか1項記載の医薬。

【請求項5】

第2の治療剤が、コルチコステロイド、ビタミンD類似体、アントラリン、レチノイド  
、カルシニューリン阻害剤、サリチル酸、光線療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸  
モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、  
アダリムマブ、ウスチキヌマブ、ゴリムマブ、リツキシマブ、アブレミラスト、セクキヌ  
マブ、イキセキズマブ、チオグアニン、ヒドロキシウレアまたはイソトレチノインである  
、請求項4記載の医薬。

【請求項6】

対照が、あらかじめ設定されたカットオフ値である、請求項1～5いずれか1項記載の  
医薬。

【請求項7】

対照が、JAK1阻害剤による治療に応答していない1以上の対象体から得られた試料  
における遺伝子の発現レベルである、請求項1～5いずれか1項記載の医薬。

【請求項8】

生体試料が皮膚生検を含む、請求項1～7いずれか1項記載の医薬。

【請求項9】

皮膚生検が、非侵襲性テープストリップ、粘着パッチ、皮膚シェービング、または皮膚  
マイクロプレーン化の使用によって得られる、請求項8記載の医薬。

【請求項10】

該少なくとも1個の遺伝子の発現レベルがRNA配列決定または定量的PCRによって  
測定される、請求項1～9いずれか1項記載の医薬。

【請求項11】

JAK1阻害剤がルキソリチニブである、請求項1～10いずれか1項記載の医薬。

【請求項12】

JAK1阻害剤が、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル  
-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオ  
ロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、もしくはそ  
の薬学的に許容される塩である、請求項1～10いずれか1項記載の医薬。

【請求項13】

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト

10

20

30

40

50

対象体の、JAK1阻害剤を含む療法に対する応答を予測することを補助する方法であって、

JAK1阻害剤を含む療法を施す前に該ヒト対象体から得られた生体試料においてCCL18、PLA2G2D、FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88遺伝子の発現レベルを測定することを含む方法であり、

ここで、CCL18およびPLA2G2Dの対照と比較して低い発現レベル、ならびにFSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK1阻害剤を含む療法に応答することを予測するものであり、

炎症性皮膚疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、または高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患であり、JAK1阻害剤が、ルキソリチニブ、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、もしくはその薬学的に許容される塩である、

方法。

#### 【請求項14】

対照が、あらかじめ設定されたカットオフ値である、請求項13記載の方法。

#### 【請求項15】

対照が、JAK1阻害剤による治療に応答していない1以上の対象体から得られた試料における遺伝子の発現レベルである、請求項13記載の方法。

#### 【請求項16】

生体試料が皮膚生検を含む、請求項13～15のいずれか1項記載の方法。

#### 【請求項17】

皮膚生検が、非侵襲性テープストリップ、粘着パッチ、皮膚シェービング、または皮膚マイクロプレーン化の使用によって得られる、請求項16記載の方法。

#### 【請求項18】

該少なくとも1個の遺伝子の発現レベルがRNA配列決定または定量的PCRによって測定される、請求項13～17いずれか1項記載の方法。

#### 【請求項19】

JAK1阻害剤がルキソリチニブである、請求項13～18いずれか1項記載の方法。

#### 【請求項20】

JAK1阻害剤が、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、もしくはその薬学的に許容される塩である、請求項13～18いずれか1項記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年3月30日に出願した米国仮出願第62/650,636号の優先権を主張する。該先行出願の内容はその全体として出典明示により本明細書の一部とする。

#### 【0002】

技術分野

本発明は、一般に、バイオマーカーおよび炎症性皮膚疾患に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

炎症性皮膚疾患は、免疫系の細胞の異常な反応によって引き起こされ、維持される。炎

10

20

30

40

50

症性皮膚疾患は、一般に、疾患に関連する皮膚の宿主防御システムに従って分類される：バリア；自然免疫；または獲得免疫。皮膚のバリアは、物理的バリアおよび化学的バリアで構成されている。アトピー性皮膚炎などのいくつかの疾患は、バリアのこれら構成要素の障害に起因する。自然免疫の疾患は、自然免疫不全症、自然免疫亢進症（innate immunohyperactivity）（全身性または局所性自己炎症）、および質的障害（全身性または局所性自己免疫）に分類することができる。獲得免疫の疾患は、免疫不全症、免疫亢進症（アレルギー）および質的障害（自己免疫）に分類できる。

#### 【 0 0 0 4 】

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤は、炎症性皮膚疾患の治療剤として開発されてきた。しかしながら、療法に関しては、JAK阻害剤は、炎症性皮膚疾患を有する全ての対象体において同等に効果的であるとは限らない。JAK阻害剤による治療から最も恩恵を受ける可能性のある炎症性皮膚疾患を有するこれら対象体を同定する手段が必要とされている。

#### 【発明の概要】

#### 【 0 0 0 5 】

本願は、少なくとも部分的に、JAK阻害剤を含む療法に対する炎症性皮膚疾患対象体の応答性を予測するバイオマーカーの同定に基づいている。治療前の特定の遺伝子（例えば、表1および表2に記載されている遺伝子）の発現レベルは、JAK阻害剤を含む療法に対する応答性の有用な予測因子として同定される。したがって、本明細書に記載のバイオマーカーおよび組成物は、例えば、JAK阻害剤による治療から恩恵を受ける可能性のある炎症性皮膚疾患を有する患者または患者のサブセットを同定、層別化、および/または選択するのに有用である。さらに、本明細書に記載の方法は、例えば、炎症性皮膚疾患を患っているか、罹患している疑いがあるか、または発症するリスクがある対象体に対して適切な治療様式（例えば、JAK阻害剤を含む療法）を選択するのに有用である。

#### 【 0 0 0 6 】

本開示は、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体にJAK阻害剤を含む療法を施すことにより該ヒト対象体を治療する方法であって、ヒト対象体が、（i）該ヒト対象体から得られた生体試料中のARHGEP35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2およびWDR11-AS1からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに/または（ii）該ヒト対象体から得られた生体試料中のASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択された少なくとも1個の遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されているヒト対象体である、方法の特徴とする。

#### 【 0 0 0 7 】

いくつかの実施態様では、ヒト対象体は、（i）該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子CCL18、BZW1P2およびTMED7-TICAM2のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに（ii）該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fのベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されている。

## 【 0 0 0 8 】

いくつかの実施態様では、ヒト対象体は、( i ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子 C C L 1 8 および P L A 2 G 2 D のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、および ( i i ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子 F S I P 2、H 1 F N T、H T R 1 F、I L 1 R A P L 2、P T P N 5、R B P 3 および W D R 8 8 のベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されている。

## 【 0 0 0 9 】

本開示はまた、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体を治療する方法であって、該ヒト対象体から得られた生体試料を提供すること；該生体試料において、A R H G E F 3 5、B N I P 3 P 5、B Z W 1 P 2、C 1 Q T N F 3 - A M A C R、C A M K 4、C C L 1 8、C Y T H 4、I L 1 7 C、I L 1 R L 1、K H S R P P 1、K R T 1 8 P 1 2、L I P E - A S 1、M S 4 A 3、M T N D 4 P 9、M Y C B P 2 - A S 2、P A P P A、P L A 2 G 2 D、P T C H D 3 P 2、R P L 7 L 1 P 3、S P 5、T D R D 1、T M E D 7 - T I C A M 2、T N F R S F 1 1 B、T N F S F 1 4、T R A V 3 0、T R B V 5 - 6、T R D V 2 および W D R 1 1 - A S 1 からなる群から選択される少なくとも 1 個の遺伝子の対照と比較して低い発現レベル、および/または A S I C 4、C 1 0 o r f 3 5、C 6 o r f 5 8、C C D C 7 3、C D H 1 5、C L H C 1、D Z I P 1、E D N 1、E E F 1 D P 4、E F C A B 1 0、F D P S P 7、F S I P 2、G D F 9、H 1 F N T、H M G B 1 P 3 1、H S 6 S T 2、H T R 1 F、I G H G 3、I L 1 R A P L 2、L I N C 0 0 3 3 9、L I N C 0 0 6 2 3、L I N C 0 1 1 1 8、L I N C 0 1 1 2 7、M E F 2 C - A S 1、M P V 1 7 L、N K A P P 1、P L C Z 1、P R S S 3 0 P、P T P N 5、R B P 3、R N A S E K - C 1 7 o r f 4 9、R P S 2 6 P 1 5、S N X 2 9 P 1、S Y D E 2、T I M D 4、T R P C 2、U P K 3 B L、W D R 8 8 および Z N F 7 3 8 からなる群から選択される少なくとも 1 個の遺伝子の対照と比較して高い発現レベルを測定すること；ならびに該ヒト対象体に J A K 阻害剤を含む療法を施すことによる方法の特徴とする。

## 【 0 0 1 0 】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において、遺伝子 C C L 1 8、B Z W 1 P 2 および T M E D 7 - T I C A M 2 の対照と比較して低い発現レベル、ならびに遺伝子 I L 1 R A P L 2、P R S S 3 0 P および H T R 1 F の対照と比較して高い発現レベルを測定することを含む。

## 【 0 0 1 1 】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において、遺伝子 C C L 1 8 および P L A 2 G 2 D の対照と比較して低い発現レベル、ならびに遺伝子 F S I P 2、H 1 F N T、H T R 1 F、I L 1 R A P L 2、P T P N 5、R B P 3 および W D R 8 8 の対照と比較して高い発現レベルを測定することを含む。

## 【 0 0 1 2 】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、J A K 阻害剤はヒト対象体に局所投与される。

## 【 0 0 1 3 】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、第 2 の治療剤が J A K 阻害剤と組み合わせてヒト対象体に投与される。該第 2 の治療剤は、例えば、コルチコステロイド（例えば、局所コルチコステロイド）、ビタミン D 類似体、アントラリン、レチノイド（例えば、局所レチノイド）、カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムスまたはピメクロリムス）、サリチル酸、光線療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ、リツキシマブ、アブレミラスト、セクキヌマブ、イキセキズマブ、チオグアニン、ヒドロキシウレアまたはイソトレチノインであり得る。

## 【 0 0 1 4 】

本開示はまた、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリ

10

20

30

40

50

スクがあるヒト対象体の、JAK阻害剤を含む療法に対する応答を予測する方法であって、JAK阻害剤を含む療法を施す前に該ヒト対象体から得られた生体試料を提供すること；ならびに該生体試料においてARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2、WDR11-AS1、ASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子の発現レベルを測定することによる方法であり、ARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2および/またはWDR11-AS1の対照と比較して低い発現レベル、ならびに/またはASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88および/またはZNF738の対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する、方法を特徴とする。

#### 【0015】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において遺伝子CCL18、BZW1P2、TMED7-TICAM2、IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの発現レベルを測定することを含み、ここで、CCL18、BZW1P2およびTMED7-TICAM2の対照と比較して低い発現レベル、ならびにIL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する。

#### 【0016】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において遺伝子CCL18、PLA2G2D、FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の発現レベルを測定することを含み、ここで、CCL18およびPLA2G2Dの対照と比較して低い発現レベル、ならびにFSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する。

#### 【0017】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、対照は、あらかじめ設定されたカットオフ値である。

#### 【0018】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、対照は、JAK阻害剤による治療に  
応答していない1以上の対象体から得られた試料における遺伝子の発現レベルである。

#### 【0019】

本開示はまた、試料中のタンパク質の量を測定する方法であって、炎症性皮膚疾患を有  
するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体から得られた生  
体試料を提供すること；ならびに該生体試料においてARHGEF35、BNIP3P5  
、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、  
IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、M  
S4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PT  
CHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、T  
NFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2、WD  
R11-AS1、ASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CD  
H15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDP  
SP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR  
1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LI  
NC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP  
1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf  
49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UP  
K3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺  
伝子の発現レベルを測定することによる方法の特徴とする。

10

20

#### 【0020】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において遺伝子CCL18、BZW1P  
2、TMED7-TICAM2、IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの  
発現レベルを測定することを含む。

#### 【0021】

いくつかの実施態様では、該方法は、生体試料において遺伝子CCL18、PLA2G  
2D、FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3  
およびWDR88の発現レベルを測定することを含む。

#### 【0022】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、20個以下の遺伝子の発現レベルが  
測定される。

30

#### 【0023】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、10個以下の遺伝子の発現レベルが  
測定される。

#### 【0024】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、生体試料は、皮膚生検、例えば、非  
侵襲性テープストリップ、粘着パッチ、皮膚シェービング(skin shaving)、または皮膚  
マイクロプレーン化(microplaned skin)の使用によって得られた皮膚生検を含む。

#### 【0025】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、該少なくとも1個の遺伝子の発現レ  
ベルは、RNA配列決定または定量的PCRによって測定される。

40

#### 【0026】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、JAK阻害剤はルキソリチニブであ  
る。

#### 【0027】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、イタシチニブ、4  
-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1  
-イル)アゼチジン]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオ  
ロ-1-メチルエチル]ベンズアミドもしくはその薬学的に許容される塩、または((2R,5  
S)-5-{2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,2

50

- b]ピリジン - 1 - イル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)アセトニトリルもしくはその薬学的に許容される塩である。

【0028】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は、乾癬、アトピー性皮膚炎、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、または高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患である。

【0029】

遺伝子の「ベースライン発現レベル」という用語は、JAK阻害剤による治療の開始前の対象体における遺伝子の発現レベルをいう。

10

【0030】

「低い発現レベル」という用語は、分析されている遺伝子の発現レベルが対照におけるその遺伝子の発現レベルよりも低いことを意味する。例えば、分析されている遺伝子の発現レベルは、対照におけるその遺伝子の発現レベルの少なくとも1.5分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、25分の1、50分の1、75分の1もしくは100分の1であり得るか、または、対照における発現レベルよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500%もしくは5,000%低くあり得る。

20

【0031】

「高い発現レベル」という用語は、分析されている遺伝子の発現レベルが対照におけるその遺伝子の発現レベルよりも高いことを意味する。例えば、分析されている遺伝子の発現レベルは、対照におけるその遺伝子の発現レベルの少なくとも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、25倍、50倍、75倍もしくは100倍高くあり得るか、または対照におけるその遺伝子の発現レベルよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500%もしくは5,000%高くあり得る。

30

【0032】

「療法に応答する」という用語は、該療法が施された対象体が、提供されたJAK阻害剤療法に対して陽性の応答を示すことを意味する。

【0033】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、例示的な方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。矛盾する場合は、定義を含む本願が支配する。材料、方法、および例示は例示的なものにすぎず、限定することを意図したものではない。

40

【0034】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0035】

詳細な説明

本開示は、JAK阻害剤を用いて炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体を治療するための方法および組成物を提供する。本開示は、JAK阻害剤を含む療法を施すことが有効である可能性が高い炎症性皮膚疾患を有

50

するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるこれら対象体を特定するための予測バイオマーカー（例えば、遺伝子発現レベル）を提供する。

【 0 0 3 6 】

炎症性皮膚疾患

炎症性皮膚疾患は、免疫系細胞の異常な反応の結果として生じる皮膚疾患である。J A K 阻害剤により治療することができる炎症性皮膚疾患の例としては、乾癬およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

乾癬は皮膚細胞の急速な成長を引き起こし、隆起したうろこ状のかゆみのある乾燥した皮膚の赤い斑によって特徴付けられる。乾癬には5つのタイプがある：尋常性乾癬；膿疱性乾癬；滴状乾癬；逆乾癬（inverse psoriasis）；および乾癬性紅皮症。軽度の乾癬とは、体表面積の3パーセント未満が影響を受けている場合である。中等度の乾癬とは、体表面積の3～10パーセントが影響を受けている場合である。重度の乾癬とは、体表面積の10パーセントを超えて影響を受けている場合です。軽度から中等度の尋常性乾癬とは、斑が体表面積の5パーセント未満を覆う場合である。中等度から重度の尋常性乾癬とは、斑が体表面積の5パーセント以上を覆う場合である。

10

【 0 0 3 8 】

アトピー性湿疹としても知られるアトピー性皮膚炎は、慢性の掻痒性炎症性皮膚疾患であり、しばしば、頬、腕、および/または脚に赤くてかゆみを伴う発疹として現れることがある。

20

【 0 0 3 9 】

J A K 阻害剤により治療することができる炎症性皮膚疾のさらなる例としては、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌跖膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、および高いT h 1、T h 2またはT h 1 7シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患などの状態が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

J A K 阻害剤を含む療法に対する応答性を予測する方法

いくつかの遺伝子の実施例において同定されており、その発現レベルは、J A K 阻害剤を含む療法に対する炎症性皮膚疾患を有する対象体の応答性（例えば、皮膚疾患スコアの改善および/または疾患消散（disease resolution））を予測するのに有用である。遺伝子記号、遺伝子名、およびU n i P r o t K B 受入番号で識別されるこれらの遺伝子を表1および2にリストアップする。

30

【 0 0 4 1 】

40

50

## 【表 1】

表 1 : JAK阻害剤による治療に応答する炎症性皮膚疾患対象体において、応答しない対照対象体と比較して低い発現を示すバイオマーカー

| 遺伝子名               | 完全な遺伝子名                                              | UniProtKB 受入番号 |
|--------------------|------------------------------------------------------|----------------|
| ARHGEF35           | Rho グアニンヌクレオチド交換因子 35                                | A5YM69         |
| BNIP3P5            | BCL2 相互作用タンパク質 3 シュードジーン 5                           | (シュードジーン)      |
| BZW1P2             | 塩基性ロイシンジッパーおよび W2 ドメイン 1 シュードジーン 2                   | (シュードジーン)      |
| C1QTNF3-AMACR      | C1QTNF3-AMACR リードスルー                                 | E9PGA6         |
| CAMK4              | カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ IV                         | Q16566         |
| CCL18              | C-C モチーフケモカイン 18                                     | P55774         |
| CYTH4              | サイトヘシン-4                                             | Q9UIA0         |
| IL17C              | インターロイキン-17C                                         | Q9P0M4         |
| IL1RL1             | インターロイキン-1 受容体様 1                                    | Q01638         |
| KHSRPP1            | KH 型スプライシング調節タンパク質 シュードジーン 1                         | (シュードジーン)      |
| KRT18P12           | ケラチン 18 シュードジーン 12                                   | (シュードジーン)      |
| LIPE-AS1           | LIPE アンチセンス RNA1                                     | (RNA Gene)     |
| MS4A3              | 膜貫通 4-ドメインサブファミリー A メンバー 3                           | Q96HJ5         |
| MTND4P9            | ミトコンドリアコード化 NADH:ユビキノンオキシドレダクターゼコアサブユニット 4 シュードジーン 9 | (シュードジーン)      |
| MYCBP2-AS2         | MYCBP2 アンチセンス RNA2                                   | (RNA Gene)     |
| PAPPA              | Pappal リジン-1                                         | Q13219         |
| PLA2G2D            | グループ IID 分泌ホスホリパーゼ A2                                | Q9UNK4         |
| PTCHD3P2           | patched ドメイン含有 3 シュードジーン 2                           | (シュードジーン)      |
| RPL7L1P3           | リボソームタンパク質 L7 様 1 シュードジーン 3                          | (シュードジーン)      |
| SP5                | 転写因子 Sp5                                             | Q6BEB4         |
| TDRD1              | Tudor ドメイン含有タンパク質 1                                  | Q9BXT4         |
| TMED7-TICAM2       | TMED7-TICAM2                                         | A0A0A6YYA0     |
| TNFRSF11B          | 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 11B                           | 000300         |
| TNFSF14            | 腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー 14                           | 043557         |
| TRAV30             | T 細胞受容体 $\alpha$ 可変 30                               |                |
| TCRBV5S2 (TRBV5-6) | T 細胞受容体 $\beta$ 可変 5-6                               | A0A599         |
| TRDV2              | HDV102S1                                             | A0JD36         |
| WDR11-AS1          | WDR11 アンチセンス RNA1                                    | (RNA Gene)     |

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

50

## 【表 2 - 1】

表 2 : JAK 阻害剤による治療に応答する炎症性皮膚疾患対象体において、応答しない対照対象体と比較して高い発現を示すバイオマーカー

| 遺伝子記号             | 完全な遺伝子名                                   | UniProtKB 受入番号 |
|-------------------|-------------------------------------------|----------------|
| ASIC4             | 酸感受性イオンチャネル 4                             | Q96FT7         |
| FAM241B(C10orf35) | 未同定タンパク質 FAM241B                          | Q96D05         |
| LEG1(C6orf58)     | タンパク質 LEG1 ホモログ                           | Q6P5S2         |
| CCDC73            | コイルドコイルドメイン含有タンパク質 73                     | Q6ZRK6         |
| CDH15             | カドヘリン-15                                  | P55291         |
| CLHC1             | クラスリン重鎖リンカードメイン含有タンパク質 1                  | Q8NHS4         |
| DZIP1             | 亜鉛フィンガータンパク質 DZIP1                        | Q86YF9         |
| EDN1              | エンドセリン-1                                  | P05305         |
| EEF1DP4           | 真核生物翻訳伸長因子 1 δ シュードジーン 4                  | (シュードジーン)      |
| EFCAB10           | EF ハンドカルシウム結合ドメイン含有タンパク質 10               | A6NFE3         |
| FDPSP7            | ファルネシルジホスフェートシンターゼシュードジーン 7               | (シュードジーン)      |
| FSIP2             | 線維鞘相互作用タンパク質 2                            | Q5CZC0         |
| GDP9              | 増殖分化因子 9                                  | O60383         |
| H1FNT             | 精巣特異的 H1 ヒストン                             | Q75WM6         |
| HMGB1P31          | 高移動度ボックス 1 シュードジーン 31                     | (シュードジーン)      |
| HS6ST2            | ヘパラン硫酸 6-O-スルホトランスフェラーゼ 2                 | Q96MM7         |
| HTR1F             | 5-ヒドロキシトリプタミン受容体 1F                       | P30939         |
| IGHG3             | イムノグロブリン重鎖定常 γ3                           | P01860         |
| IL1RAPL2          | X 連鎖インターロイキン-1 受容体アクセサリータンパク質様 2          | Q9NP60         |
| LINC00339         | 長鎖遺伝子間非タンパク質コード化 RNA339                   | (RNA 遺伝子)      |
| LINC00623         | 長鎖遺伝子間非タンパク質コード化 RNA623                   | (RNA 遺伝子)      |
| LINC01118         | 長鎖遺伝子間非タンパク質コード化 RNA1118                  | (RNA 遺伝子)      |
| LINC01127         | 長鎖遺伝子間非タンパク質コード化 RNA1127                  | (RNA 遺伝子)      |
| MEF2C-AS1         | MEF2C アンチセンス RNA1                         | (RNA 遺伝子)      |
| MPV17L            | Mpv17 様タンパク質                              | Q2QL34         |
| NKAPP1            | 推定未同定タンパク質 CXorf42                        | Q8N9T2         |
| PLCZ1             | 1-ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスホスフェートホスホジエステラーゼ 1 | Q86YW0         |
| PRSS30P           | プロテアーゼセリン, 30 シュードジーン                     | (シュードジーン)      |
| PTPN5             | チロシン-プロテインホスファターゼ非受容体タイプ 5                | P54829         |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 遺伝子記号           | 完全な遺伝子名                                 | UniProtKB 受入番号 |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------|
| RBP3            | レチノール結合タンパク質 3                          | P10745         |
| RNASEK-C17orf49 | RNASEK-C17orf49 リードスルー                  | H0YIS7         |
| RPS26P15        | リボソームタンパク質 S26 シュードジーン 15               | (シュードジーン)      |
| SNX29P1         | ソーティングネキシン 29 シュードジーン 1                 | (シュードジーン)      |
| SYDE2           | RhoGTPase 活性化タンパク質 SYDE2                | Q5VT97         |
| TIMD4           | T 細胞イムノグロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質 4         | Q96H15         |
| TRPC2           | 一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリーC メンバー2, シュードジーン | (シュードジーン)      |
| UPK3BL          | ウロプラキン 3b 様タンパク質 1                      | B0FP48         |
| WDR88           | WD リピート含有タンパク質 88                       | Q6ZMY6         |
| ZNF738          | タンパク質 ZNF738                            | Q8NE65         |

10

## 【0043】

表 1 にリストアップされている 1 つ以上（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 または 28）の遺伝子の対照と比較して低い発現レベルは、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを示す / 予測する。例えば、JAK 阻害剤を含む療法による治療の前に対象体から得られた生体試料における ARHGEF35 の低い発現レベル（対照と比較して）は、対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを予測する。

20

## 【0044】

表 2 にリストアップされている 1 つ以上（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 または 39）の遺伝子の対照と比較して高い発現レベルは、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを示す / 予測する。例えば、JAK 阻害剤を含む療法による治療の前に対象体から得られた生体試料における ASIC4 の高い発現レベル（対照と比較して）は、対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを予測する。

30

## 【0045】

表 2 にリストアップされている 1 つ以上（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 または 39）の遺伝子の対照と比較して高い発現レベルと組み合わせられた表 1 にリストアップされている 1 つ以上（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 または 28）の遺伝子の対照と比較して低い発現レベルは、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを示す / 予測する。例えば、JAK 阻害剤を含む療法による治療の前に対象体から得られた生体試料における ARHGEF35 の低い発現レベル（対照と比較して）および ASIC4 の高い発現レベル（対照と比較して）は、対象体が JAK 阻害剤を含む療法に応答することを予測する。別の例では、JAK 阻害剤を含む療法による治療の前に対象体から得られた生体試料における ARHGEF35

40

50

、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2およびWDR11-AS1の低い発現レベル（対照と比較して）ならびにASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738の高い発現レベル（対照と比較して）は、対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する。

10

【0046】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は乾癬である。

【0047】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患はアトピー性皮膚炎である。

【0048】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は尋常性白斑である。

20

【0049】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は化膿性汗腺炎である。

【0050】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は酒さである。

【0051】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は扁平苔癬である。

【0052】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は汎発性膿疱性乾癬である。

【0053】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は掌蹠膿疱症である。

30

【0054】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患はざ瘡である。

【0055】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は皮膚ループスである。

【0056】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は皮膚筋炎である。

【0057】

いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患である。

40

【0058】

対照

上記のとおり、本発明の方法は、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体から得られた生体試料における1つ以上の遺伝子（例えば、表1および/または表2に記載されている1つ以上の遺伝子）の発現レベルを測定することを含むことができ、ここで、対照と比較した1つ以上の遺伝子発現レベルは、JAK阻害剤を含む治療に対する対象体の応答を予測する。特定の実施態様では、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体から得られた生体試料における表1の遺伝子の発現レベルが対照よりも低い場合、該対象体は、JAK阻害剤を含む療法に応答する可能性が高いと特定される。他の実施態様では、炎症性

50

皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体から得られた生体試料における表 2 の遺伝子の発現レベルが対照よりも高い場合、該対象体は、JAK 阻害剤を含む療法に応答する可能性が高いと特定される。この文脈において、「対照」という用語は、JAK 阻害剤を含む療法に応答しないことが知られている対象体から得られた試料（同じ組織型から）を含む。「対照」という用語はまた、JAK 阻害剤を含む療法に応答しないことが知られている対象体から過去に得られ、治療応答性が予測されるべきである対象体から採取された試験試料との将来の比較のための参照として使用される試料（同じ組織型から）を含む。特定の細胞型または組織における特定の遺伝子の「対照」発現レベルは、JAK 阻害剤による治療に応答しなかった同一種の 1 以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35 もしくは 40、またはそれ以上）の対象体における遺伝子発現の分析によって予め確立され得る。次に、この予め確立された参照値（療法に反応しなかった複数の対象体から得られた平均または中央値の発現レベルであり得る）を、試験試料との比較における遺伝子の「対照」発現レベルに使用することができる。そのような比較において、対象体は、分析されている遺伝子の発現レベルが予め確立された参照よりも低い（表 1）または高い（表 2）場合、JAK 阻害剤を含む療法に応答すると予測される。

10

**【0059】**

別法として、特定の細胞型または組織における特定の遺伝子の「対照」発現レベルは、JAK 阻害剤による治療に応答した 1 以上の対象体における遺伝子発現の分析によって予め確立され得る。次に、この予め確立された参照値（療法に反応した複数の対象体から得られた平均または中央値の発現レベルであり得る）を、試験試料との比較における「対照」発現レベルとして使用することができる。そのような比較において、対象体は、分析されている遺伝子の発現レベルが予め確立された参照と同じかまたは同等（例えば、少なくとも 85% であるが 100% 未満）である場合、JAK 阻害剤を含む療法に応答すると予測される。

20

**【0060】**

特定の実施態様では、「対照」は、予め確立されたカットオフ値である。カットオフ値は、典型的には、上または下が目的の療法に対する対象体の応答性を予測すると見なされる遺伝子の発現レベルである。したがって、本明細書に記載の方法および組成物によれば、参照遺伝子発現レベル（例えば、表 1 または表 2 の遺伝子の）は、上または下が JAK 阻害剤を含む療法に対する応答性を予測するカットオフ値として識別される。本明細書に記載の方法で使用するために決定されたカットオフ値は、例えば、公表されている濃度範囲と比較することができるが、使用される方法論および患者集団に個別化することができる。

30

**【0061】**

いくつかの実施態様では、分析されている遺伝子の発現レベルは対照における該遺伝子の発現レベルと比較して低い。例えば、分析されている遺伝子の発現レベルは、対照における該遺伝子の発現レベルの少なくとも 1.5 分の 1、2 分の 1、3 分の 1、4 分の 1、5 分の 1、6 分の 1、7 分の 1、8 分の 1、9 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、25 分の 1、50 分の 1、75 分の 1 もしくは 100 分の 1 であり得るか、または対照における該遺伝子の発現レベルよりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500% もしくは 5,000% 低くあり得る。

40

**【0062】**

いくつかの実施態様では、分析されている遺伝子の発現レベルは対照における該遺伝子の発現レベルと比較して高い。例えば、分析されている遺伝子の発現レベルは、対照における該遺伝子の発現レベルの少なくとも 1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、20 倍、25 倍、50 倍、75 倍 もしくは 100 倍であり得るか、

50

または対照における該遺伝子の発現レベルよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500%もしくは5,000%高くあり得る。

#### 【0063】

##### 生体試料

本明細書に記載の方法に適した生体試料としては、治療を必要とするヒト対象体から採取された皮膚組織または該ヒト対象体由来する皮膚組織を含む試料が挙げられる。例えば、生体試料は皮膚生検を含有することができる。皮膚生検は、非侵襲性テープストリップ、粘着パッチ、皮膚シェービング、または皮膚マイクロプレーン化の使用を含む、様々な手段によって得ることができる。

10

#### 【0064】

表皮皮膚試料は、例えば、D - S q u a m e (CuDerm, Dallas, TX)、粘着パッチベースの皮膚生検装置 (DermTech, San Diego, CA)、または薄膜もしくは膜を適用することにより、非侵襲的に収集することができる。表皮皮膚試料は、マイクロニードリング、ダーマローラーまたはサクシヨンプリスターなどの低侵襲的技術を使用して収集することができる。次に、非侵襲的または低侵襲的技術で得られたRNA、DNAおよびタンパク質の単離を使用して、バイオマーカーの発現を評価する。

#### 【0065】

生体試料は、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体から得ることができる。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は乾癬である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患はアトピー性皮膚炎である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は尋常性白斑である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は化膿性汗腺炎である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は酒さである。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は扁平苔癬である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は汎発性膿疱性乾癬である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は掌蹠膿疱症である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患はざ瘡である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は皮膚ループスである。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は皮膚筋炎である。いくつかの実施態様では、炎症性皮膚疾患は高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患である。

20

30

#### 【0066】

試料中の分子 (例えば、核酸) の活性または完全性を保存する試料を取得および/または保存するための方法は、当業者によく知られている。例えば、生体試料は、試料中の分子の変化を保存または最小化する、ヌクレアーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤のうちの1つ以上を含む、緩衝剤および/または阻害剤などの1つ以上の追加する薬剤とさらに接触させることができる。

#### 【0067】

##### バイオマーカーの発現レベル/濃度の決定

遺伝子発現レベルは、例えば、標的遺伝子のRNA発現として検出することができる。すなわち、遺伝子の発現レベル (量) は、遺伝子のmRNA発現のレベルを検出および/または測定することによって決定することができる。いくつかの実施態様では、遺伝子発現は、表1および/または表2に示される遺伝子の発現レベルとして検出され得る。

40

#### 【0068】

いくつかの実施態様では、目的の遺伝子の発現レベルは、RNAレベルを測定することによって決定される。遺伝子のmRNA発現のレベルを検出および/または測定するために、様々な好適な方法を使用することができる。例えば、mRNA発現は、ノーザンブロットもしくはドットプロット分析、逆転写酵素-PCR (RT-PCR; 例えば、定量的RT-PCR)、インサイツハイブリダイゼーション (例えば、定量的インサイツハイブリダイゼーション) または核酸アレイ (例えば、オリゴヌクレオチドアレイもしくは遺伝

50

子チップ) 分析を使用して決定することができる。そのような方法の詳細は、以下に記載されており、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989 ; Gibson et al. (1999) Genome Res., 6(10):995-1001 ; および Zhang et al. (2005) Environ. Sci. Technol., 39(8):2777-2785 ; 米国公開第 2 0 0 4 0 8 6 9 1 5 号 ; 欧州特許第 0 5 4 3 9 4 2 号 ; および米国特許第 7, 1 0 1, 6 6 3 号 ( それらのそれぞれの開示は、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする ) に記載されている。

#### 【 0 0 6 9 】

一例では、生体試料中の 1 つ以上の別個の m R N A 集団の存在または量は、生体試料から全 m R N A を単離し ( 例えば、Sambrook et al. ( 上記 ) および米国特許第 6, 8 1 2, 3 4 1 号を参照 )、単離された m R N A をアガロースゲル電気泳動にかけて、m R N A をサイズで分離することによって決定することができる。次に、サイズ分離された m R N A をニトロセルロースメンブレンなどの固体支持体に ( 例えば、拡散によって ) 転写させる。次に、生体試料中の 1 つ以上の m R N A 集団の存在または量を、目的の m R N A 配列に相補的な 1 つ以上の検出可能標識ポリヌクレオチドプローブ ( これはそれらの対応する m R N A 集団に結合して該 m R N A 集団を検出可能にする ) を使用して決定することができる。検出可能な標識としては、例えば、蛍光標識 ( 例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、アロフィコシアニン ( A P C )、またはフィコエリトリン )、発光標識 ( 例えば、ユーロピウム、テルビウム、Q d o t <sup>TM</sup> ナノ粒子 ( Quant um Dot Corporation ( Palo Alto, CA ) によって供給される ) )、放射線標識 ( 例えば、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>35</sup>S、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、または<sup>3</sup>H )、および酵素標識 ( 西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼ ) が挙げられる。

#### 【 0 0 7 0 】

遺伝子発現 ( 例えば、m R N A 発現 ) を検出または測定するための方法は、随意に、複数の試料の迅速な調製、処理および分析を可能にするフォーマットで行うこともできる。これは、例えば、マルチウェルアッセイプレート ( 例えば、9 6 ウェルまたは 3 8 6 ウェル ) またはアレイ ( 例えば、核酸チップまたはタンパク質チップ ) であり得る。さまざまな試薬のストック溶液が手動またはロボットで提供され、その後の試料調製 ( 例えば、R T - P C R、標識化、または細胞固定 )、ピペッティング、希釈、混合、分布、洗浄、インキュベーション ( 例えば、ハイブリダイゼーション )、サンプル読み出し、データ収集 ( 光学データ ) および / または分析 ( コンピューター支援画像解析 ) は、市販の分析ソフトウェア、ロボット工学、およびアッセイから生成された信号を検出することができる検出機器を使用してロボットで行うことができる。そのような検出器の例としては、分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計、および放射性崩壊を測定する装置が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハイスループット細胞ベースアッセイ ( 例えば、細胞内の標的タンパク質の存在またはレベルの検出 ) は、A r r a y S c a n ( 登録商標 ) V T I H C S R e a d e r または K i n e t i c S c a n ( 登録商標 ) H C S R e a d e r 技術 ( Cellomics Inc., Pittsburgh, PA ) を利用することができる。

#### 【 0 0 7 1 】

いくつかの実施態様では、表 1 からの 2 個の遺伝子、3 個の遺伝子、4 個の遺伝子、5 個の遺伝子、6 個の遺伝子、7 個の遺伝子、8 個の遺伝子、9 個の遺伝子、1 0 遺伝子、1 1 個の遺伝子、1 2 個の遺伝子、1 3 個の遺伝子、1 4 個の遺伝子、1 5 個の遺伝子、1 6 個の遺伝子、1 7 個の遺伝子、1 8 個の遺伝子、1 9 個の遺伝子、2 0 遺伝子、2 1 個の遺伝子、2 2 個の遺伝子、2 3 個の遺伝子、2 4 個の遺伝子、2 5 個の遺伝子、2 6 個の遺伝子、2 7 個の遺伝子もしくは 2 8 個の遺伝子、または少なくとも 2 個の遺伝子、少なくとも 3 個の遺伝子、少なくとも 4 個の遺伝子、少なくとも 5 個の遺伝子、少なくとも 6 個の遺伝子、少なくとも 7 個の遺伝子、少なくとも 8 個の遺伝子、少なくとも 9 個の

10

20

30

40

50

遺伝子、少なくとも 10 個の遺伝子、少なくとも 11 個の遺伝子、少なくとも 12 個の遺伝子、少なくとも 13 個の遺伝子、少なくとも 14 個の遺伝子、少なくとも 15 個の遺伝子、少なくとも 16 個の遺伝子、少なくとも 17 個の遺伝子、少なくとも 18 個の遺伝子、少なくとも 19 個の遺伝子、少なくとも 20 個の遺伝子、少なくとも 21 個の遺伝子、少なくとも 22 個の遺伝子、少なくとも 23 個の遺伝子、少なくとも 24 個の遺伝子、少なくとも 25 個の遺伝子、少なくとも 26 個の遺伝子、少なくとも 27 個の遺伝子もしくは少なくとも 28 個の遺伝子の発現レベルを評価および / または測定することができる。

#### 【0072】

いくつかの実施態様では、表 2 からの 2 個の遺伝子、3 個の遺伝子、4 個の遺伝子、5 個の遺伝子、6 個の遺伝子、7 個の遺伝子、8 個の遺伝子、9 個の遺伝子、10 個の遺伝子、11 個の遺伝子、12 個の遺伝子、13 個の遺伝子、14 個の遺伝子、15 個の遺伝子、16 個の遺伝子、17 個の遺伝子、18 個の遺伝子、19 個の遺伝子、20 個の遺伝子、21 個の遺伝子、22 個の遺伝子、23 個の遺伝子、24 個の遺伝子、25 個の遺伝子、26 個の遺伝子、27 個の遺伝子、28 個の遺伝子、29 個の遺伝子、30 個の遺伝子、31 個の遺伝子、32 個の遺伝子、33 個の遺伝子、34 個の遺伝子、35 個の遺伝子、36 個の遺伝子、37 個の遺伝子、38 個の遺伝子もしくは 39 個の遺伝子、または少なくとも 2 個の遺伝子、少なくとも 3 個の遺伝子、少なくとも 4 個の遺伝子、少なくとも 5 個の遺伝子、少なくとも 6 個の遺伝子、少なくとも 7 個の遺伝子、少なくとも 8 個の遺伝子、少なくとも 9 個の遺伝子、少なくとも 10 個の遺伝子、少なくとも 11 個の遺伝子、少なくとも 12 個の遺伝子、少なくとも 13 個の遺伝子、少なくとも 14 個の遺伝子、少なくとも 15 個の遺伝子、少なくとも 16 個の遺伝子、少なくとも 17 個の遺伝子、少なくとも 18 個の遺伝子、少なくとも 19 個の遺伝子、少なくとも 20 個の遺伝子、少なくとも 21 個の遺伝子、少なくとも 22 個の遺伝子、少なくとも 23 個の遺伝子、少なくとも 24 個の遺伝子、少なくとも 25 個の遺伝子、少なくとも 26 個の遺伝子、少なくとも 27 個の遺伝子、少なくとも 28 個の遺伝子、少なくとも 29 個の遺伝子、少なくとも 30 個の遺伝子、少なくとも 31 個の遺伝子、少なくとも 32 個の遺伝子、少なくとも 33 個の遺伝子、少なくとも 34 個の遺伝子、少なくとも 35 個の遺伝子、少なくとも 36 個の遺伝子、少なくとも 37 個の遺伝子、少なくとも 38 個の遺伝子もしくは少なくとも 39 個の遺伝子の発現レベルを評価および / または測定することができる。

#### 【0073】

##### JAK 阻害剤

いくつかの実施態様では、JAK 阻害剤は、JAK 1、JAK 2、JAK 3 および / または TYK 2 を阻害する化合物である。いくつかの実施態様では、JAK 阻害剤は、JAK 3 および TYK 2 よりも JAK 1 および JAK 2 に対して選択的である。いくつかの実施態様では、JAK 阻害剤は、JAK 2、JAK 3 および TYK 2 よりも JAK 1 に対して選択的である。例えば、本明細書に記載の化合物のいくつかまたはその薬学的に許容される塩は、JAK 2、JAK 3 および TYK 2 のうちの 1 つ以上よりも JAK 1 を優先的に阻害する。いくつかの実施態様では、該化合物または塩は、JAK 2 よりも優先的に JAK 1 を阻害する（例えば、JAK 2 / JAK 1 の IC<sub>50</sub> 比が > 1 である）。いくつかの実施態様では、該化合物または塩は、JAK 2 よりも JAK 1 に対して約 10 倍選択的である。いくつかの実施態様では、該化合物または塩は、1 mM ATP で IC<sub>50</sub> を測定することによって算出した場合、JAK 2 よりも JAK 1 に対して約 3 倍、約 5 倍、約 10 倍、約 15 倍、約 20 倍選択的である。

#### 【0074】

いくつかの実施態様では、JAK 阻害剤は、3 - シクロペンチル - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリルである。

#### 【0075】

いくつかの実施態様では、JAK 阻害剤は、(3R) - 3 - シクロペンチル - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパン

ニトリル（ルキシソリチニブ；INCBO18424としても知られている）である。

【0076】

3 - シクロペンチル - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリルおよびルキシソリチニブは、2006年12月12日に出願された米国7,598,257（実施例67）に記載の方法によって調製することができる（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）。

【0077】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、(3R) - 3 - シクロペンチル - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリルリン酸塩である。

10

【0078】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、バリシチニブ（baricitinib）、トファシチニブ、オクラシチニブ、フィルゴチニブ、ガンドチニブ、レスタウルチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ（bacritinib）、PF - 04965842、ウパダシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブ、ククルピタシンI、ATI - 501（Aclaris）、ATI - 502（Aclaris）、JTE052（Leo Pharmaおよび日本たばこ産業株式会社）、またはCHZ868である。

【0079】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、同位体標識化合物またはその薬学的に許容される塩であり得る。

20

「同位体的」または「放射性標識」化合物は、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる（すなわち、自然に存在する）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられるかまたは置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込むことができる好適な放射性核種としては、<sup>2</sup>H（重水素についてDとも表記）、<sup>3</sup>H（トリチウムについてTとも表記）、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の1つ以上の水素原子は、重水素原子で置き換えることができる（例えば、式（I）のC<sub>1-6</sub>アルキル基の1つ以上の水素原子は、随意に、重水素原子で置換することができ、例えば、-CH<sub>3</sub>の代わりに-CD<sub>3</sub>が使用される）。

30

【0080】

本明細書に記載の化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在量の原子の同位体で置き換えることができるかまたは置換することができる。いくつかの実施態様では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物は、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物中のすべての水素原子が、重水素原子によって置き換えることができるかまたは置換することができる。

【0081】

有機化合物に同位体を含めるための合成方法は当技術分野で知られている（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765；The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011）。同位体標識化合物はNMR分光法、代謝実験および/またはアッセイなどの様々な研究で 사용할 ことができる。

40

【0082】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらし得、したがって、状況によっては好ましい場合がある。（例えば、A. Kerekes et. al. J. Med. Ch

50

em. 2011, 54, 201-210 ; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照)。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、1つ以上の治療上の利点をもたらし得る。

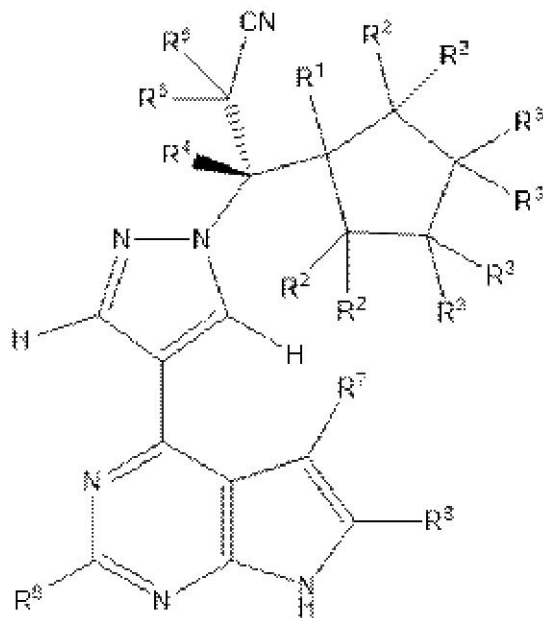
【0083】

したがって、いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、化合物内の1個以上の水素原子が重水素原子に置き換わっている化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0084】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、1個以上の水素原子が重水素原子に置き換わっているルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、米国特許9,249,149（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、JAK阻害剤はCTP-543またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、該化合物は式I：

【化1】



[ 式中、

R<sup>1</sup>は、HまたはDから選択され；

各R<sup>2</sup>は、独立して、HまたはDから選択され、但し、共通の炭素に結合している各R<sup>2</sup>は同じであり；

各R<sup>3</sup>は、独立して、HまたはDから選択され、但し、共通の炭素に結合している各R<sup>3</sup>は同じであり；

R<sup>4</sup>は、HまたはDから選択され；

各R<sup>5</sup>は、同じであり、HまたはDから選択され；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、各々独立して、HまたはDから選択され；

但し、R<sup>1</sup>がHであり、各R<sup>2</sup>および各R<sup>3</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>の各々がHである場合、各R<sup>5</sup>はDである]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0085】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、下記の表の以下の化合物100～130から選択される式Iで示される化合物（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は各々Hである）またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、下記の表の以下の化合物200～231から選択される式Iで示される化合物（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は各々Dである）またはその薬学的に許容される塩である。

【0086】

【表 3 - 1】

| 化合物   | R <sup>1</sup> | 各 R <sup>2</sup> | 各 R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | 各 R <sup>5</sup> |
|-------|----------------|------------------|------------------|----------------|------------------|
| 1 0 0 | H              | H                | H                | D              | H                |
| 1 0 1 | H              | H                | H                | H              | D                |
| 1 0 2 | H              | H                | H                | D              | D                |
| 1 0 3 | H              | H                | D                | H              | H                |
| 1 0 4 | H              | H                | D                | D              | H                |
| 1 0 5 | H              | H                | D                | H              | D                |
| 1 0 6 | H              | H                | D                | D              | D                |
| 1 0 7 | H              | D                | H                | H              | H                |
| 1 0 8 | H              | D                | H                | D              | H                |
| 1 0 9 | H              | D                | H                | H              | D                |
| 1 1 0 | H              | D                | H                | D              | D                |
| 1 1 1 | H              | D                | D                | H              | H                |
| 1 1 2 | H              | D                | D                | D              | H                |
| 1 1 3 | H              | D                | D                | H              | D                |
| 1 1 4 | H              | D                | D                | D              | D                |
| 1 1 5 | D              | H                | H                | H              | H                |
| 1 1 6 | D              | H                | H                | D              | H                |
| 1 1 7 | D              | H                | H                | H              | D                |
| 1 1 8 | D              | H                | H                | D              | D                |
| 1 1 9 | D              | H                | D                | H              | H                |
| 1 2 0 | D              | H                | D                | D              | H                |
| 1 2 1 | D              | H                | D                | H              | D                |
| 1 2 2 | D              | H                | D                | D              | D                |
| 1 2 3 | D              | D                | H                | H              | H                |
| 1 2 4 | D              | D                | H                | D              | H                |
| 1 2 5 | D              | D                | H                | H              | D                |
| 1 2 6 | D              | D                | H                | D              | D                |
| 1 2 7 | D              | D                | D                | H              | H                |
| 1 2 8 | D              | D                | D                | D              | H                |
| 1 2 9 | D              | D                | D                | H              | D                |
| 1 3 0 | D              | D                | D                | D              | D                |
| 2 0 0 | H              | H                | H                | D              | H                |
| 2 0 1 | H              | H                | H                | H              | D                |
| 2 0 2 | H              | H                | H                | D              | D                |
| 2 0 3 | H              | H                | D                | H              | H                |
| 2 0 4 | H              | H                | D                | D              | H                |
| 2 0 5 | H              | H                | D                | H              | D                |
| 2 0 6 | H              | H                | D                | D              | D                |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

|       |   |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|---|---|
| 2 0 7 | H | D | H | H | H |
| 2 0 8 | H | D | H | D | H |
| 2 0 9 | H | D | H | H | D |
| 2 1 0 | H | D | H | D | D |
| 2 1 1 | H | D | D | H | H |
| 2 1 2 | H | D | D | D | H |
| 2 1 3 | H | D | D | H | D |
| 2 1 4 | H | D | D | D | D |
| 2 1 5 | D | H | H | H | H |
| 2 1 6 | D | H | H | D | H |
| 2 1 7 | D | H | H | H | D |
| 2 1 8 | D | H | H | D | D |
| 2 1 9 | D | H | D | H | H |
| 2 2 0 | D | H | D | D | H |
| 2 2 1 | D | H | D | H | D |
| 2 2 2 | D | H | D | D | D |
| 2 2 3 | D | D | H | H | H |
| 2 2 4 | D | D | H | D | H |
| 2 2 5 | D | D | H | H | D |
| 2 2 6 | D | D | H | D | D |
| 2 2 7 | D | D | D | H | H |
| 2 2 8 | D | D | D | D | H |
| 2 2 9 | D | D | D | H | D |
| 2 3 0 | D | D | D | D | D |
| 2 3 1 | H | H | H | H | H |

10

20

30

## 【 0 0 8 7 】

いくつかの実施態様では、J A K 阻害剤は、1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換わっているバリシチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、J A K 阻害剤は、米国特許 9,540,367（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩である。

## 【 0 0 8 8 】

いくつかの実施態様では、J A K 阻害剤は、表 3 の化合物またはその薬学的に許容される塩である。表 3 の化合物は、選択的 J A K 1 阻害剤（J A K 2、J A K 3 および T Y K 2 よりも選択的）である。

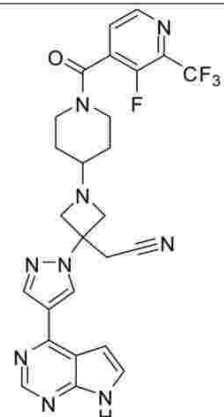
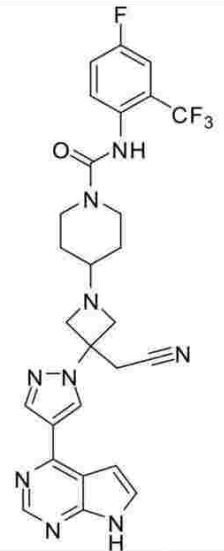
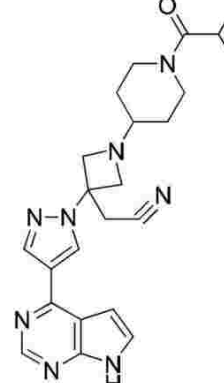
40

## 【 0 0 8 9 】

50

## 【表 4 - 1】

表 3: J A K 阻害剤の例

| 化合物<br>番号 | 製造                             | 名称                                                                                                                                                                                              | 構造                                                                                   |
|-----------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 米国2011/<br>0224190<br>(実施例1)   | {1-{1-[3-フルオロ-<br>2-(トリフルオロメチル)イ<br>ソニコチノイル]ピペリジン<br>-4-イル}-3-[4-(7<br>H-ピロロ[2,3-d]ピリ<br>ミジン-4-イル)-1H-<br>ピラゾール-1-イル]アゼ<br>チジン-3-イル}アセトニ<br>トリル (イタシチニブ; I N<br>C B 0 3 9 1 1 0 としても知<br>られている) |    |
| 2         | 米国2011/<br>0224190<br>(実施例154) | 4-{3-(シアノメチル)-<br>3-[4-(7H-ピロロ[2,<br>3-d]ピリミジン-4-イ<br>ル)-1H-ピラゾール-1<br>-イル]アゼチジン-1-イ<br>ル}-N-[4-フルオロ-2<br>-(トリフルオロメチル)フェ<br>ニル]ピペリジン-1-カル<br>ボキサミド                                              |   |
| 3         | 米国2011/<br>0224190<br>(実施例85)  | [3-[4-(7H-ピロロ[2,<br>3-d]ピリミジン-4-イ<br>ル)-1H-ピラゾール-1<br>-イル]-1-(1-{[2-(<br>トリフルオロメチル)ピリ<br>ミジン-4-イル]カルボニル}<br>ピペリジン-4-イル)アゼ<br>チジン-3-イル]アセトニ<br>トリル                                               |  |

10

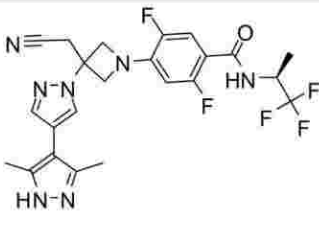
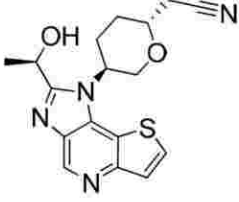
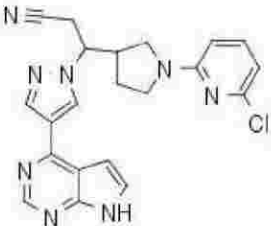
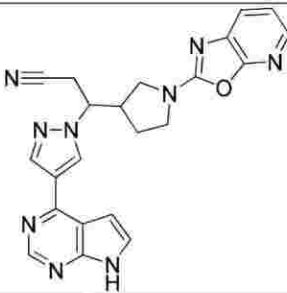
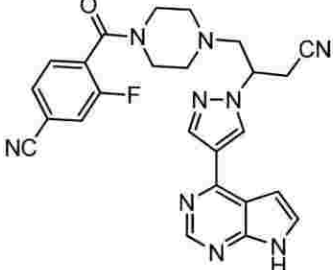
20

30

40

50

【表 4 - 2】

| 化合物<br>番号 | 製造                             | 名称                                                                                                                                          | 構造                                                                                   |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4         | 米国2014/<br>0343030<br>(実施例7)   | 4-[3-(シアノメチル)-<br>3-(3',5'-ジメチル-1<br>H,1'-H-4,4'-ビピラゾ<br>ール-1-イル)アゼチジン<br>-1-イル]-2,5-ジフル<br>オロ-N-[(1S)-2,2,<br>2-トリフルオロ-1-メチ<br>ルエチル]ベンズアミド |    |
| 5         | 米国2014/<br>0121198<br>(実施例20)  | ((2R,5S)-5-{2-[(<br>1R)-1-ヒドロキシエチ<br>ル]-1H-イミダゾ[4,5<br>-d]チエノ[3,2-b]ピリ<br>ジシン-1-イル}テトラヒド<br>ロ-2H-ピラン-2-イル<br>)アセトニトリル                       |    |
| 6         | 米国2010/<br>0298334<br>(実施例2)   | 3-[1-(6-クロロピリジ<br>ン-2-イル)ピロリジン-<br>3-イル]-3-[4-(7H-<br>ピロロ[2,3-d]ピリミ<br>ジン-4-イル)-1H-ピ<br>ラゾール-1-イル]プロパ<br>ンニトリル                              |   |
| 7         | 米国2010/<br>0298334<br>(実施例13c) | 3-(1-[1,3]オキサゾロ<br>[5,4-b]ピリジン-2-<br>イルピロリジン-3-イル)<br>-3-[4-(7H-ピロロ[<br>2,3-d]ピリミジン-4-<br>イル)-1H-ピラゾール-<br>1-イル]プロパンニトリル                    |  |
| 8         | 米国2011/<br>0059951<br>(実施例12)  | 4-[(4-{3-シアノ-2-<br>-[4-(7H-ピロロ[2,3<br>-d]ピリミジン-4-イル)<br>-1H-ピラゾール-1-イ<br>ル]プロピル}ピペラジ<br>ン-1-イル)カルボニル]-3-フ<br>ルオロベンゾニトリル                     |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

| 化合物<br>番号 | 製造                             | 名称                                                                                                                                                                                           | 構造 |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9         | 米国2011/<br>0059951<br>(実施例13)  | 4-[(4-{3-シアノ-2-<br>-[3-(7H-ピロロ[2,3-<br>-d]ピリミジン-4-イル)<br>-1H-ピロール-1-イル]<br>プロピル}ピペラジン-1-<br>イル)カルボニル]-3-フル<br>オロベンゾニトリル                                                                      |    |
| 10        | 米国2012/<br>0149681<br>(実施例7b)  | [ <i>trans</i> -1-[4-(7H-ピ<br>ロロ[2,3-d]ピリミジ<br>ン-4-イル)-1H-ピラ<br>ゾール-1-イル]-3-(4-<br>{[2-(トリフルオロメチ<br>ル)ピリミジン-4-イル]<br>カルボニル}ピペラジ<br>ン-1-イル)シクロブチ<br>ル]アセトニトリル                                 |    |
| 11        | 米国2012/<br>0149681<br>(実施例157) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-[(<br>3-ヒドロキシアゼチジ<br>ン-1-イル)メチル]-6-(ト<br>リフルオロメチル)ピリ<br>ジン-2-イル]オキシ}ピ<br>ペリジン-1-イル)-1-[4-<br>(7H-ピロロ[2,3-d]ピ<br>リミジン-4-イル)-1H-<br>ピラゾール-1-イル]シ<br>クロブチル}アセトニ<br>トリル |    |

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

| 化合物<br>番号 | 製造                             | 名称                                                                                                                                                                                                 | 構造 |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 2       | 米国2012/<br>0149681<br>(実施例161) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-{[(2 <i>S</i> )-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-4-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル |    |
| 1 3       | 米国2012/<br>0149681<br>(実施例162) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-{[(2 <i>R</i> )-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-4-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル |    |
| 1 4       | 米国2012/<br>0149682<br>(実施例20)  | 4-(4-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-フルオロフェノキシ}ピペリジン-1-イル)-3-[4-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-4-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]ブタンニトリル                                                                     |    |
| 1 5       | 米国2013/<br>0018034<br>(実施例18)  | 5-{3-(シアノメチル)-3-[4-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-4-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル}- <i>N</i> -イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド                                                                  |    |

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

| 化合物<br>番号 | 製造                            | 名称                                                                                                                                                                       | 構造 |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 6       | 米国2013/<br>0018034<br>(実施例28) | 4-{3-(シアノメチル)-<br>3-[4-(7H-ピロロ[2,<br>3-d]ピリミジン-4-イル)-<br>1H-ピラゾール-1-イル]<br>アゼチジン-1-イル}-2,<br>5-ジフルオロ-N-<br>[(1S)-2,2,2-トリ<br>フルオロ-1-メチルエチル]<br>ベンズアミド                    |    |
| 1 7       | 米国2013/<br>0018034<br>(実施例34) | 5-{3-(シアノメチル)-<br>3-[4-(1H-ピロロ[2,<br>3-b]ピリジン-4-イル)-<br>1H-ピラゾール-1-イル]<br>アゼチジン-1-イル}-N-<br>イソプロピルピラジン-<br>2-カルボキサミド                                                     |    |
| 1 8       | 米国2013/<br>0045963<br>(実施例45) | {1-(cis-4-{[6-(2-<br>ヒドロキシエチル)-2-(ト<br>リフルオロメチル)ピリミジ<br>ン-4-イル]オキシ}シクロ<br>ヘキシル)-3-[4-(7H-<br>ピロロ[2,3-d]ピリミ<br>ジン-4-イル)-1H-ピ<br>ラゾール-1-イル]アゼチ<br>ジン-3-イル}アセトニト<br>リル      |    |
| 1 9       | 米国2013/<br>0045963<br>(実施例65) | {1-(cis-4-{[4-(エ<br>チルアミノ)メチル]-6-(<br>トリフルオロメチル)ピリジ<br>ン-2-イル]オキシ}シクロ<br>ヘキシル)-3-[4-(7H-<br>ピロロ[2,3-d]ピリミ<br>ジン-4-イル)-1H-ピ<br>ラゾール-1-イル]アゼチ<br>ジン-3-イル}アセトニト<br>リル       |    |
| 2 0       | 米国2013/<br>0045963<br>(実施例69) | {1-(cis-4-{[4-(1-<br>ヒドロキシ-1-メチルエチ<br>ル)-6-(トリフルオロメチ<br>ル)ピリジン-2-イル]オキ<br>シ}シクロヘキシル)-3-[<br>4-(7H-ピロロ[2,3-<br>d]ピリミジン-4-イル)-<br>1H-ピラゾール-1-イル]<br>アゼチジン-3-イル}アセ<br>トニトリル |    |

10

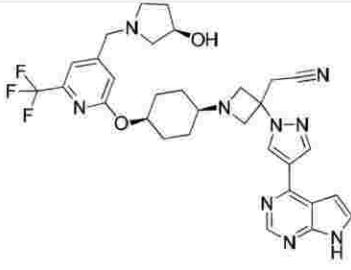
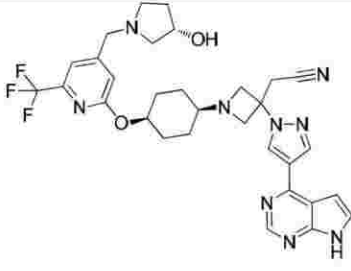
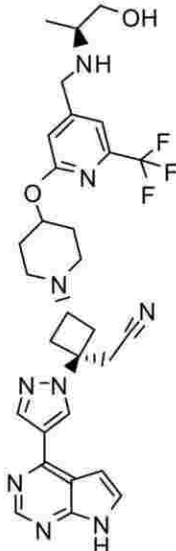
20

30

40

50

【表 4 - 6】

| 化合物<br>番号 | 製造                            | 名称                                                                                                                                                            | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 1       | 米国2013/<br>0045963<br>(実施例95) | {1-( <i>cis</i> -4-{[4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル      |    |
| 2 2       | 米国2013/<br>0045963<br>(実施例95) | {1-( <i>cis</i> -4-{[4-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル      |    |
| 2 3       | 米国2014/<br>0005166<br>(実施例1)  | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-{[(1S)-2-ヒドロキシー-1-メチルエチル]アミノ}メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

| 化合物<br>番号 | 製造                            | 名称                                                                                                                                                       | 構造 |
|-----------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 4       | 米国2014/<br>0005166<br>(実施例14) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル |    |
| 2 5       | 米国2014/<br>0005166<br>(実施例15) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-({[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル |    |
| 2 6       | 米国2014/<br>0005166<br>(実施例20) | { <i>trans</i> -3-(4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル                 |    |

10

20

30

40

## 【0090】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルまたはその薬学的に許容される塩である。

## 【0091】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル

50

リルアジピン酸塩である。

【0092】

{1 - {1 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル} - 3 [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル}アセトニトリルおよびそのアジピン酸塩の合成および製造は、例えば、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2012年9月6日に出願された米国特許公開第2013/0060026号、および2014年3月5日に出願された米国特許公開第2014/0256941号（これら各々は出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に見ることができる。

【0093】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3',5' - ジメチル - 1H,1'H - 4,4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2,5 - ジフルオロ - N - [(1S) - 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩である。

【0094】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3',5' - ジメチル - 1H,1'H - 4,4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2,5 - ジフルオロ - N - [(1S) - 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である。

【0095】

4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3',5' - ジメチル - 1H,1'H - 4,4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2,5 - ジフルオロ - N - [(1S) - 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドおよびそのリン酸塩の合成および製造は、例えば、2014年5月16日に出願された米国特許公開第2014/0343030号（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に見ることができる。

【0096】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、((2R,5S) - 5 - {2 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - イミダゾ[4,5 - d]チエノ[3,2 - b]ピリジン - 1 - イル}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)アセトニトリルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0097】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、((2R,5S) - 5 - {2 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - イミダゾ[4,5 - d]チエノ[3,2 - b]ピリジン - 1 - イル}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)アセトニトリル水合物である。

【0098】

((2R,5S) - 5 - {2 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - イミダゾ[4,5 - d]チエノ[3,2 - b]ピリジン - 1 - イル}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)アセトニトリルの合成ならびにその無水形態および一水和物形態の特徴付けは、2013年10月31日に出願された米国特許公開第2014/0121198号および2015年4月29日に出願された米国特許公開第2015/0344497号（それぞれ、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に記載されている。

【0099】

いくつかの実施態様では、表3の化合物は、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日に出願された米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日に出願された米国特許公開第2014/0121198号、2010年5月21日に出願された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日に出願された米国特許公開第2011/0059951号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日に出願された米国特許公開第2013/0018034、201

10

20

30

40

50

2年8月17日に願出された米国特許公開第2013/0045963号、および2013年5月17日に願出された米国特許公開第2014/0005166号（それぞれ、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に記載されている合成手順によって製造される。

#### 【0100】

いくつかの実施態様では、JAK阻害剤は、2011年3月9日に願出された米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日に願出された米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日に願出された米国特許公開第2014/0121198号、2010年5月21日に願出された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日に願出された米国特許公開第2011/0059951号、2011年11月18日に願出された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日に願出された米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日に願出された米国特許公開第2013/0018034号、2012年8月17日に願出された米国特許公開第2013/0045963号、および2013年5月17日に願出された米国特許公開第2014/0005166号（それぞれ、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）の化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される。

10

#### 【0101】

##### 治療方法

本明細書に開示の方法は、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体が、JAK阻害剤を含む療法に应答する可能性が高い（例えば、皮膚疾患の重篤度の軽減および/または疾患寛解/消散によって証明されるように疾患がより大きく改善される可能性が高い）か否かの評価を可能にする。JAK阻害剤に应答する可能性が高い、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体には、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を投与することができる。逆に、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）に应答する可能性が低い、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体には、炎症性皮膚疾患の治療に好適なさらなる療法を施すことができる。

20

#### 【0102】

この開示の方法はまた、炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがある対象体を、JAK阻害剤を含む治療から、恩恵を受ける可能性が高い対象体のグループ、および恩恵を受ける可能性が低い対象体のグループに層別化することを可能にする。JAK阻害剤による治療を検討されている炎症性皮膚疾患対象体のプールからそのような対象体を選択する能力は、対象体に効果的な治療を施すために有益である。

30

#### 【0103】

一の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）によって治療される対象体は、炎症性皮膚疾患を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。特定の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、乾癬を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、アトピー性皮膚炎を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、尋常性白斑を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、化膿性汗腺炎を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、JAK阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、酒さを有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では

40

50

、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、扁平苔癬を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、汎発性膿疱性乾癬を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、掌蹠膿疱症を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、ざ瘡を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、皮膚ループスを有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、皮膚筋炎を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。他の実施態様では、ＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）を含む療法で治療される対象体は、高いＴｈ１、Ｔｈ２もしくはＴｈ１７シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患を有するか、有する疑いがあるか、または発症する可能性が高い。

10

#### 【０１０４】

炎症性皮膚疾患を有する対象体がＪＡＫ阻害剤を含む療法に応答する可能性が高い場合（上記バイオマーカー（表１および２を参照）の１個以上の発現レベルに基づく）、該対象体にＪＡＫ阻害剤（例えば、局所投与、例えばルキシソリチニブの局所投与）の有効量を投与することができる。ＪＡＫ阻害剤の有効量は、好適には、例えば患者の特徴（年齢、性別、体重、人種など）、疾患の進行、および薬物への以前の曝露を考慮して、医療従事者（health care practitioner）によって決定することができる。対象体がＪＡＫ阻害剤を含む療法に応答する可能性が低い場合、該対象体にＪＡＫ阻害剤を含まない療法を施すことができる。

20

#### 【０１０５】

該方法はまた、症性皮膚疾患を発症するリスクがある個体に適用することができる。このような個体としては、炎症性皮膚疾患の家族歴を有する（例えば、片親または両親が炎症性皮膚疾患を有する）個体が挙げられる。

30

#### 【０１０６】

対象体がＪＡＫ阻害剤に応答する可能性が高いかまたは低いかに基づいて対象体を層別化または選択した後、開業医（例えば、医師）は、対象体に適切な療法を施すことができる。ＪＡＫ阻害剤を投与する方法は、当技術分野でよく知られている。

#### 【０１０７】

炎症性皮膚疾患を有しており、ＪＡＫ阻害剤に応答すると予測される対象体が以前に１つ以上の非ＪＡＫ阻害剤療法を施されていた場合、ＪＡＫ阻害剤を含む療法は、以前に施された療法または現在施されている療法に取って代わるかまたは該療法を増強することができる。例えば、ＪＡＫ阻害剤を含む療法で治療すると、１つまたは複数の非ＪＡＫ阻害剤療法の実施を中止または減少させることができ、例えば、より低いレベルで施すことができる。ＪＡＫ阻害剤を含む療法を施しながら、以前の療法の実施を維持することができる。いくつかの実施態様では、ＪＡＫ阻害剤を含む療法のレベルが治療効果をもたらすのに十分なレベルに達するまで以前の療法を維持することができる。

40

#### 【０１０８】

本明細書に記載の方法に従ってＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキシソリチニブの局所投与などのＪＡＫ阻害剤の局所投与）で治療される対象体を、炎症性皮膚疾患の治療に有効な１つ以上のさらなる組成物と組み合わせて治療することができる。このような併用治療に用いることができる組成物の例としては、コルチコステロイド（例えば、局所コルチコステロイド）、ビタミンＤ類似体、アントラリン、レチノイド（例えば、局所レチノイド）、カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムスまたはピメクロリムス）、サリチル酸、光

50

線療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウスチキヌマブ、ゴリムマブ、リツキシマブ、アプレミラスト、セクキヌマブ、イクセキズマブ、チオグアニン、ヒドロキシウレア、およびイソトレチノインが挙げられる。

#### 【0109】

以下は、本発明の実施例である。それらは、如何なる場合も本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0110】

実施例1： ルキシソリチニブによる治療への完全な応答者である軽度から中等度の尋常性乾癬の患者において差次的に発現した遺伝子の同定

体表面積の2～20%が関与する尋常性乾癬の治療のためのルキシソリチニブ（INCB018424）の研究に登録された軽度から中等度の尋常性乾癬の個体から全層皮膚生検を採取した。すべての被験者は生検の採取に同意し、臨床プロトコルに概略記載されている臨床試験対象基準および除外基準を満たした。皮膚生検を採取したらすぐにさらなる分析のために全組織からリボ核酸（RNA）に処理し、その後、RNA配列決定を使用して分析した。試料を局所INCB018424による治療に対する臨床応答に基づいて2つのグループに分け、表4に概略記載する。具体的には、試料を治療28日目の治療応答に基づいて「応答者」または「非応答者」に分類した（「PASI」は乾癬の面積と重症度の指数をいう）。個体に、クリーム製剤中の1.0%または1.5%のINCB018424リン酸塩の用量強度で、少なくとも10時間間隔で、1日2回INCB018424を局所的に適用した。

#### 【0111】

#### 【表5】

表4. 研究に登録された被験者の特徴付けおよび分類

| 被験者ID | 治療       | 分類   | 28日目のPASIの変化% |
|-------|----------|------|---------------|
| 1004  | 1.0% BID | 応答者  | -60.0%        |
| 1005  | 1.0% BID | 応答者  | -66.7%        |
| 1006  | 1.0% BID | 応答者  | -66.7%        |
| 3004  | 1.5% BID | 非応答者 | -40.0%        |
| 1001  | 1.5% BID | 応答者  | -60.0%        |
| 2001  | 1.5% BID | 応答者  | -85.7%        |
| 2002  | 1.5% BID | 非応答者 | -40.0%        |
| 3001  | 1.5% BID | 非応答者 | -33.3%        |
| 4001  | 1.5% BID | 応答者  | -50.0%        |
| 1003  | 1.5% QD  | 非応答者 | -33.3%        |
| 2005  | 1.5% QD  | 応答者  | -80.0%        |
| 6001  | 1.5% QD  | 応答者  | -50.0%        |

#### 【0112】

RNA配列決定は、Illumina HiSeq 4000システムを使用して、Beijing Genomics Instituteによってすべての生検試料について行われた。次に、Human Genome B38ライブラリーを使用してOmicSoft Array Studioでデータを整列し、品質管理を行った。マップされた読み取り100万あたりの転写産物のキロベースあたりのフラグメント（FPKM）（Fragments Per Kilobase of transcript per Million (FPKM) mapped reads）（転写産物の相対的発現）が生成され、すべての下流分析で使用された。グループ間で差次的に発現する遺伝子の有意差を、ANOVA検定を使用して特定した。RNA配列決定により、ベースラインで応答者グループと非応答者グループとの間で合計1136個の差次的に発現した遺伝子が同定された（生

の  $p$  値  $< 0.05$  )。非応答者と比較して、応答者では 629 個の遺伝子が増加し、507 個の遺伝子が減少した (表 5)。

【 0 1 1 3 】

【 表 6 - 1 】

表 5. 非応答者と比較した応答者の皮膚生検において差次的に発現した遺伝子

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |         | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |         |
|------------------------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 $p$ 値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 $p$ 値 |
| AADACL4                | 3.0934  | 0.0157  | AADAC                  | -2.965  | 0.0441  |
| ABCA10                 | 1.5096  | 0.0388  | AC002480.4             | -3.6976 | 0.0211  |
| ABCC5                  | 1.4066  | 0.0439  | AC003991.3             | -7.5887 | 1.5E-05 |
| ABCC6                  | 2.4984  | 0.002   | AC005253.2             | -1.3903 | 0.0235  |
| ABHD10                 | 1.1785  | 0.0466  | AC005363.9             | -1.7739 | 0.0483  |
| AC005083.1             | 1.7125  | 0.0176  | AC005481.5             | -1.7651 | 0.0043  |
| AC005224.2             | 1.7007  | 0.0311  | AC006129.3             | -2.7394 | 0.0273  |
| AC005387.2             | 4.8803  | 0.0498  | AC006372.6             | -8.8879 | 0.0163  |
| AC005519.4             | 1.5689  | 0.0168  | AC007036.5             | -5.1625 | 0.0448  |
| AC005592.2             | 5.7244  | 0.0365  | AC007163.6             | -4.197  | 0.0261  |
| AC007041.2             | 3.4552  | 0.0342  | AC008132.15            | -1.6706 | 0.0258  |
| AC008074.3             | 2.6772  | 0.0172  | AC009133.17            | -2.8047 | 0.0125  |
| AC009495.3             | 5.0566  | 0.0338  | AC009487.6             | -2.6827 | 0.0038  |
| AC009501.4             | 1.2817  | 0.0361  | AC010733.5             | -1.9765 | 0.0302  |
| AC009542.2             | 2.3156  | 0.0468  | AC013268.4             | -2.821  | 0.0263  |
| AC012146.7             | 1.9247  | 0.0132  | AC068492.1             | -3.239  | 0.0242  |
| AC012358.8             | 2.2389  | 0.05    | AC069155.1             | -3.2661 | 0.0248  |
| AC017002.2             | 2.8863  | 0.0421  | AC073254.1             | -1.743  | 0.0458  |
| AC022819.3             | 1.9352  | 0.0108  | AC079753.4             | -2.417  | 0.0303  |
| AC025918.2             | 6.381   | 0.0299  | AC098820.2             | -2.4383 | 0.0267  |
| AC058791.1             | 2.4451  | 0.0022  | AC105760.3             | -1.4717 | 0.0259  |
| AC064836.3             | 4.5073  | 0.0016  | AC108463.2             | -6.0749 | 0.0295  |
| AC068831.15            | 33.7466 | 0.0189  | AC110299.5             | -5.3452 | 0.0476  |
| AC078852.2             | 4.2153  | 0.0427  | AC113607.2             | -2.0512 | 0.0242  |
| AC084809.3             | 5.1227  | 0.0301  | AC114765.1             | -2.1064 | 0.0252  |
| AC091133.1             | 4.187   | 0.03    | AC140542.2             | -1.7625 | 0.0256  |
| AC091729.9             | 1.653   | 0.0113  | AC144831.3             | -1.8391 | 0.0066  |
| AC092301.3             | 1.9812  | 0.0449  | ACAD9                  | -1.3497 | 0.0173  |
| AC093690.1             | 2.5423  | 0.037   | ACKR4                  | -2.0068 | 0.0185  |
| AC115617.2             | 10.7038 | 0.0026  | ACTL6B                 | -2.2165 | 0.0354  |
| AC131097.4             | 2.4606  | 0.0306  | AGAP2                  | -1.6615 | 0.0086  |
| AC132217.4             | 4.4803  | 0.0457  | AGGF1P6                | -2.5434 | 0.0247  |
| AC137932.6             | 2.2344  | 0.022   | ANAPC1P1               | -2.3043 | 0.0318  |
| AC138969.4             | 11.6305 | 0.0014  | ANKRD52                | -1.1669 | 0.043   |
| AC144449.1             | 2.1057  | 0.0237  | ANKRD61                | -1.7977 | 0.027   |
| AC241585.2             | 1.5797  | 0.0356  | AP001059.5             | -4.39   | 0.0012  |
| ACSM1                  | 3.48    | 0.0144  | AP1S3                  | -2.4306 | 0.0442  |
| ACTN3                  | 2.3326  | 0.0488  | APOBEC2                | -3.5305 | 0.0309  |
| ADAM21                 | 2.9617  | 0.0132  | APOBEC3A               | -3.4965 | 0.0403  |
| ADGRL4                 | 1.3932  | 0.0221  | APOBR                  | -1.2607 | 0.0478  |
| AF131215.9             | 2.1281  | 0.0179  | AQP3                   | -1.7706 | 0.0241  |
| AIFM3                  | 2.4232  | 0.0128  | ARC                    | -1.9639 | 0.0321  |

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| AKNAD1                 | 2.6939  | 0.0452 | ARHGAP26-AS1           | -2.0671 | 0.0287 |
| AL109761.5             | 5.2843  | 0.0214 | ARHGEF35               | -2.6708 | 0.0009 |
| AL135745.1             | 69.3807 | 0.0008 | ARHGEF5                | -1.4877 | 0.026  |
| AMTN                   | 7.4489  | 0.0361 | ARL4D                  | -1.5663 | 0.0248 |
| AMY2A                  | 2.9016  | 0.0483 | ARMC10P1               | -2.9753 | 0.0386 |
| ANAPC16                | 1.1272  | 0.007  | ASPHD2                 | -1.8431 | 0.0219 |
| ANKRD1                 | 2.2529  | 0.0172 | BCL3                   | -1.54   | 0.0267 |
| ANO4                   | 2.7146  | 0.0381 | BEND3P1                | -3.3631 | 0.0464 |
| AP000254.8             | 2.6366  | 0.0156 | BICC1                  | -1.168  | 0.0445 |
| AP000347.4             | 2.5589  | 0.0426 | BISPR                  | -2.193  | 0.0455 |
| AP000560.3             | 5.9583  | 0.0002 | BMPER                  | -2.5414 | 0.0488 |
| AP000577.2             | 3.7727  | 0.0358 | BNIP3P5                | -8.8373 | 0.008  |
| AQP11                  | 2.3888  | 0.0226 | BRCC3P1                | -3.7509 | 0.023  |
| ARL5AP3                | 4.0039  | 0.0451 | BZW1P2                 | -2.4089 | 0.0089 |
| ASB10                  | 2.6619  | 0.0145 | C16orf52               | -1.1769 | 0.0297 |
| ASIC4                  | 3.1041  | 0.0077 | C17orf96               | -1.9207 | 0.0452 |
| AUTS2                  | 1.22    | 0.0318 | C1orf143               | -2.4194 | 0.0309 |
| AZIN2                  | 1.3707  | 0.0149 | C1orf220               | -1.6634 | 0.0458 |
| BCAT2                  | 1.3471  | 0.0036 | C1QTNF3-AMACR          | -7.6974 | 0.0068 |
| C10orf35               | 1.7202  | 0.0075 | C2orf69P1              | -2.3033 | 0.0271 |
| C11orf74               | 1.3773  | 0.0317 | C9orf135               | -2.7881 | 0.0254 |
| C16orf58               | 1.1412  | 0.0431 | CA1                    | -2.4175 | 0.0247 |
| C19orf84               | 3.0568  | 0.0471 | CAMK4                  | -2.8075 | 0.0025 |
| C1GALT1C1L             | 2.2032  | 0.0188 | CBARP                  | -1.4458 | 0.0167 |
| C21orf62               | 1.9436  | 0.0393 | CBLL1                  | -1.234  | 0.0339 |
| C2-AS1                 | 3.6958  | 0.049  | CCDC150P1              | -2.0923 | 0.0281 |
| C5AR1                  | 1.6161  | 0.0228 | CCL18                  | -4.4125 | 0.0092 |
| C6orf163               | 2.6955  | 0.0138 | CD4                    | -1.3528 | 0.0321 |
| C6orf48                | 1.2568  | 0.0485 | CDC42EP2               | -1.4702 | 0.0264 |
| C6orf52                | 5.9699  | 0.0143 | CDH4                   | -1.6458 | 0.0384 |
| C6orf58                | 4.3935  | 0.009  | CDKN1A                 | -1.937  | 0.0324 |
| C9orf173-AS1           | 2.2615  | 0.0388 | CEBPB                  | -1.7354 | 0.0211 |
| C9orf43                | 1.7597  | 0.0418 | CENPVP3                | -2.0229 | 0.0249 |
| CAPN12                 | 1.9086  | 0.0415 | CH507-216K13.2         | -1.6685 | 0.0321 |
| CASP6                  | 1.2754  | 0.0205 | CIB2                   | -1.4764 | 0.0211 |
| CBR3-AS1               | 1.4782  | 0.036  | CISH                   | -1.2926 | 0.029  |
| CBY1                   | 1.2118  | 0.0489 | CLEC10A                | -1.9121 | 0.0232 |
| CCBL1                  | 1.5551  | 0.0239 | CRCP                   | -1.2828 | 0.0492 |
| CCDC184                | 1.8853  | 0.0363 | CRHR1-IT1              | -1.6158 | 0.0117 |
| CCDC34                 | 1.3229  | 0.0084 | CSF1                   | -1.3693 | 0.0139 |
| CCDC73                 | 1.7066  | 0.0001 | CSGALNACT2             | -1.2265 | 0.0078 |
| CCDC92                 | 1.2989  | 0.0316 | CTA-373H7.7            | -2.8876 | 0.0253 |
| CCL16                  | 3.2532  | 0.038  | CTB-131K11.1           | -1.09   | 0.0451 |

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |          |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|----------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値    |
| CCNB1IP1               | 1.2334  | 0.0359 | CTB-60E11.9            | -8.5092 | 1.67E-11 |
| CCR10                  | 2.3295  | 0.0319 | CTC-421K24.1           | -5.0303 | 0.0247   |
| CD19                   | 2.9729  | 0.0281 | CTC-459M5.2            | -3.9674 | 0.0426   |
| CDCA7L                 | 1.2438  | 0.048  | CTC-499J9.1            | -3.223  | 0.0249   |
| CDH15                  | 3.2475  | 0.0067 | CTC-518P12.6           | -3.2359 | 0.0283   |
| CDKN2A1PNL             | 1.26    | 0.0352 | CTD-2017C7.1           | -2.7121 | 0.0245   |
| CEP120                 | 1.2635  | 0.0226 | CTD-2129N1.1           | -5.8702 | 0.0244   |
| CEP164P1               | 2.9968  | 0.0259 | CTD-219904.7           | -2.0034 | 0.0221   |
| CEP290                 | 1.5648  | 0.0254 | CTD-2503016.4          | -5.5014 | 0.0114   |
| CFAP74                 | 1.8202  | 0.0492 | CTD-2547E10.3          | -5.2914 | 0.0411   |
| CH17-132F21.5          | 3.1554  | 0.0202 | CTD-2583A14.9          | -5.435  | 0.0265   |
| CH17-264B6.3           | 7.9081  | 0.0116 | CTD-3032H12.1          | -4.5129 | 0.0377   |
| CHRNA1                 | 3.561   | 0.0104 | CTD-3137H5.5           | -6.2947 | 0.0078   |
| CHRNA7                 | 2.6535  | 0.0356 | CTD-3157E16.1          | -8.128  | 0.0147   |
| CHST9                  | 2.552   | 0.0351 | CTD-3199J23.6          | -2.4948 | 0.045    |
| CILP2                  | 1.6472  | 0.0216 | CTD-3222D19.5          | -2.1438 | 0.0393   |
| CKMT2-AS1              | 1.2625  | 0.0395 | CTSL                   | -1.7327 | 0.0155   |
| CLHC1                  | 1.6886  | 0.007  | CXorf21                | -1.9728 | 0.0414   |
| CNKSRI                 | 1.3612  | 0.038  | CYP27B1                | -1.4858 | 0.0267   |
| CRB1                   | 1.8265  | 0.0334 | CYP2AB1P               | -2.1353 | 0.0251   |
| CREB3L4                | 1.5156  | 0.0418 | CYP51A1                | -1.5573 | 0.0478   |
| CRLS1                  | 1.2417  | 0.0323 | CYTH4                  | -1.6175 | 0.0023   |
| CSMD3                  | 1.2117  | 0.0249 | DEFA6                  | -3.806  | 0.0242   |
| CTA-250D13.1           | 6.2334  | 0.0013 | DGCR11                 | -1.797  | 0.0212   |
| CTA-276F8.1            | 2.0056  | 0.0478 | DLX2-AS1               | -3.3104 | 0.0328   |
| CTA-963H5.5            | 1.6638  | 0.0125 | DNAJC15                | -1.2656 | 0.0348   |
| CTB-107G13.1           | 3.2902  | 0.0135 | DOC2B                  | -2.1241 | 0.0187   |
| CTB-113I20.2           | 2.0747  | 0.0047 | DPY19L2P3              | -2.9846 | 0.0216   |
| CTB-50L17.10           | 1.2337  | 0.0094 | DUOXA2                 | -2.2844 | 0.0469   |
| CTB-92J24.2            | 2.8825  | 0.0339 | DUSP2                  | -1.5362 | 0.0494   |
| CTC-260E6.2            | 4.3267  | 0.0122 | EEF1DP3                | -3.324  | 0.0156   |
| CTC-338M12.4           | 1.3389  | 0.0175 | EIF1                   | -1.2581 | 0.0487   |
| CTC-338M12.5           | 12.0104 | 0.0003 | EIF1AD                 | -1.2163 | 0.0296   |
| CTC-398G3.1            | 6.9931  | 0.0205 | EIF4A2P4               | -1.7987 | 0.025    |
| CTC-429P9.2            | 2.1848  | 0.012  | EIF5AL1                | -2.6    | 0.0359   |
| CTC-471J1.11           | 2.2648  | 0.0275 | EPGN                   | -4.0759 | 0.0187   |
| CTC-487M23.7           | 6.2605  | 0.0371 | ERN1                   | -1.3774 | 0.0266   |
| CTC-510F12.7           | 6.5198  | 0.0029 | F13A1                  | -1.6901 | 0.0154   |
| CTD-2001J20.1          | 2.0328  | 0.0309 | FABP5P11               | -5.3789 | 0.0438   |
| CTD-2006C1.2           | 1.618   | 0.0204 | FAM106CP               | -4.8033 | 0.0427   |
| CTD-2012K14.8          | 2.4699  | 0.0376 | FAM110A                | -1.2517 | 0.029    |
| CTD-2014D20.1          | 2.8226  | 0.0436 | FAM133CP               | -3.6491 | 0.032    |
| CTD-2020K17.3          | 1.7116  | 0.0434 | FAM222B                | -1.2692 | 0.0281   |

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| CTD-2024I7.13          | 1.8966  | 0.036  | FAM25C                 | -3.03   | 0.0126 |
| CTD-2035E11.5          | 4.1215  | 0.0079 | FAS                    | -1.2048 | 0.0294 |
| CTD-2135D7.2           | 2.0603  | 0.0088 | FCER1A                 | -1.637  | 0.041  |
| CTD-2228K2.7           | 1.6596  | 0.0298 | FDFT1                  | -1.2944 | 0.0494 |
| CTD-2270N23.1          | 3.0982  | 0.0129 | FOSL1                  | -2.6253 | 0.0435 |
| CTD-2287O16.5          | 1.4796  | 0.0135 | FRMD8                  | -1.4727 | 0.0491 |
| CTD-2331H12.7          | 5.6323  | 0.0111 | GAPDHP1                | -2.547  | 0.0458 |
| CTD-2349P21.12         | 8.9098  | 0.0084 | GAPDHP27               | -1.9115 | 0.0259 |
| CTD-2506P8.6           | 2.4764  | 0.0019 | GDE1                   | -1.3859 | 0.039  |
| CTD-2525I3.2           | 3.9317  | 0.0093 | GDPD3                  | -1.8155 | 0.045  |
| CTD-2527I21.15         | 1.8261  | 0.0054 | GGCT                   | -1.3699 | 0.0251 |
| CTD-2540B15.13         | 3.6886  | 0.004  | GJD3                   | -3.0081 | 0.0438 |
| CTD-2547G23.4          | 1.5106  | 0.0076 | GNB4                   | -1.4989 | 0.0437 |
| CTD-2587H24.10         | 4.0891  | 0.0168 | GNG2                   | -1.2776 | 0.0163 |
| CTD-2639E6.4           | 5.8394  | 0.0474 | GPR158                 | -2.602  | 0.0328 |
| CTD-2649C14.3          | 6.5391  | 0.0063 | GPR79                  | -3.0097 | 0.0335 |
| CTD-3051D23.1          | 2.4294  | 0.0078 | GPRIN3                 | -1.3375 | 0.046  |
| CTD-3065J16.9          | 1.6289  | 0.0493 | GREM1                  | -1.7682 | 0.016  |
| CTD-3074O7.11          | 10.5596 | 0.0102 | GXYLT1                 | -1.4345 | 0.0474 |
| CTD-3162L10.1          | 5.6905  | 0.0116 | HAS2-AS1               | -1.9401 | 0.0454 |
| CTD-3220F14.3          | 2.0572  | 0.0301 | HCFC2                  | -1.2044 | 0.0304 |
| CYR61                  | 2.3649  | 0.0459 | HCG9P5                 | -3.3003 | 0.0242 |
| DAB1                   | 2.0248  | 0.0241 | HIATL2                 | -1.3945 | 0.0148 |
| DANCR                  | 1.4654  | 0.0081 | HIRA                   | -1.207  | 0.0392 |
| DANT2                  | 2.2875  | 0.0088 | HIST1H2BF              | -3.3669 | 0.0484 |
| DCBLD2                 | 1.1272  | 0.0481 | HLA-H                  | -3.4302 | 0.0438 |
| DDX11                  | 1.4888  | 0.0304 | HS6ST1                 | -1.3551 | 0.0426 |
| DGCR6                  | 1.6421  | 0.0364 | IER2                   | -1.4929 | 0.0466 |
| DIAPH2-AS1             | 2.1391  | 0.0343 | IGBP1P3                | -2.193  | 0.0246 |
| DKFZp434J0226          | 2.2245  | 0.0459 | IGKV2-40               | -3.9951 | 0.0154 |
| DMXL2                  | 1.1451  | 0.0488 | IGKV2D-40              | -3.9951 | 0.0154 |
| DNAH5                  | 1.8002  | 0.0433 | IGSF21                 | -1.4287 | 0.0495 |
| DPY19L1                | 1.2872  | 0.0444 | IL17C                  | -7.7601 | 0.0078 |
| DPY19L1P1              | 2.5398  | 0.0188 | IL17REL                | -2.3431 | 0.0153 |
| DRAM2                  | 1.3326  | 0.0269 | IL1F10                 | -2.034  | 0.0336 |
| DRD1                   | 2.7155  | 0.0227 | IL1R1                  | -1.272  | 0.0326 |
| DTWD1                  | 1.1438  | 0.0389 | IL1RL1                 | -2.3738 | 0.0039 |
| DXO                    | 1.3173  | 0.0431 | IL22                   | -4.6849 | 0.0485 |
| DZIP1                  | 1.6755  | 0.0033 | IL6R                   | -1.4486 | 0.0356 |
| EDN1                   | 2.3445  | 0.0078 | ING1                   | -1.1055 | 0.0326 |
| EEF1A1P30              | 3.7184  | 0.0307 | ISY1-RAB43             | -1.223  | 0.0397 |
| EEF1DP4                | 8.1437  | 0.0009 | ITGAM                  | -1.3865 | 0.0287 |
| EFCAB10                | 2.6386  | 0.005  | KB-1732A1.1            | -2.4326 | 0.0073 |

10

20

30

40

【表 6 - 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生 p 値  |
| EID2B                  | 1.5072  | 0.0158 | KCNQ1DN                | -1.3184  | 0.0362 |
| EXOC3L1                | 1.4119  | 0.034  | KHNYN                  | -1.2866  | 0.0233 |
| FABP7                  | 5.3437  | 0.0133 | KHSRPP1                | -1.9608  | 0.0012 |
| FAH                    | 1.3287  | 0.0348 | KLF16                  | -1.3231  | 0.0341 |
| FAM118A                | 2.1764  | 0.0402 | KRT18P12               | -1.8964  | 0.0044 |
| FAM127B                | 1.2301  | 0.0343 | KRT8P26                | -2.546   | 0.0253 |
| FAM195A                | 1.4075  | 0.0244 | KRT8P31                | -2.9922  | 0.0127 |
| FAM201A                | 3.0558  | 0.0205 | LA16c-325D7.1          | -5.7855  | 0.0196 |
| FAM66A                 | 5.7705  | 0.0331 | LINC00391              | -1.753   | 0.0356 |
| FAM86B1                | 2.1004  | 0.0454 | LINC00427              | -2.8954  | 0.0269 |
| FAM86B3P               | 2.2458  | 0.0395 | LINC00473              | -3.7662  | 0.0185 |
| FAM90A25P              | 4.4973  | 0.0359 | LINC00636              | -3.1979  | 0.0391 |
| FCN3                   | 1.8711  | 0.0431 | LINC00691              | -2.2011  | 0.0155 |
| FDPSP7                 | 8.3565  | 0.0061 | LINC01123              | -1.5817  | 0.0296 |
| FIGF                   | 2.2665  | 0.0163 | LINC01124              | -2.4742  | 0.0287 |
| FN3KRP                 | 1.3429  | 0.0121 | LINC01128              | -1.3974  | 0.0303 |
| FRA10AC1               | 1.2076  | 0.0395 | LINC01314              | -2.394   | 0.0331 |
| FSIP2                  | 2.0047  | 0.0093 | LIPE-AS1               | -2.1211  | 0.0086 |
| FUCA1P1                | 3.1216  | 0.0293 | LMAN1L                 | -3.2538  | 0.0417 |
| G6PC3                  | 1.2228  | 0.0461 | LRPAP1                 | -1.162   | 0.0407 |
| GAPDHP2                | 3.0393  | 0.0264 | LY6G6C                 | -1.9073  | 0.0462 |
| GCAT                   | 1.4044  | 0.0201 | LYNX1                  | -2.0703  | 0.0295 |
| GDF9                   | 1.9615  | 0.0057 | LYPD2                  | -2.6025  | 0.0173 |
| GFI1B                  | 2.4408  | 0.0349 | MAFB                   | -1.8596  | 0.0398 |
| GNG12-AS1              | 2.3297  | 0.0403 | MAFG                   | -1.3478  | 0.0209 |
| GNMT                   | 2.1451  | 0.0233 | MARK2P9                | -2.6356  | 0.0163 |
| GPHA2                  | 3.5075  | 0.0465 | MBL2                   | -1.3361  | 0.0265 |
| GPR161                 | 1.2867  | 0.0466 | MESDC1                 | -1.3281  | 0.0449 |
| GRAPL                  | 2.9604  | 0.0187 | MGRN1                  | -1.153   | 0.0463 |
| GRIK1-AS1              | 2.7962  | 0.0462 | MIDN                   | -1.371   | 0.0317 |
| GRM6                   | 2.4779  | 0.0416 | MLEC                   | -1.2056  | 0.0398 |
| H1FNT                  | 5.6038  | 0.0052 | MLK7-AS1               | -2.5552  | 0.0227 |
| HAGH                   | 1.307   | 0.03   | MLX                    | -1.1929  | 0.0291 |
| HAPLN4                 | 3.0866  | 0.0323 | MMP19                  | -1.3527  | 0.0249 |
| HERC2P7                | 8.5535  | 0.0425 | MMP23B                 | -1.4831  | 0.0261 |
| HES7                   | 3.0272  | 0.0226 | MS4A3                  | -3.1586  | 0.0012 |
| HIRIP3                 | 1.2126  | 0.0111 | MTHFR                  | -1.5262  | 0.0411 |
| HIST1H1B               | 6.4608  | 0.0009 | MTND4P9                | -3.0175  | 0.0014 |
| HIST1H4C               | 4.4204  | 0.0445 | MTND6P21               | -4.0358  | 0.0206 |
| HMGB1P3                | 13.4261 | 0.0107 | MVB12A                 | -1.143   | 0.049  |
| HMGB1P31               | 5.4107  | 0.0025 | MYCBP2-AS2             | -12.3355 | 0.0012 |
| HNRNPA3P11             | 2.8939  | 0.0203 | NACC1                  | -1.3653  | 0.0395 |
| HOXA10                 | 1.6287  | 0.0486 | NAF1                   | -1.368   | 0.044  |

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| HOXA-AS3               | 1.8739  | 0.0395 | NANOCP9                | -2.0082 | 0.0258 |
| HOXB9                  | 2.1774  | 0.0308 | NCR3                   | -2.5296 | 0.04   |
| HOXC5                  | 4.3513  | 0.0001 | NDUFA3P1               | -3.4195 | 0.0249 |
| HRAT92                 | 1.9864  | 0.0444 | NDUFV3                 | -1.3208 | 0.038  |
| HRG                    | 3.123   | 0.0353 | NOL6                   | -1.2691 | 0.0313 |
| HS6ST2                 | 2.045   | 0.0034 | NPHS1                  | -2.0818 | 0.015  |
| HSPA8P4                | 2.536   | 0.0411 | NPM1P32                | -2.7026 | 0.0245 |
| HSPB2-C11orf52         | 7.0927  | 0.0143 | NRARP                  | -1.5232 | 0.035  |
| HTR1F                  | 2.9523  | 0.0043 | NRIP3                  | -1.4788 | 0.017  |
| HYDIN                  | 3.0076  | 0.01   | NUDT4P2                | -2.4478 | 0.0307 |
| IGHG3                  | 11.8657 | 0.0082 | OACYLP                 | -1.4875 | 0.0254 |
| IL12A                  | 2.6528  | 0.0208 | ODC1                   | -1.7616 | 0.0398 |
| IL1RAPL2               | 3.3478  | 0.0023 | OGFRP1                 | -2.9204 | 0.0099 |
| INPP5B                 | 1.1365  | 0.0179 | OR1C1                  | -1.9564 | 0.0249 |
| IP6K2                  | 1.1199  | 0.0421 | OR1Q1                  | -3.0233 | 0.0251 |
| IPO5P1                 | 1.5566  | 0.032  | OR7E99P                | -2.618  | 0.0253 |
| KATNB1P6               | 3.3818  | 0.0342 | OSBP2                  | -1.4684 | 0.0458 |
| KB-1184D12.1           | 5.0849  | 0.0228 | P2RX5-TAX1BP3          | -1.7444 | 0.0173 |
| KB-1410C5.5            | 2.1517  | 0.0173 | P2RY10                 | -1.7976 | 0.0407 |
| KB-1440D3.14           | 3.6143  | 0.047  | PAPPA                  | -1.8518 | 0.0071 |
| KB-208E9.1             | 3.108   | 0.0338 | PAX8                   | -1.9589 | 0.0455 |
| KCNE5                  | 3.2942  | 0.0329 | PCDHGA12               | -2.0445 | 0.0426 |
| KCNMB2-AS1             | 4.0783  | 0.0497 | PHLDA2                 | -1.927  | 0.0262 |
| KIAA0087               | 2.645   | 0.0419 | PLA2G12A               | -1.3108 | 0.0237 |
| KLC4                   | 1.38    | 0.0178 | PLA2G2D                | -3.4617 | 0.0092 |
| KLHL12                 | 1.1627  | 0.0414 | PLA2G2F                | -2.0117 | 0.032  |
| KLHL40                 | 2.4503  | 0.0209 | PLA2G4A                | -1.3079 | 0.0383 |
| KRBOX4                 | 1.3829  | 0.0104 | PLEKHM1                | -1.3099 | 0.0475 |
| KRT41P                 | 4.0539  | 0.0418 | POM121C                | -1.221  | 0.0498 |
| KRT8P33                | 1.6224  | 0.019  | POMGNT2                | -1.2388 | 0.0413 |
| LA16c-380F5.3          | 1.7444  | 0.0396 | PPATP1                 | -1.6632 | 0.0264 |
| LAMTOR5-AS1            | 2.0718  | 0.015  | PPP4R4                 | -2.0785 | 0.0337 |
| LGALS7                 | 6.0975  | 0.0408 | PRKCB                  | -1.5114 | 0.0406 |
| LHFPL3                 | 3.9275  | 0.0448 | PSMC1P4                | -2.6735 | 0.0325 |
| LINC00115              | 1.4179  | 0.0051 | PTCHD3P2               | -2.7009 | 0.0026 |
| LINC00158              | 2.6558  | 0.0264 | PTGES                  | -1.5442 | 0.0225 |
| LINC00294              | 1.3243  | 0.0034 | QPCT                   | -1.4142 | 0.0494 |
| LINC00323              | 3.0505  | 0.0432 | RAB5CP2                | -3.0938 | 0.0247 |
| LINC00339              | 1.746   | 0.0019 | RAP1A                  | -1.1756 | 0.0364 |
| LINC00461              | 1.5114  | 0.0422 | RARRES2P1              | -2.6046 | 0.025  |
| LINC00487              | 3.234   | 0.0222 | RDH13                  | -1.2786 | 0.041  |
| LINC00623              | 1.869   | 0.0061 | REPIN1                 | -1.1941 | 0.0108 |
| LINC00824              | 4.8236  | 0.0173 | RHOF                   | -1.5768 | 0.0486 |

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生 p 値  |
| LINC00936              | 1.3793 | 0.0415 | RN7SL138P              | -1.6428  | 0.0475 |
| LINC01096              | 3.2345 | 0.0383 | RN7SL172P              | -4.3607  | 0.0112 |
| LINC01118              | 4.8708 | 0.006  | RN7SL187P              | -3.1309  | 0.0246 |
| LINC01127              | 1.993  | 0.0074 | RN7SL444P              | -4.696   | 0.0257 |
| LINC01142              | 2.9423 | 0.0436 | RND1                   | -3.327   | 0.0427 |
| LINC01226              | 1.9928 | 0.0348 | RNF121                 | -1.1721  | 0.0223 |
| LINC01320              | 4.1246 | 0.01   | RNF216                 | -1.2086  | 0.0293 |
| LINC01389              | 5.5821 | 0.0415 | RNF8                   | -1.3201  | 0.0093 |
| LINC01431              | 7.8181 | 0.005  | RNFT1P2                | -2.9746  | 0.0485 |
| LINC01543              | 3.4788 | 0.0377 | RP11-1036E20.7         | -1.8823  | 0.025  |
| LLNLR-276E7.1          | 2.7993 | 0.0422 | RP11-1042B17.3         | -2.3145  | 0.0252 |
| LMO3                   | 2.0837 | 0.0373 | RP11-108P20.2          | -4.355   | 0.0312 |
| LMOD3                  | 2.5343 | 0.0127 | RP11-1112J20.1         | -3.7757  | 0.0246 |
| LRRC38                 | 2.256  | 0.0218 | RP11-114804.1          | -3.2929  | 0.0134 |
| LRRC4C                 | 3.0078 | 0.0194 | RP11-1149023.3         | -1.5379  | 0.0363 |
| LRRFIP1P1              | 1.484  | 0.0377 | RP11-114G22.1          | -3.7487  | 0.0133 |
| LRRN4                  | 2.1281 | 0.0442 | RP11-11N7.5            | -6.3744  | 0.024  |
| MAMSTR                 | 1.4182 | 0.0408 | RP11-121P12.1          | -2.6159  | 0.0304 |
| MARC1                  | 2.3166 | 0.0263 | RP11-145015.2          | -2.2397  | 0.0251 |
| MDP1                   | 1.1677 | 0.0492 | RP11-156K13.1          | -4.416   | 0.0452 |
| MEF2C-AS1              | 5.8034 | 0.0071 | RP11-158H5.2           | -2.3684  | 0.0075 |
| METTL24                | 2.374  | 0.0206 | RP11-15E18.1           | -3.2407  | 0.0469 |
| METTL25                | 1.2679 | 0.0116 | RP11-163019.8          | -1.6472  | 0.0256 |
| MIATNB                 | 1.3709 | 0.0221 | RP11-177H2.2           | -3.3377  | 0.0242 |
| MPV17L                 | 1.6067 | 0.0042 | RP1-117B12.4           | -7.4681  | 0.0023 |
| MROH8                  | 1.9707 | 0.0252 | RP11-17E2.2            | -1.5583  | 0.0253 |
| MRPS36P5               | 5.172  | 0.0407 | RP11-191L9.5           | -2.5297  | 0.0239 |
| MTMR9LP                | 1.6857 | 0.0399 | RP11-196G11.3          | -1.4329  | 0.0434 |
| MTUS1                  | 1.3157 | 0.0056 | RP11-213H15.1          | -3.4912  | 0.0279 |
| MUM1                   | 1.3847 | 0.0309 | RP11-21401.1           | -1.9583  | 0.0249 |
| MYCT1                  | 1.7081 | 0.0389 | RP11-219A15.4          | -4.0655  | 0.0452 |
| MYL12BP2               | 5.481  | 0.0145 | RP11-227G15.8          | -5.4911  | 0.0036 |
| MYO15A                 | 2.7929 | 0.035  | RP11-235G24.3          | -2.6216  | 0.0242 |
| MYO5BP1                | 2.1272 | 0.049  | RP11-259G18.3          | -31.7282 | 0.0251 |
| NDUFAF4P3              | 4.345  | 0.0497 | RP11-259K15.2          | -2.1494  | 0.0271 |
| NEDD9                  | 1.7313 | 0.0361 | RP11-275F13.3          | -4.0652  | 0.0141 |
| NKAIN2                 | 3.1616 | 0.0102 | RP1-127L4.7            | -3.0205  | 0.0242 |
| NKAPP1                 | 1.8886 | 0.0053 | RP11-285E9.6           | -2.785   | 0.0088 |
| NPHP3-ACAD11           | 4.1917 | 0.0318 | RP11-290C10.1          | -2.7434  | 0.0333 |
| NPHP3-AS1              | 2.1654 | 0.0284 | RP11-2N1.2             | -3.1651  | 0.016  |
| NPIPA5                 | 1.8834 | 0.0217 | RP11-314A20.5          | -7.8785  | 0.0153 |
| NPIPB7                 | 6.3458 | 0.0296 | RP11-317B17.3          | -6.489   | 0.0018 |
| NPPA                   | 5.6231 | 0.0268 | RP11-320N7.2           | -4.8109  | 0.0406 |

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| NPPA-AS1               | 4.0336  | 0.0381 | RP11-326C3.16          | -1.825  | 0.046  |
| NPY6R                  | 2.6218  | 0.0172 | RP11-338K17.10         | -1.6645 | 0.0275 |
| NUBPL                  | 1.2039  | 0.0343 | RP11-339F13.2          | -1.7966 | 0.0281 |
| NUDT11                 | 1.5549  | 0.041  | RP11-342L8.2           | -2.658  | 0.0242 |
| NUTF2P6                | 11.9917 | 0.0214 | RP11-349G13.3          | -5.0508 | 0.0014 |
| NUTM2D                 | 1.4852  | 0.0167 | RP1-134E15.3           | -6.8144 | 0.0392 |
| OCM2                   | 5.4227  | 0.0386 | RP11-356C4.5           | -2.7754 | 0.0243 |
| OFD1                   | 1.3299  | 0.0105 | RP11-359I18.1          | -4.3154 | 0.0179 |
| OGDHL                  | 3.0007  | 0.0475 | RP11-359P5.1           | -4.7063 | 0.0425 |
| OLFM5P                 | 2.5991  | 0.0184 | RP11-367J7.3           | -2.7811 | 0.0112 |
| OR13A1                 | 2.5334  | 0.0116 | RP11-380I10.2          | -3.0187 | 0.0481 |
| OXCT1-AS1              | 3.2596  | 0.0289 | RP11-395C3.1           | -7.5973 | 0.0016 |
| PC                     | 1.6565  | 0.0275 | RP11-399B17.1          | -1.6266 | 0.023  |
| PCDHA3                 | 2.2364  | 0.0387 | RP11-417F21.2          | -3.831  | 0.0246 |
| PCDHB2                 | 1.7292  | 0.0125 | RP11-426L16.9          | -1.4309 | 0.0243 |
| PCNT                   | 1.1166  | 0.0268 | RP11-428P16.3          | -2.4204 | 0.0311 |
| PDE7B                  | 1.3523  | 0.0297 | RP11-430L17.1          | -3.2729 | 0.0288 |
| PLCL1                  | 1.4095  | 0.0432 | RP11-432J22.2          | -7.2806 | 0.0011 |
| PLCZ1                  | 3.0739  | 0.0073 | RP11-460N20.4          | -4.2125 | 0.0274 |
| PLXNA3                 | 1.5513  | 0.0433 | RP11-474C8.7           | -1.8661 | 0.0276 |
| PLXNB3                 | 1.5399  | 0.0302 | RP11-476D10.1          | -1.9337 | 0.0249 |
| PNMT                   | 3.7418  | 0.0226 | RP11-477G18.2          | -3.6808 | 0.0245 |
| POLR1D                 | 1.1583  | 0.0486 | RP11-483P21.2          | -3.0903 | 0.0325 |
| POT1                   | 1.3083  | 0.014  | RP11-484D2.2           | -2.5647 | 0.0444 |
| POU1F1                 | 2.1488  | 0.0481 | RP11-512F24.1          | -3.3958 | 0.049  |
| POU3F2                 | 1.9745  | 0.0483 | RP11-517P14.2          | -1.979  | 0.0161 |
| PPBP                   | 7.1474  | 0.0108 | RP11-519G16.5          | -3.6503 | 0.0161 |
| PPEF1                  | 1.8898  | 0.0212 | RP11-521M14.2          | -2.078  | 0.0257 |
| PRB1                   | 4.3092  | 0.0253 | RP11-523L20.2          | -1.8055 | 0.0059 |
| PRR29-AS1              | 2.0062  | 0.0484 | RP11-565P22.6          | -8.735  | 0.0184 |
| PRSS30P                | 4.4472  | 0.0078 | RP11-576N17.3          | -3.6762 | 0.0258 |
| PSIP1                  | 1.1945  | 0.0332 | RP11-57B24.1           | -3.2708 | 0.0272 |
| PTCHD4                 | 2.7295  | 0.0124 | RP11-588G21.2          | -1.6601 | 0.0086 |
| PTPN5                  | 3.5645  | 0.0073 | RP1-15D23.2            | -1.9377 | 0.0242 |
| PWRN1                  | 8.4582  | 0.0225 | RP11-618P17.4          | -3.9008 | 0.0286 |
| RAB20                  | 1.5835  | 0.0434 | RP11-624J12.1          | -1.4904 | 0.0268 |
| RAB40A                 | 2.461   | 0.0156 | RP11-631M6.3           | -2.7868 | 0.0301 |
| RAC1P2                 | 4.9188  | 0.0409 | RP11-64K12.4           | -4.175  | 0.0129 |
| RAD51C                 | 1.3297  | 0.0273 | RP11-64K12.9           | -2.7329 | 0.025  |
| RANBP17                | 2.561   | 0.0163 | RP11-651P23.4          | -2.0278 | 0.0097 |
| RBP3                   | 2.5509  | 0.007  | RP11-662M24.2          | -7.1912 | 0.0383 |
| RBPMS-AS1              | 1.7816  | 0.0337 | RP11-665C16.9          | -4.3139 | 0.0313 |
| RCOR2                  | 1.8101  | 0.0273 | RP11-66D17.5           | -1.9986 | 0.0251 |

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |          |
|------------------------|---------|--------|------------------------|----------|----------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生 p 値    |
| RGPD6                  | 2.2919  | 0.0232 | RP11-66N24.7           | -1.8132  | 0.0397   |
| RIBC1                  | 1.8431  | 0.0117 | RP11-677M14.2          | -4.9692  | 0.0434   |
| RMDN3                  | 1.1394  | 0.0169 | RP11-684B2.3           | -3.2987  | 0.0258   |
| RN7SL145P              | 6.4085  | 0.0082 | RP11-685M7.5           | -5.4185  | 0.0326   |
| RN7SL244P              | 7.8497  | 0.042  | RP11-687E1.2           | -3.8741  | 0.0254   |
| RN7SL40P               | 6.7391  | 0.0105 | RP11-689C9.1           | -2.4187  | 0.0277   |
| RN7SL738P              | 7.4784  | 0.0406 | RP11-602.2             | -2.1853  | 0.0141   |
| RNASEK-C17orf49        | 42.9147 | 0.001  | RP11-708J19.3          | -6.7589  | 0.001    |
| RNF214                 | 1.2124  | 0.0229 | RP11-713M15.1          | -1.4589  | 0.0242   |
| ROB03                  | 1.6024  | 0.0316 | RP11-71L14.4           | -3.8055  | 0.0191   |
| RP1-102E24.10          | 1.9297  | 0.0315 | RP11-733018.1          | -5.3071  | 0.0173   |
| RP11-101E7.2           | 5.3644  | 0.0165 | RP11-75C10.9           | -1.9538  | 0.0276   |
| RP11-1096G20.5         | 5.4178  | 0.0074 | RP11-7K24.3            | -1.5473  | 0.0272   |
| RP11-109N23.4          | 1.9309  | 0.0357 | RP11-809017.1          | -2.1246  | 0.0495   |
| RP11-109P11.1          | 1.9931  | 0.0399 | RP11-815N9.2           | -2.7184  | 0.0261   |
| RP11-111M22.3          | 1.6899  | 0.0282 | RP11-83B20.9           | -5.2157  | 1.07E-05 |
| RP11-112J3.15          | 11.5744 | 0.0104 | RP11-843P14.1          | -3.7173  | 0.0498   |
| RP11-114H24.2          | 4.1638  | 0.0144 | RP11-85G18.6           | -6.1264  | 0.0058   |
| RP11-1180F24.1         | 5.2683  | 0.0036 | RP11-874G11.1          | -6.1241  | 0.0072   |
| RP11-118K6.3           | 9.8058  | 0.0071 | RP11-876N24.1          | -2.2484  | 0.0272   |
| RP11-126K1.2           | 2.1135  | 0.041  | RP11-8P13.5            | -3.4506  | 0.0267   |
| RP11-1280N14.3         | 3.2111  | 0.0347 | RP11-91J19.3           | -2.1462  | 0.0425   |
| RP11-12D24.10          | 4.8406  | 0.0465 | RP11-93B14.4           | -2.3021  | 0.0268   |
| RP11-133N21.7          | 5.5979  | 0.0251 | RP11-95C14.1           | -1.8446  | 0.0442   |
| RP11-134K13.4          | 6.7984  | 0.0074 | RP11-96D1.8            | -1.4593  | 0.0334   |
| RP11-138A9.2           | 2.1404  | 0.0051 | RP11-96K19.2           | -1.4724  | 0.0443   |
| RP11-13A1.1            | 2.231   | 0.0162 | RP1-212P9.3            | -1.9244  | 0.0434   |
| RP11-141B14.2          | 3.0046  | 0.0485 | RP1-257C22.2           | -2.275   | 0.0474   |
| RP11-143E21.3          | 3.2484  | 0.0364 | RP1-266L20.2           | -10.5717 | 0.0044   |
| RP11-147L13.11         | 1.2068  | 0.0207 | RP13-46H24.1           | -3.7417  | 0.0392   |
| RP11-148B6.1           | 3.8885  | 0.0467 | RP1-39J2.1             | -3.4299  | 0.027    |
| RP11-14K3.7            | 4.4475  | 0.0496 | RP1-63G5.8             | -1.9269  | 0.0404   |
| RP11-155D18.13         | 2.2753  | 0.003  | RP1-63M2.5             | -2.4614  | 0.0242   |
| RP11-159N11.4          | 1.603   | 0.0368 | RP3-332B22.1           | -1.7707  | 0.0251   |
| RP11-15L13.4           | 7.0114  | 0.0074 | RP3-375P9.2            | -2.3387  | 0.0242   |
| RP11-166B2.3           | 1.3902  | 0.0367 | RP4-595K12.2           | -2       | 0.0242   |
| RP11-168F9.2           | 5.4946  | 0.0442 | RP4-673M15.1           | -1.5304  | 0.0367   |
| RP11-176H8.1           | 9.9938  | 0.0099 | RP4-785G19.2           | -3.3209  | 0.0197   |
| RP11-178L8.7           | 4.5636  | 0.0321 | RP5-1055C14.6          | -3.6436  | 0.032    |
| RP11-17E13.2           | 7.3555  | 0.0031 | RP5-1142J19.1          | -4.1907  | 0.005    |
| RP11-180M15.6          | 5.2372  | 0.0204 | RP5-1172N10.2          | -2.7433  | 0.0206   |
| RP11-187C18.3          | 2.1821  | 0.0331 | RP5-1184F4.7           | -3.5888  | 0.0011   |
| RP11-18C24.8           | 9.5163  | 0.0017 | RP5-1185H19.2          | -2.4941  | 0.0433   |

10

20

30

40

【表 6 - 10】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |          | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|----------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| RP11-190A12.8          | 2.1295  | 0.0486   | RP5-827C21.1           | -4.2057 | 0.0245 |
| RP11-196G11.2          | 10.4886 | 0.0154   | RP5-884C9.2            | -1.6597 | 0.048  |
| RP11-20G6.1            | 9.1202  | 0.0058   | RP5-940F7.2            | -2.9181 | 0.0249 |
| RP11-20I23.7           | 6.2813  | 0.0481   | RP5-940J5.3            | -3.9466 | 0.0213 |
| RP11-217B7.2           | 7.4148  | 0.0188   | RPL21P123              | -3.2173 | 0.0244 |
| RP11-227G15.11         | 5.5171  | 0.0445   | RPL7L1P3               | -6.0251 | 0.0007 |
| RP11-22C11.2           | 1.6044  | 0.0008   | RPS4XP17               | -4.3313 | 0.0344 |
| RP11-230F18.5          | 1.4771  | 0.0479   | RPTOR                  | -1.287  | 0.0316 |
| RP11-247L20.3          | 4.622   | 0.0458   | S1PR2                  | -1.2239 | 0.0353 |
| RP1-124C6.1            | 3.0846  | 0.011    | SEN3-EIF4A1            | -2.0946 | 0.0337 |
| RP11-250B2.5           | 4.5445  | 0.0224   | SERPINA6               | -1.6794 | 0.0257 |
| RP11-251G23.2          | 5.7378  | 0.0222   | SESN2                  | -1.4602 | 0.0381 |
| RP11-263K19.4          | 2.4224  | 0.0237   | SFTPA1                 | -1.5065 | 0.0267 |
| RP11-276H1.3           | 2.1979  | 0.039    | SLA2                   | -1.4884 | 0.0439 |
| RP11-278C7.5           | 1.48    | 0.0366   | SLC23A1                | -1.6532 | 0.0322 |
| RP11-285J16.1          | 1.881   | 0.0152   | SLC25A24P2             | -1.8558 | 0.0378 |
| RP11-286E11.2          | 2.325   | 0.0326   | SLC25A25               | -1.6949 | 0.0218 |
| RP11-286018.1          | 3.5573  | 0.0393   | SLC25A30               | -1.3295 | 0.0286 |
| RP11-295H24.4          | 2.2466  | 0.0316   | SLC25A44               | -1.3579 | 0.0182 |
| RP11-296014.3          | 2.6649  | 0.0036   | SLC25A51               | -1.3682 | 0.0453 |
| RP11-297D21.4          | 1.9489  | 0.033    | SLC2A13                | -1.3649 | 0.0079 |
| RP11-303E16.5          | 7.1745  | 0.0007   | SLC52A3                | -1.853  | 0.0295 |
| RP11-303E16.9          | 1.7089  | 0.0319   | SLURP1                 | -2.1615 | 0.0222 |
| RP11-30506.4           | 6.6109  | 0.0092   | SMAP2                  | -1.6827 | 0.031  |
| RP11-323F24.4          | 4.7055  | 0.0452   | SMOX                   | -2.2085 | 0.0392 |
| RP11-325L12.6          | 3.7196  | 0.0349   | SNHG25                 | -8.2233 | 0.0292 |
| RP11-325N19.3          | 2.0618  | 0.0138   | SNORA27                | -1.34   | 0.0242 |
| RP11-327J17.9          | 6.8589  | 0.0154   | SNX11                  | -1.277  | 0.022  |
| RP11-328C8.4           | 5.0615  | 0.0284   | SOCS3                  | -2.1253 | 0.0423 |
| RP11-330M2.4           | 4.1025  | 0.0402   | SORD2P                 | -2.6253 | 0.0498 |
| RP11-331F9.3           | 3.736   | 0.0436   | SOST                   | -3.7175 | 0.0492 |
| RP11-33B1.1            | 1.33    | 0.027    | SP5                    | -2.8837 | 0.0069 |
| RP11-342A23.2          | 3.9561  | 0.0418   | SPECC1L                | -1.237  | 0.0138 |
| RP11-345J4.5           | 1.7509  | 0.0007   | SPRY4-IT1              | -3.9937 | 0.0437 |
| RP11-347C18.5          | 6.6505  | 0.0034   | SPSB2                  | -1.2973 | 0.0243 |
| RP11-351I21.11         | 6.192   | 0.0404   | SRP72P1                | -1.7828 | 0.0248 |
| RP11-363N22.3          | 2.9814  | 0.02     | SRSF12                 | -1.4387 | 0.044  |
| RP11-374M1.11          | 5.7415  | 0.0448   | SSH1                   | -1.3209 | 0.0127 |
| RP11-379F4.7           | 2.3663  | 0.018    | SSX1                   | -1.8602 | 0.0279 |
| RP1-137D17.2           | 4.0142  | 0.0479   | ST20-AS1               | -1.2811 | 0.0256 |
| RP11-383C5.8           | 2.6993  | 6.08E-05 | STH                    | -2.8696 | 0.0242 |
| RP11-386B13.4          | 1.5468  | 0.0473   | STK40                  | -1.5894 | 0.0159 |
| RP11-38M8.1            | 3.9112  | 0.0229   | SVILP1                 | -1.8331 | 0.0228 |

10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生 p 値  |
| RP11-390P2.4           | 1.6343 | 0.0423 | SYT2                   | -1.6243  | 0.0188 |
| RP11-396C23.2          | 1.7287 | 0.0116 | TAF2                   | -1.219   | 0.0303 |
| RP11-13D10.3           | 4.2414 | 0.0491 | TAF5L                  | -1.2063  | 0.0122 |
| RP11-401P9.7           | 4.0314 | 0.0231 | TCF7                   | -1.2109  | 0.0234 |
| RP11-403I13.5          | 3.2776 | 0.0115 | TDRD1                  | -4.1139  | 0.0061 |
| RP11-404P21.3          | 4.2608 | 0.0014 | TECPR2                 | -1.3235  | 0.0127 |
| RP11-404P21.5          | 4.4422 | 0.0385 | TERF2                  | -1.2082  | 0.0429 |
| RP11-407G23.2          | 1.8127 | 0.0439 | THBD                   | -1.701   | 0.0257 |
| RP11-407N8.5           | 4.6344 | 0.0404 | THEM5                  | -1.9478  | 0.0403 |
| RP11-425D17.1          | 8.0478 | 0.0003 | TIMM23B                | -1.3644  | 0.0457 |
| RP11-426C22.8          | 4.3509 | 0.0213 | TMED7-TICAM2           | -19.0096 | 0.0044 |
| RP11-443B7.3           | 2.6706 | 0.0391 | TMEM2                  | -1.2709  | 0.0458 |
| RP11-448G15.3          | 1.4913 | 0.0405 | TMEM41A                | -1.3651  | 0.0358 |
| RP11-464D20.2          | 4.7416 | 0.0451 | TMPPE                  | -1.8408  | 0.022  |
| RP11-466F5.6           | 2.7968 | 0.0419 | TMPRSS4                | -2.6709  | 0.0427 |
| RP11-467J12.4          | 4.2429 | 0.0455 | TNFRSF10A              | -1.6348  | 0.0359 |
| RP11-481J2.4           | 1.8168 | 0.0458 | TNFRSF11B              | -1.8224  | 0.0053 |
| RP11-48B3.4            | 2.4459 | 0.045  | TNFSF14                | -2.3802  | 0.0086 |
| RP11-492M23.2          | 4.7089 | 0.0474 | TNFSF8                 | -1.9837  | 0.0261 |
| RP11-497H16.9          | 1.7581 | 0.0135 | TOR1A                  | -1.175   | 0.036  |
| RP11-498C9.15          | 1.6255 | 0.032  | TPM3P6                 | -5.2015  | 0.0287 |
| RP11-509A17.3          | 5.3732 | 0.0429 | TPT1P10                | -2.5381  | 0.0253 |
| RP11-511B23.2          | 4.4876 | 0.0388 | TPTE2P2                | -1.5887  | 0.0243 |
| RP11-511H23.2          | 1.4107 | 0.0198 | TRAV12-2               | -4.9822  | 0.0323 |
| RP11-511H9.3           | 4.2438 | 0.0269 | TRAV13-1               | -6.2522  | 0.0488 |
| RP11-51B23.3           | 8.3339 | 0.0108 | TRAV30                 | -13.0836 | 0.0005 |
| RP11-51F17.2           | 1.5252 | 0.047  | TRBV12-3               | -12.3315 | 0.0119 |
| RP11-522B15.3          | 3.4675 | 0.0037 | TRBV19                 | -2.9847  | 0.0335 |
| RP11-523H24.3          | 9.4036 | 0.0182 | TRBV29-1               | -2.3759  | 0.0222 |
| RP11-525A16.4          | 5.7535 | 0.0487 | TRBV4-1                | -8.0389  | 0.0176 |
| RP11-531F16.4          | 1.7727 | 0.036  | TRBV5-6                | -11.0477 | 0.0055 |
| RP11-543P15.1          | 5.6052 | 0.0279 | TRBV6-5                | -2.8496  | 0.0441 |
| RP11-552F3.12          | 3.2706 | 0.0205 | TRBV6-6                | -7.458   | 0.0353 |
| RP11-553D4.2           | 4.1772 | 0.0486 | TRDV2                  | -8.1209  | 0.0081 |
| RP11-556H2.1           | 4.1262 | 0.0472 | TRGV5                  | -3.4671  | 0.0465 |
| RP11-55K22.2           | 4.8139 | 0.0243 | TRIM6-TRIM34           | -2.9792  | 0.0258 |
| RP11-562A8.4           | 1.9845 | 0.043  | TTC39A-AS1             | -4.089   | 0.0067 |
| RP11-568J23.5          | 1.4635 | 0.0296 | TTC3-AS1               | -2.6363  | 0.0242 |
| RP11-571M6.18          | 9.1215 | 0.0033 | TTYH3                  | -1.2249  | 0.0238 |
| RP11-579D7.8           | 3.5469 | 0.0455 | TUBB2B                 | -2.1249  | 0.0312 |
| RP11-584P21.2          | 2.9407 | 0.0415 | TUNAR                  | -1.6423  | 0.0362 |
| RP11-620J15.2          | 1.9119 | 0.0482 | TXLNA                  | -1.2183  | 0.0435 |
| RP11-624L12.1          | 4.1669 | 0.0392 | UBE2M                  | -1.2959  | 0.046  |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |          | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|----------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生 p 値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  |
| RP11-626G11.1          | 3.9771 | 0.0479   | UBQLN4P1               | -2.7562 | 0.0249 |
| RP11-652L8.4           | 4.0692 | 0.019    | UGT1A6                 | -1.9308 | 0.0133 |
| RP11-666A8.7           | 3.5804 | 0.016    | USP17L4                | -6.6061 | 0.0165 |
| RP11-667K14.3          | 4.0581 | 0.0267   | VAT1                   | -1.6088 | 0.0272 |
| RP11-667M19.5          | 4.3878 | 0.0479   | VCAM1                  | -1.6069 | 0.0494 |
| RP11-69L16.6           | 3.3786 | 0.0475   | VDAC1P1                | -3.9387 | 0.045  |
| RP11-70L8.4            | 1.4505 | 0.0281   | VDAC1P13               | -2.331  | 0.0246 |
| RP11-715J22.6          | 1.6678 | 0.0364   | VDR                    | -1.2612 | 0.0364 |
| RP11-71H17.7           | 4.3099 | 0.0227   | VIPR1-AS1              | -1.8824 | 0.0341 |
| RP11-734K2.4           | 1.3543 | 0.0093   | VLDLR-AS1              | -2.0453 | 0.0344 |
| RP11-767N6.7           | 2.1918 | 0.0004   | VN1R21P                | -4.6083 | 0.0385 |
| RP11-777F6.3           | 1.7498 | 0.0239   | VPS26BP1               | -2.1655 | 0.0252 |
| RP11-781P6.1           | 2.6188 | 6.09E-05 | WAPL                   | -1.336  | 0.0134 |
| RP11-794G24.1          | 3.0232 | 0.0065   | WDR11-AS1              | -2.768  | 0.0009 |
| RP11-795F19.5          | 2.9211 | 0.0083   | WDR20                  | -1.1337 | 0.0273 |
| RP11-798G7.5           | 2.8552 | 0.0477   | WFDC12                 | -2.7454 | 0.0393 |
| RP11-84C13.2           | 6.5123 | 0.0021   | XCR1                   | -2.003  | 0.031  |
| RP11-85021.2           | 2.1929 | 0.0478   | XKR8                   | -1.2512 | 0.0291 |
| RP11-900F13.2          | 3.5841 | 0.0409   | XKRYP1                 | -2.7846 | 0.0497 |
| RP11-92C4.6            | 1.9904 | 0.045    | XKRYP2                 | -2.7846 | 0.0497 |
| RP1-193H18.2           | 1.5785 | 0.0046   | ZBED6CL                | -2.0984 | 0.0112 |
| RP1-193H18.3           | 4.4066 | 0.0138   | ZFP36L2                | -1.2583 | 0.003  |
| RP11-95P13.1           | 7.2306 | 0.0413   | ZNF304                 | -1.2591 | 0.0449 |
| RP11-973H7.3           | 1.9268 | 0.0355   | ZNF324                 | -1.3607 | 0.0155 |
| RP11-981P6.1           | 2.2707 | 0.0007   | ZNF425                 | -1.5692 | 0.0406 |
| RP11-989E6.10          | 1.55   | 0.0428   | ZNF442                 | -1.6631 | 0.0178 |
| RP1-20C7.6             | 2.1148 | 0.0455   | ZNF490                 | -1.8719 | 0.0429 |
| RP1-278022.2           | 3.5249 | 0.0488   | ZNF516                 | -1.2065 | 0.0494 |
| RP1-30M3.5             | 1.7974 | 0.0264   | ZNF526                 | -1.283  | 0.0451 |
| RP13-20L14.4           | 5.2305 | 0.0195   | ZNF623                 | -1.3667 | 0.048  |
| RP1-39G22.7            | 1.2386 | 0.0273   | ZNF646                 | -1.4716 | 0.0201 |
| RP3-331H24.7           | 2.3581 | 0.0435   | ZNF740                 | -1.134  | 0.0253 |
| RP3-414A15.10          | 4.0471 | 0.0438   | ZNF80                  | -2.3511 | 0.0461 |
| RP3-414A15.11          | 4.578  | 0.01     | ZSCAN32                | -1.2069 | 0.0217 |
| RP3-467K16.7           | 3.2576 | 0.0405   | ZSWIM4                 | -1.7451 | 0.0433 |
| RP3-467N11.1           | 1.5738 | 0.0475   |                        |         |        |
| RP3-467N11.2           | 4.72   | 0.0123   |                        |         |        |
| RP4-568B10.1           | 9.0453 | 0.0011   |                        |         |        |
| RP4-635A23.4           | 3.7933 | 0.0194   |                        |         |        |
| RP4-635E18.6           | 2.8507 | 0.0277   |                        |         |        |
| RP4-651E10.4           | 3.8207 | 0.0408   |                        |         |        |
| RP4-668J24.2           | 3.0464 | 0.0025   |                        |         |        |
| RP4-669P10.16          | 2.4244 | 0.021    |                        |         |        |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |      |       |
|------------------------|---------|--------|------------------------|------|-------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生 p 値 |
| RP4-669P10.20          | 2.8915  | 0.0416 |                        |      |       |
| RP4-751H13.5           | 2.0457  | 0.0269 |                        |      |       |
| RP5-1007F24.1          | 3.7999  | 0.0247 |                        |      |       |
| RP5-1024G6.7           | 1.9638  | 0.0044 |                        |      |       |
| RP5-1027G4.3           | 4.2552  | 0.0008 |                        |      |       |
| RP5-827C21.4           | 2.2579  | 0.0281 |                        |      |       |
| RP5-884M6.1            | 6.0112  | 0.0075 |                        |      |       |
| RP5-915N17.11          | 3.6441  | 0.0282 |                        |      |       |
| RP5-98107.2            | 4.5768  | 0.0447 |                        |      |       |
| RP5-997D16.2           | 1.325   | 0.0172 |                        |      |       |
| RPE65                  | 3.0386  | 0.0463 |                        |      |       |
| RPL10P15               | 4.9933  | 0.042  |                        |      |       |
| RPL31P52               | 7.9006  | 0.0233 |                        |      |       |
| RPL35P5                | 5.1446  | 0.0214 |                        |      |       |
| RPL36AP43              | 4.8158  | 0.0453 |                        |      |       |
| RPLP1P6                | 1.8181  | 0.045  |                        |      |       |
| RPS13P2                | 6.3687  | 0.0372 |                        |      |       |
| RPS16                  | 1.2108  | 0.0411 |                        |      |       |
| RPS19P3                | 5.7719  | 0.0207 |                        |      |       |
| RPS26P15               | 14.6538 | 0.0038 |                        |      |       |
| RUNDC3A-AS1            | 1.8746  | 0.0335 |                        |      |       |
| SAA4                   | 4.706   | 0.0419 |                        |      |       |
| SAMD13                 | 1.6762  | 0.0116 |                        |      |       |
| SAP30L-AS1             | 5.774   | 0.0219 |                        |      |       |
| SCN2B                  | 1.6992  | 0.0363 |                        |      |       |
| SDCCAG8                | 1.2299  | 0.0384 |                        |      |       |
| SENCR                  | 1.9548  | 0.0173 |                        |      |       |
| SETP5                  | 3.8239  | 0.043  |                        |      |       |
| SEZ6                   | 1.8238  | 0.0332 |                        |      |       |
| SH3RF3                 | 1.3671  | 0.0289 |                        |      |       |
| SH3YL1                 | 1.2804  | 0.0344 |                        |      |       |
| SHBG                   | 3.1944  | 0.0128 |                        |      |       |
| SHROOM1                | 1.5507  | 0.0467 |                        |      |       |
| SIRT5                  | 1.3105  | 0.0246 |                        |      |       |
| SLC16A12               | 2.4847  | 0.048  |                        |      |       |
| SLC22A15               | 1.3689  | 0.0103 |                        |      |       |
| SLC22A5                | 1.4575  | 0.0276 |                        |      |       |
| SLC7A9                 | 4.5409  | 0.0383 |                        |      |       |
| SMAD9                  | 1.491   | 0.0027 |                        |      |       |
| SMG1P4                 | 2.4814  | 0.0226 |                        |      |       |
| SNHG24                 | 3.3588  | 0.0134 |                        |      |       |
| SNX29P1                | 2.5938  | 0.0065 |                        |      |       |
| SPAG16                 | 1.2969  | 0.0494 |                        |      |       |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |      |       |
|------------------------|--------|--------|------------------------|------|-------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生 p 値 |
| SPAG17                 | 2.1873 | 0.0466 |                        |      |       |
| SPATA31C2              | 1.9712 | 0.019  |                        |      |       |
| SPDYE10P               | 2.2877 | 0.0116 |                        |      |       |
| SPDYE2                 | 2.7532 | 0.0213 |                        |      |       |
| SPG20-AS1              | 3.4268 | 0.0174 |                        |      |       |
| SPICE1                 | 1.2244 | 0.0178 |                        |      |       |
| SPR                    | 1.2989 | 0.038  |                        |      |       |
| SPX                    | 6.4913 | 0.0002 |                        |      |       |
| SRD5A2                 | 2.8112 | 0.0325 |                        |      |       |
| SRL                    | 1.7383 | 0.0157 |                        |      |       |
| SRP54-AS1              | 2.0161 | 0.0288 |                        |      |       |
| ST20                   | 2.0909 | 0.0305 |                        |      |       |
| SULT1A2                | 3.7455 | 0.0206 |                        |      |       |
| SYCP1                  | 2.7    | 0.0288 |                        |      |       |
| SYCP2L                 | 2.7947 | 0.0308 |                        |      |       |
| SYDE2                  | 2.1356 | 0.0006 |                        |      |       |
| SYN3                   | 2.3927 | 0.023  |                        |      |       |
| SYNDIG1L               | 3.314  | 0.0209 |                        |      |       |
| TAL2                   | 5.2463 | 0.017  |                        |      |       |
| TATDN1                 | 1.1392 | 0.0409 |                        |      |       |
| TBC1D3C                | 4.2921 | 0.0251 |                        |      |       |
| TBX18                  | 1.5507 | 0.03   |                        |      |       |
| Telomerase-vert        | 4.4789 | 0.0474 |                        |      |       |
| TEX9                   | 1.2308 | 0.0312 |                        |      |       |
| TGM7                   | 2.352  | 0.031  |                        |      |       |
| THYN1                  | 1.4252 | 0.0267 |                        |      |       |
| TIMD4                  | 4.6771 | 0.0015 |                        |      |       |
| TMC2                   | 1.8816 | 0.0437 |                        |      |       |
| TMEM133                | 1.4036 | 0.0387 |                        |      |       |
| TMEM143                | 1.4661 | 0.0287 |                        |      |       |
| TMEM230                | 1.3314 | 0.0289 |                        |      |       |
| TMEM42                 | 1.2563 | 0.0064 |                        |      |       |
| TMPRSS12               | 1.9029 | 0.0192 |                        |      |       |
| TNFRSF17               | 3.7755 | 0.0431 |                        |      |       |
| TRBV14                 | 5.598  | 0.0457 |                        |      |       |
| TRIM54                 | 3.4453 | 0.0118 |                        |      |       |
| TRPC2                  | 4.3353 | 0.0089 |                        |      |       |
| TSSK5P                 | 4.9387 | 0.0015 |                        |      |       |
| TTC41P                 | 2.4712 | 0.0114 |                        |      |       |
| TTC8                   | 1.2761 | 0.0255 |                        |      |       |
| TXNP4                  | 3.8263 | 0.0424 |                        |      |       |
| UAP1L1                 | 1.3723 | 0.0217 |                        |      |       |
| UBOX5-AS1              | 1.9713 | 0.0445 |                        |      |       |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |      |       |
|------------------------|--------|--------|------------------------|------|-------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生 p 値  | 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生 p 値 |
| UGT2B15                | 2.2588 | 0.0493 |                        |      |       |
| UPK3BL                 | 2.0538 | 0.003  |                        |      |       |
| UPK3BP1                | 6.7393 | 0.0463 |                        |      |       |
| USH2A                  | 1.3845 | 0.0426 |                        |      |       |
| VGLL1                  | 2.9219 | 0.0416 |                        |      |       |
| VSTM2A                 | 3.4925 | 0.0389 |                        |      |       |
| WDR88                  | 2.4767 | 0.0053 |                        |      |       |
| WDR93                  | 2.2256 | 0.0212 |                        |      |       |
| WNT11                  | 1.9609 | 0.0337 |                        |      |       |
| XRRA1                  | 2.2376 | 0.0331 |                        |      |       |
| XXbac-BPG299F13.17     | 1.4813 | 0.0046 |                        |      |       |
| XXbac-BPGBPG55C20.1    | 7.3854 | 0.0418 |                        |      |       |
| ZDHC8P1                | 1.9753 | 0.0387 |                        |      |       |
| ZFYVE19                | 1.291  | 0.0329 |                        |      |       |
| ZMYM3                  | 1.1954 | 0.0481 |                        |      |       |
| ZNF197-AS1             | 6.9865 | 0.0138 |                        |      |       |
| ZNF223                 | 1.3904 | 0.0146 |                        |      |       |
| ZNF230                 | 1.2383 | 0.0287 |                        |      |       |
| ZNF286B                | 1.4222 | 0.0343 |                        |      |       |
| ZNF337-AS1             | 1.9462 | 0.0346 |                        |      |       |
| ZNF418                 | 1.551  | 0.0248 |                        |      |       |
| ZNF519                 | 1.5835 | 0.0376 |                        |      |       |
| ZNF738                 | 1.7323 | 0.0066 |                        |      |       |
| ZNF76                  | 1.1402 | 0.0365 |                        |      |       |
| ZNF781                 | 2.3146 | 0.0107 |                        |      |       |
| ZNF833P                | 4.201  | 0.0304 |                        |      |       |
| ZSCAN4                 | 2.3853 | 0.0177 |                        |      |       |
| ZSCAN9                 | 1.2702 | 0.0217 |                        |      |       |

## 【0 1 1 4】

実施例 2：治療過程における遺伝子発現の特徴付け

実施例 1 の臨床試験に登録された個人からベースラインおよび 28 日目に生検および対応する RNA 試料を採取した。表 6 は、ベースラインから 28 日目までの治療によって応答者において有意に調節された ( $P < 0.05$ ) 差次的に発現した遺伝子を記載しており、したがって、治療応答と相関するゲノムバイオマーカーを表している。表 7 は、研究全体を通して応答者において安定して発現し、ベースラインから 28 日目までの治療によって有意に調節されなかった差次的に発現した遺伝子を記載している。

## 【0 1 1 5】

10

20

30

40

50

## 【表 7 - 1】

表 6. ベースラインと 28 日目との間に有意に調節された差次的に発現した遺伝子

| ベースラインから28日目までに発現増加 |         |        | ベースラインから28日目までに発現減少 |         |            |
|---------------------|---------|--------|---------------------|---------|------------|
| 遺伝子記号               | 倍率変化    | 生の p 値 | 遺伝子記号               | 倍率変化    | 生の p 値     |
| AADACL4             | 1.847   | 0.0382 | AC005224.2          | -1.8311 | 0.0353     |
| ABCA10              | 1.8294  | 0.0092 | AC008074.3          | -3.0438 | 0.0472     |
| ABCC6               | 1.5198  | 0.0157 | AC010733.5          | -1.9037 | 0.0328     |
| AC005519.4          | 1.2799  | 0.0434 | AC092301.3          | -1.8774 | 0.0242     |
| AC009501.4          | 1.4389  | 0.005  | ACAD9               | -1.4261 | 0.0072     |
| AC068831.15         | 3.7149  | 0.0168 | AGAP2               | -1.7002 | 0.0019     |
| AC098820.2          | 2.8328  | 0.0161 | AP000560.3          | -1.8457 | 0.0259     |
| AC144831.3          | 1.7142  | 0.0055 | APOBEC3A            | -2.3282 | 0.0125     |
| ANAPC16             | 1.0792  | 0.0253 | AQP3                | -1.9273 | 0.001      |
| APOBEC2             | 3.6603  | 0.0014 | ARC                 | -2.0896 | 0.0035     |
| AZIN2               | 1.5862  | 0.0033 | ARHGEF5             | -1.3806 | 0.0534     |
| BEND3P1             | 1.7653  | 0.0279 | ARL4D               | -1.3901 | 0.0005     |
| BICC1               | 1.6764  | 0.0037 | ASB10               | -2.6299 | 0.0017     |
| BISPR               | 1.5644  | 0.0243 | ASPHD2              | -1.4877 | 0.0326     |
| BMPER               | 1.4905  | 0.0496 | BCL3                | -1.5504 | 0.005      |
| C16orf58            | 1.1566  | 0.0347 | BZW1P2              | -1.7089 | 0.0244     |
| C1GALT1C1L          | 1.6358  | 0.0549 | C17orf96            | -2.6418 | 0.0009     |
| C6orf48             | 1.2615  | 0.0292 | C19orf84            | -2.9833 | 0.0043     |
| CA1                 | 2.1701  | 0.0486 | CBARP               | -1.9941 | 0.0046     |
| CCBL1               | 1.2099  | 0.0522 | CBLL1               | -1.2184 | 0.0309     |
| CCDC92              | 1.247   | 0.0085 | CCDC34              | -1.4098 | 0.0181     |
| CCNB1IP1            | 1.2034  | 0.0384 | CCL18               | -2.1759 | 0.0284     |
| CCR10               | 1.8624  | 0.0096 | CDKN1A              | -1.8699 | 0.0041     |
| CD4                 | 1.186   | 0.0035 | CEBPB               | -1.6942 | 0.008      |
| CENPVP3             | 2.1182  | 0.0288 | CH17-264B6.3        | -5.1881 | 0.0466     |
| CEP120              | 1.1776  | 0.0432 | CHRNA1              | -2.0721 | 0.0459     |
| CEP290              | 1.4101  | 0.0154 | CIB2                | -1.3691 | 0.0105     |
| CILP2               | 1.8946  | 0.007  | CISH                | -1.3571 | 0.0113     |
| CREB3L4             | 1.3377  | 0.053  | CSMD3               | -1.1027 | 0.0152     |
| CTB-107G13.1        | 2.2326  | 0.0119 | CTD-3065J16.9       | -1.3709 | 0.0431     |
| CTD-2014D20.1       | 2.4931  | 0.0166 | CTSL                | -1.354  | 0.0117     |
| CTD-2020K17.3       | 1.7191  | 0.0233 | CYP51A1             | -1.4208 | 0.0254     |
| CTD-2287016.5       | 1.6217  | 0.0004 | DANCR               | -1.4176 | 0.007      |
| CTD-2547G23.4       | 1.3388  | 0.0057 | DGCR11              | -1.633  | 0.0042     |
| CTD-3157E16.1       | 10.0328 | 0.0016 | DIAPH2-AS1          | -1.6913 | 0.0355     |
| CTD-3199J23.6       | 2.3137  | 0.0032 | DUSP2               | -1.8263 | 0.0046     |
| DCBLD2              | 1.1719  | 0.0017 | EEF1DP3             | -2.5345 | 0.0073     |
| DKFZp434J0226       | 1.7431  | 0.0448 | EIF1                | -1.3045 | 0.0029     |
| DNAH5               | 1.6146  | 0.0299 | EIF1AD              | -1.3039 | 0.0043     |
| DTWD1               | 1.1364  | 0.0387 | EPGN                | -7.5927 | 2.7687E-06 |
| DZIP1               | 1.4856  | 0.0066 | ERN1                | -1.3329 | 0.0312     |
| EID2B               | 1.4997  | 0.0306 | FAM110A             | -1.4829 | 0.0196     |

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

| ベースラインから28日目までに発現増加 |        |        | ベースラインから28日目までに発現減少 |         |             |
|---------------------|--------|--------|---------------------|---------|-------------|
| 遺伝子記号               | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号               | 倍率変化    | 生の p 値      |
| FAH                 | 1.2624 | 0.0541 | FAM222B             | -1.1973 | 0.0233      |
| FRA10AC1            | 1.1827 | 0.0073 | FAS                 | -1.1433 | 0.0436      |
| GNG2                | 1.5565 | 0.0004 | FCN3                | -1.6299 | 0.0505      |
| GNMT                | 1.8708 | 0.0078 | FDFT1               | -1.3616 | 0.026       |
| GRM6                | 1.3414 | 0.0339 | FOSL1               | -4.1909 | 0.0017      |
| HOXA10              | 1.6019 | 0.0105 | FRMD8               | -1.9026 | 0.0002      |
| HOXB9               | 1.7094 | 0.029  | GCAT                | -1.3897 | 0.0135      |
| HRAT92              | 2.0107 | 0.0019 | GDPD3               | -2.2539 | 0.0005      |
| HS6ST2              | 1.3824 | 0.0465 | GGCT                | -1.6598 | 0.0058      |
| IPO5P1              | 1.5538 | 0.004  | GNB4                | -1.5209 | 0.0036      |
| KLC4                | 1.2929 | 0.02   | HIRA                | -1.4166 | 0.00004117  |
| LINC00294           | 1.3441 | 0.0009 | HIST1H1B            | -3.0918 | 0.0066      |
| LINC01314           | 1.7269 | 0.0175 | HIST1H4C            | -4.4204 | 0.0041      |
| LMO3                | 2.047  | 0.0113 | IER2                | -1.8336 | 0.0009      |
| MARC1               | 2.052  | 0.0053 | IL1F10              | -2.4923 | 0.0448      |
| MMP23B              | 1.7455 | 0.0094 | IL22                | -3.7776 | 0.0052      |
| MROH8               | 1.5096 | 0.0247 | KB-1732A1.1         | -2.5539 | 0.000067776 |
| MS4A3               | 3.2925 | 0.0131 | KLF16               | -1.5103 | 0.0024      |
| MTMR9LP             | 1.7305 | 0.0155 | KLHL40              | -1.8138 | 0.0279      |
| MYCT1               | 1.7808 | 0.0022 | LINC01127           | -1.501  | 0.0464      |
| MYO15A              | 2.0605 | 0.0434 | LINC01128           | -1.2283 | 0.0461      |
| NEDD9               | 1.5289 | 0.032  | LINC01226           | -1.8676 | 0.0134      |
| NP1PA5              | 1.6872 | 0.0006 | LRPAP1              | -1.1778 | 0.0359      |
| NUDT11              | 1.6153 | 0.0035 | LRRC38              | -1.824  | 0.0472      |
| PDE7B               | 1.4791 | 0.0023 | LY6G6C              | -2.3453 | 0.0147      |
| PLXNA3              | 1.4183 | 0.0164 | LYNX1               | -2.9421 | 0.0015      |
| PLXNB3              | 1.4554 | 0.0242 | LYPD2               | -3.4746 | 0.0145      |
| PPEF1               | 1.4144 | 0.0457 | MAFB                | -1.5755 | 0.0069      |
| PTPN5               | 1.691  | 0.0499 | MAFG                | -1.2716 | 0.0181      |
| RAB20               | 1.2794 | 0.0457 | MESDC1              | -1.2205 | 0.0033      |
| RCOR2               | 1.9015 | 0.0044 | MGRN1               | -1.1202 | 0.0358      |
| ROBO3               | 2.0175 | 0.0069 | MIDN                | -1.5389 | 0.0011      |
| RP11-11N7.5         | 3.3416 | 0.0329 | MLX                 | -1.3003 | 0.0009      |
| RP11-147L13.11      | 1.196  | 0.0053 | MTHFR               | -1.3276 | 0.0444      |
| RP11-156K13.1       | 3.9388 | 0.0291 | MVB12A              | -1.3029 | 0.0002      |
| RP11-190A12.8       | 1.889  | 0.0451 | MYO5BP1             | -2.1272 | 0.0047      |
| RP11-196G11.2       | 3.1107 | 0.0448 | NACC1               | -1.6559 | 0.0007      |
| RP11-219A15.4       | 1.8983 | 0.0039 | NAF1                | -1.4442 | 0.0055      |
| RP11-227G15.11      | 2.667  | 0.0489 | NDUFV3              | -1.3277 | 0.0049      |
| RP11-230F18.5       | 1.3421 | 0.03   | NOL6                | -1.3677 | 0.000065542 |
| RP11-259K15.2       | 2.5924 | 0.029  | NRARP               | -1.4083 | 0.0029      |
| RP11-275F13.3       | 1.8802 | 0.0466 | NUDT4P2             | -1.6877 | 0.0044      |
| RP11-285J16.1       | 1.6276 | 0.0053 | OCM2                | -4.2355 | 0.0138      |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

| ベースラインから28日目までに発現増加 |        |        | ベースラインから28日目までに発現減少 |         |            |
|---------------------|--------|--------|---------------------|---------|------------|
| 遺伝子記号               | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号               | 倍率変化    | 生の p 値     |
| RP11-295H24.4       | 1.9304 | 0.037  | OSBP2               | -1.6004 | 0.005      |
| RP11-399B17.1       | 1.6218 | 0.0299 | PCNT                | -1.2018 | 0.0032     |
| RP11-448G15.3       | 1.7529 | 0.0023 | PHLDA2              | -2.5401 | 0.003      |
| RP11-481J2.4        | 1.6621 | 0.0111 | PLA2G2F             | -3.6103 | 0.001      |
| RP11-497H16.9       | 1.4045 | 0.0016 | POM121C             | -1.2706 | 0.0058     |
| RP11-522B15.3       | 2.1374 | 0.0162 | PPBP                | -2.9756 | 0.0451     |
| RP11-57B24.1        | 2.0972 | 0.0445 | PTGES               | -1.3188 | 0.0171     |
| RP11-715J22.6       | 1.698  | 0.0331 | RAC1P2              | -4.0674 | 0.0075     |
| RP11-733018.1       | 4.8767 | 0.0159 | RAD51C              | -1.3688 | 0.017      |
| RP11-734K2.4        | 1.465  | 0.0014 | RBPMS-AS1           | -2.0291 | 0.0149     |
| RP11-85021.2        | 1.7349 | 0.018  | RDH13               | -1.4715 | 0.0184     |
| RP11-91J19.3        | 2.9601 | 0.0008 | RHOF                | -1.6316 | 0.0466     |
| RP11-96D1.8         | 1.8406 | 0.001  | RN7SL138P           | -2.8411 | 0.0001     |
| RP11-981P6.1        | 1.4302 | 0.0484 | RND1                | -3.9809 | 0.0012     |
| RP1-212P9.3         | 2.8896 | 0.0185 | RNF8                | -1.2294 | 0.0188     |
| RP1-266L20.2        | 3.5402 | 0.0452 | RP11-109P11.1       | -1.9585 | 0.0356     |
| RP1-39G22.7         | 1.3084 | 0.0011 | RP11-1149023.3      | -1.8392 | 0.0029     |
| RP3-331H24.7        | 2.2302 | 0.0189 | RP11-141B14.2       | -3.0046 | 0.0046     |
| RP4-751H13.5        | 1.5051 | 0.0449 | RP11-176H8.1        | -5.6704 | 0.0326     |
| SAMD13              | 1.73   | 0.0115 | RP11-196G11.3       | -1.5647 | 0.0039     |
| SH3RF3              | 1.1691 | 0.0442 | RP11-217B7.2        | -3.5864 | 0.0254     |
| SLC22A15            | 1.203  | 0.0161 | RP1-124C6.1         | -2.1724 | 0.0327     |
| SLC22A5             | 1.4318 | 0.011  | RP11-303E16.5       | -5.8454 | 0.0004     |
| SPRY4-IT1           | 3.5593 | 0.0051 | RP11-30506.4        | -4.9462 | 0.0015     |
| SULT1A2             | 2.044  | 0.0365 | RP11-345J4.5        | -1.4557 | 0.0109     |
| SYCP1               | 2.1163 | 0.0043 | RP11-407N8.5        | -4.6344 | 0.0056     |
| SYDE2               | 1.4751 | 0.0226 | RP11-519G16.5       | -3.1841 | 0.0209     |
| TBX18               | 2.3262 | 0.0003 | RP11-568J23.5       | -1.9379 | 0.0349     |
| TDRD1               | 1.8034 | 0.0322 | RP11-667M19.5       | -3.3611 | 0.0284     |
| TMEM133             | 1.6074 | 0.0007 | RP11-7K24.3         | -2.035  | 0.0022     |
| TMEM2               | 1.3046 | 0.0039 | RP11-809017.1       | -2.1102 | 0.0548     |
| TMEM230             | 1.1565 | 0.0448 | RP1-257C22.2        | -2.1079 | 0.0109     |
| TTC3-AS1            | 2.1944 | 0.0434 | RP4-673M15.1        | -1.8988 | 0.0013     |
| UAP1L1              | 1.2247 | 0.0521 | RP5-1027G4.3        | -2.9196 | 0.0003     |
| WDR11-AS1           | 2.3813 | 0.0307 | RP5-1142J19.1       | -2.9841 | 0.0007     |
| XRRRA1              | 1.2318 | 0.0518 | RP5-915N17.11       | -3.7412 | 0.0308     |
| XXbac-BPG299F13.17  | 1.8948 | 0.0021 | RP5-997D16.2        | -1.2217 | 0.0278     |
| XXbac-BPGBPG55C20.1 | 3.6482 | 0.0329 | RPS16               | -1.2493 | 0.0164     |
| ZDHC8P1             | 2.2865 | 0.0019 | SEN3-EIF4A1         | -3.1044 | 0.0192     |
| ZNF223              | 1.3489 | 0.0093 | SESN2               | -1.6613 | 0.00004812 |
| ZNF286B             | 1.2651 | 0.0079 | SETP5               | -2.5155 | 0.0295     |

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

| ベースラインから28日目までに発現増加 |         |         | ベースラインから28日目までに発現減少 |          |         |
|---------------------|---------|---------|---------------------|----------|---------|
| 遺伝子記号               | 倍率変化    | 生の p 値  | 遺伝子記号               | 倍率変化     | 生の p 値  |
| ZNF418              | 1. 5126 | 0. 0011 | SLC23A1             | -1. 7451 | 0. 0022 |
| ZSCAN9              | 1. 2496 | 0. 037  | SLC25A25            | -1. 872  | 0. 001  |
|                     |         |         | SLC25A44            | -1. 4266 | 0. 0008 |
|                     |         |         | SLC52A3             | -1. 823  | 0. 001  |
|                     |         |         | SLURP1              | -3. 2891 | 0. 0113 |
|                     |         |         | SMAP2               | -1. 5274 | 0. 0075 |
|                     |         |         | SMOX                | -2. 4418 | 0. 0013 |
|                     |         |         | SNX11               | -1. 3664 | 0. 0011 |
|                     |         |         | SOCS3               | -2. 2831 | 0. 0011 |
|                     |         |         | SOST                | -3. 8341 | 0. 0301 |
|                     |         |         | SPATA31C2           | -1. 7457 | 0. 03   |
|                     |         |         | SPICE1              | -1. 1479 | 0. 0177 |
|                     |         |         | SPR                 | -1. 2808 | 0. 0363 |
|                     |         |         | STK40               | -1. 3136 | 0. 0439 |
|                     |         |         | TAF2                | -1. 1592 | 0. 0386 |
|                     |         |         | TAF5L               | -1. 1458 | 0. 0054 |
|                     |         |         | Telomerase-ve<br>rt | -3. 6394 | 0. 0149 |
|                     |         |         | TERF2               | -1. 2373 | 0. 0052 |
|                     |         |         | TGM7                | -2. 0362 | 0. 0387 |
|                     |         |         | THBD                | -1. 9286 | 0. 0005 |
|                     |         |         | THEM5               | -2. 4438 | 0. 0086 |
|                     |         |         | TMEM41A             | -1. 414  | 0. 0039 |
|                     |         |         | TMPRSS4             | -3. 5988 | 0. 0003 |
|                     |         |         | TNFRSF10A           | -1. 6766 | 0. 0009 |
|                     |         |         | TOR1A               | -1. 2186 | 0. 0006 |
|                     |         |         | TRGV5               | -1. 99   | 0. 0034 |
|                     |         |         | TUBB2B              | -1. 4424 | 0. 011  |
|                     |         |         | TXLNA               | -1. 2848 | 0. 0176 |
|                     |         |         | TXNP4               | -3. 8263 | 0. 0038 |
|                     |         |         | UBE2M               | -1. 4611 | 0. 0023 |
|                     |         |         | UGT1A6              | -1. 6266 | 0. 0359 |
|                     |         |         | VDR                 | -1. 2438 | 0. 0363 |
|                     |         |         | WAPL                | -1. 4494 | 0. 0017 |
|                     |         |         | WDR20               | -1. 1131 | 0. 0305 |
|                     |         |         | WFDC12              | -2. 9308 | 0. 043  |
|                     |         |         | XKR8                | -1. 1639 | 0. 0374 |
|                     |         |         | ZBED6CL             | -1. 4694 | 0. 0088 |
|                     |         |         | ZNF324              | -1. 3081 | 0. 0374 |
|                     |         |         | ZNF646              | -1. 536  | 0. 0017 |
|                     |         |         | ZSWIM4              | -1. 7802 | 0. 0043 |

【 0 1 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 7. 1 日目から 28 日目まで安定して発現した遺伝子

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| ABCC5          | 1.1102 | 0.4102 | AADAC          | -1.6425 | 0.2732 |
| ABHD10         | 1.074  | 0.2229 | AC005083.1     | -1.0553 | 0.6816 |
| AC002480.4     | 1.4069 | 0.3975 | AC005363.9     | -1.0864 | 0.6863 |
| AC003991.3     | 1.5749 | 0.1428 | AC005592.2     | -1.5534 | 0.4649 |
| AC005253.2     | 1.1225 | 0.4333 | AC007041.2     | -1.0369 | 0.944  |
| AC005387.2     | 1.6232 | 0.4957 | AC007163.6     | -1.4368 | 0.5197 |
| AC005481.5     | 1.6957 | 0.0898 | AC009487.6     | -1.3731 | 0.1301 |
| AC006129.3     | 1.4442 | 0.2314 | AC017002.2     | -1.2893 | 0.5094 |
| AC006372.6     | 2.1941 | 0.2937 | AC022819.3     | -1.1234 | 0.7543 |
| AC007036.5     | 2.0339 | 0.1812 | AC025918.2     | -1.4544 | 0.675  |
| AC008132.15    | 1.2439 | 0.5188 | AC058791.1     | -1.0917 | 0.6272 |
| AC009133.17    | 1.2521 | 0.5565 | AC064836.3     | -1.3943 | 0.2694 |
| AC009495.3     | 1.6108 | 0.3517 | AC078852.2     | -2.257  | 0.1583 |
| AC009542.2     | 1.5593 | 0.1434 | AC084809.3     | -1.0473 | 0.9181 |
| AC012146.7     | 1.0934 | 0.5419 | AC091133.1     | -1.5205 | 0.3511 |
| AC012358.8     | 1.1794 | 0.5366 | AC091729.9     | -1.0146 | 0.8696 |
| AC013268.4     | 2.3608 | 0.144  | AC138969.4     | -1.4237 | 0.4034 |
| AC068492.1     | 1.8205 | 0.1716 | AC144449.1     | -1.3365 | 0.3952 |
| AC069155.1     | 1.3161 | 0.5018 | ACKR4          | -1.0339 | 0.833  |
| AC073254.1     | 1.3297 | 0.0821 | ACTN3          | -1.0998 | 0.6046 |
| AC079753.4     | 1.4444 | 0.2573 | AL135745.1     | -4.0862 | 0.1225 |
| AC093690.1     | 1.0968 | 0.794  | ANKRD1         | -1.0487 | 0.8612 |
| AC105760.3     | 1.0974 | 0.4364 | ANKRD52        | -1.1115 | 0.1432 |
| AC108463.2     | 1.3669 | 0.2922 | AP000577.2     | -1.9192 | 0.0899 |
| AC110299.5     | 1.3208 | 0.6427 | AP1S3          | -1.4537 | 0.1688 |
| AC113607.2     | 1      | 1      | APOBR          | -1.1631 | 0.1676 |
| AC114765.1     | 1      | 1      | ARHGEF35       | -1.3648 | 0.0567 |
| AC115617.2     | 1.3593 | 0.3187 | ARL5AP3        | -2.2697 | 0.1351 |
| AC131097.4     | 1.1568 | 0.4813 | AUTS2          | -1.0227 | 0.7406 |
| AC132217.4     | 1.268  | 0.7706 | C11orf74       | -1.135  | 0.2485 |
| AC137932.6     | 1.3151 | 0.1959 | C21orf62       | -1.1271 | 0.7289 |
| AC140542.2     | 1.1456 | 0.4154 | C2-AS1         | -2.4274 | 0.0603 |
| AC241585.2     | 1.0089 | 0.9532 | C6orf58        | -1.2865 | 0.4529 |
| ACSM1          | 1.5305 | 0.0764 | C9orf43        | -1.0273 | 0.8065 |
| ACTL6B         | 1.2617 | 0.1959 | CASP6          | -1.0894 | 0.1143 |
| ADAM21         | 1.0653 | 0.8518 | CBR3-AS1       | -1.0352 | 0.7172 |
| ADGRL4         | 1.3045 | 0.0807 | CBY1           | -1.0244 | 0.7398 |
| AF131215.9     | 1.2299 | 0.1922 | CCDC150P1      | -1.9823 | 0.1075 |
| AGGF1P6        | 1.8666 | 0.1453 | CCDC184        | -1.0604 | 0.6533 |
| AIFM3          | 1.0846 | 0.6325 | CCDC73         | -1.336  | 0.1599 |
| AKNAD1         | 1.266  | 0.4173 | CD19           | -1.0427 | 0.9258 |
| AL109761.5     | 1.1164 | 0.7544 | CDCA7L         | -1.0994 | 0.2068 |
| AMTN           | 1.3531 | 0.5963 | CDKN2AIPNL     | -1.1501 | 0.1065 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| AMY2A          | 1.6704 | 0.2674 | CHST9          | -1.2512 | 0.461  |
| ANAPC1P1       | 1.4164 | 0.1672 | CRCP           | -1.1003 | 0.3419 |
| ANKRD61        | 1.1572 | 0.4989 | CRHR1-IT1      | -1.1934 | 0.0553 |
| ANO4           | 1.2504 | 0.5221 | CRLS1          | -1.0185 | 0.7625 |
| AP000254.8     | 1.4766 | 0.068  | CTA-250D13.1   | -1.3683 | 0.4589 |
| AP000347.4     | 1.1821 | 0.6475 | CTA-373H7.7    | -1.2563 | 0.5695 |
| AP001059.5     | 1.5603 | 0.2175 | CTB-131K11.1   | -1.0889 | 0.1966 |
| AQP11          | 1.1928 | 0.432  | CTB-50L17.10   | -1.0962 | 0.0928 |
| ARHGAP26-AS1   | 1.1428 | 0.5201 | CTC-338M12.5   | -3.059  | 0.0583 |
| ARMC10P1       | 1.1815 | 0.676  | CTC-398G3.1    | -1.5471 | 0.4759 |
| ASIC4          | 1.244  | 0.3772 | CTC-487M23.7   | -2.3371 | 0.2188 |
| BCAT2          | 1.0337 | 0.6996 | CTC-518P12.6   | -1      | 1      |
| BNIP3P5        | 1.9886 | 0.3018 | CTD-2024I7.13  | -1.2277 | 0.4005 |
| BRCC3P1        | 1.4017 | 0.4879 | CTD-2135D7.2   | -1.497  | 0.2205 |
| C10orf35       | 1.0831 | 0.5545 | CTD-2270N23.1  | -2.2968 | 0.0626 |
| C16orf52       | 1.0842 | 0.2359 | CTD-2331H12.7  | -1.0635 | 0.9113 |
| C1orf143       | 1.4633 | 0.1773 | CTD-2349P21.12 | -1.2408 | 0.7232 |
| C1orf220       | 1.171  | 0.6031 | CTD-2503O16.4  | -1.7928 | 0.1386 |
| C1QTNF3-AMACR  | 3.3101 | 0.0671 | CTD-2525I3.2   | -1.304  | 0.534  |
| C2orf69P1      | 1.3991 | 0.1653 | CTD-2527I21.15 | -1.0616 | 0.8128 |
| C5AR1          | 1.0692 | 0.7813 | CTD-2540B15.13 | -1.0029 | 0.992  |
| C6orf163       | 1.7096 | 0.1023 | CTD-2583A14.9  | -1.0712 | 0.9137 |
| C6orf52        | 1.0929 | 0.6656 | CTD-2639E6.4   | -1.9413 | 0.4608 |
| C9orf135       | 1      | 1      | CTD-3074O7.11  | -2.7199 | 0.0868 |
| C9orf173-AS1   | 1.4418 | 0.0977 | CTD-3222D19.5  | -1.0541 | 0.8089 |
| CAMK4          | 1.0381 | 0.8387 | CXorf21        | -1.2469 | 0.2774 |
| CAPN12         | 1.1243 | 0.6409 | CYP27B1        | -1.2943 | 0.1033 |
| CCL16          | 2.137  | 0.1212 | DANT2          | -1.4578 | 0.1844 |
| CDC42EP2       | 1.0722 | 0.4941 | DDX11          | -1.0121 | 0.8205 |
| CDH15          | 1.0211 | 0.9155 | DGCR6          | -1.0108 | 0.9264 |
| CDH4           | 1.3484 | 0.1116 | DMXL2          | -1.0308 | 0.6992 |
| CEP164P1       | 1.7341 | 0.0954 | DNAJC15        | -1.0936 | 0.0901 |
| CFAP74         | 1.637  | 0.0934 | DOC2B          | -1.2514 | 0.1281 |
| CH17-132F21.5  | 1.2799 | 0.5674 | DPY19L1        | -1.0581 | 0.2912 |
| CH507-216K13.2 | 1.1611 | 0.5694 | DRAM2          | -1.0258 | 0.6446 |
| CHRNA7         | 1.2765 | 0.2348 | DUOXA2         | -1.526  | 0.25   |
| CKMT2-AS1      | 1.173  | 0.1153 | EFCAB10        | -1.107  | 0.5356 |
| CLEC10A        | 1.0955 | 0.5459 | EIF5AL1        | -1.333  | 0.1353 |
| CLHC1          | 1.2782 | 0.1316 | EXOC3L1        | -1.0053 | 0.9678 |
| CNKSR1         | 1.0296 | 0.7526 | FABP5P11       | -1.366  | 0.6453 |
| CRB1           | 1.1406 | 0.5348 | FAM106CP       | -2.318  | 0.1824 |
| CSF1           | 1.0356 | 0.687  | FAM127B        | -1.0623 | 0.3357 |
| CSGALNACT2     | 1.1232 | 0.1765 | FAM133CP       | -1.1675 | 0.5178 |
| CTA-276F8.1    | 1.1989 | 0.5621 | FAM25C         | -2.1049 | 0.0957 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| CTA-963H5.5    | 1.1309 | 0.3312 | FDPSP7         | -1.4496 | 0.5038 |
| CTB-113I20.2   | 1.1722 | 0.3231 | G6PC3          | -1.033  | 0.7154 |
| CTB-60E11.9    | 1      | 1      | GAPDHP1        | -1.2403 | 0.3574 |
| CTB-92J24.2    | 1.294  | 0.496  | GAPDHP2        | -1.5363 | 0.211  |
| CTC-260E6.2    | 1.5101 | 0.2282 | GDE1           | -1.2174 | 0.0709 |
| CTC-338M12.4   | 1.1468 | 0.1023 | GFI1B          | -1.0905 | 0.8311 |
| CTC-421K24.1   | 1.2907 | 0.553  | GJD3           | -1.8317 | 0.2531 |
| CTC-429P9.2    | 1.0797 | 0.474  | GPR158         | -1.2218 | 0.4942 |
| CTC-459M5.2    | 2.7581 | 0.1498 | GPRIN3         | -1.1232 | 0.1704 |
| CTC-471J1.11   | 1.2873 | 0.0588 | GXYLT1         | -1.0642 | 0.6128 |
| CTC-499J9.1    | 1.5022 | 0.1317 | HAGH           | -1.0575 | 0.3833 |
| CTC-510F12.7   | 1.2226 | 0.6928 | HCFC2          | -1.0264 | 0.6943 |
| CTD-2001J20.1  | 1.3911 | 0.3944 | HCG9P5         | -1      | 1      |
| CTD-2006C1.2   | 1.0575 | 0.5393 | HIATL2         | -1.1925 | 0.2455 |
| CTD-2012K14.8  | 1.3227 | 0.1415 | HMGB1P31       | -1.2213 | 0.6662 |
| CTD-2017C7.1   | 2.5443 | 0.0575 | HNRNPA3P11     | -1.6866 | 0.2598 |
| CTD-2035E11.5  | 1.2613 | 0.5921 | HOXA-AS3       | -1.0789 | 0.5434 |
| CTD-2129N1.1   | 1.4469 | 0.4309 | HRG            | -1.0424 | 0.9244 |
| CTD-219904.7   | 1.4105 | 0.3885 | HS6ST1         | -1.2293 | 0.0631 |
| CTD-2228K2.7   | 1.0904 | 0.6029 | HSPB2-C1orf52  | -1.8649 | 0.3085 |
| CTD-2506P8.6   | 1.2859 | 0.2134 | IGHG3          | -1.103  | 0.894  |
| CTD-2547E10.3  | 1.2239 | 0.7464 | IL17C          | -2.1969 | 0.1374 |
| CTD-2587H24.10 | 1.2905 | 0.5289 | IL1R1          | -1.1149 | 0.1452 |
| CTD-2649C14.3  | 1.2787 | 0.5117 | IL1RAPL2       | -1.1951 | 0.6058 |
| CTD-3032H12.1  | 2.8358 | 0.1805 | IL6R           | -1.0151 | 0.7523 |
| CTD-3051D23.1  | 1.127  | 0.5713 | ING1           | -1.0023 | 0.9695 |
| CTD-3137H5.5   | 2.6321 | 0.175  | ISY1-RAB43     | -1.1673 | 0.1724 |
| CTD-3162L10.1  | 1.7441 | 0.0746 | KATNB1P6       | -1.7702 | 0.3915 |
| CTD-3220F14.3  | 1.3267 | 0.4343 | KB-1184D12.1   | -2.0153 | 0.1725 |
| CYP2AB1P       | 1      | 1      | KB-1410C5.5    | -1.591  | 0.1738 |
| CYR61          | 1.2345 | 0.3442 | KB-1440D3.14   | -1.1697 | 0.7243 |
| CYTH4          | 1.2394 | 0.0953 | KCNE5          | -1.0673 | 0.8972 |
| DAB1           | 1.3732 | 0.2318 | KCNMB2-AS1     | -1.8533 | 0.26   |
| DEFA6          | 1.8744 | 0.1924 | KHNYN          | -1.069  | 0.4032 |
| DLX2-AS1       | 1.1684 | 0.7298 | KLHL12         | -1.0115 | 0.831  |
| DPY19L1P1      | 1.4289 | 0.0579 | KRT18P12       | -1.1412 | 0.5425 |
| DPY19L2P3      | 1.5192 | 0.1318 | KRT8P26        | -1.0719 | 0.7816 |
| DRD1           | 1.4165 | 0.2206 | KRT8P31        | -1.5056 | 0.2838 |
| DXO            | 1.0818 | 0.2178 | KRT8P33        | -1.2631 | 0.2998 |
| EDN1           | 1.357  | 0.0614 | LGALS7         | -1.3773 | 0.0823 |
| EEF1A1P30      | 1.4941 | 0.2647 | LINC00115      | -1.0671 | 0.439  |
| EEF1DP4        | 1.2516 | 0.5798 | LINC00158      | -1.4855 | 0.2681 |
| EIF4A2P4       | 1      | 1      | LINC00487      | -1.631  | 0.1046 |
| F13A1          | 1.4101 | 0.1437 | LINC00623      | -1.0491 | 0.6857 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子  |         |        |
|----------------|--------|--------|-----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号           | 倍率変化    | 生の p 値 |
| FABP7          | 1.2469 | 0.4699 | LINC00824       | -1.1046 | 0.7737 |
| FAM118A        | 1.1692 | 0.0835 | LINC01118       | -1.4358 | 0.5013 |
| FAM195A        | 1.1246 | 0.2779 | LINC01123       | -1.337  | 0.1103 |
| FAM201A        | 1.4396 | 0.067  | LINC01124       | -1.3884 | 0.2528 |
| FAM66A         | 1.4908 | 0.109  | LINC01389       | -2.4079 | 0.0964 |
| FAM86B1        | 1.1589 | 0.2771 | LINC01543       | -1.689  | 0.2565 |
| FAM86B3P       | 1.122  | 0.5907 | LIPE-AS1        | -1.1103 | 0.503  |
| FAM90A25P      | 1.9935 | 0.1919 | LLNLR-276E7.1   | -1.1338 | 0.7647 |
| FCER1A         | 1.1838 | 0.2456 | LRRN4           | -1.128  | 0.5546 |
| FIGF           | 1.6087 | 0.075  | MARK2P9         | -1.5179 | 0.1662 |
| FN3KRP         | 1.0129 | 0.8216 | MDP1            | -1.0098 | 0.8757 |
| FSIP2          | 1.2766 | 0.2372 | MEF2C-AS1       | -1.1788 | 0.6835 |
| FUCA1P1        | 1.4159 | 0.4387 | METT125         | -1.0372 | 0.3893 |
| GAPDHP27       | 1.1783 | 0.4246 | MLEC            | -1.1119 | 0.215  |
| GDF9           | 1.2268 | 0.1553 | MRPS36P5        | -1.4774 | 0.6042 |
| GNG12-AS1      | 1.2479 | 0.5323 | NKAPP1          | -1.0931 | 0.653  |
| GPHA2          | 1.1803 | 0.5376 | NPHP3-ACAD11    | -1.0088 | 0.982  |
| GPR161         | 1.1682 | 0.1862 | NPHP3-AS1       | -1.3729 | 0.1604 |
| GPR79          | 1.1543 | 0.6442 | ODC1            | -1.2041 | 0.144  |
| GRAPL          | 1.8174 | 0.0706 | OGDHL           | -1.5218 | 0.1767 |
| GREM1          | 1.4837 | 0.0575 | OGFRP1          | -1.38   | 0.1825 |
| GRIK1-AS1      | 1.1842 | 0.5958 | OLFM5P          | -1.2342 | 0.6178 |
| H1FNT          | 1.3112 | 0.5635 | OR13A1          | -1.1151 | 0.5385 |
| HAPLN4         | 1.8839 | 0.1317 | P2RY10          | -1.2977 | 0.3315 |
| HAS2-AS1       | 1.0068 | 0.9849 | PAX8            | -1.2636 | 0.3256 |
| HERC2P7        | 2.4804 | 0.0867 | PC              | -1.1778 | 0.2651 |
| HES7           | 1.3174 | 0.4033 | PCDHA3          | -1.0321 | 0.9096 |
| HIRIP3         | 1.0562 | 0.3244 | PLA2G12A        | -1.1123 | 0.126  |
| HIST1H2BF      | 1.4076 | 0.4859 | PLA2G4A         | -1.1484 | 0.1653 |
| HLA-H          | 1.1886 | 0.4544 | PLCZ1           | -1.8533 | 0.1677 |
| HMGB1P3        | 1.2901 | 0.7126 | PLEKHM1         | -1.1456 | 0.1266 |
| HOXC5          | 1.1144 | 0.4625 | POLR1D          | -1.1446 | 0.1093 |
| HSPA8P4        | 1.4439 | 0.2744 | POMGNT2         | -1.1566 | 0.0719 |
| HTR1F          | 1.0119 | 0.966  | POU1F1          | -1.6981 | 0.1086 |
| HYDIN          | 1.1976 | 0.3593 | POU3F2          | -1.1748 | 0.4483 |
| IGBP1P3        | 1.3087 | 0.1226 | PPP4R4          | -1.309  | 0.1951 |
| IGKV2-40       | 1.3262 | 0.478  | QPCT            | -1.2845 | 0.0766 |
| IGKV2D-40      | 1.3262 | 0.478  | RBP3            | -1.2032 | 0.2829 |
| IGSF21         | 1.0252 | 0.8988 | REPIN1          | -1.0867 | 0.168  |
| IL12A          | 1.1098 | 0.6023 | RN7SL145P       | -2.1586 | 0.1314 |
| IL17REL        | 1.2545 | 0.4436 | RN7SL244P       | -1.0544 | 0.9358 |
| IL1RL1         | 1.2016 | 0.3551 | RN7SL738P       | -4.462  | 0.0827 |
| INPP5B         | 1.0374 | 0.5104 | RNASEK-C17orf49 | -5.0261 | 0.1172 |
| IP6K2          | 1.0194 | 0.6776 | RNF121          | -1.1391 | 0.058  |

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| ITGAM          | 1.0981 | 0.329  | RNF214         | -1.1307 | 0.0711 |
| KB-208E9.1     | 1.6062 | 0.1012 | RNF216         | -1.0287 | 0.6947 |
| KCNQ1DN        | 1.0474 | 0.4072 | RP11-101E7.2   | -1.3542 | 0.4888 |
| KHSRPP1        | 1.3176 | 0.155  | RP11-1096G20.5 | -2.0624 | 0.0985 |
| KIAA0087       | 1.1189 | 0.7792 | RP11-111M22.3  | -1.1051 | 0.53   |
| KRBOX4         | 1.0971 | 0.4441 | RP11-112J3.15  | -1.9476 | 0.477  |
| KRT41P         | 1.8042 | 0.3081 | RP11-1180F24.1 | -2.7995 | 0.1233 |
| LA16c-325D7.1  | 1.2974 | 0.5936 | RP11-126K1.2   | -1.8529 | 0.1244 |
| LA16c-380F5.3  | 1.1817 | 0.4874 | RP11-133N21.7  | -1.2454 | 0.707  |
| LAMTOR5-AS1    | 1.0683 | 0.7245 | RP11-143E21.3  | -1.412  | 0.4305 |
| LHFPL3         | 1.0887 | 0.7553 | RP11-14K3.7    | -1.5292 | 0.4151 |
| LINC00323      | 1.7725 | 0.085  | RP11-15L13.4   | -1.3629 | 0.587  |
| LINC00339      | 1.1577 | 0.2514 | RP11-166B2.3   | -1.1917 | 0.1099 |
| LINC00391      | 1.0913 | 0.5914 | RP11-168F9.2   | -2.6341 | 0.1714 |
| LINC00427      | 1      | 1      | RP11-177H2.2   | -1      | 1      |
| LINC00461      | 1.6257 | 0.0852 | RP1-117B12.4   | -1.2502 | 0.6894 |
| LINC00473      | 1.06   | 0.9111 | RP11-187C18.3  | -1.4433 | 0.1066 |
| LINC00636      | 1.0865 | 0.8494 | RP11-18C24.8   | -1.5638 | 0.2886 |
| LINC00691      | 1.1066 | 0.6868 | RP11-191L9.5   | -1.0034 | 0.9918 |
| LINC00936      | 1.1621 | 0.1586 | RP11-213H15.1  | -1.1751 | 0.6531 |
| LINC01096      | 1.3598 | 0.5107 | RP11-22C11.2   | -1.088  | 0.4214 |
| LINC01142      | 1.2465 | 0.5944 | RP11-285E9.6   | -1.6099 | 0.1562 |
| LINC01320      | 1.3942 | 0.5026 | RP11-286E11.2  | -1.0912 | 0.7629 |
| LINC01431      | 1.4709 | 0.3265 | RP11-286O18.1  | -1.9539 | 0.2679 |
| LMAN1L         | 1.1425 | 0.7168 | RP11-297D21.4  | -1.0204 | 0.9315 |
| LMOD3          | 1.3358 | 0.3754 | RP11-303E16.9  | -1.2137 | 0.2906 |
| LRRRC4C        | 1.5745 | 0.0976 | RP11-325N19.3  | -1.3424 | 0.1555 |
| LRRFIP1P1      | 1.2491 | 0.142  | RP11-328C8.4   | -1.2142 | 0.7063 |
| MAMSTR         | 1.1374 | 0.2842 | RP11-338K17.10 | -1.2716 | 0.3187 |
| MBL2           | 1.054  | 0.4835 | RP11-342A23.2  | -1.1007 | 0.8727 |
| METTL24        | 1.2056 | 0.5113 | RP1-134E15.3   | -1.527  | 0.604  |
| MIATNB         | 1.101  | 0.4778 | RP11-359I18.1  | -1.2825 | 0.4208 |
| MLK7-AS1       | 1.3291 | 0.3209 | RP11-363N22.3  | -1.2632 | 0.5577 |
| MMP19          | 1.1748 | 0.3326 | RP11-374M1.11  | -2.0615 | 0.3485 |
| MPV17L         | 1.1321 | 0.2187 | RP11-383C5.8   | -1.1938 | 0.4955 |
| MTND4P9        | 1.1326 | 0.6045 | RP11-38M8.1    | -1.7043 | 0.2353 |
| MTND6P21       | 1.8574 | 0.2057 | RP11-396C23.2  | -1.1745 | 0.3637 |
| MTUS1          | 1.1933 | 0.0561 | RP11-403I13.5  | -1.0837 | 0.7817 |
| MUM1           | 1.199  | 0.1459 | RP11-404P21.3  | -2.1655 | 0.1742 |
| MYCBP2-AS2     | 2.2096 | 0.2635 | RP11-404P21.5  | -3.0474 | 0.0986 |
| MYL12BP2       | 1.0504 | 0.9324 | RP11-417F21.2  | -1      | 1      |
| NANOGP9        | 1.1243 | 0.5259 | RP11-443B7.3   | -1.835  | 0.1488 |
| NCR3           | 1.2557 | 0.5212 | RP11-464D20.2  | -1.3406 | 0.6729 |
| NDUFA3P1       | 2.4873 | 0.1898 | RP11-467J12.4  | -1.5225 | 0.4349 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| NDUF4F4P3      | 2.4794 | 0.114  | RP11-484D2.2   | -1.2217 | 0.6028 |
| NKAIN2         | 1.4774 | 0.3075 | RP11-492M23.2  | -2.1513 | 0.169  |
| NPHS1          | 1.1602 | 0.4363 | RP11-498C9.15  | -1.0163 | 0.8859 |
| NPIPB7         | 1.136  | 0.8022 | RP11-509A17.3  | -1.3187 | 0.535  |
| NPM1P32        | 1.1607 | 0.5112 | RP11-511H23.2  | -1.1175 | 0.4867 |
| NPPA           | 1.4852 | 0.4686 | RP11-511H9.3   | -1.4085 | 0.5931 |
| NPPA-AS1       | 1.2922 | 0.1404 | RP11-523L20.2  | -1.0641 | 0.4768 |
| NPY6R          | 1.1534 | 0.5411 | RP11-543P15.1  | -2.3831 | 0.1632 |
| NRIP3          | 1.0418 | 0.7888 | RP11-552F3.12  | -2.4935 | 0.0655 |
| NUBPL          | 1.1375 | 0.0627 | RP11-556H2.1   | -1.0593 | 0.8752 |
| NUTF2P6        | 2.8393 | 0.2066 | RP11-55K22.2   | -1.4858 | 0.3969 |
| NUTM2D         | 1.1918 | 0.1832 | RP11-562A8.4   | -1.1605 | 0.6711 |
| OACYLP         | 1.4466 | 0.1346 | RP11-565P22.6  | -1.5911 | 0.3923 |
| OFD1           | 1.1153 | 0.3381 | RP11-571M6.18  | -1.2588 | 0.5687 |
| OR1C1          | 1.3093 | 0.208  | RP11-576N17.3  | -1.2916 | 0.46   |
| OR1Q1          | 1.3773 | 0.2354 | RP11-579D7.8   | -1.3965 | 0.4517 |
| OR7E99P        | 2.0893 | 0.0904 | RP11-584P21.2  | -1.1226 | 0.7898 |
| OXCT1-AS1      | 1.8818 | 0.0767 | RP11-624L12.1  | -1.1706 | 0.709  |
| P2RX5-TAX1BP3  | 1.0913 | 0.6133 | RP11-626G11.1  | -1.604  | 0.3266 |
| PAPPA          | 1.0278 | 0.9324 | RP11-651P23.4  | -1.0337 | 0.8432 |
| PCDHB2         | 1.3686 | 0.0724 | RP11-652L8.4   | -1.5911 | 0.3943 |
| PCDHGA12       | 1.1921 | 0.478  | RP11-662M24.2  | -1.5118 | 0.4617 |
| PLA2G2D        | 1.1421 | 0.7096 | RP11-66D17.5   | -1.016  | 0.9457 |
| PLCL1          | 1.2259 | 0.0596 | RP11-677M14.2  | -1.9578 | 0.3638 |
| PNMT           | 1.4656 | 0.3301 | RP11-685M7.5   | -1.719  | 0.314  |
| POT1           | 1.0812 | 0.1598 | RP11-69L16.6   | -1.4665 | 0.4283 |
| PPATP1         | 1.1061 | 0.4867 | RP11-70L8.4    | -1.1422 | 0.352  |
| PRB1           | 1.3127 | 0.5006 | RP11-71L14.4   | -1.0498 | 0.8678 |
| PRKCB          | 1.0957 | 0.602  | RP11-767N6.7   | -1.1935 | 0.1662 |
| PRR29-AS1      | 1.1218 | 0.729  | RP11-777F6.3   | -1.2868 | 0.4949 |
| PRSS30P        | 1.1973 | 0.6702 | RP11-815N9.2   | -1      | 1      |
| PSIP1          | 1.1197 | 0.1229 | RP11-900F13.2  | -1.4318 | 0.5445 |
| PSMC1P4        | 1.2414 | 0.403  | RP1-193H18.3   | -1.2402 | 0.6239 |
| PTCHD3P2       | 1.42   | 0.3105 | RP11-973H7.3   | -1.0151 | 0.9428 |
| PTCHD4         | 1.2047 | 0.568  | RP11-989E6.10  | -1.2554 | 0.1357 |
| PWRN1          | 1.8244 | 0.2565 | RP1-30M3.5     | -1.2983 | 0.1468 |
| RAB40A         | 1.2514 | 0.3668 | RP3-414A15.10  | -1.7048 | 0.34   |
| RAB5CP2        | 1      | 1      | RP3-467K16.7   | -1.6406 | 0.1168 |
| RANBP17        | 1.3756 | 0.1452 | RP3-467N11.1   | -1.0804 | 0.3333 |
| RAP1A          | 1.0129 | 0.8469 | RP3-467N11.2   | -1.6326 | 0.3814 |
| RARRES2P1      | 1.7494 | 0.1819 | RP4-635A23.4   | -1.4764 | 0.4435 |
| RGPD6          | 1.3363 | 0.212  | RP4-635E18.6   | -2.1184 | 0.2296 |
| RIBC1          | 1.2098 | 0.256  | RP4-651E10.4   | -1.745  | 0.326  |
| RMDN3          | 1.0445 | 0.4411 | RP4-668J24.2   | -1.0294 | 0.9265 |

10

20

30

40

【表 8 - 7】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| RN7SL172P      | 1.1429 | 0.8335 | RP4-669P10.16  | -1.4983 | 0.4317 |
| RN7SL187P      | 2.1357 | 0.1463 | RP4-785G19.2   | -1.2173 | 0.474  |
| RN7SL40P       | 1.043  | 0.8808 | RP5-1024G6.7   | -1.2717 | 0.1677 |
| RN7SL444P      | 2.6818 | 0.1636 | RP5-884C9.2    | -1.3104 | 0.152  |
| RNFT1P2        | 1.0104 | 0.968  | RP5-884M6.1    | -1.1761 | 0.7003 |
| RP1-102E24.10  | 1.0071 | 0.9758 | RPL35P5        | -2.4701 | 0.1288 |
| RP11-1036E20.7 | 1      | 1      | RPL36AP43      | -1.6007 | 0.4425 |
| RP11-1042B17.3 | 1.5135 | 0.1788 | RPS13P2        | -1.451  | 0.4846 |
| RP11-108P20.2  | 1.8519 | 0.2099 | RPS19P3        | -1.2996 | 0.5988 |
| RP11-109N23.4  | 1.1325 | 0.6926 | RPS26P15       | -1.9004 | 0.2634 |
| RP11-1112J20.1 | 2.0613 | 0.2819 | RPTOR          | -1.1209 | 0.1771 |
| RP11-114804.1  | 2.4958 | 0.0907 | RUNDC3A-AS1    | -1.3916 | 0.0974 |
| RP11-114G22.1  | 1.0097 | 0.9674 | S1PR2          | -1.0541 | 0.3677 |
| RP11-114H24.2  | 1.0077 | 0.9873 | SAA4           | -1.3506 | 0.5738 |
| RP11-118K6.3   | 1.3779 | 0.5519 | SAP30L-AS1     | -1.8752 | 0.1128 |
| RP11-121P12.1  | 1.4329 | 0.1296 | SH3YL1         | -1.0288 | 0.4915 |
| RP11-1280N14.3 | 1.6008 | 0.1031 | SHBG           | -1.0263 | 0.9188 |
| RP11-12D24.10  | 1.2141 | 0.6954 | SLC25A30       | -1.0707 | 0.3893 |
| RP11-134K13.4  | 1.4882 | 0.2388 | SLC25A51       | -1.0603 | 0.6443 |
| RP11-138A9.2   | 1.4589 | 0.2438 | SNHG24         | -1.3141 | 0.3795 |
| RP11-13A1.1    | 1.563  | 0.1431 | SNHG25         | -1.8698 | 0.4446 |
| RP11-145015.2  | 2.2464 | 0.0657 | SNX29P1        | -1.3186 | 0.1144 |
| RP11-148B6.1   | 1.1783 | 0.6249 | SORD2P         | -1.1924 | 0.5109 |
| RP11-155D18.13 | 1.1539 | 0.431  | SP5            | -1.038  | 0.866  |
| RP11-158H5.2   | 1.4042 | 0.3377 | SPAG17         | -1.3933 | 0.217  |
| RP11-159N11.4  | 1.2164 | 0.2019 | SPDYE2         | -1.4265 | 0.136  |
| RP11-15E18.1   | 1.8651 | 0.163  | SPECC1L        | -1.03   | 0.6557 |
| RP11-163019.8  | 1.168  | 0.502  | SPSB2          | -1.045  | 0.5849 |
| RP11-178L8.7   | 1.0581 | 0.8983 | SRP54-AS1      | -1.2341 | 0.4039 |
| RP11-17E13.2   | 1.5124 | 0.1695 | SSH1           | -1.1488 | 0.0637 |
| RP11-17E2.2    | 1.1105 | 0.4176 | ST20-AS1       | -1.0555 | 0.4748 |
| RP11-180M15.6  | 1.1411 | 0.8125 | SYT2           | -1.2639 | 0.2187 |
| RP11-20G6.1    | 1.8657 | 0.2712 | TAL2           | -1.0227 | 0.9689 |
| RP11-20I23.7   | 2.0064 | 0.3976 | TBC1D3C        | -1.1398 | 0.597  |
| RP11-21401.1   | 1      | 1      | TCF7           | -1.1215 | 0.0902 |
| RP11-227G15.8  | 2.0069 | 0.2595 | TECPR2         | -1.0937 | 0.2474 |
| RP11-235G24.3  | 1      | 1      | TEX9           | -1.1809 | 0.0674 |
| RP11-247L20.3  | 1.0372 | 0.946  | TIMM23B        | -1.1981 | 0.1767 |
| RP11-250B2.5   | 1.7744 | 0.0875 | TMPPE          | -1.3509 | 0.1313 |
| RP11-251G23.2  | 1.4777 | 0.4648 | TMPRSS12       | -1.4666 | 0.2008 |
| RP11-259G18.3  | 1.6888 | 0.1418 | TNFRSF17       | -1.1777 | 0.6906 |
| RP11-263K19.4  | 1.2638 | 0.3439 | TNFSF14        | -1.0835 | 0.7453 |
| RP11-276H1.3   | 1.0275 | 0.9232 | TNFSF8         | -1.121  | 0.5535 |
| RP11-278C7.5   | 1.1323 | 0.3459 | TRAV13-1       | -1.1234 | 0.8743 |

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |         |        |
|----------------|--------|--------|----------------|---------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化    | 生の p 値 |
| RP1-127L4.7    | 1      | 1      | TRBV14         | -1.1689 | 0.8093 |
| RP11-290C10.1  | 1.7643 | 0.1386 | TRBV19         | -1.2485 | 0.5489 |
| RP11-296014.3  | 1.125  | 0.5318 | TRBV29-1       | -1.2191 | 0.5971 |
| RP11-2N1.2     | 1.6608 | 0.2511 | TRBV6-5        | -1.7502 | 0.1636 |
| RP11-314A20.5  | 1.1543 | 0.8367 | TRBV6-6        | -1.1294 | 0.8514 |
| RP11-317B17.3  | 1.9365 | 0.0964 | TRIM54         | -1.2105 | 0.5246 |
| RP11-320N7.2   | 2.7215 | 0.1273 | TSSK5P         | -2.4968 | 0.0601 |
| RP11-323F24.4  | 2.6449 | 0.0563 | TTC39A-AS1     | -1.5625 | 0.4445 |
| RP11-325L12.6  | 1.9227 | 0.2026 | TTYH3          | -1.0345 | 0.6409 |
| RP11-326C3.16  | 1.0575 | 0.8399 | UBOX5-AS1      | -1.1719 | 0.6054 |
| RP11-327J17.9  | 2.4539 | 0.0846 | UBQLN4P1       | -1.4545 | 0.0964 |
| RP11-330M2.4   | 1.3383 | 0.7106 | UGT2B15        | -1.0885 | 0.7986 |
| RP11-331F9.3   | 1.4083 | 0.5052 | UPK3BL         | -1.0753 | 0.5455 |
| RP11-339F13.2  | 1.1931 | 0.3422 | USH2A          | -1.0994 | 0.4576 |
| RP11-33B1.1    | 1.0011 | 0.9903 | USP17L4        | -2.0096 | 0.1564 |
| RP11-342L8.2   | 1      | 1      | VN1R21P        | -1.1771 | 0.8067 |
| RP11-347C18.5  | 1.0251 | 0.9243 | WDR88          | -1.0491 | 0.807  |
| RP11-349G13.3  | 1.9239 | 0.0881 | WNT11          | -1.0056 | 0.9692 |
| RP11-351I21.11 | 1.1123 | 0.7182 | XCR1           | -1.0026 | 0.9888 |
| RP11-356C4.5   | 1.286  | 0.3993 | ZFYVE19        | -1.0251 | 0.7272 |
| RP11-359P5.1   | 1.4405 | 0.528  | ZNF197-AS1     | -2.7687 | 0.0982 |
| RP11-367J7.3   | 1.3398 | 0.3829 | ZNF304         | -1.0077 | 0.8882 |
| RP11-379F4.7   | 1.0444 | 0.8694 | ZNF425         | -1.1462 | 0.2855 |
| RP1-137D17.2   | 1.0789 | 0.8273 | ZNF490         | -1.204  | 0.418  |
| RP11-380I10.2  | 1      | 1      | ZNF516         | -1.0319 | 0.7507 |
| RP11-386B13.4  | 1.3565 | 0.165  | ZNF526         | -1.1342 | 0.0638 |
| RP11-390P2.4   | 1.188  | 0.315  | ZNF623         | -1.1128 | 0.2024 |
| RP11-395C3.1   | 1.8592 | 0.1308 | ZSCAN32        | -1.0409 | 0.5107 |
| RP1-13D10.3    | 1.2014 | 0.5647 |                |         |        |
| RP11-401P9.7   | 1.4634 | 0.2199 |                |         |        |
| RP11-407G23.2  | 1.1076 | 0.6639 |                |         |        |
| RP11-425D17.1  | 1.8386 | 0.1508 |                |         |        |
| RP11-426C22.8  | 1.1331 | 0.7576 |                |         |        |
| RP11-426L16.9  | 1.2263 | 0.1871 |                |         |        |
| RP11-428P16.3  | 2.0974 | 0.2114 |                |         |        |
| RP11-430L17.1  | 1      | 1      |                |         |        |
| RP11-432J22.2  | 1.5275 | 0.338  |                |         |        |
| RP11-460N20.4  | 1.3882 | 0.3857 |                |         |        |
| RP11-466F5.6   | 1.147  | 0.7124 |                |         |        |
| RP11-474C8.7   | 1.4476 | 0.2404 |                |         |        |
| RP11-476D10.1  | 1.4083 | 0.1617 |                |         |        |
| RP11-477G18.2  | 1      | 1      |                |         |        |
| RP11-483P21.2  | 1.3433 | 0.4136 |                |         |        |
| RP11-48B3.4    | 1.2568 | 0.2524 |                |         |        |

10

20

30

40

50

【表 8 - 9】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |      |        |
|----------------|--------|--------|----------------|------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化 | 生の p 値 |
| RP11-511B23.2  | 1.0371 | 0.9512 |                |      |        |
| RP11-512F24.1  | 1.0124 | 0.9813 |                |      |        |
| RP11-517P14.2  | 1.1994 | 0.4309 |                |      |        |
| RP11-51B23.3   | 1.315  | 0.7063 |                |      |        |
| RP1-151F17.2   | 1.0533 | 0.7011 |                |      |        |
| RP11-521M14.2  | 1      | 1      |                |      |        |
| RP11-523H24.3  | 1.4146 | 0.6163 |                |      |        |
| RP11-525A16.4  | 1.1554 | 0.8417 |                |      |        |
| RP11-531F16.4  | 1.2586 | 0.2979 |                |      |        |
| RP11-553D4.2   | 1.4997 | 0.3208 |                |      |        |
| RP11-588G21.2  | 1.3066 | 0.2188 |                |      |        |
| RP1-15D23.2    | 1.1614 | 0.4276 |                |      |        |
| RP11-618P17.4  | 1      | 1      |                |      |        |
| RP11-620J15.2  | 1.1409 | 0.6368 |                |      |        |
| RP11-624J12.1  | 1.5473 | 0.0894 |                |      |        |
| RP11-631M6.3   | 1.518  | 0.2967 |                |      |        |
| RP11-64K12.4   | 1.4785 | 0.2715 |                |      |        |
| RP11-64K12.9   | 1.3323 | 0.381  |                |      |        |
| RP11-665C16.9  | 1.2081 | 0.7483 |                |      |        |
| RP11-666A8.7   | 1.3383 | 0.3623 |                |      |        |
| RP11-667K14.3  | 2.2476 | 0.0628 |                |      |        |
| RP11-66N24.7   | 1.3535 | 0.3554 |                |      |        |
| RP11-684B2.3   | 2.259  | 0.0687 |                |      |        |
| RP11-687E1.2   | 2.3646 | 0.1103 |                |      |        |
| RP11-689C9.1   | 1.529  | 0.208  |                |      |        |
| RP11-602.2     | 1.4986 | 0.1393 |                |      |        |
| RP11-708J19.3  | 1.9279 | 0.1725 |                |      |        |
| RP11-713M15.1  | 1.428  | 0.0824 |                |      |        |
| RP11-71H17.7   | 2.032  | 0.1802 |                |      |        |
| RP11-75C10.9   | 1.292  | 0.4566 |                |      |        |
| RP11-781P6.1   | 1.0813 | 0.7084 |                |      |        |
| RP11-794G24.1  | 1.7182 | 0.1405 |                |      |        |
| RP11-795F19.5  | 1.0716 | 0.8137 |                |      |        |
| RP11-798G7.5   | 1.325  | 0.2587 |                |      |        |
| RP11-83B20.9   | 1.2525 | 0.3961 |                |      |        |
| RP11-843P14.1  | 1.3076 | 0.5424 |                |      |        |
| RP11-84C13.2   | 1.1304 | 0.8332 |                |      |        |
| RP11-85G18.6   | 1.4234 | 0.5753 |                |      |        |
| RP11-874G11.1  | 1.7887 | 0.1384 |                |      |        |
| RP11-876N24.1  | 1.7599 | 0.0869 |                |      |        |
| RP11-8P13.5    | 1      | 1      |                |      |        |
| RP11-92C4.6    | 1.2341 | 0.3325 |                |      |        |
| RP11-93B14.4   | 1.1706 | 0.427  |                |      |        |
| RP1-193H18.2   | 1.0874 | 0.2767 |                |      |        |

10

20

30

40

50

【表 8 - 10】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |      |        |
|----------------|--------|--------|----------------|------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化 | 生の p 値 |
| RP11-95C14.1   | 1.2775 | 0.3613 |                |      |        |
| RP11-95P13.1   | 1.8219 | 0.3314 |                |      |        |
| RP11-96K19.2   | 1.1291 | 0.5466 |                |      |        |
| RP1-20C7.6     | 1.5442 | 0.074  |                |      |        |
| RP1-278022.2   | 1.2673 | 0.6355 |                |      |        |
| RP13-20L14.4   | 1.6108 | 0.2568 |                |      |        |
| RP13-46H24.1   | 2.0103 | 0.2372 |                |      |        |
| RP1-39J2.1     | 1.4654 | 0.4527 |                |      |        |
| RP1-63G5.8     | 1.2925 | 0.1871 |                |      |        |
| RP1-63M2.5     | 1      | 1      |                |      |        |
| RP3-332B22.1   | 1.5902 | 0.0713 |                |      |        |
| RP3-375P9.2    | 1.8143 | 0.143  |                |      |        |
| RP3-414A15.11  | 1.6459 | 0.2901 |                |      |        |
| RP4-568B10.1   | 1.7264 | 0.1853 |                |      |        |
| RP4-595K12.2   | 1.2229 | 0.3791 |                |      |        |
| RP4-669P10.20  | 1.543  | 0.1989 |                |      |        |
| RP5-1007F24.1  | 1.8832 | 0.0596 |                |      |        |
| RP5-1055C14.6  | 1.2515 | 0.5497 |                |      |        |
| RP5-1172N10.2  | 1.9901 | 0.1179 |                |      |        |
| RP5-1184F4.7   | 1.596  | 0.1911 |                |      |        |
| RP5-1185H19.2  | 1.6521 | 0.358  |                |      |        |
| RP5-827C21.1   | 1.5475 | 0.4061 |                |      |        |
| RP5-827C21.4   | 1.426  | 0.0793 |                |      |        |
| RP5-940F7.2    | 1      | 1      |                |      |        |
| RP5-940J5.3    | 1.4111 | 0.5507 |                |      |        |
| RP5-98107.2    | 1.0207 | 0.9317 |                |      |        |
| RPE65          | 1.8342 | 0.1542 |                |      |        |
| RPL10P15       | 1.0016 | 0.9984 |                |      |        |
| RPL21P123      | 1.4432 | 0.3568 |                |      |        |
| RPL31P52       | 1.4158 | 0.5762 |                |      |        |
| RPL7L1P3       | 1.8503 | 0.2154 |                |      |        |
| RPLP1P6        | 1.0632 | 0.7185 |                |      |        |
| RPS4XP17       | 1.9159 | 0.2883 |                |      |        |
| SCN2B          | 1.3425 | 0.0982 |                |      |        |
| SDCCAG8        | 1.0259 | 0.8075 |                |      |        |
| SENCR          | 1.1089 | 0.5982 |                |      |        |
| SERPINA6       | 1.7249 | 0.1617 |                |      |        |
| SEZ6           | 1.1543 | 0.5491 |                |      |        |
| SFTPA1         | 1.845  | 0.1567 |                |      |        |
| SHROOM1        | 1.0034 | 0.9782 |                |      |        |
| SIRT5          | 1.1288 | 0.334  |                |      |        |
| SLA2           | 1.1162 | 0.4713 |                |      |        |
| SLC16A12       | 1.1326 | 0.6982 |                |      |        |
| SLC25A24P2     | 1      | 1      |                |      |        |

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 1】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |      |        |
|----------------|--------|--------|----------------|------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化 | 生の p 値 |
| SLC2A13        | 1.1535 | 0.3146 |                |      |        |
| SLC7A9         | 2.0775 | 0.2493 |                |      |        |
| SMAD9          | 1.2987 | 0.0609 |                |      |        |
| SMG1P4         | 1.2461 | 0.4615 |                |      |        |
| SNORA27        | 1.0893 | 0.3769 |                |      |        |
| SPAG16         | 1.0066 | 0.9336 |                |      |        |
| SPDYE10P       | 1.0586 | 0.7938 |                |      |        |
| SPG20-AS1      | 1.5415 | 0.3739 |                |      |        |
| SPX            | 1.4516 | 0.1371 |                |      |        |
| SRD5A2         | 1.6019 | 0.2547 |                |      |        |
| SRL            | 1.2271 | 0.2186 |                |      |        |
| SRP72P1        | 1.1145 | 0.4395 |                |      |        |
| SRSF12         | 1.1795 | 0.2518 |                |      |        |
| SSX1           | 1.1179 | 0.4312 |                |      |        |
| ST20           | 1.0779 | 0.736  |                |      |        |
| STH            | 1.2012 | 0.5262 |                |      |        |
| SVILP1         | 1.2524 | 0.2654 |                |      |        |
| SYCP2L         | 1.5941 | 0.108  |                |      |        |
| SYN3           | 2.0012 | 0.0721 |                |      |        |
| SYNDIG1L       | 1.7695 | 0.088  |                |      |        |
| TATDN1         | 1.0421 | 0.4099 |                |      |        |
| THYN1          | 1.1734 | 0.0877 |                |      |        |
| TIMD4          | 1.561  | 0.3558 |                |      |        |
| TMC2           | 1.3986 | 0.1763 |                |      |        |
| TMED7-TICAM2   | 2.3163 | 0.2289 |                |      |        |
| TMEM143        | 1.0569 | 0.6301 |                |      |        |
| TMEM42         | 1.1448 | 0.2536 |                |      |        |
| TNFRSF11B      | 1.2318 | 0.3501 |                |      |        |
| TPM3P6         | 1.8492 | 0.1962 |                |      |        |
| TPT1P10        | 1.85   | 0.0889 |                |      |        |
| TPTE2P2        | 2.0446 | 0.0762 |                |      |        |
| TRAV12-2       | 1.7017 | 0.4404 |                |      |        |
| TRAV30         | 2.298  | 0.213  |                |      |        |
| TRBV12-3       | 2.7933 | 0.1677 |                |      |        |
| TRBV4-1        | 1.4695 | 0.668  |                |      |        |
| TRBV5-6        | 1.1124 | 0.8693 |                |      |        |
| TRDV2          | 1.3558 | 0.5796 |                |      |        |
| TRIM6-TRIM34   | 1.645  | 0.1701 |                |      |        |
| TRPC2          | 1.4811 | 0.3001 |                |      |        |
| TTC41P         | 1.1319 | 0.7564 |                |      |        |
| TTC8           | 1.0848 | 0.2119 |                |      |        |
| TUNAR          | 1.1819 | 0.2046 |                |      |        |
| UPK3BP1        | 1.0234 | 0.9511 |                |      |        |
| VAT1           | 1.0112 | 0.9278 |                |      |        |

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

| 増加したが有意ではない遺伝子 |        |        | 減少したが有意ではない遺伝子 |      |        |
|----------------|--------|--------|----------------|------|--------|
| 遺伝子記号          | 倍率変化   | 生の p 値 | 遺伝子記号          | 倍率変化 | 生の p 値 |
| VCAM1          | 1.1232 | 0.5066 |                |      |        |
| VDAC1P1        | 1.1009 | 0.8539 |                |      |        |
| VDAC1P13       | 1      | 1      |                |      |        |
| VGLL1          | 1.0284 | 0.9567 |                |      |        |
| VIPR1-AS1      | 1.036  | 0.8531 |                |      |        |
| VLDLR-AS1      | 1.3205 | 0.1734 |                |      |        |
| VPS26BP1       | 1.4495 | 0.1997 |                |      |        |
| VSTM2A         | 1.81   | 0.1792 |                |      |        |
| WDR93          | 1.2967 | 0.3176 |                |      |        |
| XKRYP1         | 1.6136 | 0.1276 |                |      |        |
| XKRYP2         | 1.6136 | 0.1276 |                |      |        |
| ZFP36L2        | 1.0485 | 0.3328 |                |      |        |
| ZMYM3          | 1.0117 | 0.86   |                |      |        |
| ZNF230         | 1.1253 | 0.0659 |                |      |        |
| ZNF337-AS1     | 1.1115 | 0.5887 |                |      |        |
| ZNF442         | 1.0865 | 0.5833 |                |      |        |
| ZNF519         | 1.152  | 0.2649 |                |      |        |
| ZNF738         | 1.0201 | 0.866  |                |      |        |
| ZNF740         | 1.0122 | 0.8326 |                |      |        |
| ZNF76          | 1.0986 | 0.2751 |                |      |        |
| ZNF781         | 1.4483 | 0.2624 |                |      |        |
| ZNF80          | 1.6944 | 0.1458 |                |      |        |
| ZNF833P        | 1.2797 | 0.6615 |                |      |        |
| ZSCAN4         | 1.3735 | 0.4578 |                |      |        |

## 【0117】

実施例 3： ベースラインでの JAK 阻害に対する治療効果を予測する遺伝子の同定

実施例 2 の表 7 に概略記載されている RNA 配列決定データおよび遺伝子を利用して、治療利益を予測することができる遺伝子を同定した。選択基準を生の p 値  $< 0.01$  および絶対倍率変化  $> |1.5|$  に精緻化することによって遺伝子を特定した（表 8）。

## 【0118】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 8. ベースラインでの J A K 阻害に対する治療効果の予測が可能な遺伝子

| 応答者において増加       |         |        | 応答者において減少     |          |        |
|-----------------|---------|--------|---------------|----------|--------|
| 遺伝子記号           | 倍率変化    | 生の p 値 | 遺伝子記号         | 倍率変化     | 生の p 値 |
| ASIC4           | 3.1041  | 0.0077 | ARHGEF35      | -2.6708  | 0.0009 |
| C10orf35        | 1.7202  | 0.0075 | BNIP3P5       | -8.8373  | 0.008  |
| C6orf58         | 4.3935  | 0.009  | BZW1P2        | -2.4089  | 0.0089 |
| CCDC73          | 1.7066  | 0.0001 | CIQTNF3-AMACR | -7.6974  | 0.0068 |
| CDH15           | 3.2475  | 0.0067 | CAMK4         | -2.8075  | 0.0025 |
| CLHC1           | 1.6886  | 0.007  | CCL18         | -4.4125  | 0.0092 |
| DZIP1           | 1.6755  | 0.0033 | CYTH4         | -1.6175  | 0.0023 |
| EDN1            | 2.3445  | 0.0078 | IL17C         | -7.7601  | 0.0078 |
| EEF1DP4         | 8.1437  | 0.0009 | IL1RL1        | -2.3738  | 0.0039 |
| EFCAB10         | 2.6386  | 0.005  | KHSRPP1       | -1.9608  | 0.0012 |
| FDPSP7          | 8.3565  | 0.0061 | KRT18P12      | -1.8964  | 0.0044 |
| FSIP2           | 2.0047  | 0.0093 | LIPE-AS1      | -2.1211  | 0.0086 |
| GDF9            | 1.9615  | 0.0057 | MS4A3         | -3.1586  | 0.0012 |
| H1FNT           | 5.6038  | 0.0052 | MTND4P9       | -3.0175  | 0.0014 |
| HMGB1P31        | 5.4107  | 0.0025 | MYCBP2-AS2    | -12.3355 | 0.0012 |
| HS6ST2          | 2.045   | 0.0034 | PAPPA         | -1.8518  | 0.0071 |
| HTR1F           | 2.9523  | 0.0043 | PLA2G2D       | -3.4617  | 0.0092 |
| IGHG3           | 11.8657 | 0.0082 | PTCHD3P2      | -2.7009  | 0.0026 |
| IL1RAPL2        | 3.3478  | 0.0023 | RPL7L1P3      | -6.0251  | 0.0007 |
| LINC00339       | 1.746   | 0.0019 | SP5           | -2.8837  | 0.0069 |
| LINC00623       | 1.869   | 0.0061 | TDRD1         | -4.1139  | 0.0061 |
| LINC01118       | 4.8708  | 0.006  | TMED7-TICAM2  | -19.0096 | 0.0044 |
| LINC01127       | 1.993   | 0.0074 | TNFRSF11B     | -1.8224  | 0.0053 |
| MEF2C-AS1       | 5.8034  | 0.0071 | TNFSF14       | -2.3802  | 0.0086 |
| MPV17L          | 1.6067  | 0.0042 | TRAV30        | -13.0836 | 0.0005 |
| NKAPP1          | 1.8886  | 0.0053 | TRBV5-6       | -11.0477 | 0.0055 |
| PLCZ1           | 3.0739  | 0.0073 | TRDV2         | -8.1209  | 0.0081 |
| PRSS30P         | 4.4472  | 0.0078 | WDR11-AS1     | -2.768   | 0.0009 |
| PTPN5           | 3.5645  | 0.0073 |               |          |        |
| RBP3            | 2.5509  | 0.007  |               |          |        |
| RNASEK-C17orf49 | 42.9147 | 0.001  |               |          |        |
| RPS26P15        | 14.6538 | 0.0038 |               |          |        |
| SNX29P1         | 2.5938  | 0.0065 |               |          |        |
| SYDE2           | 2.1356  | 0.0006 |               |          |        |
| TIMD4           | 4.6771  | 0.0015 |               |          |        |
| TRPC2           | 4.3353  | 0.0089 |               |          |        |
| UPK3BL          | 2.0538  | 0.003  |               |          |        |
| WDR88           | 2.4767  | 0.0053 |               |          |        |
| ZNF738          | 1.7323  | 0.0066 |               |          |        |

## 【0119】

実施例 4： ルキシソリチニブによる治療の完全な応答者である軽度から中等度の尋常性乾癬の患者で差次的に発現する遺伝子の同定

軽度から中等度の尋常性乾癬の個体から全層皮膚生検を収集し、体表面積の 2 ~ 20 % が関与する尋常性乾癬の治療のためのルキシソリチニブ (INCBO18424) の二重盲検無作為化ピヒクル対照用量設定試験に登録した。すべての被験者は生検の収集に同意し、臨床プロトコルで概略記載されている臨床試験対象基準および除外基準を満たした。収集した皮膚生検をさらなる分析のために全組織からリボ核酸 (RNA) に処理し、その後、RNA 配列決定を使用して分析した。試料を、局所 INCBO18424 による治療に

対する臨床応答に基づいて、2つのグループに分け、表9に概略記載している。具体的には、試料を、治療84日目の治療応答に基づいて「応答者」または「非応答者」に分類した（84日目に乾癬面積重症度指数が50%以上改善した場合、応答者として分類した）。個体に、クリーム製剤中0.5%、1.0%または1.5%のINCBO18424リン酸塩の用量強度で、1日1回、INCBO18424を局所的に適用した。

【0120】

【表10】

表9. 研究に登録された被験者の特徴付けおよび分類

| 被験者ID | 治療      | 分類   | 28日目の<br>PASIの変化% | 84日目の<br>PASIの変化% |
|-------|---------|------|-------------------|-------------------|
| 8007  | 0.5% QD | 非応答者 | -23.5             | -23.5             |
| 19020 | 0.5% QD | 応答者  | -51.7             | -66.7             |
| 19027 | 0.5% QD | 非応答者 | -12.5             | -12.5             |
| 24006 | 0.5% QD | 非応答者 | -27.8             | -45.9             |
| 24008 | 0.5% QD | 応答者  | -16.7             | -75               |
| 24013 | 0.5% QD | 応答者  | -16.7             | -50               |
| 10017 | 1.0% QD | 非応答者 | -15.3             | 0                 |
| 24003 | 1.0% QD | 応答者  | 0                 | -66.7             |
| 24007 | 1.0% QD | 非応答者 | 83.3              | 77.8              |
| 8013  | 1.5% QD | 非応答者 | -12.6             | -12.6             |
| 8016  | 1.5% QD | 非応答者 | -4.7              | -42.5             |
| 10016 | 1.5% QD | 非応答者 | -28               | -30               |
| 16010 | 1.5% QD | 応答者  | -50               | -84.8             |
| 21016 | 1.5% QD | 応答者  | -32               | -64               |
| 8002  | ビヒクル    | 非応答者 | -5                | 3.8               |
| 8012  | ビヒクル    | 応答者  | -8.3              | -83.3             |
| 8014  | ビヒクル    | 非応答者 | 4.7               | 4.7               |
| 9004  | ビヒクル    | 非応答者 | -10.4             | -14.3             |
| 21013 | ビヒクル    | 応答者  | -55               | -71.7             |
| 21014 | ビヒクル    | 応答者  | -49.3             | -59.2             |
| 22012 | ビヒクル    | 応答者  | -18.9             | -66               |
| 22014 | ビヒクル    | 非応答者 | -16.1             | 22.6              |

【0121】

RNA配列決定は、Illumina HiSeq 4000システムを使用して、Beijing Genomics Instituteによってすべての生検サンプルで行われた。次に、Human

Genome B38ライブラリーを使用してOmicSoft Array Studioでデータを整列し、品質管理を行った。マップされた読み取り100万あたりの転写産物のキロベースあたりのフラグメント(FPKM)(Fragments Per Kilobase of transcript per Million(FPKM) mapped reads)(転写産物の相対的発現)が生成され、すべての下流分析で使用された。グループ間で差次的に発現する遺伝子の有意差を、ANOVA検定を使用して特定した。RNA配列決定により、ベースラインで応答者グループと非応答者グループとの間で合計2922個の差次的に発現した遺伝子が同定された。非応答者と比較して、応答者では159個の遺伝子が増加し、1333個の遺伝子が減少した(表10)。

【0122】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1 - 1】

表 1 0. 非応答者と比較した応答者の皮膚生検において差次的に発現した遺伝子

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| AADACL2-AS1            | 7.1111 | 0.0009 | AAGAB                  | -1.1822 | 0.035  |
| ABCA10                 | 1.5321 | 0.0181 | AASDHPPT               | -1.325  | 0.0494 |
| ABCA5                  | 1.4011 | 0.0498 | ABCC6P1                | -3.6171 | 0.0257 |
| ABCA6                  | 2.2231 | 0.0031 | ABCD3                  | -1.3337 | 0.011  |
| ABCA9                  | 2.2965 | 0.0118 | ABCF1                  | -1.2013 | 0.0151 |
| ABCC9                  | 1.7371 | 0.0056 | ABCF2                  | -1.3241 | 0.0064 |
| ABHD16B                | 8.6227 | 0.0348 | ABHD13                 | -1.3479 | 0.007  |
| ABI3BP                 | 1.9352 | 0.0352 | ABLM1                  | -1.4037 | 0.0492 |
| ABLM3                  | 1.7596 | 0.0346 | AC000095.11            | -5.2784 | 0.0338 |
| AC002451.3             | 2.254  | 0.0008 | AC002069.5             | -1.5785 | 0.0333 |
| AC003006.7             | 5.9492 | 0.0015 | AC002310.10            | -3.1775 | 0.0447 |
| AC005301.8             | 2.1687 | 0.0022 | AC004471.9             | -7.0322 | 0.0069 |
| AC005355.3             | 3.0743 | 0.022  | AC005008.3             | -1.6601 | 0.0333 |
| AC005387.3             | 5.3945 | 0.023  | AC005523.2             | -1.2749 | 0.0121 |
| AC005537.2             | 2.6478 | 0.0147 | AC005546.2             | -4.6707 | 0.044  |
| AC005618.8             | 4.347  | 0.0011 | AC005593.2             | -2.82   | 0.0452 |
| AC005754.8             | 4.0051 | 0.0088 | AC005609.20            | -2.2182 | 0.0333 |
| AC006153.3             | 3.2288 | 0.0007 | AC007879.5             | -4.4394 | 0.018  |
| AC007099.1             | 2.0535 | 0.0475 | AC007899.3             | -4.9437 | 0.0229 |
| AC007126.1             | 1.2462 | 0.001  | AC008065.1             | -1.9425 | 0.0333 |
| AC007278.3             | 3.0145 | 0.0459 | AC009133.22            | -2.7197 | 0.0433 |
| AC007283.5             | 8.9534 | 0.0481 | AC010642.1             | -1.718  | 0.033  |
| AC007383.3             | 1.4009 | 0.0281 | AC010969.1             | -2.5006 | 0.0458 |
| AC007405.6             | 2.6571 | 0.0293 | AC011286.1             | -1.8162 | 0.0333 |
| AC009120.6             | 1.9343 | 0.0278 | AC017028.10            | -2.983  | 0.0333 |
| AC010894.3             | 3.3825 | 0.0002 | AC017074.1             | -2.2873 | 0.0333 |
| AC011239.2             | 2.3744 | 0.0043 | AC017104.6             | -5.1963 | 0.0273 |
| AC011551.3             | 4.1303 | 0.0438 | AC022201.5             | -4.4679 | 0.0492 |
| AC011747.3             | 2.8599 | 0.0382 | AC068858.1             | -1.4018 | 0.0333 |
| AC012074.2             | 1.83   | 0.0297 | AC073254.1             | -2.098  | 0.031  |
| AC013275.2             | 4.1821 | 0.0003 | AC093063.2             | -3.5641 | 0.0489 |
| AC017002.2             | 3.7232 | 0.0256 | AC096574.4             | -2.0915 | 0.0477 |
| AC018647.3             | 3.2144 | 0.0224 | AC097533.1             | -4.5309 | 0.0488 |
| AC019117.2             | 5.5997 | 0.0412 | AC124861.1             | -1.8292 | 0.0333 |
| AC022182.1             | 3.1968 | 0.04   | AC135048.13            | -7.4349 | 0.0067 |
| AC024560.2             | 5.373  | 0.0363 | AC138969.4             | -4.7351 | 0.0356 |
| AC069513.4             | 3.1039 | 0.0189 | ACACA                  | -1.3398 | 0.0447 |
| AC073283.4             | 2.7278 | 0.0413 | ACAD9                  | -1.2999 | 0.0443 |
| AC073551.1             | 2.3888 | 0.0027 | ACAT2                  | -1.4488 | 0.0489 |
| AC074117.13            | 4.8807 | 0.0124 | ACBD3                  | -1.4038 | 0.0346 |
| AC079630.4             | 1.9162 | 0.0385 | ACBD5                  | -1.4479 | 0.0188 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |           | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |             |
|------------------------|---------|-----------|------------------------|---------|-------------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値       | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値         |
| AC079753.5             | 2.6679  | 0.0359    | ACLY                   | -1.63   | 0.0077      |
| AC079776.1             | 4.5069  | 0.0141    | ACOX3                  | -1.2889 | 0.0254      |
| AC079776.2             | 16.8207 | 0.0000639 | ACSL1                  | -1.5483 | 0.0053      |
| AC079988.3             | 2.2264  | 0.049     | ACTL8                  | -4.4594 | 0.000039918 |
| AC093585.6             | 5.0212  | 0.0377    | ACTRT1                 | -1.5927 | 0.0333      |
| AC093627.8             | 3.1443  | 0.0283    | AEBP2                  | -1.4736 | 0.0186      |
| AC093642.1             | 2.6845  | 0.0248    | AFTPH                  | -1.2432 | 0.0408      |
| AC097359.2             | 4.2716  | 0.0407    | AGBL5-IT1              | -5.7091 | 0.0153      |
| AC097713.4             | 3.3872  | 0.0468    | AGFG1                  | -1.5134 | 0.0358      |
| AC098828.2             | 3.6485  | 0.0039    | AGGF1                  | -1.272  | 0.0344      |
| AC104667.3             | 4.5276  | 0.0383    | AGPAT3                 | -1.1929 | 0.0442      |
| AC104809.2             | 2.5301  | 0.0112    | AHCYL1                 | -1.2503 | 0.0368      |
| AC104809.4             | 2.3175  | 0.0331    | AK3P3                  | -4.7987 | 0.0268      |
| AC106869.2             | 4.5317  | 0.025     | AK4                    | -1.4377 | 0.0168      |
| AC108488.4             | 2.3347  | 0.0368    | AKR1C6P                | -1.476  | 0.0333      |
| AC108676.1             | 2.148   | 0.0179    | AKT2                   | -1.3459 | 0.042       |
| AC113188.2             | 12.8157 | 0.0328    | ALDH2                  | -1.264  | 0.0187      |
| AC113189.5             | 1.6937  | 0.0107    | ALG11                  | -1.2501 | 0.0377      |
| AC131097.4             | 4.2732  | 0.0325    | ALG2                   | -1.1911 | 0.0149      |
| AC144525.1             | 4.0633  | 0.014     | ALOX12P2               | -1.8964 | 0.0425      |
| AC147651.1             | 4.1853  | 0.0132    | ALS2                   | -1.1929 | 0.0199      |
| AC156455.1             | 3.2704  | 0.0065    | AMD1                   | -1.4185 | 0.0177      |
| AC234582.2             | 3.6951  | 0.0261    | AMHR2                  | -2.3573 | 0.0311      |
| ACCS                   | 2.0192  | 0.0067    | AMMECR1                | -1.6384 | 0.0048      |
| ACKR4                  | 1.4087  | 0.0336    | ANKEF1                 | -1.6111 | 0.0058      |
| ACO1                   | 1.2051  | 0.022     | ANKHD1-EIF4EBP3        | -1.3186 | 0.0231      |
| ACSL6                  | 2.0445  | 0.0425    | ANKRD17                | -1.3909 | 0.0205      |
| ACSM5                  | 2.9535  | 0.0131    | ANKRD27                | -1.262  | 0.0332      |
| ACTL7B                 | 1.5958  | 0.0265    | AP000350.6             | -3.404  | 0.0344      |
| ACYP2                  | 1.2265  | 0.0426    | AP000648.5             | -1.7164 | 0.0054      |
| AD000671.6             | 1.6921  | 0.0164    | AP000797.4             | -1.7097 | 0.0333      |
| ADAM32                 | 2.5423  | 0.0418    | AP000892.4             | -3.8055 | 0.0383      |
| ADAM33                 | 2.4346  | 0.0222    | AP001610.5             | -4.0659 | 0.05        |
| ADAMTS10               | 2.2932  | 0.0235    | AP1B1                  | -1.3189 | 0.0469      |
| ADAMTS12               | 2.1708  | 0.0099    | AP4E1                  | -1.3445 | 0.0177      |
| ADAMTS5                | 1.7888  | 0.0202    | APLP2                  | -1.2752 | 0.0475      |
| ADGRD1                 | 2.8957  | 0.0187    | APOBEC3A               | -3.9969 | 0.0208      |
| ADGRE1                 | 2.3078  | 0.0231    | APPBP2                 | -1.2659 | 0.0122      |
| ADGRF5                 | 1.4469  | 0.0277    | APPL1                  | -1.3188 | 0.0208      |
| ADGRG5                 | 1.6029  | 0.0405    | AREG                   | -2.2203 | 0.0172      |
| ADH1B                  | 3.8741  | 0.014     | AREL1                  | -1.1558 | 0.0068      |
| ADH1C                  | 4.5597  | 0.0207    | ARF3                   | -1.2675 | 0.0148      |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| ADH4                   | 4.74   | 0.005  | ARF6                   | -1.2301 | 0.0111 |
| AEBP1                  | 1.9272 | 0.0212 | ARFGEF1                | -1.3666 | 0.0468 |
| AF038458.5             | 4.8774 | 0.0167 | ARFGEF2                | -1.2936 | 0.0329 |
| AF064858.8             | 2.163  | 0.0296 | ARFIP1                 | -1.3251 | 0.0338 |
| AF131217.1             | 1.9248 | 0.0078 | ARHGAP23               | -1.2746 | 0.0207 |
| AFAP1                  | 1.4868 | 0.0244 | ARHGEF18               | -1.2098 | 0.0338 |
| AFF3                   | 1.6675 | 0.0465 | ARHGEF34P              | -3.0193 | 0.0182 |
| AGAP11                 | 2.15   | 0.0055 | ARID3C                 | -4.0456 | 0.0062 |
| AGTR1                  | 2.0287 | 0.0437 | ARIH1                  | -1.1753 | 0.0368 |
| AJ006998.2             | 2.7346 | 0.0143 | ARL1                   | -1.2582 | 0.0285 |
| AK5                    | 1.8884 | 0.0319 | ARL6IP1                | -1.2335 | 0.0236 |
| AKAP14                 | 4.8138 | 0.0013 | ARMC3                  | -1.4654 | 0.0308 |
| AL035610.1             | 3.4722 | 0.0441 | ARMT1                  | -1.4187 | 0.0147 |
| AL137860.1             | 2.8886 | 0.0322 | ARPC1A                 | -1.1706 | 0.0435 |
| ALPK2                  | 3.2812 | 0.0293 | ARSD-AS1               | -3.2382 | 0.0396 |
| AMT                    | 2.0284 | 0.0446 | ASB9P1                 | -2.4624 | 0.0463 |
| ANKAR                  | 1.9593 | 0.0066 | ASH2L                  | -1.1769 | 0.0329 |
| ANKRD13B               | 1.2859 | 0.0456 | ASNSD1                 | -1.1712 | 0.0441 |
| ANKRD18CP              | 2.3036 | 0.0047 | ASXL2                  | -1.642  | 0.0108 |
| ANKRD36                | 1.5976 | 0.0318 | ATAD2B                 | -1.2689 | 0.0263 |
| ANKRD6                 | 1.4451 | 0.043  | ATE1                   | -1.2965 | 0.0426 |
| ANKRD62P1              | 2.7652 | 0.0169 | ATF6                   | -1.2849 | 0.0331 |
| ANKS1B                 | 3.1037 | 0.0016 | ATG4A                  | -1.2467 | 0.0077 |
| ANXA13                 | 3.7458 | 0.015  | ATMIN                  | -1.2596 | 0.0268 |
| ANXA2R                 | 1.9872 | 0.0103 | ATP10D                 | -1.6345 | 0.0118 |
| ANXA6                  | 1.6792 | 0.0098 | ATP11B                 | -1.5706 | 0.0337 |
| AP000255.6             | 7.9874 | 0.0048 | ATP1B3-AS1             | -4.7988 | 0.0488 |
| AP000347.4             | 2.8484 | 0.044  | ATP5G1P1               | -1.895  | 0.0333 |
| AP000439.2             | 3.1522 | 0.0172 | ATP6V0D1               | -1.2396 | 0.0442 |
| AP000473.5             | 3.9336 | 0.0124 | ATP6V1A                | -1.328  | 0.024  |
| AP001055.6             | 4.3629 | 0.0121 | ATP6V1B2               | -1.3709 | 0.0193 |
| AP001062.8             | 6.4414 | 0.028  | ATP6V1C1               | -1.2941 | 0.0487 |
| AP001604.3             | 1.7123 | 0.0235 | ATP6V1D                | -1.2301 | 0.0116 |
| AP001627.1             | 4.8505 | 0.0159 | ATP6V1H                | -1.228  | 0.0381 |
| APOA1                  | 2.1164 | 0.0122 | ATXN2                  | -1.2835 | 0.0149 |
| APOB                   | 1.9821 | 0.0317 | ATXN3L                 | -1.3129 | 0.0333 |
| APOBEC3C               | 1.2279 | 0.0375 | ATXN7L3                | -1.1868 | 0.0155 |
| ARHGAP22               | 1.709  | 0.0051 | ATXN7L3B               | -1.2378 | 0.002  |
| ARHGAP23P1             | 3.7111 | 0.0441 | B3GALNT2               | -1.5685 | 0.0355 |
| ARHGAP4                | 1.7526 | 0.0477 | B3GNT6                 | -2.2157 | 0.0325 |
| ARHGAP6                | 1.9514 | 0.0024 | BAG3                   | -1.3414 | 0.0382 |
| ARHGEF10               | 1.3754 | 0.0047 | BAHD1                  | -1.2169 | 0.0229 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| ARHGEF17               | 1.6249 | 0.012  | BANP                   | -1.3707 | 0.0114 |
| ARHGEF25               | 2.3061 | 0.0009 | BAZ1A                  | -1.2817 | 0.0446 |
| ARL2-SNX15             | 7.7878 | 0.0181 | BAZ1B                  | -1.3453 | 0.0427 |
| ARMCX7P                | 1.7504 | 0.019  | BBS7                   | -1.2223 | 0.0008 |
| ARRDC2                 | 1.3541 | 0.0376 | BCKDHA                 | -1.2826 | 0.0417 |
| ARX                    | 2.6215 | 0.0052 | BCL2L13                | -1.225  | 0.0446 |
| ASB16-AS1              | 1.4678 | 0.0291 | BCL2L2                 | -1.3051 | 0.0419 |
| ASTN2                  | 2.1553 | 0.0149 | BCRP7                  | -1.7131 | 0.0333 |
| ATP8A1                 | 1.4135 | 0.0186 | BDP1                   | -1.4023 | 0.0484 |
| B3GLCT                 | 1.248  | 0.0039 | BICD2                  | -1.3733 | 0.0447 |
| BAK1P1                 | 3.7166 | 0.0112 | BIRC6                  | -1.3646 | 0.0277 |
| BARHL1                 | 2.98   | 0.0012 | BLZF1                  | -1.6016 | 0.0135 |
| BBC3                   | 1.5387 | 0.0266 | BMS1                   | -1.1842 | 0.0294 |
| BCAR3                  | 1.5504 | 0.0352 | bP-21201H5.1           | -2.5387 | 0.0266 |
| BEX1                   | 4.4554 | 0.0338 | BPNT1                  | -1.3569 | 0.0037 |
| BEX5                   | 1.9185 | 0.0431 | BRAP                   | -1.1622 | 0.014  |
| BGN                    | 1.9832 | 0.0055 | BRCC3                  | -1.2204 | 0.0206 |
| BHLHE41                | 1.932  | 0.0031 | BRD7                   | -1.1833 | 0.0323 |
| BICC1                  | 1.8398 | 0.0378 | BRI3BP                 | -1.5095 | 0.0292 |
| BRINP3                 | 3.2068 | 0.0103 | BRWD1                  | -1.0917 | 0.0344 |
| BZRAP1                 | 1.8332 | 0.0018 | BTBD10                 | -1.3564 | 0.0309 |
| BZRAP1-AS1             | 1.9769 | 0.0379 | BTBD3                  | -1.1964 | 0.0339 |
| C10orf10               | 2.1521 | 0.048  | BTBD7                  | -1.2285 | 0.0401 |
| C12orf40               | 1.5395 | 0.0024 | BTF3P10                | -2.1501 | 0.0333 |
| C12orf54               | 2.099  | 0.0419 | BTF3P6                 | -3.8812 | 0.0386 |
| C12orf76               | 1.2649 | 0.0454 | BZW1P2                 | -2.0274 | 0.0278 |
| C14orf159              | 1.2337 | 0.0148 | C10orf95               | -1.584  | 0.0254 |
| C1orf143               | 3.8593 | 0.0085 | C11orf57               | -1.1599 | 0.0235 |
| C1orf53                | 1.5814 | 0.0345 | C11orf58               | -1.4017 | 0.0111 |
| CIQTNF3                | 1.9354 | 0.0223 | C12orf29               | -1.4122 | 0.0061 |
| CIQTNF6                | 1.9568 | 0.0459 | C14orf1                | -1.3223 | 0.0451 |
| C1RL                   | 1.2289 | 0.0485 | C14orf119              | -1.2495 | 0.0353 |
| C2                     | 2.0027 | 0.0371 | C18orf8                | -1.1829 | 0.0466 |
| C20orf96               | 1.634  | 0.021  | C1orf100               | -1.7696 | 0.0333 |
| C21orf2                | 1.4481 | 0.0217 | C1orf43                | -1.1469 | 0.0198 |
| C2orf61                | 2.4121 | 0.0296 | C2orf47                | -1.2263 | 0.0294 |
| C2orf91                | 4.002  | 0.0137 | C2orf49                | -1.4071 | 0.0065 |
| C3                     | 2.0621 | 0.0335 | C5orf22                | -1.2725 | 0.0014 |
| C3orf18                | 1.81   | 0.002  | C5orf51                | -1.2613 | 0.0231 |
| C5                     | 1.487  | 0.0342 | C6orf106               | -1.1865 | 0.0439 |
| C5orf56                | 1.5192 | 0.0118 | C6orf47                | -1.2112 | 0.0028 |
| C6orf48                | 1.4943 | 0.0268 | C6orf62                | -1.2745 | 0.0253 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| C7orf34                | 2.537   | 0.047  | C7orf26                | -1.1759 | 0.0446 |
| C7orf61                | 2.4789  | 0.0385 | C7orf33                | -2.9475 | 0.0208 |
| C8orf37                | 1.2399  | 0.0447 | C8orf44-SGK3           | -2.5165 | 0.0466 |
| CACNA2D4               | 1.8276  | 0.0365 | C8orf76                | -1.2815 | 0.0103 |
| CACNB1                 | 1.5228  | 0.036  | C9orf69                | -1.2546 | 0.0426 |
| CACNG2                 | 1.5067  | 0.0499 | CAAP1                  | -1.3178 | 0.0269 |
| CACTIN-AS1             | 2.0458  | 0.0081 | CACUL1                 | -1.3493 | 0.0025 |
| CADM3-AS1              | 1.9155  | 0.0309 | CALCOCO2               | -1.3364 | 0.0301 |
| CADPS                  | 2.3122  | 0.0157 | CALM1                  | -1.1826 | 0.044  |
| CAMK1                  | 1.5175  | 0.0075 | CAND1                  | -1.3415 | 0.0419 |
| CBLB                   | 1.4374  | 0.0142 | CAPN1                  | -1.1978 | 0.0176 |
| CBLN3                  | 2.1782  | 0.0044 | CARD6                  | -1.7927 | 0.0003 |
| CBS                    | 12.1492 | 0.0152 | CARS                   | -1.2136 | 0.0254 |
| CCDC116                | 3.0459  | 0.015  | CASK-AS1               | -1.8323 | 0.0333 |
| CCDC144NL-AS1          | 4.4742  | 0.0309 | CAST                   | -1.3378 | 0.0414 |
| CCDC146                | 1.5731  | 0.0372 | CBL                    | -1.3091 | 0.0107 |
| CCDC148                | 2.5039  | 0.0086 | CBWD3                  | -2.0327 | 0.0128 |
| CCDC149                | 1.4155  | 0.0087 | CCAR1                  | -1.2035 | 0.0338 |
| CCDC151                | 1.8169  | 0.0097 | CCDC126                | -1.4686 | 0.0175 |
| CCDC170                | 1.5748  | 0.0348 | CCDC173                | -2.715  | 0.0231 |
| CCDC175                | 1.5174  | 0.0028 | CCDC51                 | -1.2573 | 0.0384 |
| CCDC180                | 2.1704  | 0.0172 | CCDC86                 | -1.2707 | 0.0433 |
| CCDC24                 | 1.8067  | 0.0191 | CCDC97                 | -1.1585 | 0.047  |
| CCDC42                 | 2.7424  | 0.0339 | CCL15                  | -1.5406 | 0.0333 |
| CCDC80                 | 2.2114  | 0.0295 | CCL18                  | -2.8822 | 0.0326 |
| CCER2                  | 2.3525  | 0.0225 | CD3EAP                 | -1.5883 | 0.0272 |
| CCL14                  | 2.1953  | 0.0317 | CDC23                  | -1.2077 | 0.023  |
| CD248                  | 2.0136  | 0.0388 | CDC37L1                | -1.3379 | 0.0409 |
| CD72                   | 1.9173  | 0.0156 | CDC42EP3P1             | -1.8907 | 0.0333 |
| CD99L2                 | 1.3265  | 0.0017 | CDC42-IT1              | -2.3628 | 0.0369 |
| CDC20P1                | 1.8938  | 0.0086 | CDC5L                  | -1.2426 | 0.0365 |
| CDKN2A                 | 2.8483  | 0.004  | CDK13                  | -1.2108 | 0.0421 |
| CDKN2B-AS1             | 2.0142  | 0.0171 | CDK17                  | -1.2322 | 0.0349 |
| CDR1                   | 2.3454  | 0.0436 | CDK8                   | -1.3315 | 0.0046 |
| CDRT4                  | 24.2411 | 0.0418 | CDS1                   | -1.2816 | 0.0319 |
| CENPVP1                | 1.3967  | 0.0481 | CDV3                   | -1.2913 | 0.0396 |
| CEP126                 | 1.4003  | 0.0003 | CEBPB                  | -1.2115 | 0.0466 |
| CEP164P1               | 2.006   | 0.0193 | CEBPZ                  | -1.2441 | 0.0433 |
| CERCAM                 | 1.6534  | 0.0488 | CEMIP                  | -1.364  | 0.0492 |
| CERS5                  | 1.3606  | 0.0225 | CEP104                 | -1.3952 | 0.0113 |
| CFAP69                 | 1.7236  | 0.0451 | CEP192                 | -1.1973 | 0.0264 |
| CFAP70                 | 1.8618  | 0.0331 | CEP350                 | -1.3912 | 0.0342 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
| CFD                    | 2.1744  | 0.0165 | CEPT1                  | -1.2412  | 0.0356 |
| CFH                    | 2.1932  | 0.047  | CFAP126                | -4.4147  | 0.033  |
| CGB5                   | 12.1872 | 0.0277 | CH17-360D5.2           | -1.5039  | 0.017  |
| CHODL                  | 1.5995  | 0.0472 | CHAC2                  | -1.6269  | 0.0008 |
| CILP                   | 4.2103  | 0.0105 | CHD4                   | -1.2499  | 0.0164 |
| CLCNKA                 | 5.7051  | 0.0197 | CHD8                   | -1.2207  | 0.0381 |
| CLCNKB                 | 3.7978  | 0.0265 | CHIC2                  | -1.4628  | 0.0332 |
| CLDN11                 | 1.8842  | 0.012  | CHM                    | -1.3011  | 0.0368 |
| CLEC11A                | 1.4953  | 0.0175 | CHMP5                  | -1.3298  | 0.006  |
| CLEC4G                 | 3.5255  | 0.0107 | CHMP7                  | -1.2601  | 0.0011 |
| CLIC1P1                | 3.7206  | 0.0434 | CHORDC1                | -1.8685  | 0.0038 |
| CLIP3                  | 1.7599  | 0.0009 | CHP1                   | -1.1719  | 0.0155 |
| CLRN1-AS1              | 1.2967  | 0.0384 | CHUK                   | -1.4014  | 0.0075 |
| CMTM3                  | 1.4575  | 0.0181 | CHURCI-FNTB            | -18.7461 | 0.0109 |
| CMTM5                  | 2.3109  | 0.0453 | CIAO1                  | -1.2081  | 0.0255 |
| CNRIP1                 | 1.6094  | 0.0497 | CIAPIN1                | -1.3136  | 0.0021 |
| CNTN3                  | 2.6122  | 0.008  | CKAP4                  | -1.4337  | 0.0217 |
| CNTN6                  | 3.0473  | 0.0021 | CKAP5                  | -1.2868  | 0.0125 |
| CNTNAP1                | 1.727   | 0.0068 | CLCA4                  | -2.2597  | 0.0347 |
| COL16A1                | 1.4688  | 0.0103 | CLCN3                  | -1.6854  | 0.0134 |
| COL9A2                 | 2.036   | 0.0037 | CLOCK                  | -1.3491  | 0.028  |
| COLGALT2               | 1.4332  | 0.0217 | CLP1                   | -1.1823  | 0.023  |
| COPZ2                  | 1.3345  | 0.0469 | CLPTM1                 | -1.2601  | 0.0394 |
| CORT                   | 1.7643  | 0.0296 | CLTC                   | -1.4333  | 0.0436 |
| COX4I2                 | 1.7195  | 0.0437 | CLUH                   | -1.2265  | 0.0227 |
| COX7A1                 | 2.6258  | 0.0055 | CLUHP6                 | -1.7825  | 0.0333 |
| CPNE7                  | 1.7074  | 0.0359 | CMAS                   | -1.2771  | 0.0091 |
| CRHR1                  | 1.9553  | 0.0114 | CMB9-22P13.2           | -2.0989  | 0.0333 |
| CRIP3                  | 3.8236  | 0.0325 | CNOT6                  | -1.1979  | 0.0124 |
| CRYBA4                 | 2.9322  | 0.0031 | CNOT7                  | -1.3251  | 0.0258 |
| CRYGN                  | 1.9963  | 0.0455 | CNTN5                  | -1.2865  | 0.0416 |
| CTA-481E9.4            | 7.0452  | 0.0004 | COA7                   | -1.4455  | 0.0148 |
| CTB-31N19.3            | 1.7083  | 0.0394 | COG3                   | -1.2643  | 0.0164 |
| CTB-40H15.4            | 5.4026  | 0.0092 | COG6                   | -1.287   | 0.0415 |
| CTB-83J4.1             | 4.9066  | 0.0148 | COG8                   | -1.5365  | 0.0063 |
| CTC-350I8.1            | 3.8601  | 0.0201 | COL4A3BP               | -1.4768  | 0.0264 |
| CTC-429P9.3            | 1.5931  | 0.0179 | COMMD5                 | -1.16    | 0.0092 |
| CTC-435M10.12          | 4.5442  | 0.0402 | COMT                   | -1.2235  | 0.031  |
| CTC-444N24.6           | 2.748   | 0.0053 | COPA                   | -1.2195  | 0.0389 |
| CTC-471J1.10           | 3.683   | 0.0256 | COPB2                  | -1.3494  | 0.0191 |
| CTC-490E21.11          | 2.3296  | 0.0072 | COPS2                  | -1.3307  | 0.0371 |
| CTC-492K19.7           | 3.5612  | 0.0398 | COX10                  | -1.3665  | 0.0144 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |             |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|-------------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値         |
| CTC-498J12.1           | 3.5068 | 0.046  | COX18                  | -1.3125 | 0.0061      |
| CTC-510F12.2           | 3.1029 | 0.0228 | CPN1                   | -1.2933 | 0.0333      |
| CTC-524C5.2            | 1.8045 | 0.0366 | CPSF2                  | -1.3673 | 0.0101      |
| CTC-529I10.2           | 2.0282 | 0.0466 | CRCP                   | -1.3494 | 0.000098456 |
| CTC-537E7.3            | 3.0118 | 0.0404 | CRK                    | -1.3184 | 0.0115      |
| CTC-550B14.6           | 3.94   | 0.0062 | CRKL                   | -1.3422 | 0.0198      |
| CTD-2001J20.1          | 1.4081 | 0.0338 | CRLF3                  | -1.4073 | 0.0216      |
| CTD-2026K11.5          | 1.9892 | 0.0124 | CRY1                   | -1.6073 | 0.0442      |
| CTD-2035E11.4          | 2.9301 | 0.0284 | CSDE1                  | -1.2722 | 0.0318      |
| CTD-2201E18.3          | 2.3377 | 0.0014 | CSNK1A1                | -1.309  | 0.0342      |
| CTD-2292M16.8          | 1.4032 | 0.0303 | CSNK1G2-AS1            | -4.2601 | 0.0161      |
| CTD-2339F6.1           | 2.8597 | 0.0033 | CSNK2A1                | -1.3524 | 0.0147      |
| CTD-2380F24.1          | 4.0759 | 0.0315 | CSTF1                  | -1.2358 | 0.0365      |
| CTD-2515H24.2          | 3.3604 | 0.0428 | CSTF2                  | -1.3153 | 0.0335      |
| CTD-2517M22.17         | 2.0902 | 0.0281 | CTA-253N17.1           | -2.5782 | 0.0319      |
| CTD-2525I3.2           | 4.3342 | 0.0249 | CTA-929C8.5            | -2.9471 | 0.0333      |
| CTD-2527I21.14         | 7.7241 | 0.0087 | CTAGE15                | -4.281  | 0.0274      |
| CTD-2532K18.2          | 4.2983 | 0.0482 | CTB-14A14.2            | -2.7869 | 0.0049      |
| CTD-2544H17.2          | 4.6513 | 0.0137 | CTB-3204.3             | -2.7878 | 0.0466      |
| CTD-2555O16.4          | 1.5004 | 0.0206 | CTB-35F21.3            | -1.7055 | 0.0333      |
| CTD-2595P9.4           | 4.7099 | 0.0157 | CTB-60E11.9            | -3.2708 | 0.0274      |
| CTD-2639E6.9           | 2.2381 | 0.0307 | CTC-203F4.2            | -1.4815 | 0.0265      |
| CTD-2651B20.3          | 4.5936 | 0.026  | CTC-326K19.6           | -2.9588 | 0.0333      |
| CTD-2651B20.6          | 5.4564 | 0.0007 | CTC-339F2.2            | -2.2746 | 0.0333      |
| CTD-3010D24.3          | 3.5501 | 0.03   | CTC-454I21.3           | -2.6098 | 0.0333      |
| CTD-3035K23.7          | 2.3689 | 0.0379 | CTC-487M23.5           | -1.9002 | 0.0167      |
| CTD-3076O17.2          | 2.1581 | 0.021  | CTC-497E21.3           | -1.7622 | 0.0136      |
| CTD-3193K9.3           | 4.5542 | 0.0266 | CTC-559E9.13           | -1.7038 | 0.0333      |
| CTD-3214H19.6          | 2.3124 | 0.0112 | CTD-2005H7.1           | -1.8256 | 0.0333      |
| CTD-3222D19.9          | 2.0694 | 0.032  | CTD-2012J19.3          | -1.9503 | 0.0278      |
| CTGF                   | 2.9577 | 0.01   | CTD-2033A16.1          | -2.7768 | 0.0333      |
| CTHRC1                 | 1.5774 | 0.0327 | CTD-2215E18.3          | -2.5799 | 0.0333      |
| CTRL                   | 1.8872 | 0.0379 | CTD-2228K2.2           | -1.543  | 0.0333      |
| CTSF                   | 1.3652 | 0.009  | CTD-2311M21.2          | -2.8668 | 0.0349      |
| CUBN                   | 1.6715 | 0.003  | CTD-2318O12.1          | -1.7707 | 0.0333      |
| CUTC                   | 1.2417 | 0.0497 | CTD-2325K12.1          | -1.8914 | 0.0333      |
| CXCL14                 | 1.6476 | 0.0221 | CTD-2370N5.3           | -4.3268 | 0.0342      |
| CYB5R3                 | 1.222  | 0.041  | CTD-2525I3.8           | -1.6177 | 0.0333      |
| DAAM2                  | 1.435  | 0.0499 | CTD-2547L16.3          | -3.7034 | 0.0129      |
| DAB2                   | 1.6986 | 0.0259 | CTD-2562G15.2          | -3.4721 | 0.0349      |
| DBN1                   | 1.7633 | 0.0248 | CTD-2588J6.2           | -2.808  | 0.0333      |
| DCHS2                  | 2.1707 | 0.0307 | CTD-2616J11.16         | -1.8226 | 0.0333      |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| DCLK2                  | 1.7123 | 0.0058 | CTD-2619J13.14         | -1.5065 | 0.0399 |
| DCN                    | 1.8416 | 0.0271 | CTD-3126B10.5          | -5.3712 | 0.0239 |
| DDIT3                  | 1.404  | 0.0328 | CTR9                   | -1.476  | 0.0121 |
| DDR2                   | 1.7111 | 0.0332 | CTRB2                  | -1.8043 | 0.0333 |
| DDTL                   | 1.6267 | 0.0485 | CTTNBP2NL              | -1.3445 | 0.0288 |
| DGKD                   | 1.5974 | 0.0323 | CUL1                   | -1.2729 | 0.0142 |
| DHDH                   | 1.9815 | 0.0108 | CUL4A                  | -1.2341 | 0.0208 |
| DHRS12                 | 1.5799 | 0.0018 | CXorf56                | -1.3987 | 0.0028 |
| DIO3                   | 5.1807 | 0.0053 | CYB5A                  | -1.2849 | 0.0048 |
| DIO3OS                 | 3.3577 | 0.016  | CYP24A1                | -2.4315 | 0.0409 |
| DIP2C                  | 1.25   | 0.0357 | CYP4A22-AS1            | -3.6128 | 0.0328 |
| DISC1FP1               | 2.939  | 0.0163 | CYP51A1                | -1.9123 | 0.0035 |
| DLG4                   | 1.4534 | 0.0085 | CYP7B1                 | -1.5372 | 0.02   |
| DLGAP4-AS1             | 3.3381 | 0.0067 | DAAM1                  | -1.3957 | 0.0442 |
| DLX2-AS1               | 3.5674 | 0.0026 | DBT                    | -1.4072 | 0.0452 |
| DMRT2                  | 2.2096 | 0.0133 | DCAF10                 | -1.3233 | 0.0165 |
| DMRTC1B                | 4.0773 | 0.0112 | DCAF12                 | -1.3109 | 0.0305 |
| DNAH10OS               | 1.6098 | 0.0265 | DCAF7                  | -1.2448 | 0.0259 |
| DNM1                   | 1.6726 | 0.0379 | DCDC2C                 | -1.5527 | 0.0443 |
| DNM3OS                 | 2.0829 | 0.0033 | DCLRE1B                | -1.1921 | 0.0393 |
| DOK1                   | 1.3896 | 0.018  | DCTN1                  | -1.1465 | 0.0478 |
| DPY19L2                | 1.6356 | 0.0359 | DCTN4                  | -1.2827 | 0.0087 |
| DSCR9                  | 3.3773 | 0.0221 | DCTN5                  | -1.5053 | 0.0321 |
| EBF1                   | 1.8577 | 0.0065 | DCUN1D1                | -1.4873 | 0.0371 |
| EBF4                   | 1.6985 | 0.009  | DCUN1D3                | -1.5054 | 0.0392 |
| ECM2                   | 1.8294 | 0.009  | DDB1                   | -1.2078 | 0.0461 |
| EDA                    | 1.6199 | 0.0345 | DDI2                   | -1.3975 | 0.0063 |
| EDA2R                  | 2.5423 | 0.0037 | DDIAS                  | -1.3753 | 0.0217 |
| EFEMP2                 | 1.8745 | 0.0139 | DDOST                  | -1.2137 | 0.0184 |
| EFNA5                  | 1.273  | 0.0241 | DDX23                  | -1.1756 | 0.0065 |
| EGFLAM-AS4             | 3.3075 | 0.0016 | DDX27                  | -1.1906 | 0.0221 |
| EID2B                  | 1.5671 | 0.0386 | DDX28                  | -1.1789 | 0.0356 |
| ELANE                  | 2.5271 | 0.0132 | DDX31                  | -1.275  | 0.0493 |
| ELOVL2                 | 1.7925 | 0.0388 | DDX46                  | -1.3136 | 0.0152 |
| EMX2OS                 | 1.75   | 0.0061 | DDX50P1                | -2.6308 | 0.0212 |
| ENO3                   | 1.611  | 0.0221 | DDX6                   | -1.1808 | 0.0262 |
| EPB41L2                | 1.3615 | 0.0311 | DEDD                   | -1.1945 | 0.0089 |
| EPHA3                  | 1.9207 | 0.0198 | DEFB109P1              | -3.851  | 0.0367 |
| ERICH6-AS1             | 2.2554 | 0.0241 | DERL1                  | -1.1891 | 0.0196 |
| ERLEC1P1               | 5.8845 | 0.0155 | DES12                  | -1.2058 | 0.0253 |
| ERMN                   | 2.2384 | 0.0155 | DGCR2                  | -1.1791 | 0.0416 |
| ERO1B                  | 1.3053 | 0.0465 | DHCR24                 | -1.685  | 0.011  |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 9】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |             | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|-------------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値         | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| ESRG                   | 2.7593  | 0.0397      | DHCR7                  | -1.8897 | 0.004  |
| EVX1                   | 1.5081  | 0.0357      | DHRS13                 | -1.293  | 0.0396 |
| EXOC3L4                | 2.0911  | 0.0226      | DHX29                  | -1.3707 | 0.0298 |
| FADS3                  | 1.747   | 0.0497      | DHX57                  | -1.252  | 0.0052 |
| FAHD2CP                | 1.9015  | 0.0291      | DHX8                   | -1.2351 | 0.0297 |
| FAM101B                | 1.6169  | 0.0121      | DIAPH1                 | -1.3123 | 0.0458 |
| FAM103A2P              | 27.3577 | 0.0346      | DIP2A-IT1              | -1.8304 | 0.0333 |
| FAM133A                | 2.2374  | 0.0113      | DLAT                   | -1.3297 | 0.0305 |
| FAM13A                 | 1.408   | 0.000070643 | DNAAF2                 | -1.3029 | 0.0338 |
| FAM186A                | 2.5452  | 0.0463      | DNAJA1                 | -1.7319 | 0.0273 |
| FAM189A2               | 2.518   | 0.047       | DNAJA2                 | -1.3217 | 0.0052 |
| FAM228B                | 1.8847  | 0.0102      | DNAJA3                 | -1.2901 | 0.046  |
| FAM229B                | 1.601   | 0.0365      | DNAJC5                 | -1.2034 | 0.0427 |
| FAM66C                 | 1.8091  | 0.0191      | DNAJC6                 | -1.4033 | 0.0168 |
| FAM90A10P              | 2.0257  | 0.0027      | DNAJC7                 | -1.1453 | 0.0357 |
| FAM95B1                | 3.302   | 0.0201      | DPF2                   | -1.3154 | 0.004  |
| FAUP1                  | 4.2851  | 0.0025      | DPH3                   | -1.3236 | 0.0126 |
| FBLN1                  | 1.9254  | 0.0278      | DPPA5P2                | -2.0313 | 0.0333 |
| FBXO32                 | 1.4733  | 0.0496      | DRG1                   | -1.2126 | 0.0141 |
| FCGR2C                 | 2.7604  | 0.0475      | DSC1                   | -3.1723 | 0.0294 |
| FCGRT                  | 1.4017  | 0.0195      | DSC3                   | -1.3781 | 0.0267 |
| FCRL2                  | 2.6291  | 0.0365      | DSCR3                  | -1.2514 | 0.0015 |
| FGF12                  | 2.0865  | 0.0265      | DSG1                   | -2.0981 | 0.0383 |
| FGF14                  | 1.6325  | 0.0187      | DSTYK                  | -1.2305 | 0.0475 |
| FGF16                  | 4.0715  | 0.0131      | DUSP11                 | -1.2867 | 0.0105 |
| FGF2                   | 1.786   | 0.0089      | DUSP18                 | -1.4042 | 0.0492 |
| FIBIN                  | 1.848   | 0.0266      | DUTP7                  | -1.7666 | 0.0333 |
| FKBP7                  | 1.613   | 0.0479      | DYNC1H1                | -1.272  | 0.0174 |
| FLJ13224               | 2.6759  | 0.0087      | DYNC1I2                | -1.3428 | 0.0362 |
| FLT3LG                 | 1.5     | 0.004       | EGF1                   | -1.5018 | 0.0064 |
| FM03                   | 1.9514  | 0.0422      | EARS2                  | -1.307  | 0.01   |
| FNDC4                  | 1.5218  | 0.0362      | ECD                    | -1.2056 | 0.0228 |
| FOXB1                  | 1.7681  | 0.0278      | EDC3                   | -1.2213 | 0.0182 |
| FOXC2-AS1              | 3.5576  | 0.0007      | EDEM3                  | -1.6068 | 0.0072 |
| FOXO2-AS1              | 1.6484  | 0.0451      | EEF1B2P7               | -3.9062 | 0.0181 |
| FOXO4L4                | 2.2392  | 0.0247      | EFCAB14                | -1.2232 | 0.0243 |
| FRS3                   | 1.8147  | 0.0103      | EFTUD1                 | -1.3305 | 0.0481 |
| FSIP2                  | 1.5575  | 0.0455      | EFTUD2                 | -1.2148 | 0.0286 |
| FSIP2-AS1              | 4.6939  | 0.015       | EHD1                   | -1.3896 | 0.0022 |
| FST                    | 1.7148  | 0.0254      | EI24                   | -1.2797 | 0.0217 |
| FTH1P19                | 3.9964  | 0.0493      | EIF1AD                 | -1.2074 | 0.0422 |
| FTH1P23                | 6.2543  | 0.0007      | EIF2B2                 | -1.3956 | 0.0259 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 0】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| FTL                    | 1.5206 | 0.0346 | EIF3A                  | -1.602  | 0.0333 |
| FUCA1P1                | 2.846  | 0.0009 | EIF3J                  | -1.3032 | 0.0119 |
| FUK                    | 1.2978 | 0.0216 | EIF4A2P1               | -2.5972 | 0.0213 |
| FXYD1                  | 2.2303 | 0.0274 | EIF4A3                 | -1.3056 | 0.0031 |
| FXYD6                  | 1.6211 | 0.0235 | EIF4E                  | -1.5527 | 0.0319 |
| FYN                    | 1.396  | 0.0037 | EIF4EBP2               | -1.2382 | 0.0043 |
| FZD10-AS1              | 2.0348 | 0.0181 | EIF4ENIF1              | -1.1136 | 0.008  |
| FZD2                   | 1.4635 | 0.0472 | EIF4G1                 | -1.3473 | 0.0255 |
| GAA                    | 1.419  | 0.0457 | EIF4G2                 | -1.334  | 0.017  |
| GABBR1                 | 1.812  | 0.041  | EIF4H                  | -1.2433 | 0.018  |
| GAPDHP70               | 2.0515 | 0.045  | EIF5AP4                | -4.6717 | 0.0193 |
| GARNL3                 | 1.566  | 0.0038 | ELAC2                  | -1.1561 | 0.0491 |
| GAS6                   | 1.2649 | 0.0337 | ELAVL1                 | -1.2236 | 0.0421 |
| GBGT1                  | 1.2638 | 0.0495 | ELFN1                  | -1.4565 | 0.0097 |
| GCNT2                  | 1.1916 | 0.0445 | EMC10                  | -1.2285 | 0.0208 |
| GDF10                  | 2.7762 | 0.0344 | EMC3                   | -1.1598 | 0.0293 |
| GDPD5                  | 1.89   | 0.026  | EMP2                   | -1.3069 | 0.0343 |
| GFRA1                  | 1.7296 | 0.0417 | ENAH                   | -1.7853 | 0.0499 |
| GFRA3                  | 2.4136 | 0.0492 | ENDOD1                 | -1.3175 | 0.035  |
| GGA2                   | 1.0903 | 0.0392 | ENO1P3                 | -2.0542 | 0.036  |
| GHR                    | 1.3154 | 0.0231 | ENPP7P6                | -2.1922 | 0.0333 |
| GLIPR1L2               | 3.0149 | 0.0237 | ENSA                   | -1.1596 | 0.0273 |
| GLIS2-AS1              | 6.903  | 0.0288 | ENTPD1-AS1             | -1.5872 | 0.0157 |
| GLRA4                  | 2.3925 | 0.045  | ENTPD7                 | -2.0391 | 0.0221 |
| GMDS-AS1               | 1.9531 | 0.0452 | EPHB4                  | -1.2009 | 0.003  |
| GNG2                   | 1.2745 | 0.0406 | EPHX3                  | -1.5186 | 0.0476 |
| GOLGA8N                | 1.8229 | 0.0058 | EPPK1                  | -2.2098 | 0.0184 |
| GOLGA8VP               | 1.9197 | 0.0015 | EPRS                   | -1.359  | 0.0374 |
| GORAB                  | 1.339  | 0.0212 | EPS15L1                | -1.2625 | 0.0364 |
| GPAA1P2                | 2.0133 | 0.0465 | EPS8L3                 | -1.7936 | 0.0475 |
| GPIHBP1                | 1.8612 | 0.0316 | EPT1                   | -1.3053 | 0.0034 |
| GPR162                 | 2.07   | 0.0313 | ERAS                   | -2.816  | 0.0215 |
| GPR17                  | 1.5228 | 0.0475 | ERC1                   | -1.3501 | 0.038  |
| GPR173                 | 2.0403 | 0.0116 | ERCC4                  | -1.333  | 0.0374 |
| GPR34                  | 1.4182 | 0.0138 | ERCC6                  | -1.4432 | 0.0265 |
| GPRASP1                | 1.6789 | 0.0016 | ERGIC2                 | -1.3127 | 0.0003 |
| GRAMD1A                | 1.4649 | 0.0203 | ERICH5                 | -2.0196 | 0.0348 |
| GRAPL                  | 1.4778 | 0.0319 | ERLIN1                 | -1.5918 | 0.0141 |
| GRIA3                  | 2.1965 | 0.0266 | ERRFI1                 | -1.3694 | 0.0317 |
| GRID1                  | 1.7435 | 0.049  | ETF1                   | -1.2949 | 0.0246 |
| GRIN2C                 | 2.1497 | 0.0136 | EXD2                   | -1.3214 | 0.0143 |
| GRM7                   | 2.217  | 0.0127 | EXOC2                  | -1.2583 | 0.035  |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 1】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |             | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|-------------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値         | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| GS1-304P7.1            | 4.9651 | 0.0421      | EXOC5                  | -1.7482 | 0.04   |
| GS1-393G12.13          | 1.8301 | 0.0391      | EXOC6                  | -1.3093 | 0.0391 |
| GSTM2                  | 2.1446 | 0.0048      | EXOSC3                 | -1.3824 | 0.02   |
| GSTM5                  | 3.2287 | 0.021       | EXTL3                  | -1.3976 | 0.0014 |
| GUCA1B                 | 2.2616 | 0.0391      | EYA3                   | -1.326  | 0.0043 |
| GUSB                   | 1.2419 | 0.0407      | F2RL1                  | -1.333  | 0.0407 |
| GUSBP5                 | 2.179  | 0.0343      | FABP7P2                | -1.895  | 0.0333 |
| GXYLT2                 | 2.0208 | 0.0326      | FAF2                   | -1.1539 | 0.0151 |
| GYPC                   | 1.7518 | 0.023       | FAHD1                  | -1.2988 | 0.0045 |
| HAND2                  | 2.4687 | 0.0124      | FAM103A1               | -1.1857 | 0.0128 |
| HAR1A                  | 1.3222 | 0.0343      | FAM114A2               | -1.3865 | 0.0117 |
| HAUS7                  | 2.1739 | 0.0091      | FAM120B                | -1.3151 | 0.0486 |
| HERC2P9                | 1.2557 | 0.0475      | FAM122A                | -1.2326 | 0.0387 |
| HIGD1AP11              | 6.0692 | 0.0376      | FAM160A1               | -1.6702 | 0.0283 |
| HIGD1B                 | 2.0987 | 0.0366      | FAM167A-AS1            | -3.592  | 0.0189 |
| HIST1H4B               | 2.4458 | 0.0237      | FAM168B                | -1.2426 | 0.0365 |
| HLA-DMA                | 1.4725 | 0.0357      | FAM175B                | -1.1578 | 0.0044 |
| HLA-DOA                | 1.5572 | 0.0251      | FAM185A                | -1.3357 | 0.011  |
| HLA-DRB9               | 6.1002 | 0.0387      | FAM199X                | -1.284  | 0.0452 |
| HMCN1                  | 1.5219 | 0.0369      | FAM210A                | -1.3318 | 0.0038 |
| HMGBlP24               | 4.063  | 0.0335      | FAM220A                | -1.3116 | 0.0392 |
| HMGCLL1                | 3.4547 | 0.0331      | FAM222A                | -1.8295 | 0.0388 |
| HMGN3                  | 1.3433 | 0.0231      | FAM222B                | -1.2695 | 0.0107 |
| HNRNPA1L2              | 1.4472 | 0.0239      | FAM45A                 | -1.2752 | 0.0282 |
| HNRNPA1P35             | 2.899  | 0.0278      | FAM53C                 | -1.2026 | 0.0261 |
| HNRNPMP1               | 2.224  | 0.0062      | FAM83B                 | -1.8529 | 0.0321 |
| HORMAD2                | 1.8235 | 0.0022      | FAM83C                 | -1.3591 | 0.0202 |
| HRCT1                  | 3.5755 | 0.0354      | FAM83D                 | -1.252  | 0.0329 |
| HS3ST4                 | 4.2131 | 0.0306      | FAM83H                 | -1.2846 | 0.0349 |
| HSD17B14               | 1.6294 | 0.0391      | FAM84A                 | -1.5502 | 0.0311 |
| HSPA12B                | 1.8135 | 0.0081      | FAM91A1                | -1.3769 | 0.0446 |
| HSPA7                  | 2.1795 | 0.0444      | FAM98A                 | -1.592  | 0.0014 |
| HTR1F                  | 3.1491 | 0.0116      | FARSA                  | -1.3013 | 0.0309 |
| HTR2C                  | 1.6336 | 0.016       | FASN                   | -1.7361 | 0.0022 |
| HTR3C                  | 2.0107 | 0.0055      | FASTKD2                | -1.3332 | 0.0332 |
| HTRA1                  | 1.3238 | 0.0476      | FASTKD5                | -1.2888 | 0.0117 |
| ICA1L                  | 1.6612 | 0.000029233 | FBXL19                 | -1.2971 | 0.0026 |
| IDUA                   | 1.6784 | 0.0149      | FBXL4                  | -1.3453 | 0.0473 |
| IFFO1                  | 1.7523 | 0.0228      | FBX022                 | -1.3791 | 0.009  |
| IFT22                  | 1.2804 | 0.0214      | FBX028                 | -1.528  | 0.0154 |
| IGBP1P3                | 2.3643 | 0.0187      | FBX03                  | -1.347  | 0.0475 |
| IGDCC3                 | 1.86   | 0.0025      | FBX033                 | -1.1999 | 0.015  |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| IGDCC4                 | 1.9186 | 0.0026 | FBX09                  | -1.2553 | 0.0349 |
| IGF2                   | 2.3862 | 0.0165 | FBXW11                 | -1.388  | 0.0461 |
| IGFBP7-AS1             | 3.3068 | 0.0098 | FDFT1                  | -1.5211 | 0.0017 |
| IGSF10                 | 2.1929 | 0.0107 | FEM1A                  | -1.2742 | 0.0023 |
| IL11RA                 | 1.9873 | 0.0006 | FEM1B                  | -1.3507 | 0.013  |
| IL16                   | 1.5033 | 0.0293 | FFAR2                  | -1.415  | 0.0273 |
| IL17REL                | 3.6092 | 0.0125 | FGFBP1                 | -2.1917 | 0.0368 |
| IL1RAPL2               | 2.614  | 0.0374 | FGFR3P5                | -1.5125 | 0.0333 |
| INPP5D                 | 1.352  | 0.024  | FIP1L1                 | -1.1867 | 0.0338 |
| INPPL1                 | 1.3521 | 0.0415 | FKBP1C                 | -1.5386 | 0.0145 |
| IQCD                   | 1.3757 | 0.0125 | FKBP4                  | -1.2386 | 0.0451 |
| ISL2                   | 2.9191 | 0.0161 | FKBPL                  | -1.3403 | 0.0421 |
| ISPD-AS1               | 2.1706 | 0.005  | FLRT3                  | -1.8039 | 0.0498 |
| ITGA1                  | 1.7142 | 0.0135 | FNIP2                  | -1.5129 | 0.0334 |
| ITGB2-AS1              | 2.0704 | 0.0357 | FOXJ1                  | -1.4748 | 0.0247 |
| JPX                    | 1.4046 | 0.0429 | FOKK2                  | -1.1881 | 0.0074 |
| KB-226F1.2             | 3.1268 | 0.023  | FOXO3B                 | -1.7362 | 0.0372 |
| KCNIP1                 | 4.4041 | 0.0183 | FOXRED2                | -1.3409 | 0.0078 |
| KCNMB3                 | 1.8279 | 0.0156 | FPGT                   | -1.382  | 0.0189 |
| KCNQ3                  | 1.7335 | 0.0188 | FRMD8                  | -1.3781 | 0.0382 |
| KCNQ4                  | 2.1545 | 0.0031 | FTSJ3                  | -1.2535 | 0.0056 |
| KCNT2                  | 2.0743 | 0.0027 | FURIN                  | -1.3015 | 0.0375 |
| KIAA1755               | 2.0755 | 0.0145 | FYC01                  | -1.2486 | 0.0463 |
| KIF9-AS1               | 1.4283 | 0.0334 | FYTTD1                 | -1.7107 | 0.0316 |
| KLF15                  | 1.6616 | 0.0301 | G3BP1                  | -1.5268 | 0.0451 |
| KLHL3                  | 1.3568 | 0.0381 | GAB1                   | -1.6809 | 0.0075 |
| KLHL40                 | 1.8978 | 0.016  | GALNT1                 | -1.4582 | 0.0477 |
| KRT17P5                | 2.5238 | 0.0151 | GAPVD1                 | -1.3167 | 0.0476 |
| LA16c-306E5.1          | 3.8213 | 0.001  | GARS                   | -1.3148 | 0.0038 |
| LA16c-OS12.2           | 2.649  | 0.02   | GATAD2A                | -1.1254 | 0.0316 |
| LAMA4                  | 1.4476 | 0.0471 | GCC1                   | -1.2789 | 0.0035 |
| LAMB2                  | 1.3558 | 0.0028 | GCH1                   | -1.3562 | 0.0369 |
| LAMC3                  | 1.8238 | 0.0272 | GCNT4                  | -1.6627 | 0.0344 |
| LAMP5                  | 1.637  | 0.04   | GDAP2                  | -1.5848 | 0.0109 |
| LARGE                  | 1.2366 | 0.0418 | GDPD1                  | -1.5889 | 0.0445 |
| LARP6                  | 1.7253 | 0.0243 | GEMIN4                 | -1.2094 | 0.0023 |
| LBHD1                  | 1.4005 | 0.0295 | GFOD2                  | -1.3387 | 0.0177 |
| LCA10                  | 1.9368 | 0.0409 | GFPT1                  | -1.3544 | 0.0115 |
| LDB2                   | 1.5453 | 0.0379 | GID8                   | -1.3104 | 0.0413 |
| LGALS1                 | 1.7407 | 0.0042 | GIGYF2                 | -1.3876 | 0.0085 |
| LHFP                   | 1.6724 | 0.0222 | GJB5                   | -1.3777 | 0.044  |
| LHFPL1                 | 3.7493 | 0.0219 | GMCL1                  | -1.4053 | 0.0288 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |         | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |         |
|------------------------|---------|---------|------------------------|----------|---------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値     | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値     |
| LHFPL4                 | 3. 8291 | 0. 0024 | GMPPB                  | -1. 302  | 0. 0078 |
| LIN7A                  | 1. 4667 | 0. 0258 | GNA15                  | -1. 4404 | 0. 0279 |
| LINC00173              | 2. 082  | 0. 0453 | GNAI3                  | -1. 3492 | 0. 029  |
| LINC00264              | 4. 1552 | 0. 0225 | GNB5                   | -1. 3398 | 0. 0086 |
| LINC00404              | 4. 4877 | 0. 0061 | GNG12                  | -1. 2747 | 0. 0245 |
| LINC00472              | 2. 8776 | 0. 0149 | GNL3L                  | -1. 8111 | 0. 0388 |
| LINC00506              | 2. 0588 | 0. 0367 | GNRHR                  | -2. 3744 | 0. 0301 |
| LINC00535              | 1. 9699 | 0. 0298 | GOLGA1                 | -1. 2543 | 0. 013  |
| LINC00536              | 1. 7765 | 0. 0038 | GOLGA3                 | -1. 1659 | 0. 0243 |
| LINC00565              | 3. 1569 | 0. 0398 | GOLGA4                 | -1. 4266 | 0. 0414 |
| LINC00603              | 7. 0339 | 0. 0041 | GOLPH3                 | -1. 296  | 0. 0433 |
| LINC00632              | 4. 1819 | 0. 0227 | GORASP2                | -1. 2074 | 0. 0408 |
| LINC00642              | 2. 3582 | 0. 0282 | GOSR1                  | -1. 3017 | 0. 0455 |
| LINC00672              | 2. 2396 | 0. 0168 | GOSR2                  | -1. 3252 | 0. 0406 |
| LINC00705              | 2. 3159 | 0. 0403 | GPR107                 | -1. 1946 | 0. 0256 |
| LINC00854              | 4. 1877 | 0. 0145 | GPR157                 | -1. 4984 | 0. 0429 |
| LINC00867              | 6. 1751 | 0. 0179 | GPR27                  | -1. 5917 | 0. 017  |
| LINC00886              | 2. 0349 | 0. 019  | GPRIN1                 | -1. 5603 | 0. 0238 |
| LINC00892              | 2. 8848 | 0. 0267 | GRB2                   | -1. 1666 | 0. 0338 |
| LINC00893              | 1. 6029 | 0. 0361 | GRHL2                  | -1. 24   | 0. 0322 |
| LINC00907              | 3. 1495 | 0. 022  | GRHL3                  | -1. 5244 | 0. 0383 |
| LINC00911              | 2. 9308 | 0. 042  | GRK1                   | -1. 1453 | 0. 0333 |
| LINC00926              | 1. 9392 | 0. 0083 | GRSF1                  | -1. 1928 | 0. 0194 |
| LINC00968              | 2. 926  | 0. 0148 | GS1-251I9. 3           | -1. 8686 | 0. 0333 |
| LINC00969              | 1. 6005 | 0. 0311 | GSK3A                  | -1. 2566 | 0. 0122 |
| LINC01070              | 2. 0935 | 0. 0198 | GTF2A1                 | -1. 277  | 0. 0452 |
| LINC01102              | 2. 1366 | 0. 0306 | GTF2B                  | -1. 2255 | 0. 0082 |
| LINC01126              | 1. 7335 | 0. 0119 | GTF2E1                 | -1. 2896 | 0. 0271 |
| LINC01138              | 2. 0485 | 0. 003  | GTF2E2                 | -1. 1818 | 0. 0213 |
| LINC01142              | 4. 1886 | 0. 0107 | GTF2F1                 | -1. 1957 | 0. 0318 |
| LINC01187              | 1. 7855 | 0. 0442 | GTF2H3                 | -1. 3502 | 0. 0494 |
| LINC01268              | 3. 0006 | 0. 0177 | GTF3C2                 | -1. 1771 | 0. 0234 |
| LINC01305              | 2. 1561 | 0. 0381 | GTF3C4                 | -1. 3169 | 0. 0353 |
| LINC01342              | 1. 9968 | 0. 0172 | GTPBP10                | -1. 1357 | 0. 0416 |
| LINC01352              | 2. 0829 | 0. 0348 | GXYLT1                 | -1. 4608 | 0. 0081 |
| LINC01376              | 2. 361  | 0. 0225 | H2AFY                  | -1. 1681 | 0. 0485 |
| LINC01479              | 4. 033  | 0. 0109 | HARBI1                 | -1. 4628 | 0. 0091 |
| LINC01529              | 2. 8257 | 0. 0052 | HAUS2                  | -1. 2672 | 0. 0273 |
| LINC01561              | 2. 4548 | 0. 0115 | HBS1L                  | -1. 4408 | 0. 0062 |
| LIPC                   | 2. 441  | 0. 0236 | HICAR2                 | -1. 6927 | 0. 0018 |
| LIX1                   | 2. 9917 | 0. 0006 | HDAC4                  | -1. 2203 | 0. 0121 |
| LL21NC02-1C16. 2       | 2. 0453 | 0. 0312 | HEATR5A                | -1. 3228 | 0. 017  |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
| LMCD1                  | 1.6606 | 0.0336 | HERC4                  | -1.2461  | 0.0272 |
| LMF1                   | 1.3785 | 0.0238 | HIF1AN                 | -1.2174  | 0.0317 |
| LMO3                   | 2.41   | 0.0316 | HINT3                  | -1.3059  | 0.0241 |
| LMX1A                  | 2.5761 | 0.0241 | HIPK1                  | -1.4252  | 0.0023 |
| LONRF2                 | 1.9053 | 0.0342 | HIPK2                  | -1.4131  | 0.0319 |
| LOXL3                  | 1.6387 | 0.0031 | HIRA                   | -1.3186  | 0.0069 |
| LOXL4                  | 2.0122 | 0.0107 | HIST1H2BG              | -3.0791  | 0.0356 |
| LPAR1                  | 1.6318 | 0.0413 | HIST1H2BJ              | -2.6081  | 0.0234 |
| LRCH2                  | 1.8092 | 0.0227 | HIST1H4F               | -2.0058  | 0.0333 |
| LRRC17                 | 1.86   | 0.0127 | HIST2H2AA3             | -30.8634 | 0.0305 |
| LRRC2                  | 1.7582 | 0.0275 | HIST2H2BB              | -7.8449  | 0.0152 |
| LRRC23                 | 1.4148 | 0.0324 | HIST2H2BD              | -1.625   | 0.022  |
| LRRC24                 | 1.8058 | 0.025  | HK1                    | -1.2428  | 0.031  |
| LRRC36                 | 3.8596 | 0.0254 | HMBOX1                 | -1.6683  | 0.0382 |
| LRRC37A3               | 1.7711 | 0.0093 | HMG20A                 | -1.3879  | 0.0244 |
| LST1                   | 1.8507 | 0.01   | HMGB1P26               | -1.6489  | 0.0333 |
| LTBP3                  | 1.3622 | 0.0462 | HMGCR                  | -1.9094  | 0.0044 |
| LTBP4                  | 1.3677 | 0.0308 | HMGCS1                 | -1.8123  | 0.0158 |
| LURAP1L-AS1            | 4.387  | 0.0174 | HMG2P7                 | -2.0873  | 0.0333 |
| LY6G5C                 | 1.9436 | 0.0486 | HNF4A                  | -2.1393  | 0.0107 |
| MAATS1                 | 1.8862 | 0.0485 | HNRNPA1P43             | -1.5029  | 0.0333 |
| MAGED4                 | 6.575  | 0.0041 | HNRNPH2                | -1.3732  | 0.04   |
| MAGI2-AS3              | 1.974  | 0.0188 | HOMER1                 | -1.9934  | 0.0415 |
| MAP2K5                 | 1.1812 | 0.0356 | HOOK1                  | -1.4061  | 0.0402 |
| MAPT-AS1               | 1.4271 | 0.011  | HOXA7                  | -1.2401  | 0.0167 |
| MARVELD1               | 1.1948 | 0.0493 | HSBP1                  | -1.2086  | 0.0431 |
| MCF2L2                 | 1.455  | 0.0461 | HSD17B7                | -1.5977  | 0.0016 |
| MCIDAS                 | 1.6507 | 0.0485 | HSPA4                  | -1.3474  | 0.0398 |
| MED12L                 | 1.5548 | 0.0253 | HSPA4L                 | -1.801   | 0.0342 |
| MEF2B                  | 1.7043 | 0.0337 | HSPA8                  | -1.7163  | 0.0413 |
| MEGF6                  | 1.4638 | 0.0092 | HSPE1-MOB4             | -1.3469  | 0.0387 |
| MEI4                   | 2.0315 | 0.0267 | HUS1                   | -1.4067  | 0.0022 |
| MEIKIN                 | 3.072  | 0.0214 | HYMAI                  | -1.4215  | 0.0468 |
| MEIS3                  | 1.6707 | 0.0483 | ICMT                   | -1.2658  | 0.0352 |
| MERTK                  | 1.9573 | 0.0041 | IDH1                   | -1.3245  | 0.0099 |
| MFAP2                  | 1.6679 | 0.0249 | IDI1                   | -1.4794  | 0.0175 |
| MFAP4                  | 2.1259 | 0.01   | IER5                   | -1.3213  | 0.011  |
| MGP                    | 2.8163 | 0.0043 | IFT46                  | -1.2241  | 0.0124 |
| MGST3                  | 1.405  | 0.043  | IGFL4                  | -3.1619  | 0.0188 |
| MICAL1                 | 1.501  | 0.0219 | IGHE                   | -4.891   | 0.0168 |
| MIR143HG               | 2.1421 | 0.0441 | IGHV3-23               | -17.3034 | 0.0423 |
| MIR181A1HG             | 1.5058 | 0.036  | IGHV3-29               | -1.9659  | 0.0333 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
| MND1                   | 1.2607 | 0.0436 | IGHV3-74               | -12.4272 | 0.001  |
| MNX1-AS1               | 2.1296 | 0.0446 | IGHV4-39               | -14.7483 | 0.0341 |
| MPPED2                 | 2.4838 | 0.0338 | IGKV1-16               | -5.2897  | 0.0434 |
| MRC2                   | 1.592  | 0.0097 | IGKV1-5                | -12.7551 | 0.0213 |
| MRGPRE                 | 1.778  | 0.0334 | IGKV1D-12              | -7.9908  | 0.0027 |
| MRO                    | 2.1519 | 0.0133 | IGKV2-30               | -18.8438 | 0.0073 |
| MROH8                  | 1.7422 | 0.0002 | IGKV3-20               | -16.4356 | 0.0465 |
| MRPS31P5               | 1.4293 | 0.0266 | IGLV1-44               | -12.5594 | 0.0226 |
| MSC                    | 1.3889 | 0.0473 | IGLV3-1                | -16.2208 | 0.0124 |
| MSH4                   | 1.75   | 0.0177 | IGLV3-27               | -5.0728  | 0.026  |
| MSTN                   | 1.8316 | 0.0466 | IGSF3                  | -1.2982  | 0.0199 |
| MSX1                   | 1.7306 | 0.0149 | INA                    | -2.1612  | 0.0002 |
| MTMR9LP                | 1.9608 | 0.0253 | INIP                   | -1.2911  | 0.0296 |
| MTUS1                  | 1.1678 | 0.0372 | INTS5                  | -1.4283  | 0.0003 |
| MTUS2-AS1              | 2.3229 | 0.0348 | INTS6                  | -1.4736  | 0.0409 |
| MXRA8                  | 1.7521 | 0.0222 | INTS7                  | -1.4744  | 0.0147 |
| MYH6                   | 1.5766 | 0.0006 | IP6K1                  | -1.2936  | 0.0011 |
| MYH7B                  | 1.9338 | 0.0445 | IPO13                  | -1.2446  | 0.0331 |
| MYL3                   | 3.5164 | 0.0022 | IPP                    | -1.3988  | 0.0195 |
| MYO15B                 | 1.8791 | 0.0363 | IQCA1L                 | -1.3869  | 0.0333 |
| MYOC                   | 3.0755 | 0.0338 | IRAK1                  | -1.2796  | 0.0084 |
| NAALAD2                | 2.0764 | 0.0034 | IRF6                   | -1.2609  | 0.0236 |
| NALT1                  | 5.9779 | 0.001  | ISG20L2                | -1.479   | 0.0127 |
| NAMPTP1                | 9.9847 | 0.0442 | ISM2                   | -1.8834  | 0.0353 |
| NAP1L3                 | 1.9073 | 0.0172 | ISY1                   | -1.1623  | 0.0417 |
| NBPF12                 | 1.2567 | 0.0414 | ITM2B                  | -1.3034  | 0.0218 |
| NBPF9                  | 1.2615 | 0.0331 | ITPRIPL2               | -1.5336  | 0.0447 |
| NCR3                   | 2.0521 | 0.0219 | IWS1                   | -1.2076  | 0.0443 |
| NDUFV2-AS1             | 1.3755 | 0.045  | JPH1                   | -2.2834  | 0.0472 |
| NEGR1                  | 2.1011 | 0.0228 | JUP                    | -1.3731  | 0.0452 |
| NEK3                   | 1.6466 | 0.0275 | KALRN                  | -1.7478  | 0.003  |
| NETO1                  | 2.596  | 0.0147 | KAT6A                  | -1.3671  | 0.0333 |
| NHS                    | 1.5194 | 0.0132 | KAT7                   | -1.25    | 0.0487 |
| NLRP2P                 | 1.5577 | 0.0361 | KB-1440D3.13           | -5.7691  | 0.0083 |
| NMNAT2                 | 1.8024 | 0.0376 | KCNA7                  | -1.7449  | 0.0357 |
| NMUR1                  | 3.585  | 0.0447 | KCNH7                  | -1.3402  | 0.0312 |
| NOG                    | 3.2906 | 0.0345 | KCNV2                  | -1.8858  | 0.042  |
| NOL4L                  | 1.3356 | 0.0463 | KCTD20                 | -1.2749  | 0.0071 |
| NOVA1                  | 2.6879 | 0.0163 | KCTD5                  | -1.3396  | 0.0039 |
| NOX4                   | 2.1461 | 0.0275 | KDM5A                  | -1.2918  | 0.0235 |
| NPHP3                  | 1.4658 | 0.0219 | KHSRP                  | -1.3224  | 0.0373 |
| NR2E3                  | 2.8294 | 0.0013 | KIAA0368               | -1.1517  | 0.0152 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 6】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| NR2F1-AS1              | 2.5866 | 0.0279 | KIAA1033               | -1.2864 | 0.0403 |
| NREP                   | 1.3113 | 0.03   | KIAA1161               | -1.4971 | 0.0029 |
| NRG4                   | 1.6249 | 0.0472 | KIAA1429               | -1.2553 | 0.0168 |
| NRN1                   | 1.8189 | 0.0182 | KIAA1468               | -1.2726 | 0.0408 |
| NT5C1A                 | 2.8834 | 0.0011 | KIAA1919               | -1.5677 | 0.0113 |
| NUDT11                 | 2.0299 | 0.0396 | KIF16B                 | -1.3631 | 0.0158 |
| NUDT14                 | 1.4349 | 0.034  | KIF1B                  | -1.4395 | 0.0182 |
| NYAP2                  | 2.2264 | 0.0125 | KIF1BP                 | -1.3877 | 0.0101 |
| OCM                    | 4.9637 | 0.027  | KIF24                  | -1.3003 | 0.019  |
| OLFML1                 | 1.783  | 0.0426 | KIF3A                  | -1.5508 | 0.0164 |
| OLFML3                 | 2.004  | 0.0216 | KIF5B                  | -1.4248 | 0.0376 |
| OPRD1                  | 1.3238 | 0.0127 | KLC1                   | -1.1379 | 0.0188 |
| OR13J1                 | 2.4129 | 0.0309 | KLHDC10                | -1.1498 | 0.0341 |
| OR2A1                  | 3.006  | 0.0361 | KLHL18                 | -1.3887 | 0.0376 |
| OR2L1P                 | 3.2151 | 0.016  | KLHL7                  | -1.3471 | 0.0227 |
| OR2T8                  | 3.6969 | 0.0222 | KLHL8                  | -1.4124 | 0.026  |
| OR5P3                  | 3.1126 | 0.0341 | KLK15                  | -3.1514 | 0.0036 |
| OR7E105P               | 2.4632 | 0.0221 | KNG1                   | -1.5234 | 0.0333 |
| OR7E125P               | 4.5679 | 0.0276 | KPNA1                  | -1.2876 | 0.0043 |
| OSCAR                  | 1.5713 | 0.0329 | KPNA2                  | -1.3141 | 0.0438 |
| OSR1                   | 2.3893 | 0.0299 | KPNA3                  | -1.3803 | 0.0205 |
| OSR2                   | 2.8827 | 0.0111 | KPNA4                  | -1.1889 | 0.0435 |
| OXCT1-AS1              | 2.3087 | 0.046  | KPNA6                  | -1.2704 | 0.0024 |
| P3H1                   | 1.2204 | 0.0258 | KPNB1                  | -1.4161 | 0.0466 |
| PACS2                  | 1.1957 | 0.0161 | KRR1                   | -1.2721 | 0.0225 |
| PAK3                   | 2.3924 | 0.0162 | KRT12                  | -3.6151 | 0.0049 |
| PALM                   | 1.6891 | 0.0427 | KRTAP20-2              | -5.0263 | 0.0449 |
| PAPPA2                 | 2.0105 | 0.0149 | LA16c-407A10.3         | -2.8075 | 0.0479 |
| PARD3B                 | 1.3618 | 0.0484 | LARP1                  | -1.2217 | 0.0349 |
| PARP15                 | 2.0829 | 0.0214 | LARP4                  | -1.4231 | 0.0352 |
| PARP3                  | 1.3935 | 0.0133 | LARP4B                 | -1.1434 | 0.0166 |
| PATL2                  | 1.6214 | 0.0406 | LDAH                   | -1.3569 | 0.0305 |
| PAX9                   | 1.705  | 0.0494 | LDHAL6A                | -2.5459 | 0.025  |
| PBX4                   | 1.5825 | 0.0418 | LDLR                   | -2.1878 | 0.0401 |
| PCAT29                 | 5.9026 | 0.0006 | LDOC1L                 | -1.2945 | 0.0263 |
| PCBD1                  | 1.2929 | 0.0255 | LEMD3                  | -1.2946 | 0.0311 |
| PCDHA9                 | 1.2007 | 0.0463 | LEO1                   | -1.3447 | 0.0105 |
| PCDHGA1                | 1.8043 | 0.0382 | LETM1                  | -1.2958 | 0.0022 |
| PCDHGA4                | 2.8158 | 0.0214 | LHFPL3                 | -3.0875 | 0.0264 |
| PCED1B                 | 1.7285 | 0.0379 | LIG4                   | -1.4245 | 0.0085 |
| PCED1B-AS1             | 2.1034 | 0.028  | LIMS3                  | -4.656  | 0.0436 |
| PCOLCE                 | 2.0308 | 0.0328 | LINC00112              | -2.6264 | 0.0333 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 7】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| PCOLCE-AS1             | 3.2819 | 0.0044 | LINC00483              | -1.6116 | 0.0333 |
| PCP2                   | 2.675  | 0.0277 | LINC00485              | -1.2936 | 0.0333 |
| PCSK4                  | 1.7503 | 0.044  | LINC00567              | -1.8642 | 0.0296 |
| PCSK5                  | 2.4502 | 0.0076 | LINC00649              | -1.9467 | 0.002  |
| PDE1A                  | 2.3767 | 0.0096 | LINC01055              | -2.2824 | 0.0393 |
| PDE2A                  | 1.5302 | 0.0445 | LINC01105              | -1.7137 | 0.0344 |
| PDE4C                  | 3.2264 | 0.03   | LINC01123              | -1.8483 | 0.0324 |
| PDE6C                  | 2.7437 | 0.0002 | LINC01128              | -1.2241 | 0.0473 |
| PHC1                   | 1.5668 | 0.0081 | LINC01247              | -1.3658 | 0.0333 |
| PHC1P1                 | 1.5933 | 0.0404 | LINC01290              | -3.6896 | 0.0399 |
| PHKG1                  | 1.9193 | 0.0057 | LINC01298              | -1.7351 | 0.0333 |
| PHLDB1                 | 1.728  | 0.0234 | LINC01513              | -1.7696 | 0.0333 |
| PHYKPL                 | 1.331  | 0.0474 | LINC01620              | -1.7406 | 0.0333 |
| PI4KAP1                | 1.9946 | 0.0202 | LLGL1                  | -1.2355 | 0.0314 |
| PIGZ                   | 1.4018 | 0.0447 | LLPH                   | -1.2109 | 0.0428 |
| PIWIL2                 | 2.4473 | 0.0014 | LMBR1                  | -1.2946 | 0.024  |
| PKN1                   | 1.5104 | 0.04   | LONP2                  | -1.4136 | 0.0318 |
| PKN3                   | 1.2968 | 0.0307 | LRFN3                  | -1.2416 | 0.0058 |
| PLA2G10                | 3.6444 | 0.006  | LRRC41                 | -1.2757 | 0.0026 |
| PLA2G2C                | 1.7676 | 0.016  | LRRC47                 | -1.1445 | 0.0217 |
| PLA2G4C                | 1.9223 | 0.0132 | LRRC8A                 | -1.3531 | 0.038  |
| PLA2G6                 | 1.5277 | 0.0418 | LRWD1                  | -1.3003 | 0.0234 |
| PLAC9                  | 1.7989 | 0.0447 | LSM12P1                | -4.5627 | 0.0382 |
| PLCXD3                 | 1.6515 | 0.0454 | LSM14A                 | -1.1771 | 0.0479 |
| PLD6                   | 2.0497 | 0.0183 | LYPLA1                 | -1.4312 | 0.0223 |
| PLEKHA6                | 1.7433 | 0.0438 | LYPLA2P2               | -2.9135 | 0.0442 |
| PLEKHS1                | 2.6515 | 0.0484 | LYRM1                  | -1.2648 | 0.0153 |
| PLPP7                  | 1.7469 | 0.036  | LYST                   | -1.3604 | 0.021  |
| PLXND1                 | 1.8283 | 0.0401 | MAB21L3                | -1.7989 | 0.019  |
| PMCH                   | 5.045  | 0.0227 | MAEA                   | -1.1381 | 0.0104 |
| PMS2CL                 | 1.3608 | 0.0207 | MAL2                   | -1.3903 | 0.0474 |
| PNMA2                  | 1.944  | 0.0095 | MAML1                  | -1.2938 | 0.02   |
| PNMT                   | 2.8685 | 0.0142 | MAN1A2                 | -1.2969 | 0.0442 |
| PODN                   | 2.2864 | 0.0367 | MAP2K3                 | -1.262  | 0.0415 |
| POFUT2                 | 1.441  | 0.0289 | MAP2K4                 | -1.2595 | 0.035  |
| POLR3GL                | 1.303  | 0.0225 | MAP7                   | -1.4061 | 0.0387 |
| POU4F3                 | 2.5161 | 0.0252 | MAPK1                  | -1.4729 | 0.0376 |
| POU6F1                 | 1.56   | 0.0182 | MAPK14                 | -1.2401 | 0.0323 |
| PPFIA2                 | 1.8417 | 0.0371 | MAPKAPK5               | -1.1596 | 0.0349 |
| PPIAP6                 | 3.3564 | 0.0006 | MARCH7                 | -1.5663 | 0.0345 |
| PPM1E                  | 1.9536 | 0.0459 | MARK2                  | -1.4041 | 0.0143 |
| PPM1M                  | 1.4092 | 0.0093 | MARVELD2               | -1.477  | 0.0048 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 8】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| PPP1R26-AS1            | 1.72   | 0.0453 | MATK                   | -1.5103 | 0.0303 |
| PPP1R2P9               | 2.5843 | 0.0493 | MAX                    | -1.1707 | 0.013  |
| PPP1R36                | 1.5237 | 0.0361 | MB21D2                 | -1.2529 | 0.0322 |
| PPP1R3G                | 1.8399 | 0.0043 | MBD1                   | -1.2056 | 0.0232 |
| PPP1R9A                | 2.3909 | 0.0441 | MCFD2                  | -1.5067 | 0.0066 |
| PPP4R1L                | 1.2793 | 0.0335 | MCPH1-AS1              | -3.4393 | 0.0155 |
| PRB4                   | 3.185  | 0.008  | MCTS2P                 | -1.5382 | 0.0372 |
| PRCD                   | 4.9563 | 0.0056 | MDH2                   | -1.192  | 0.0379 |
| PRDM6                  | 1.6709 | 0.0184 | MDN1                   | -1.2488 | 0.0355 |
| PRDM8                  | 2.0437 | 0.0062 | MED1                   | -1.1837 | 0.0109 |
| PRICKLE2-AS3           | 1.678  | 0.001  | MED14                  | -1.2356 | 0.0041 |
| PRKAA2                 | 1.7043 | 0.0435 | MED20                  | -1.3108 | 0.0233 |
| PRKAG2-AS1             | 1.8505 | 0.0329 | MED28                  | -1.1923 | 0.0322 |
| PRKD1                  | 1.5803 | 0.0258 | MED29                  | -1.2014 | 0.005  |
| PRKG1                  | 1.7695 | 0.0403 | MED4-AS1               | -5.3576 | 0.0121 |
| PRKG2                  | 1.6925 | 0.0158 | MEP1A                  | -1.8063 | 0.0427 |
| PRMT8                  | 3.0663 | 0.0271 | MESDC2                 | -1.2355 | 0.0283 |
| PRORSD1P               | 2.334  | 0.038  | METAP2                 | -1.2935 | 0.0296 |
| PRR23D1                | 1.7809 | 0.0239 | METTL2A                | -1.3615 | 0.0105 |
| PRR29                  | 2.0535 | 0.034  | METTL2B                | -1.2918 | 0.0462 |
| PRR3                   | 1.2982 | 0.0464 | MFAP1                  | -1.4104 | 0.0265 |
| PRRX1                  | 1.902  | 0.0166 | MFAP3                  | -2.0251 | 0.0156 |
| PRTFDC1                | 1.5523 | 0.0267 | MFN1                   | -1.4646 | 0.0345 |
| PSG5                   | 4.8634 | 0.0121 | MFSD11                 | -1.1599 | 0.0412 |
| PSG8                   | 2.2574 | 0.0185 | MFSD6                  | -1.3918 | 0.026  |
| PSMA3-AS1              | 1.3803 | 0.0269 | MFSD9                  | -1.2866 | 0.0225 |
| PSMD6-AS2              | 2.2487 | 0.0399 | MGC2752                | -1.3249 | 0.0386 |
| PTH1R                  | 2.5474 | 0.008  | MID1IP1                | -1.4538 | 0.0234 |
| PVT1                   | 1.5452 | 0.0268 | MID2                   | -1.7223 | 0.0396 |
| PXDC1                  | 1.3408 | 0.0116 | MIEF1                  | -1.3035 | 0.01   |
| RAB40A                 | 2.7132 | 0.0304 | MINA                   | -1.2152 | 0.0328 |
| RAB9B                  | 1.5876 | 0.0431 | MIOS                   | -1.2336 | 0.0021 |
| RABL2B                 | 1.1438 | 0.0453 | MIOXP1                 | -1.5343 | 0.0333 |
| RAPGEF4-AS1            | 1.6346 | 0.0354 | MIRLET7DHG             | -5.079  | 0.0322 |
| RARRES2                | 2.2701 | 0.0101 | MKLN1                  | -1.3019 | 0.0496 |
| RARRES3                | 1.8298 | 0.0057 | MKRN2                  | -1.2203 | 0.0023 |
| RASA3                  | 1.5284 | 0.0217 | MLEC                   | -1.2567 | 0.0292 |
| RASSF4                 | 1.9002 | 0.029  | MLX                    | -1.1907 | 0.0197 |
| RBM43P1                | 2.6454 | 0.03   | MMACHC                 | -1.562  | 0.0189 |
| RBMS2                  | 1.2859 | 0.0121 | MMADHC                 | -1.2079 | 0.0402 |
| RCBTB2                 | 1.2337 | 0.0376 | MMGT1                  | -1.1887 | 0.0419 |
| RCBTB2P1               | 3.9136 | 0.0282 | MOB4                   | -1.2622 | 0.0245 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 9】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RCN3                   | 1.8461  | 0.0255 | MOCOS                  | -1.7064 | 0.0002 |
| RCOR3                  | 1.2842  | 0.0181 | MOC53                  | -1.271  | 0.0294 |
| REC8                   | 2.1442  | 0.0265 | MORF4L2P1              | -1.5243 | 0.0333 |
| RET                    | 1.7975  | 0.0098 | MOSPD2                 | -1.4931 | 0.0267 |
| RFESD                  | 1.5841  | 0.0181 | MPHOSPH8               | -1.2172 | 0.0242 |
| RFX8                   | 3.7286  | 0.0226 | MPV17L2                | -1.327  | 0.0301 |
| RGN                    | 1.828   | 0.0142 | MPZL2                  | -1.3499 | 0.0371 |
| RGPD6                  | 1.8605  | 0.0488 | MRGPRX2                | -2.0812 | 0.0307 |
| RGR                    | 2.3659  | 0.0396 | MRPL42                 | -1.2734 | 0.0207 |
| RGS22                  | 3.0831  | 0.0199 | MRPL49                 | -1.255  | 0.0389 |
| RGS5                   | 1.5279  | 0.02   | MRS2                   | -1.2065 | 0.0148 |
| RGS9                   | 1.7807  | 0.028  | MSM01                  | -1.925  | 0.0238 |
| RN7SKP249              | 4.0511  | 0.0198 | MSX2                   | -1.5374 | 0.0421 |
| RN7SL225P              | 4.2303  | 0.0479 | MTF1                   | -1.5606 | 0.0075 |
| RN7SL521P              | 10.3415 | 0.0059 | MTFR1                  | -1.43   | 0.0138 |
| RN7SL812P              | 3.6439  | 0.0394 | MTMR12                 | -1.2958 | 0.0385 |
| RNASE4                 | 1.7846  | 0.027  | MTND5P12               | -1.3569 | 0.0333 |
| RNF175                 | 2.8376  | 0.0087 | MT01                   | -1.4286 | 0.0149 |
| RNF207                 | 2.2573  | 0.0031 | MUT                    | -1.3957 | 0.0107 |
| RP11-1007024.2         | 2.9676  | 0.0023 | MVK                    | -1.5101 | 0.0305 |
| RP11-102G14.1          | 5.9258  | 0.0215 | MYC                    | -1.3578 | 0.0258 |
| RP11-106M3.2           | 2.2807  | 0.0037 | MYCBP                  | -1.2022 | 0.0417 |
| RP11-1070N10.3         | 3.6816  | 0.0274 | MYO5A                  | -1.3556 | 0.0321 |
| RP11-108L7.4           | 5.229   | 0.0406 | NAA30                  | -1.5494 | 0.013  |
| RP11-1090M7.3          | 3.662   | 0.0168 | NAA50                  | -1.4077 | 0.0436 |
| RP11-109D9.4           | 3.396   | 0.0443 | NACC1                  | -1.3467 | 0.0072 |
| RP11-109P11.1          | 2.0244  | 0.0274 | NAF1                   | -1.3344 | 0.0444 |
| RP11-10N23.4           | 4.995   | 0.003  | NANOS1                 | -1.8884 | 0.0279 |
| RP11-1143G9.4          | 5.5551  | 0.0301 | NARS                   | -1.2452 | 0.0412 |
| RP11-114F3.5           | 5.2904  | 0.0214 | NBPF2P                 | -4.473  | 0.02   |
| RP11-118A3.1           | 2.2698  | 0.0358 | NCDN                   | -1.2831 | 0.0254 |
| RP11-121C6.5           | 3.8562  | 0.0191 | NCKAP1                 | -1.3929 | 0.0427 |
| RP11-121L10.2          | 3.5417  | 0.0008 | NCOA4                  | -1.3293 | 0.0431 |
| RP11-1228E12.1         | 2.7625  | 0.0308 | NCOA5                  | -1.1438 | 0.042  |
| RP11-1277A3.1          | 1.546   | 0.0114 | NCOA6                  | -1.1801 | 0.0287 |
| RP11-12D24.10          | 8.8692  | 0.0085 | NCOR1                  | -1.3347 | 0.0228 |
| RP11-131L12.4          | 2.6377  | 0.0136 | NDST1                  | -1.4332 | 0.0224 |
| RP11-134G8.6           | 8.4557  | 0.0404 | NDST2                  | -1.2049 | 0.0482 |
| RP11-135A1.2           | 13.035  | 0.0018 | NEBL                   | -1.4837 | 0.0253 |
| RP11-1396013.1         | 4.68    | 0.0028 | NEK4                   | -1.6028 | 0.0265 |
| RP11-13A1.1            | 2.1903  | 0.0124 | NEO1                   | -1.2284 | 0.0186 |
| RP11-141019.1          | 1.3967  | 0.0481 | NFE2L2                 | -1.323  | 0.0369 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 0】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP11-142A23.1          | 2.9492  | 0.016  | NFIC                   | -1.3444 | 0.0441 |
| RP11-147L13.8          | 2.6435  | 0.0083 | NFKB1                  | -1.3146 | 0.0258 |
| RP11-150C16.1          | 5.6801  | 0.0251 | NFKBIB                 | -1.2383 | 0.0257 |
| RP11-151A6.6           | 2.2015  | 0.0387 | NFRKB                  | -1.1548 | 0.0349 |
| RP11-151F5.2           | 4.5606  | 0.0163 | NFYA                   | -1.4074 | 0.0179 |
| RP11-160O5.1           | 1.9711  | 0.0257 | NGLY1                  | -1.2205 | 0.0003 |
| RP11-161I6.2           | 8.8192  | 0.0153 | NHLRC1                 | -1.4323 | 0.0148 |
| RP11-166B2.1           | 3.8118  | 0.0236 | NIPA1                  | -1.3097 | 0.0417 |
| RP11-166B2.7           | 2.5119  | 0.0236 | NIPA2                  | -1.4411 | 0.0124 |
| RP11-166D19.1          | 1.7468  | 0.0209 | NIPA2P4                | -1.3786 | 0.0333 |
| RP11-167N4.4           | 2.2331  | 0.0376 | NIPAL4                 | -1.3709 | 0.0267 |
| RP11-16E12.1           | 3.7652  | 0.0015 | NKIRAS2                | -1.2858 | 0.0416 |
| RP11-16K12.2           | 3.2309  | 0.003  | NMD3                   | -1.2812 | 0.0372 |
| RP11-170M17.2          | 2.5348  | 0.0383 | NMNAT1                 | -1.3723 | 0.0466 |
| RP11-172E9.2           | 3.6308  | 0.0427 | NMT1                   | -1.2205 | 0.0129 |
| RP11-177G23.1          | 2.5345  | 0.0388 | NOB1                   | -1.1829 | 0.0257 |
| RP11-177H13.2          | 1.7126  | 0.007  | NOCT                   | -1.8492 | 0.0289 |
| RP11-179B15.6          | 3.4889  | 0.0263 | NOL6                   | -1.3178 | 0.0323 |
| RP11-182J1.5           | 2.8075  | 0.019  | NOP14                  | -1.2344 | 0.0402 |
| RP11-182J23.1          | 5.4943  | 0.0152 | NOTCH3                 | -1.224  | 0.0323 |
| RP11-184E9.2           | 2.2674  | 0.0081 | NOX5                   | -1.7765 | 0.0006 |
| RP11-188P20.3          | 2.5364  | 0.0255 | NPC1                   | -1.3384 | 0.0181 |
| RP11-196G11.2          | 3.2395  | 0.0328 | NPM1P37                | -5.0904 | 0.0112 |
| RP11-1E1.2             | 2.6571  | 0.0198 | NR2F6                  | -1.3572 | 0.0487 |
| RP11-203E8.1           | 3.0056  | 0.0493 | NRBP1                  | -1.2017 | 0.0238 |
| RP11-203L2.3           | 3.2044  | 0.0104 | NSD1                   | -1.3628 | 0.0044 |
| RP11-20G13.2           | 8.9548  | 0.0021 | NSDHL                  | -1.321  | 0.0149 |
| RP11-211G23.2          | 7.2343  | 0.0267 | NSG1                   | -1.4858 | 0.0122 |
| RP11-212I21.2          | 11.4598 | 0.0109 | NSUN4                  | -1.362  | 0.0011 |
| RP11-214K3.21          | 3.9434  | 0.0241 | NUDCD2                 | -1.2384 | 0.0246 |
| RP11-219D15.3          | 9.2423  | 0.0122 | NUDT4                  | -1.2528 | 0.0082 |
| RP11-21A7A.4           | 2.2073  | 0.0183 | NUDT5                  | -1.2025 | 0.024  |
| RP11-222K16.1          | 4.4139  | 0.045  | NUP133                 | -1.1416 | 0.0331 |
| RP11-227B21.2          | 6.0365  | 0.0116 | NUP160                 | -1.3408 | 0.0481 |
| RP11-227G15.11         | 2.4742  | 0.0304 | NUP188                 | -1.2711 | 0.042  |
| RP11-228B15.4          | 1.8585  | 0.0134 | NUP35                  | -1.2791 | 0.0388 |
| RP11-234G16.5          | 4.5816  | 0.0425 | NUP54                  | -1.2739 | 0.0267 |
| RP11-236L14.2          | 2.5863  | 0.0312 | NUP98                  | -1.3501 | 0.0234 |
| RP11-23D24.2           | 3.0944  | 0.0068 | ODC1                   | -2.0194 | 0.0363 |
| RP11-23J18.1           | 2.9876  | 0.036  | OGDH                   | -1.3968 | 0.0366 |
| RP11-23J9.5            | 1.6394  | 0.0374 | OGFOD1                 | -1.5397 | 0.0131 |
| RP11-23N2.4            | 2.2055  | 0.0407 | OPA3                   | -1.3046 | 0.0002 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 1】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP11-244H3.1           | 1.9372  | 0.0056 | OR2A7                  | -2.968  | 0.0152 |
| RP11-244M2.1           | 1.6348  | 0.0471 | OR51K1P                | -1.997  | 0.0333 |
| RP11-247A12.2          | 3.0964  | 0.0035 | OR7E128P               | -2.7176 | 0.0332 |
| RP11-247L20.3          | 3.4732  | 0.0054 | OR7E130P               | -2.5333 | 0.0275 |
| RP11-248J18.2          | 1.6324  | 0.0404 | OR7M1P                 | -6.7037 | 0.014  |
| RP11-24M17.4           | 4.8621  | 0.0105 | OR9N1P                 | -2.169  | 0.0333 |
| RP11-250B2.3           | 3.891   | 0.027  | OSBP                   | -1.3624 | 0.0017 |
| RP11-254F7.3           | 50.8165 | 0.0251 | OSBPL10                | -1.4806 | 0.0357 |
| RP11-256I9.2           | 2.7747  | 0.0413 | OSBPL11                | -1.445  | 0.0045 |
| RP11-260E18.1          | 3.5535  | 0.0057 | OSTM1                  | -1.2835 | 0.0298 |
| RP11-266J6.2           | 8.6006  | 0.0208 | OTP                    | -1.4636 | 0.0291 |
| RP11-269C23.5          | 7.3579  | 0.0077 | OTUD4                  | -1.3729 | 0.0168 |
| RP11-26J3.3            | 1.4377  | 0.0338 | OTULIN                 | -1.4622 | 0.0025 |
| RP11-280024.3          | 2.3369  | 0.0234 | OXCT1                  | -1.3812 | 0.0358 |
| RP11-282A11.4          | 3.7257  | 0.0058 | OXNAD1                 | -1.3219 | 0.0183 |
| RP11-284F21.9          | 2.163   | 0.0278 | P2RX3                  | -2.0851 | 0.0269 |
| RP11-290012.2          | 4.9576  | 0.0158 | P3H2-AS1               | -4.6129 | 0.0344 |
| RP11-296A18.5          | 3.2267  | 0.037  | PABPC3                 | -1.5214 | 0.0481 |
| RP11-297N6.4           | 2.3468  | 0.0083 | PANK3                  | -1.4098 | 0.0409 |
| RP11-298P3.4           | 1.7737  | 0.0157 | PANK4                  | -1.1338 | 0.0332 |
| RP11-2C24.7            | 4.4653  | 0.0399 | PAPSS1                 | -1.2866 | 0.0485 |
| RP11-305L7.1           | 3.2578  | 0.0437 | PAQR3                  | -1.2626 | 0.0152 |
| RP11-30506.3           | 1.7208  | 0.036  | PARG                   | -1.6841 | 0.0003 |
| RP11-307B6.3           | 4.2763  | 0.0373 | PCDHGA10               | -1.5594 | 0.0474 |
| RP11-307L14.1          | 5.1266  | 0.0082 | PCDHGA11               | -1.7936 | 0.0189 |
| RP11-325I22.3          | 2.6399  | 0.0048 | PCDHGA8                | -1.9109 | 0.0352 |
| RP11-325K4.2           | 1.447   | 0.0299 | PCP4L1                 | -2.0589 | 0.0364 |
| RP11-326C3.7           | 2.2362  | 0.0379 | PCSK9                  | -1.629  | 0.0137 |
| RP11-327F22.2          | 2.2494  | 0.0261 | PCYOX1                 | -1.3137 | 0.0382 |
| RP11-329B9.4           | 4.5014  | 0.0313 | PCYT1A                 | -1.294  | 0.0193 |
| RP11-329B9.5           | 6.2307  | 0.0227 | PDCD2                  | -1.2026 | 0.0224 |
| RP11-331F9.3           | 3.5972  | 0.003  | PDCD6IP                | -1.3038 | 0.0231 |
| RP11-333J10.2          | 5.1259  | 0.0274 | PDCD7                  | -1.1955 | 0.0283 |
| RP11-334A14.8          | 2.9908  | 0.027  | PDE12                  | -1.7231 | 0.0251 |
| RP11-335L23.4          | 3.2632  | 0.0455 | PDIA6                  | -1.4118 | 0.0327 |
| RP11-335L23.5          | 3.6596  | 0.0387 | PDP2                   | -1.461  | 0.0418 |
| RP11-343B18.2          | 2.6303  | 0.0376 | PDPK1                  | -1.3083 | 0.0198 |
| RP11-344H11.5          | 3.1529  | 0.0007 | PDXDC1                 | -1.2584 | 0.047  |
| RP11-345J18.2          | 2.1109  | 0.0213 | PEX13                  | -1.2448 | 0.0407 |
| RP11-345K9.2           | 2.5758  | 0.0412 | PEX3                   | -1.3771 | 0.0067 |
| RP11-346C20.4          | 5.5016  | 0.0089 | PGA3                   | -6.2115 | 0.0285 |
| RP11-347C12.11         | 1.9312  | 0.0214 | PGAM5                  | -1.2876 | 0.0343 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP11-347C18.5          | 12.0029 | 0.0022 | PGS1                   | -1.2063 | 0.0446 |
| RP11-351C21.2          | 6.4328  | 0.016  | PHAX                   | -1.2416 | 0.028  |
| RP11-352D13.5          | 5.1242  | 0.0009 | PHBP2                  | -2.4352 | 0.0444 |
| RP11-352D13.6          | 3.8368  | 0.0084 | PHF14                  | -1.2662 | 0.0069 |
| RP11-354E11.2          | 4.0613  | 0.0109 | PHF20                  | -1.1937 | 0.0082 |
| RP11-357N13.6          | 1.6792  | 0.0308 | PHF20L1                | -1.2667 | 0.0186 |
| RP11-358B23.1          | 5.785   | 0.0018 | PHF24                  | -1.8043 | 0.0253 |
| RP11-358L22.3          | 1.9682  | 0.0477 | PHTF1                  | -1.2485 | 0.0467 |
| RP11-360F5.3           | 2.4175  | 0.0417 | PI4K2A                 | -1.3458 | 0.0453 |
| RP11-360L9.7           | 15.5669 | 0.0092 | PIAS1                  | -1.3386 | 0.0261 |
| RP11-362F19.3          | 4.3302  | 0.0144 | PIAS4                  | -1.26   | 0.0132 |
| RP11-368L12.1          | 3.8349  | 0.0343 | PIK3R4                 | -1.3722 | 0.0401 |
| RP11-379F4.6           | 7.166   | 0.0187 | PIP4K2C                | -1.1781 | 0.02   |
| RP11-379F4.8           | 4.844   | 0.047  | PITPNA                 | -1.2747 | 0.0263 |
| RP1-137D17.2           | 4.3986  | 0.0195 | PLA2G12A               | -1.3436 | 0.0082 |
| RP11-382A20.1          | 5.6464  | 0.0178 | PLAA                   | -1.3858 | 0.0185 |
| RP11-384F7.2           | 3.0229  | 0.0484 | PLD1                   | -1.5197 | 0.0018 |
| RP11-388C12.8          | 2.4936  | 0.0063 | PLEKHA7                | -1.2778 | 0.0448 |
| RP11-38H17.1           | 11.6119 | 0.0114 | PLEKHA8                | -1.2602 | 0.0234 |
| RP11-38M8.1            | 3.3431  | 0.0067 | PLEKHB2                | -1.2942 | 0.0058 |
| RP11-393I2.4           | 1.7697  | 0.0328 | PLS1                   | -1.7431 | 0.0147 |
| RP11-396B14.2          | 5.3781  | 0.0028 | PMS2                   | -1.3029 | 0.0123 |
| RP11-397A16.1          | 6.6929  | 0.0008 | PNLDC1                 | -3.078  | 0.0307 |
| RP11-397P13.6          | 3.5818  | 0.0005 | PN01                   | -1.3544 | 0.0441 |
| RP11-399K21.14         | 2.3587  | 0.0115 | PNP                    | -1.6046 | 0.0227 |
| RP1-13D10.3            | 14.1048 | 0.001  | PNPLA8                 | -1.3579 | 0.0116 |
| RP11-400N9.1           | 1.8375  | 0.0175 | PNP0                   | -1.3828 | 0.0117 |
| RP11-404G16.2          | 1.6715  | 0.0062 | POLDIP2                | -1.1824 | 0.0406 |
| RP11-406H21.2          | 9.4849  | 0.0052 | POLR1B                 | -1.5246 | 0.0101 |
| RP11-411B10.8          | 3.7692  | 0.0176 | POLR2A                 | -1.2205 | 0.049  |
| RP11-415F23.2          | 1.8197  | 0.0181 | POLR2B                 | -1.218  | 0.0321 |
| RP11-420L9.5           | 1.6608  | 0.0026 | POLR2C                 | -1.0917 | 0.0474 |
| RP11-421F16.3          | 2.0332  | 0.0339 | POLR3B                 | -1.3435 | 0.0227 |
| RP11-422P24.10         | 2.3777  | 0.0336 | POLR3D                 | -1.4924 | 0.0029 |
| RP11-426C22.4          | 2.1796  | 0.039  | POLR3E                 | -1.4484 | 0.0026 |
| RP11-426C22.5          | 2.9521  | 0.0493 | POLR3G                 | -1.379  | 0.0412 |
| RP11-430C7.5           | 3.4124  | 0.0159 | POMK                   | -2.2307 | 0.0195 |
| RP11-434D9.1           | 5.3861  | 0.019  | POP1                   | -1.4374 | 0.007  |
| RP11-435J9.2           | 3.1332  | 0.0407 | PPFIBP2                | -1.2614 | 0.0457 |
| RP11-438B23.2          | 1.2211  | 0.032  | PPIAP31                | -5.4822 | 0.0087 |
| RP11-43F13.3           | 2.3244  | 0.0088 | PPID                   | -1.3041 | 0.0309 |
| RP11-452F19.3          | 1.9297  | 0.013  | PPIG                   | -1.2392 | 0.0254 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP11-452L6.1           | 1.8677 | 0.0461 | PPIL6                  | -1.8959 | 0.0147 |
| RP11-452L6.7           | 3.2378 | 0.0131 | PPP1R15B               | -1.2969 | 0.0178 |
| RP11-454P21.1          | 5.6966 | 0.0092 | PPP1R26P1              | -2.5585 | 0.0092 |
| RP11-455F5.6           | 1.9352 | 0.0498 | PPP1R3D                | -1.1499 | 0.0247 |
| RP11-455O6.2           | 4.2202 | 0.0311 | PPP2CB                 | -1.2664 | 0.043  |
| RP11-460N11.2          | 2.4121 | 0.0283 | PPP2R2A                | -1.3601 | 0.0249 |
| RP11-461F11.2          | 1.8676 | 0.0211 | PPP4R3A                | -1.2058 | 0.0213 |
| RP11-463O9.9           | 2.6022 | 0.0465 | PPP6C                  | -1.0941 | 0.0393 |
| RP11-465N4.4           | 1.685  | 0.0369 | PPP6R3                 | -1.099  | 0.016  |
| RP11-465N4.5           | 1.7406 | 0.0387 | PRDM4                  | -1.1642 | 0.0364 |
| RP11-468E2.11          | 1.9722 | 0.0079 | PREB                   | -1.2718 | 0.0067 |
| RP11-46D6.1            | 1.7115 | 0.0127 | PRELID3B               | -1.3839 | 0.027  |
| RP11-46F15.2           | 3.3584 | 0.0093 | PRKAR2A                | -1.4367 | 0.0266 |
| RP11-472N13.3          | 3.9571 | 0.0426 | PRKCI                  | -1.2771 | 0.0271 |
| RP11-473M20.9          | 2.1831 | 0.0236 | PRKRIRP7               | -3.3795 | 0.0109 |
| RP11-474P2.7           | 2.0825 | 0.0169 | PRKX-AS1               | -1.7378 | 0.0333 |
| RP11-475B2.1           | 3.3804 | 0.0154 | PRKXP1                 | -1.9833 | 0.0409 |
| RP11-477D19.2          | 1.607  | 0.0435 | PRMT3                  | -1.3837 | 0.0466 |
| RP11-481J13.1          | 2.9248 | 0.0492 | PRMT5                  | -1.3391 | 0.0041 |
| RP11-485G7.5           | 4.3861 | 0.0212 | PRMT9                  | -1.4077 | 0.025  |
| RP11-496D24.2          | 3.4571 | 0.0093 | PROSC                  | -1.2063 | 0.0496 |
| RP11-506F3.1           | 2.1855 | 0.0066 | PRPF4                  | -1.3202 | 0.0087 |
| RP11-506H21.5          | 3.6892 | 0.0022 | PRPF4B                 | -1.524  | 0.03   |
| RP11-50C13.1           | 2.1803 | 0.0049 | PRR14L                 | -1.3174 | 0.0188 |
| RP11-513O13.1          | 1.9855 | 0.013  | PRRC1                  | -1.2096 | 0.0292 |
| RP11-521B24.5          | 9.693  | 0.035  | PRSS37                 | -1.4143 | 0.0333 |
| RP11-522B15.3          | 2.8005 | 0.033  | PSEN1                  | -1.2266 | 0.0123 |
| RP11-524D16__A.3       | 3.8643 | 0.0328 | PSMC1P1                | -1.5733 | 0.0387 |
| RP1-152L7.5            | 1.5684 | 0.0338 | PSMC4                  | -1.2205 | 0.0141 |
| RP11-539L10.2          | 2.1106 | 0.0265 | PSMC6                  | -1.1963 | 0.0344 |
| RP11-541N10.3          | 1.2713 | 0.0166 | PSMD10                 | -1.203  | 0.0389 |
| RP11-544L8__B.4        | 2.0229 | 0.0315 | PSMD11                 | -1.4077 | 0.008  |
| RP11-548P2.2           | 5.7418 | 0.0281 | PSMD2                  | -1.2551 | 0.0429 |
| RP11-551L14.4          | 5.6123 | 0.0247 | PSMD3                  | -1.2336 | 0.0226 |
| RP11-553L6.5           | 1.8926 | 0.0027 | PSMD5                  | -1.1895 | 0.0046 |
| RP11-554D14.6          | 2.7443 | 0.0065 | PSME3                  | -1.4749 | 0.0215 |
| RP11-566K19.6          | 2.6344 | 0.0187 | PSPH                   | -1.6523 | 0.0006 |
| RP11-577H5.1           | 1.8754 | 0.0097 | PTAFR                  | -1.462  | 0.0121 |
| RP11-57H14.5           | 3.6496 | 0.0021 | PTBP3                  | -1.246  | 0.0318 |
| RP11-585P4.6           | 2.9839 | 0.0302 | PTEN                   | -1.1773 | 0.0207 |
| RP11-588H23.3          | 2.0784 | 0.0005 | PTPN11                 | -1.3885 | 0.033  |
| RP11-5N19.3            | 3.5232 | 0.0283 | PTPN21                 | -1.2808 | 0.0215 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP11-635L1.3           | 2.9289  | 0.0477 | PTPRZ1                 | -1.8102 | 0.0311 |
| RP11-637A17.2          | 2.5892  | 0.0387 | PVRIG2P                | -7.374  | 0.0352 |
| RP11-63P12.7           | 2.3655  | 0.03   | PYURF                  | -1.2021 | 0.0489 |
| RP11-640I15.1          | 7.6695  | 0.003  | RAB10                  | -1.3684 | 0.0391 |
| RP11-64P14.7           | 9.9162  | 0.0001 | RAB14                  | -1.2357 | 0.0348 |
| RP11-656D10.5          | 4.1745  | 0.0073 | RAB1A                  | -1.2422 | 0.0331 |
| RP11-656D10.7          | 4.9998  | 0.0038 | RAB2A                  | -1.4831 | 0.0463 |
| RP11-662B19.2          | 2.9377  | 0.0472 | RAB35                  | -1.1802 | 0.0317 |
| RP11-667F14.1          | 1.8266  | 0.0231 | RAB38                  | -1.2537 | 0.0395 |
| RP11-676J12.7          | 2.9018  | 0.0186 | RAB3D                  | -1.5776 | 0.0082 |
| RP11-678G14.3          | 2.7865  | 0.0475 | RAB3GAP1               | -1.2971 | 0.0345 |
| RP11-686D22.4          | 1.9777  | 0.0403 | RAB6A                  | -1.2768 | 0.0041 |
| RP11-68I18.10          | 3.6063  | 0.0094 | RAB8A                  | -1.3861 | 0.0272 |
| RP1-168P16.2           | 3.5778  | 0.0281 | RAB9A                  | -1.1955 | 0.0284 |
| RP11-690G19.4          | 7.8425  | 0.0231 | RABGEF1                | -1.2682 | 0.0406 |
| RP11-69I8.3            | 9.1128  | 0.0017 | RABIF                  | -1.1977 | 0.0263 |
| RP11-6J21.2            | 2.0495  | 0.0179 | RABL6                  | -2.7957 | 0.0049 |
| RP11-6N17.2            | 2.7596  | 0.015  | RACGAP1                | -1.3426 | 0.0226 |
| RP11-707A18.1          | 2.7634  | 0.0141 | RAD1                   | -1.2372 | 0.0162 |
| RP11-707G18.1          | 2.2203  | 0.0376 | RAD23B                 | -1.2912 | 0.0262 |
| RP11-70F11.2           | 5.2878  | 0.039  | RAD9B                  | -1.4964 | 0.0173 |
| RP1-170019.14          | 3.6524  | 0.0066 | RAE1                   | -1.1985 | 0.0411 |
| RP11-713M15.2          | 3.2102  | 0.0144 | RALBP1                 | -1.3055 | 0.0268 |
| RP11-713N11.6          | 4.8464  | 0.0097 | RALGAPB                | -1.139  | 0.0124 |
| RP11-718B12.2          | 4.9523  | 0.0053 | RANBP2                 | -1.4234 | 0.018  |
| RP11-730A19.5          | 5.4488  | 0.0049 | RANBP3                 | -1.1081 | 0.024  |
| RP11-73M7.6            | 5.5705  | 0.0382 | RAP1GDS1               | -1.1916 | 0.0251 |
| RP11-745010.4          | 10.4813 | 0.0128 | RAP2C                  | -1.1902 | 0.0433 |
| RP11-748H22.1          | 2.0955  | 0.0388 | RBBP5                  | -1.279  | 0.0149 |
| RP11-753N8.1           | 2.6418  | 0.0007 | RBM22                  | -1.0986 | 0.0212 |
| RP11-759A24.1          | 1.5303  | 0.0072 | RBM26                  | -1.3343 | 0.0482 |
| RP11-75A9.3            | 2.334   | 0.0119 | RBM38                  | -1.3401 | 0.0079 |
| RP11-764K9.1           | 2.1169  | 0.0175 | RBM45                  | -1.2118 | 0.0428 |
| RP11-771K4.3           | 2.6633  | 0.0483 | RBM47                  | -1.2791 | 0.0247 |
| RP11-789C17.1          | 2.4871  | 0.0228 | RCC2                   | -1.2579 | 0.0333 |
| RP11-796E10.1          | 7.4524  | 0.0304 | RCHY1                  | -1.5939 | 0.0125 |
| RP11-798K3.3           | 3.7485  | 0.0398 | RCOR1                  | -1.4299 | 0.0395 |
| RP11-798M19.6          | 1.7825  | 0.0207 | RDH11                  | -1.3583 | 0.0038 |
| RP1-179N16.6           | 3.3485  | 0.0241 | RDH12                  | -1.6237 | 0.0248 |
| RP11-812E19.3          | 3.5868  | 0.035  | RDH8                   | -2.4046 | 0.0269 |
| RP11-81A1.4            | 1.4688  | 0.0311 | REEP3                  | -1.2004 | 0.0142 |
| RP11-81A1.6            | 1.3603  | 0.0242 | REX02                  | -1.1681 | 0.0038 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |             | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|---------|-------------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値         | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
| RP11-81H14.2           | 6.0557  | 0.0097      | RFWD3                  | -1.297   | 0.0287 |
| RP11-824M15.3          | 2.2408  | 0.0324      | RGP1                   | -1.3573  | 0.009  |
| RP1-182016.2           | 4.8261  | 0.0003      | RHOT1                  | -1.331   | 0.0223 |
| RP11-831A10.1          | 4.1232  | 0.0266      | RICSA                  | -1.128   | 0.016  |
| RP11-834C11.5          | 4.8219  | 0.009       | RIC8B                  | -1.4012  | 0.0019 |
| RP11-834C11.8          | 7.8636  | 0.0211      | RIMBP3C                | -4.4556  | 0.0304 |
| RP11-848P1.4           | 2.0391  | 0.0124      | RINT1                  | -1.2269  | 0.0191 |
| RP11-84D1.1            | 3.4736  | 0.0292      | RIT1                   | -1.3604  | 0.0003 |
| RP11-861E21.2          | 2.2882  | 0.0473      | RN7SKP198              | -2.0173  | 0.0333 |
| RP11-863P13.3          | 3.1094  | 0.0161      | RN7SKP69               | -2.0193  | 0.0333 |
| RP11-885N19.6          | 3.529   | 0.037       | RN7SL124P              | -2.0605  | 0.0333 |
| RP11-89K11.1           | 2.8447  | 0.004       | RN7SL12P               | -6.7849  | 0.0376 |
| RP1-18D14.7            | 1.866   | 0.0263      | RN7SL172P              | -2.0232  | 0.0333 |
| RP11-90C4.1            | 5.25    | 0.0116      | RN7SL199P              | -3.0637  | 0.0239 |
| RP11-91P24.5           | 5.611   | 0.0151      | RN7SL656P              | -3.0637  | 0.0239 |
| RP11-92G12.3           | 3.3427  | 0.0416      | RN7SL793P              | -3.6489  | 0.0466 |
| RP11-936I5.1           | 2.7301  | 0.0008      | RNA5SP187              | -2.7052  | 0.0333 |
| RP11-93H24.3           | 1.7504  | 0.0103      | RNASEH2B-AS1           | -3.7098  | 0.0364 |
| RP11-950C14.7          | 6.1553  | 0.0014      | RNASEL                 | -1.2608  | 0.0421 |
| RP11-95D17.1           | 1.4093  | 0.0261      | RNF10                  | -1.1669  | 0.0206 |
| RP11-964E11.2          | 3.3828  | 0.0208      | RNF114                 | -1.133   | 0.0469 |
| RP11-964E11.3          | 2.9209  | 0.0083      | RNF149                 | -1.2601  | 0.0076 |
| RP11-96B5.3            | 6.4352  | 0.0009      | RNF185                 | -1.2157  | 0.0094 |
| RP11-96L14.7           | 1.9854  | 0.0197      | RNF2                   | -1.3763  | 0.0046 |
| RP11-983P16.4          | 1.7604  | 0.0025      | RNF20                  | -1.3767  | 0.026  |
| RP11-989F5.4           | 3.9516  | 0.0273      | RNF216                 | -1.2185  | 0.0131 |
| RP11-998D10.4          | 2.6381  | 0.0492      | RNF40                  | -1.2962  | 0.0015 |
| RP1-244F24.1           | 2.0485  | 0.0266      | RNF41                  | -1.2715  | 0.0089 |
| RP1-290F12.3           | 2.7334  | 0.0463      | RNF6                   | -1.3743  | 0.0356 |
| RP1-302D9.3            | 4.4713  | 0.0433      | RNF8                   | -1.3125  | 0.0091 |
| RP1-310013.7           | 2.9112  | 0.0162      | RNFT1                  | -1.1998  | 0.0185 |
| RP13-131K19.2          | 6.2305  | 0.048       | RNGTT                  | -1.2634  | 0.0183 |
| RP13-147D17.3          | 1.4294  | 0.0362      | RNU2-25P               | -2.3286  | 0.0333 |
| RP13-16H11.8           | 2.1917  | 0.0265      | RNU2-27P               | -12.5178 | 0.0124 |
| RP13-20L14.4           | 2.6538  | 0.035       | RP11-1007024.3         | -1.615   | 0.0147 |
| RP13-507P19.2          | 2.4708  | 0.0007      | RP11-100G15.12         | -3.4993  | 0.019  |
| RP13-516M14.2          | 4.0684  | 0.025       | RP11-1017G21.4         | -5.3771  | 0.0082 |
| RP13-726E6.2           | 4.8286  | 0.000035741 | RP11-10J21.3           | -1.6808  | 0.0333 |
| RP13-870H17.3          | 2.696   | 0.0436      | RP11-10L12.1           | -2.1307  | 0.0333 |
| RP13-895J2.4           | 1.7363  | 0.0016      | RP11-111K18.1          | -1.1726  | 0.0424 |
| RP1-39G22.7            | 1.2317  | 0.032       | RP11-114H23.1          | -4.3517  | 0.0344 |
| RP1-40E16.11           | 23.5044 | 0.0311      | RP11-115C21.2          | -1.3385  | 0.0233 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 6】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RP1-47M23.3            | 2.4588 | 0.0264 | RP11-115N12.1          | -2.9306 | 0.035  |
| RP1-68D18.3            | 2.6527 | 0.0006 | RP11-116B13.1          | -2.7147 | 0.0395 |
| RP1-8B1.4              | 4.4401 | 0.0131 | RP11-1223D19.3         | -6.6167 | 0.0163 |
| RP3-395M20.8           | 1.7263 | 0.0251 | RP11-1228E12.2         | -2.0504 | 0.046  |
| RP3-454B23.1           | 2.4394 | 0.0007 | RP11-127B16.1          | -2.3705 | 0.0476 |
| RP3-460G2.2            | 5.9962 | 0.0085 | RP11-129B9.1           | -1.6475 | 0.0333 |
| RP3-465N24.5           | 9.9304 | 0.0318 | RP11-138I18.1          | -3.8433 | 0.0438 |
| RP3-495K2.2            | 2.7532 | 0.016  | RP11-14N9.1            | -1.6653 | 0.0329 |
| RP3-508I15.9           | 1.4036 | 0.0488 | RP11-159D12.8          | -1.2541 | 0.0382 |
| RP3-522D1.1            | 9.3237 | 0.0056 | RP11-15E18.5           | -1.9218 | 0.0333 |
| RP3-525N10.2           | 2.8087 | 0.0035 | RP11-15J10.1           | -3.487  | 0.0494 |
| RP4-593H12.1           | 6.9334 | 0.0332 | RP11-175B9.2           | -2.9644 | 0.0206 |
| RP4-620F22.2           | 4.0932 | 0.0401 | RP11-175I6.1           | -2.6823 | 0.0333 |
| RP4-621F18.2           | 2.6497 | 0.0464 | RP11-179A10.2          | -1.369  | 0.0333 |
| RP4-635E18.7           | 1.7798 | 0.0342 | RP11-196I18.4          | -2.4402 | 0.0333 |
| RP4-639F20.1           | 2.0451 | 0.0112 | RP11-1D12.1            | -1.8872 | 0.0333 |
| RP4-717I23.3           | 1.4663 | 0.0334 | RP11-239L20.6          | -1.8151 | 0.0333 |
| RP4-758J18.10          | 1.9429 | 0.0406 | RP11-245C17.2          | -2.9599 | 0.0468 |
| RP4-760C5.3            | 4.2537 | 0.0304 | RP11-251G23.5          | -1.3461 | 0.0154 |
| RP4-791M13.3           | 6.1676 | 0.0114 | RP11-255A11.2          | -2.6189 | 0.0333 |
| RP4-800G7.2            | 1.897  | 0.0043 | RP11-255H23.5          | -4.3006 | 0.0333 |
| RP4-800M22.1           | 3.1071 | 0.0346 | RP11-256I9.3           | -1.5597 | 0.0333 |
| RP5-1009E24.9          | 5.2914 | 0.0102 | RP11-258F1.2           | -1.7201 | 0.0365 |
| RP5-1024N4.4           | 2.0167 | 0.013  | RP11-262H14.5          | -1.8431 | 0.0279 |
| RP5-1065J22.4          | 3.8904 | 0.022  | RP11-26J3.4            | -1.7694 | 0.0208 |
| RP5-1068E13.7          | 1.6402 | 0.04   | RP11-271K21.12         | -2.2215 | 0.0038 |
| RP5-1110E20.1          | 6.8716 | 0.007  | RP11-27I1.4            | -1.8324 | 0.0448 |
| RP5-1116H23.4          | 6.2031 | 0.0241 | RP11-297L17.6          | -1.5814 | 0.0333 |
| RP5-1174N9.2           | 3.0185 | 0.0472 | RP11-298J20.4          | -2.5182 | 0.0099 |
| RP5-855D21.2           | 2.8255 | 0.0092 | RP11-29G8.3            | -1.6703 | 0.0007 |
| RP5-89003.3            | 7.4445 | 0.0256 | RP11-305F5.2           | -1.6104 | 0.0333 |
| RP5-940J5.3            | 5.5703 | 0.0222 | RP11-30H9.1            | -1.98   | 0.0324 |
| RP5-965F6.2            | 3.1211 | 0.0298 | RP11-317B3.2           | -1.7006 | 0.0333 |
| RP5-997D16.2           | 1.5302 | 0.029  | RP11-317B7.2           | -1.2888 | 0.0333 |
| RP6-201G10.2           | 3.8022 | 0.0235 | RP11-318M2.3           | -2.1635 | 0.0333 |
| RP6-65G23.5            | 6.7707 | 0.0371 | RP11-322D14.1          | -2.7776 | 0.0223 |
| RP9P                   | 1.2957 | 0.0314 | RP11-332J15.4          | -3.4921 | 0.0473 |
| RPL13AP5               | 2.1261 | 0.0314 | RP11-344B5.2           | -2.6617 | 0.0039 |
| RPL13P6                | 2.4903 | 0.0007 | RP11-346M5.1           | -5.436  | 0.0468 |
| RPL23AP1               | 2.9498 | 0.0041 | RP11-351I21.7          | -4.3109 | 0.0229 |
| RPL23AP2               | 3.1822 | 0.0051 | RP11-359E8.5           | -1.5969 | 0.0333 |
| RPL23AP48              | 5.684  | 0.0109 | RP11-366I13.3          | -1.8209 | 0.0333 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 7】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| RPL23AP86              | 3.8671 | 0.0055 | RP11-36C20.1           | -4.6232 | 0.0058 |
| RPL34P22               | 7.5172 | 0.0088 | RP11-379F12.3          | -6.2919 | 0.0478 |
| RPL36P4                | 5.9168 | 0.016  | RP11-379F12.4          | -3.9024 | 0.0432 |
| RPL7L1P8               | 2.2769 | 0.0226 | RP11-380I10.4          | -1.5121 | 0.0333 |
| RPL7P21                | 4.5697 | 0.0176 | RP11-387D10.4          | -2.5443 | 0.0435 |
| RPS20P35               | 6.5729 | 0.0387 | RP11-390F4.2           | -2.4355 | 0.0333 |
| RRAGB                  | 1.2    | 0.0308 | RP11-397G17.1          | -2.1968 | 0.0333 |
| RRAS                   | 1.4715 | 0.0421 | RP11-39E3.3            | -1.9557 | 0.0333 |
| RSL24D1P6              | 5.4355 | 0.0404 | RP11-39E3.4            | -1.6901 | 0.0333 |
| RTCA-AS1               | 1.7894 | 0.0492 | RP11-400F19.6          | -1.2873 | 0.0002 |
| RTEL1-TNFRSF6B         | 1.8023 | 0.0416 | RP11-403A3.1           | -1.3142 | 0.0333 |
| RUNX1T1                | 2.1115 | 0.0042 | RP11-409O11.3          | -1.7131 | 0.0333 |
| S100A13                | 1.6017 | 0.0219 | RP11-415C15.2          | -1.21   | 0.0333 |
| S100A4                 | 1.5652 | 0.0301 | RP11-425M5.7           | -5.5746 | 0.0333 |
| S100B                  | 1.4463 | 0.0495 | RP11-426C22.6          | -3.807  | 0.0149 |
| SAA4                   | 6.167  | 0.0143 | RP11-426K3.1           | -2.571  | 0.0333 |
| SARM1                  | 1.5202 | 0.0315 | RP11-434H6.2           | -2.6579 | 0.0281 |
| SATB2                  | 1.4738 | 0.0378 | RP11-438J1.1           | -2.1634 | 0.012  |
| SCARF2                 | 1.7001 | 0.003  | RP11-439M15.1          | -8.6276 | 0.0199 |
| SCARNA7                | 8.7685 | 0.0261 | RP11-43A14.2           | -2.1049 | 0.028  |
| SCG5                   | 1.971  | 0.018  | RP11-442H21.2          | -2.3234 | 0.0333 |
| SCRT1                  | 1.5259 | 0.0398 | RP11-443C10.2          | -1.9234 | 0.0333 |
| SCUBE1                 | 3.3202 | 0.0051 | RP11-446E24.4          | -1.9005 | 0.0219 |
| SDK1                   | 1.8652 | 0.0037 | RP11-447D11.3          | -2.0273 | 0.0105 |
| SELENBP1               | 1.7191 | 0.0252 | RP11-449H3.3           | -6.7409 | 0.0241 |
| SELV                   | 1.9487 | 0.0109 | RP11-452D12.1          | -2.2524 | 0.0215 |
| SEMA3A                 | 1.8091 | 0.0482 | RP11-452L6.5           | -1.4994 | 0.0274 |
| SEMA3B                 | 1.935  | 0.0127 | RP11-456J20.1          | -1.2342 | 0.0333 |
| SEMA3G                 | 1.7597 | 0.0402 | RP11-458D21.1          | -2.1499 | 0.0173 |
| SEMA6D                 | 1.5348 | 0.0423 | RP11-463D19.1          | -2.753  | 0.0438 |
| SEPT4-AS1              | 3.6154 | 0.0202 | RP11-466A19.7          | -2.0096 | 0.0061 |
| SERPINA5               | 3.3288 | 0.031  | RP11-474D14.2          | -6.2422 | 0.0321 |
| SERPINF1               | 1.8299 | 0.0059 | RP11-478B9.1           | -1.9092 | 0.0333 |
| SESTD1                 | 1.2858 | 0.0266 | RP11-483E23.2          | -1.4979 | 0.0333 |
| SFTA1P                 | 3.172  | 0.0491 | RP11-488I20.9          | -1.6319 | 0.0371 |
| SGIP1                  | 1.856  | 0.0236 | RP11-496N12.9          | -1.7006 | 0.0333 |
| SGMS1-AS1              | 1.3618 | 0.0048 | RP11-504I13.2          | -1.5474 | 0.025  |
| SHCBP1                 | 1.4235 | 0.0249 | RP11-506E9.3           | -2.4256 | 0.0333 |
| SHISA9                 | 1.5061 | 0.0234 | RP11-50B3.4            | -4.0618 | 0.0271 |
| SHOX2                  | 1.7191 | 0.0295 | RP11-510J16.5          | -2.1866 | 0.0103 |
| SIAH2-AS1              | 5.4984 | 0.0086 | RP11-517A5.5           | -3.9594 | 0.0173 |
| SIGIRR                 | 1.5992 | 0.0292 | RP11-525G13.2          | -4.9209 | 0.0258 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 8】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
| SKOR1                  | 1.9496 | 0.0346 | RP11-529J17.3          | -2.0261  | 0.0333 |
| SLC12A5                | 4.0123 | 0.0074 | RP11-542A14.1          | -3.8213  | 0.0425 |
| SLC1A7                 | 2.0812 | 0.0414 | RP11-549L6.2           | -2.1872  | 0.0333 |
| SLC22A17               | 1.6468 | 0.0405 | RP11-54D18.4           | -1.4745  | 0.0333 |
| SLC25A1P5              | 6.0336 | 0.0481 | RP11-54G14.1           | -5.4656  | 0.0215 |
| SLC25A20               | 1.3228 | 0.0334 | RP11-565P22.6          | -5.7881  | 0.0067 |
| SLC25A45               | 1.6808 | 0.0152 | RP11-567I13.1          | -2.016   | 0.0333 |
| SLC27A1                | 1.4218 | 0.0166 | RP11-567O16.1          | -2.2729  | 0.0333 |
| SLC29A3                | 1.4369 | 0.0111 | RP11-568A7.1           | -11.0414 | 0.009  |
| SLC2A10                | 1.7906 | 0.0465 | RP11-568J23.2          | -1.4658  | 0.0313 |
| SLC36A2                | 1.7595 | 0.0185 | RP11-56L13.3           | -2.2007  | 0.0333 |
| SLC38A11               | 2.4871 | 0.0323 | RP11-574F21.3          | -3.1223  | 0.0316 |
| SLC40A1                | 1.3426 | 0.0382 | RP11-614F17.1          | -1.9457  | 0.0333 |
| SLC45A1                | 1.7058 | 0.0409 | RP11-615J4.4           | -2.2662  | 0.0333 |
| SLC4A4                 | 1.8932 | 0.0388 | RP11-624D20.1          | -1.4941  | 0.0333 |
| SLC5A8                 | 3.3505 | 0.0134 | RP11-629N8.5           | -3.5145  | 0.0333 |
| SLC6A7                 | 1.9826 | 0.0383 | RP11-648O15.1          | -2.1381  | 0.0289 |
| SLIT1                  | 1.8036 | 0.0174 | RP11-661A12.4          | -2.932   | 0.0304 |
| SLIT3                  | 2.0824 | 0.0461 | RP11-667M19.1          | -2.4106  | 0.0333 |
| SLITRK5                | 1.8059 | 0.0116 | RP11-676M6.1           | -2.7336  | 0.0106 |
| SMIM10L2A              | 2.0529 | 0.0019 | RP11-67C2.2            | -8.3867  | 0.0201 |
| SNCG                   | 2.106  | 0.0263 | RP11-680F20.6          | -2.3493  | 0.0464 |
| SNED1                  | 1.8562 | 0.0264 | RP11-689J19.1          | -2.8786  | 0.0498 |
| SNORA41                | 3.4379 | 0.0225 | RP1-168P16.1           | -1.8465  | 0.0333 |
| SNORA5A                | 7.098  | 0.0188 | RP1-170O19.23          | -11.2381 | 0.0145 |
| SOD3                   | 2.0999 | 0.025  | RP11-712P20.2          | -1.7396  | 0.016  |
| SOX13                  | 1.6833 | 0.0126 | RP11-724N1.1           | -2.6893  | 0.0351 |
| SPATC1                 | 2.8239 | 0.0143 | RP11-73M18.7           | -1.5241  | 0.0277 |
| SPEF2                  | 1.5663 | 0.036  | RP11-753B14.1          | -3.6135  | 0.0477 |
| SPG20-AS1              | 7.262  | 0.0051 | RP11-802D6.1           | -4.6809  | 0.0032 |
| SPINK4                 | 3.9741 | 0.0424 | RP11-80H18.3           | -1.4473  | 0.0487 |
| SPNS3                  | 1.9415 | 0.0439 | RP11-844P9.1           | -2.3847  | 0.0333 |
| SRGAP1                 | 1.5386 | 0.0131 | RP11-844P9.2           | -1.1683  | 0.0333 |
| SRP14-AS1              | 1.6757 | 0.0092 | RP11-881M11.1          | -1.8593  | 0.0333 |
| SRPK3                  | 1.9519 | 0.0195 | RP11-88I21.1           | -2.879   | 0.0331 |
| SSC5D                  | 2.6389 | 0.0359 | RP11-894J14.5          | -2.2024  | 0.0406 |
| SSPN                   | 1.7641 | 0.0254 | RP11-94B19.6           | -2.1929  | 0.0333 |
| ST13P5                 | 2.4571 | 0.0429 | RP11-94B19.7           | -2.0313  | 0.0333 |
| STC2                   | 2.2078 | 0.0337 | RP11-958J22.2          | -3.2102  | 0.0477 |
| STK31                  | 3.9771 | 0.0019 | RP11-978I15.10         | -3.1162  | 0.0475 |
| STK32B                 | 1.8474 | 0.0269 | RP11-99E15.2           | -2.2281  | 0.0474 |
| STMN2                  | 4.3189 | 0.0083 | RP1-266L20.2           | -5.2394  | 0.0336 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 9】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| STMN3                  | 1.4198  | 0.0196 | RP1-272L16.1           | -4.6029 | 0.0176 |
| SUN3                   | 3.2768  | 0.0045 | RP1-308E4.1            | -2.3064 | 0.0333 |
| SVBP                   | 1.316   | 0.0498 | RP13-650J16.1          | -3.1872 | 0.039  |
| SYBU                   | 1.6778  | 0.0099 | RP13-895J2.11          | -1.7173 | 0.0333 |
| SYCP2L                 | 3.1379  | 0.0413 | RP1-63G5.8             | -2.3106 | 0.0198 |
| SYDE1                  | 1.6779  | 0.0196 | RP1-69M21.2            | -1.6391 | 0.0333 |
| SYNDIG1                | 2.3614  | 0.0064 | RP1-93H18.6            | -2.1061 | 0.0333 |
| SYNE3                  | 1.4909  | 0.0051 | RP3-333A15.1           | -2.7422 | 0.0261 |
| SYT16                  | 1.1869  | 0.0204 | RP3-468K18.7           | -2.0836 | 0.0333 |
| SYTL4                  | 1.8005  | 0.0189 | RP3-507I15.2           | -1.9328 | 0.0333 |
| TAS2R15P               | 2.6626  | 0.0359 | RP4-545C24.5           | -1.7636 | 0.0333 |
| TAS2R19                | 4.7903  | 0.0133 | RP4-635A23.3           | -1.8879 | 0.0333 |
| TAS2R20                | 2.4475  | 0.0236 | RP4-675C20.4           | -2.3152 | 0.0438 |
| TAS2R5                 | 1.6319  | 0.0446 | RP4-724E16.2           | -1.8296 | 0.0323 |
| TBC1D3P2               | 2.2383  | 0.0088 | RP4-777O23.3           | -5.3522 | 0.0412 |
| TBX15                  | 2.344   | 0.0024 | RP5-1154E9.7           | -1.5782 | 0.0333 |
| TBX18                  | 2.5027  | 0.0048 | RP5-1170K4.7           | -1.7895 | 0.0333 |
| TCF21                  | 2.8128  | 0.0455 | RPA1                   | -1.1916 | 0.0484 |
| TCF23                  | 2.6569  | 0.0347 | RPAP2                  | -1.4134 | 0.0039 |
| TCF4-AS1               | 6.8883  | 0.0028 | RPF1                   | -1.2056 | 0.0316 |
| TCF7L1                 | 2.0377  | 0.0039 | RPL17-C18orf32         | -2.1748 | 0.0126 |
| TCTN1                  | 1.2625  | 0.0177 | RPL17P51               | -2.1759 | 0.0333 |
| TDH                    | 4.4833  | 0.0046 | RPL21P106              | -1.7747 | 0.0333 |
| TENM1                  | 1.8425  | 0.002  | RPL23AP50              | -2.5386 | 0.0387 |
| TEX35                  | 5.1938  | 0.0109 | RPL29P12               | -5.892  | 0.0473 |
| TEX40                  | 4.0228  | 0.0268 | RPL32P31               | -1.862  | 0.0333 |
| TFCP2L1                | 1.3389  | 0.034  | RPL39P5                | -4.6969 | 0.0317 |
| TGFB2-OT1              | 15.4989 | 0.0234 | RPL4P6                 | -2.7556 | 0.0015 |
| THAP9-AS1              | 1.4167  | 0.0308 | RPL7AP31               | -2.0186 | 0.0467 |
| THBS3                  | 1.4269  | 0.0199 | RPL7L1                 | -1.2372 | 0.0007 |
| THRA                   | 1.4288  | 0.0308 | RPN2                   | -1.2469 | 0.0248 |
| TIAM2                  | 1.8663  | 0.0027 | RPP14                  | -1.1838 | 0.0216 |
| TICAM2                 | 1.6668  | 0.0223 | RPRD1A                 | -1.2387 | 0.0055 |
| TIMP2                  | 1.6015  | 0.0313 | RPRD1B                 | -1.1958 | 0.0089 |
| TIMP3                  | 1.8886  | 0.0357 | RPRD2                  | -1.389  | 0.0231 |
| TIMP4                  | 3.788   | 0.0257 | RPS26P13               | -2.4379 | 0.0333 |
| TLE2                   | 1.5209  | 0.0323 | RPS28P7                | -2.0109 | 0.0194 |
| TLN2                   | 1.4569  | 0.0392 | RPS4XP5                | -2.1789 | 0.0347 |
| TLR6                   | 1.7163  | 0.0086 | RPS6KA2                | -1.1551 | 0.0279 |
| TM6SF2                 | 2.6728  | 0.0344 | RPS6KB1                | -1.4785 | 0.0184 |
| TMEM133                | 1.5221  | 0.004  | RPS9P1                 | -5.8933 | 0.0376 |
| TMEM176A               | 1.553   | 0.0385 | RPSAP13                | -3.6691 | 0.0164 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 0】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |         |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|---------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| TMEM176B               | 1.7832  | 0.0084 | RPTOR                  | -1.3022 | 0.0038 |
| TMEM178A               | 2.1052  | 0.0237 | RTF1                   | -1.1954 | 0.0329 |
| TMEM190                | 4.9423  | 0.048  | RUNDC1                 | -1.2114 | 0.0381 |
| TMEM61                 | 1.8418  | 0.0449 | SAP130                 | -1.1379 | 0.0111 |
| TMEM71                 | 1.9491  | 0.0018 | SAPCD2                 | -1.3136 | 0.0351 |
| TMEM8B                 | 1.5925  | 0.0138 | SAR1B                  | -1.438  | 0.0139 |
| TMPRSS15               | 1.388   | 0.0447 | SARS                   | -1.2383 | 0.0098 |
| TMPRSS3                | 3.6822  | 0.0034 | SART3                  | -1.2063 | 0.0127 |
| TMPRSS5                | 2.5013  | 0.015  | SBDS                   | -1.242  | 0.0445 |
| TMSB15B                | 1.6412  | 0.0135 | SBN01                  | -1.3987 | 0.0196 |
| TNFRSF14               | 1.6189  | 0.0215 | SC5D                   | -1.4223 | 0.0338 |
| TNFSF12                | 1.6455  | 0.0201 | SCAF11                 | -1.3698 | 0.0473 |
| TNFSF12-TNFSF13        | 32.0013 | 0.0066 | SCAMP1                 | -1.354  | 0.0265 |
| TNIK                   | 1.8778  | 0.0153 | SCAMP2                 | -1.2297 | 0.0314 |
| TNMD                   | 5.2248  | 0.0038 | SCD                    | -1.9615 | 0.009  |
| TNS2                   | 1.8287  | 0.0187 | SC01                   | -1.2137 | 0.0352 |
| TNS3                   | 1.3413  | 0.0029 | SCYL2                  | -1.4369 | 0.0236 |
| TNXA                   | 13.8375 | 0.0072 | SDE2                   | -1.2889 | 0.0447 |
| TOX                    | 1.7266  | 0.0488 | SDHAF2                 | -1.1628 | 0.0353 |
| TPK1                   | 1.3826  | 0.0077 | SDR42E1                | -1.2541 | 0.0195 |
| TPT1-AS1               | 1.772   | 0.0041 | SEC22A                 | -1.3598 | 0.0085 |
| TPTE2                  | 2.262   | 0.0402 | SEC23B                 | -1.5582 | 0.0164 |
| TRABD2A                | 1.7184  | 0.0343 | SEC23IP                | -1.4253 | 0.0273 |
| TRAF3IP2-AS1           | 1.5275  | 0.0171 | SEC24A                 | -1.534  | 0.0429 |
| TRAF5                  | 1.5778  | 0.0074 | SEC24C                 | -1.2964 | 0.0437 |
| TRAM2-AS1              | 1.5947  | 0.0235 | SEC63P1                | -2.6944 | 0.0186 |
| TRAV25                 | 5.0926  | 0.0409 | SEH1L                  | -1.2285 | 0.0493 |
| TRAV8-1                | 4.333   | 0.0221 | SELT                   | -1.356  | 0.0275 |
| TRBC1                  | 1.7078  | 0.03   | SENP1                  | -1.3196 | 0.0368 |
| TRBV4-1                | 6.9827  | 0.0313 | SENP2                  | -1.1866 | 0.0433 |
| TRGC2                  | 2.3482  | 0.0098 | SEPHS2                 | -1.4069 | 0.0404 |
| TRIM52                 | 1.3798  | 0.0376 | SERAC1                 | -1.3286 | 0.002  |
| TRIM54                 | 2.1377  | 0.0386 | SERBP1                 | -1.4092 | 0.0134 |
| TRIM71                 | 1.2324  | 0.0199 | SERBP1P6               | -2.7688 | 0.0408 |
| TRIM80P                | 1.6674  | 0.0448 | SERINC3                | -1.1672 | 0.0356 |
| TRIO                   | 1.3507  | 0.0242 | SERINC5                | -1.3904 | 0.0489 |
| TRIP10                 | 1.3458  | 0.0421 | SERP1                  | -1.3424 | 0.0309 |
| TR0                    | 1.8188  | 0.007  | SERPINB5               | -1.6003 | 0.0436 |
| TRPC1                  | 1.5694  | 0.0008 | SETD3                  | -1.1839 | 0.0206 |
| TRPC4                  | 2.1669  | 0.0247 | SETD7                  | -1.3647 | 0.0184 |
| TRPC5                  | 1.7127  | 0.041  | SETD8                  | -1.2034 | 0.0144 |
| TRPM2                  | 1.8019  | 0.0197 | SETP20                 | -3.9672 | 0.0006 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 1】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| TSPAN18                | 2.0263 | 0.0018 | SETX                   | -1.2192 | 0.0185 |
| TSPAN32                | 2.4293 | 0.0043 | SFPQ                   | -1.3872 | 0.0243 |
| TSPYL2                 | 1.4519 | 0.05   | SFTP8                  | -1.5482 | 0.0324 |
| TSSC2                  | 2.3538 | 0.0141 | SGOL2                  | -1.3858 | 0.048  |
| TSTD3                  | 1.5654 | 0.0087 | SGPL1                  | -1.3117 | 0.0293 |
| TTC28                  | 1.4465 | 0.0048 | SGPP2                  | -2.0091 | 0.0362 |
| TTLL3                  | 2.0123 | 0.0269 | SH3GLB1                | -1.264  | 0.0043 |
| TUBB8P11               | 4.2253 | 0.0223 | SHOC2                  | -1.3038 | 0.036  |
| U47924.32              | 5.0364 | 0.0052 | SHQ1                   | -1.323  | 0.0206 |
| U73166.2               | 1.6394 | 0.0259 | SIGMAR1                | -1.2888 | 0.0121 |
| UBE2E1-AS1             | 5.5735 | 0.0084 | SIKE1                  | -1.2485 | 0.021  |
| UBL4B                  | 3.0354 | 0.0109 | SKP1                   | -1.2365 | 0.0231 |
| UCHL1                  | 1.5228 | 0.0299 | SKP2                   | -1.2698 | 0.0475 |
| UGT1A10                | 2.1096 | 0.0209 | SLC16A13               | -1.871  | 0.0128 |
| UMODL1                 | 1.55   | 0.0489 | SLC25A15               | -1.6636 | 0.0377 |
| UNQ6494                | 2.6311 | 0.0135 | SLC25A39P1             | -3.8947 | 0.0346 |
| UROC1                  | 1.409  | 0.0493 | SLC25A44               | -1.349  | 0.0011 |
| USHBP1                 | 1.6783 | 0.023  | SLC30A5                | -1.2523 | 0.0127 |
| VCCKMT                 | 1.2257 | 0.0457 | SLC30A6                | -1.271  | 0.0053 |
| VDAC1P8                | 1.582  | 0.0496 | SLC31A1                | -1.5992 | 0.042  |
| VGLL3                  | 1.7933 | 0.0204 | SLC33A1                | -1.5644 | 0.0098 |
| VILL                   | 1.2976 | 0.0077 | SLC35A2                | -1.3735 | 0.0005 |
| VSTM5                  | 2.1036 | 0.0497 | SLC35A4                | -1.1999 | 0.0264 |
| VWA5B2                 | 2.1039 | 0.022  | SLC35C1                | -1.2386 | 0.0472 |
| VWCE                   | 2.4853 | 0.03   | SLC35F5                | -1.5847 | 0.0331 |
| WASH2P                 | 1.5174 | 0.0415 | SLC37A3                | -1.1418 | 0.019  |
| WDR86                  | 3.2208 | 0.0004 | SLC38A9                | -1.2497 | 0.0108 |
| WISP2                  | 2.7922 | 0.0237 | SLC39A6                | -1.4519 | 0.0434 |
| XKR4                   | 1.8271 | 0.0481 | SLC4A1AP               | -1.1793 | 0.0293 |
| XPNPEP2                | 2.6522 | 0.0093 | SLC4A8                 | -1.9298 | 0.0406 |
| XX-C00717C00720L<br>.1 | 2.0535 | 0.042  | SLC52A3                | -1.7429 | 0.0289 |
| XXYLT1-AS2             | 5.6    | 0.0048 | SLC6A2                 | -2.2444 | 0.0186 |
| YBX1P4                 | 3.6625 | 0.0078 | SMARCA4                | -1.1684 | 0.0013 |
| YES1P1                 | 4.2543 | 0.003  | SMARCA5                | -1.3757 | 0.0353 |
| YPEL1                  | 1.7602 | 0.0305 | SMCR8                  | -1.3634 | 0.0196 |
| YWHAP7                 | 3.4966 | 0.0007 | SMG7                   | -1.2001 | 0.0005 |
| YWHAZP4                | 3.6956 | 0.0044 | SMG8                   | -1.2828 | 0.0279 |
| Z69890.1               | 4.4301 | 0.04   | SMIM13                 | -1.3175 | 0.0083 |
| ZBED3-AS1              | 2.1768 | 0.0293 | SMIM15                 | -1.4856 | 0.0076 |
| ZBTB16                 | 2.8553 | 0.0177 | SMIM2-AS1              | -3.8144 | 0.0327 |
| ZCHC5                  | 3.3388 | 0.0397 | SMNDC1                 | -1.304  | 0.0445 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 2】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |        |        | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|--------|--------|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化   | 生p値    | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
| ZDHHC17                | 1.3253 | 0.0029 | SMU1                   | -1.2623 | 0.0071 |
| ZEB2-AS1               | 4.2172 | 0.0241 | SNAP29                 | -1.2973 | 0.0224 |
| ZKSCAN8                | 1.3159 | 0.0373 | SNORA16A               | -2.0493 | 0.0483 |
| ZMAT1                  | 2.6647 | 0.0012 | SNX1                   | -1.2304 | 0.0103 |
| ZNF160                 | 1.3868 | 0.0356 | SNX11                  | -1.291  | 0.0001 |
| ZNF177                 | 4.1639 | 0.0133 | SNX12                  | -1.1667 | 0.0116 |
| ZNF192P1               | 2.5255 | 0.0383 | SNX18P24               | -1.6203 | 0.0333 |
| ZNF224                 | 1.6086 | 0.0177 | SNX18P9                | -3.4886 | 0.0394 |
| ZNF25                  | 1.3894 | 0.0057 | SNX19                  | -1.2616 | 0.0393 |
| ZNF251                 | 1.376  | 0.0325 | SNX27                  | -1.2029 | 0.02   |
| ZNF26                  | 1.4699 | 0.0391 | SNX4                   | -1.2999 | 0.0331 |
| ZNF32-AS1              | 8.7542 | 0.0015 | SNX6                   | -1.3464 | 0.0497 |
| ZNF345                 | 1.3591 | 0.0048 | SOCS5P4                | -2.9872 | 0.0051 |
| ZNF358                 | 1.543  | 0.0202 | SOCS7                  | -1.3583 | 0.002  |
| ZNF37BP                | 1.4674 | 0.0357 | SOGA1                  | -1.2603 | 0.0281 |
| ZNF419                 | 1.5094 | 0.0235 | SOX21-AS1              | -1.3179 | 0.0382 |
| ZNF432                 | 1.3034 | 0.0476 | SPAST                  | -1.5285 | 0.0247 |
| ZNF441                 | 1.4439 | 0.0043 | SPATA2L                | -1.2303 | 0.035  |
| ZNF528-AS1             | 2.0712 | 0.0205 | SPATA5L1               | -1.3277 | 0.008  |
| ZNF529-AS1             | 1.596  | 0.0249 | SPECC1L                | -1.3176 | 0.0073 |
| ZNF559                 | 1.5759 | 0.0245 | SPG20                  | -1.3842 | 0.009  |
| ZNF613                 | 1.2468 | 0.0171 | SPOP                   | -1.2781 | 0.0346 |
| ZNF676                 | 2.6849 | 0.0113 | SPRYD7                 | -1.1621 | 0.032  |
| ZNF773                 | 1.2703 | 0.0088 | SPTLC1                 | -1.4679 | 0.0156 |
| ZNF80                  | 3.2852 | 0.025  | SPTLC3                 | -1.4833 | 0.0482 |
| ZNF836                 | 1.4071 | 0.0083 | SPTY2D1                | -1.4877 | 0.0082 |
| ZNF841                 | 1.3309 | 0.0447 | SQLE                   | -1.7533 | 0.0138 |
| ZNF880                 | 1.3809 | 0.0386 | SREBF1                 | -1.3262 | 0.0441 |
| ZNF99                  | 1.3066 | 0.006  | SREBF2                 | -1.3267 | 0.0052 |
| ZRANB2-AS2             | 2.7732 | 0.0247 | SRP19                  | -1.1827 | 0.0348 |
| ZSCAN16-AS1            | 2.1246 | 0.0044 | SRP54                  | -1.3084 | 0.0195 |
| ZSCAN26                | 1.365  | 0.0452 | SRP68                  | -1.1633 | 0.0225 |
| ZSCAN9                 | 1.5323 | 0.0108 | SRSF8                  | -1.1536 | 0.0221 |
|                        |        |        | SRXN1                  | -1.4536 | 0.0148 |
|                        |        |        | SSFA2                  | -1.4279 | 0.0409 |
|                        |        |        | SSR1                   | -1.4492 | 0.0362 |
|                        |        |        | SSSCA1-AS1             | -1.609  | 0.0034 |
|                        |        |        | STAMPB                 | -1.2636 | 0.0185 |
|                        |        |        | STAU1                  | -1.185  | 0.0152 |
|                        |        |        | STAU2                  | -1.3732 | 0.0332 |
|                        |        |        | STIL                   | -1.4101 | 0.0486 |
|                        |        |        | STIP1                  | -1.3201 | 0.0236 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 3】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
|                        |      |     | STRIP1                 | -1.1903 | 0.0026 |
|                        |      |     | STRN                   | -1.5182 | 0.0493 |
|                        |      |     | STRN3                  | -1.4775 | 0.0095 |
|                        |      |     | STX6                   | -1.2588 | 0.0154 |
|                        |      |     | STXBP5                 | -1.5394 | 0.047  |
|                        |      |     | SUDS3P1                | -3.3601 | 0.0326 |
|                        |      |     | SULT1D1P               | -1.8151 | 0.0333 |
|                        |      |     | SUM02                  | -1.1855 | 0.0297 |
|                        |      |     | SUPT5H                 | -1.1473 | 0.0389 |
|                        |      |     | SURF4                  | -1.2378 | 0.0404 |
|                        |      |     | SVIL-AS1               | -1.4477 | 0.0145 |
|                        |      |     | SYNRG                  | -1.4454 | 0.0091 |
|                        |      |     | TADA2B                 | -1.2514 | 0.0036 |
|                        |      |     | TAF13                  | -1.6923 | 0.0132 |
|                        |      |     | TAF9BP1                | -2.3984 | 0.0326 |
|                        |      |     | TAGLN2P1               | -3.6756 | 0.047  |
|                        |      |     | TAOK1                  | -1.4012 | 0.0255 |
|                        |      |     | TAOK2                  | -1.1883 | 0.0359 |
|                        |      |     | TARDBP                 | -1.1427 | 0.0311 |
|                        |      |     | TARS                   | -1.5522 | 0.0042 |
|                        |      |     | TATDN2                 | -1.2006 | 0.0391 |
|                        |      |     | TBC1D10B               | -1.1986 | 0.0017 |
|                        |      |     | TBC1D22B               | -1.2724 | 0.0193 |
|                        |      |     | TBC1D23                | -1.2895 | 0.021  |
|                        |      |     | TBCCD1                 | -1.3255 | 0.0497 |
|                        |      |     | TBK1                   | -1.2223 | 0.0291 |
|                        |      |     | TBX20                  | -1.2923 | 0.0333 |
|                        |      |     | TCAIM                  | -1.1943 | 0.0147 |
|                        |      |     | TCEB3                  | -1.382  | 0.0056 |
|                        |      |     | TCEB3C                 | -1.2916 | 0.0333 |
|                        |      |     | TDG                    | -1.3344 | 0.0138 |
|                        |      |     | TDP1                   | -1.44   | 0.0062 |
|                        |      |     | TDRD7                  | -1.4578 | 0.0249 |
|                        |      |     | TEFM                   | -1.3114 | 0.0363 |
|                        |      |     | TERF2                  | -1.2927 | 0.0152 |
|                        |      |     | TERF2IP                | -1.1288 | 0.0172 |
|                        |      |     | TEX10                  | -1.3603 | 0.0047 |
|                        |      |     | TEX2                   | -1.3928 | 0.0074 |
|                        |      |     | TFB2M                  | -1.339  | 0.0489 |
|                        |      |     | TFG                    | -1.2172 | 0.0342 |
|                        |      |     | TFIP11                 | -1.1262 | 0.0319 |
|                        |      |     | THAP11                 | -1.275  | 0.0235 |

10

20

30

40

【表 1 1 - 3 4】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
|                        |      |     | THOC3                  | -1.4478 | 0.0239 |
|                        |      |     | THUMPD3                | -1.2288 | 0.0462 |
|                        |      |     | THUMPD3P1              | -1.7593 | 0.0333 |
|                        |      |     | TICRR                  | -1.3291 | 0.0149 |
|                        |      |     | TIMM8A                 | -1.2687 | 0.0471 |
|                        |      |     | TLCD2                  | -1.3537 | 0.0487 |
|                        |      |     | TLK2                   | -1.1962 | 0.0409 |
|                        |      |     | TM4SF19-AS1            | -2.3133 | 0.0296 |
|                        |      |     | TM4SF5                 | -2.1815 | 0.0333 |
|                        |      |     | TM9SF1                 | -1.4646 | 0.0105 |
|                        |      |     | TM9SF3                 | -1.1967 | 0.0378 |
|                        |      |     | TMBIM6                 | -1.2151 | 0.0333 |
|                        |      |     | TMCC1                  | -1.3143 | 0.0118 |
|                        |      |     | TMED10                 | -1.2464 | 0.0381 |
|                        |      |     | TMED2                  | -1.3218 | 0.0247 |
|                        |      |     | TMED7                  | -1.3799 | 0.0457 |
|                        |      |     | TMED7-TICAM2           | -2.5706 | 0.0088 |
|                        |      |     | TMEFF1                 | -2.7434 | 0.0352 |
|                        |      |     | TMEM123                | -1.3894 | 0.0471 |
|                        |      |     | TMEM127                | -1.3598 | 0.0066 |
|                        |      |     | TMEM135                | -1.3401 | 0.0103 |
|                        |      |     | TMEM154                | -1.5329 | 0.017  |
|                        |      |     | TMEM159                | -1.2218 | 0.0434 |
|                        |      |     | TMEM165                | -1.3299 | 0.0137 |
|                        |      |     | TMEM167A               | -1.2226 | 0.0352 |
|                        |      |     | TMEM182                | -1.4498 | 0.0466 |
|                        |      |     | TMEM184C               | -1.5243 | 0.0102 |
|                        |      |     | TMEM192                | -1.361  | 0.0355 |
|                        |      |     | TMEM206                | -1.4641 | 0.0239 |
|                        |      |     | TMEM229A               | -5.604  | 0.0469 |
|                        |      |     | TMEM245                | -1.3366 | 0.0299 |
|                        |      |     | TMEM26                 | -1.6027 | 0.0141 |
|                        |      |     | TMEM265                | -1.4767 | 0.0256 |
|                        |      |     | TMEM33                 | -1.4475 | 0.0452 |
|                        |      |     | TMEM41A                | -1.3408 | 0.0022 |
|                        |      |     | TMEM45B                | -1.4789 | 0.043  |
|                        |      |     | TMEM65                 | -1.2048 | 0.0481 |
|                        |      |     | TMEM70                 | -1.3988 | 0.0012 |
|                        |      |     | TMOD2                  | -1.2859 | 0.0486 |
|                        |      |     | TMOD3                  | -1.7146 | 0.0342 |
|                        |      |     | TMTC3                  | -1.3465 | 0.0285 |
|                        |      |     | TMX1                   | -1.3237 | 0.0463 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 5】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
|                        |      |     | TNFRSF1A               | -1.2185 | 0.0392 |
|                        |      |     | TNKS1BP1               | -1.2718 | 0.0273 |
|                        |      |     | TNP03                  | -1.1697 | 0.0165 |
|                        |      |     | TNRC6B                 | -1.4265 | 0.0309 |
|                        |      |     | TOLLIP                 | -1.3487 | 0.0081 |
|                        |      |     | TOM1L1                 | -1.3996 | 0.0216 |
|                        |      |     | TOMM70A                | -1.2895 | 0.0297 |
|                        |      |     | TOP3A                  | -1.1316 | 0.022  |
|                        |      |     | TOR1A                  | -1.1571 | 0.0104 |
|                        |      |     | TOR1B                  | -1.2849 | 0.0035 |
|                        |      |     | TOX4                   | -1.1866 | 0.0143 |
|                        |      |     | TP53RK                 | -1.3471 | 0.0004 |
|                        |      |     | TPI1P2                 | -1.9364 | 0.0079 |
|                        |      |     | TPST2                  | -1.2766 | 0.0478 |
|                        |      |     | TRAF3IP1               | -1.5373 | 0.0113 |
|                        |      |     | TRIB3                  | -1.2949 | 0.033  |
|                        |      |     | TRIM15                 | -1.711  | 0.0261 |
|                        |      |     | TRIM25                 | -1.3681 | 0.0441 |
|                        |      |     | TRIM33                 | -1.2885 | 0.049  |
|                        |      |     | TRIM69                 | -1.6642 | 0.0144 |
|                        |      |     | TRIP11                 | -1.4917 | 0.0063 |
|                        |      |     | TRIP12                 | -1.4584 | 0.0105 |
|                        |      |     | TRMO                   | -1.1389 | 0.0452 |
|                        |      |     | TRMT10A                | -1.3908 | 0.0296 |
|                        |      |     | TRMT1L                 | -1.4313 | 0.0179 |
|                        |      |     | TRMT44                 | -1.348  | 0.0016 |
|                        |      |     | TROVE2                 | -1.4897 | 0.0256 |
|                        |      |     | TSACC                  | -2.3487 | 0.0228 |
|                        |      |     | TSPYL1                 | -1.3428 | 0.0436 |
|                        |      |     | TSR1                   | -1.3022 | 0.037  |
|                        |      |     | TSSK5P                 | -3.7017 | 0.029  |
|                        |      |     | TTC1                   | -1.234  | 0.0266 |
|                        |      |     | TTC5                   | -1.3316 | 0.003  |
|                        |      |     | TTF2                   | -1.2204 | 0.0384 |
|                        |      |     | TTI1                   | -1.3347 | 0.0082 |
|                        |      |     | TTLL11                 | -1.4254 | 0.0225 |
|                        |      |     | TTPAL                  | -1.3111 | 0.0184 |
|                        |      |     | TUBBP1                 | -2.8856 | 0.0019 |
|                        |      |     | TUBG1                  | -1.3208 | 0.0209 |
|                        |      |     | TXLNA                  | -1.2723 | 0.0182 |
|                        |      |     | TXNDC9                 | -1.289  | 0.0165 |
|                        |      |     | TYRO3                  | -1.7968 | 0.0299 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 6】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
|                        |      |     | UBAC2                  | -1.1806 | 0.0259 |
|                        |      |     | UBAP2L                 | -1.1985 | 0.0401 |
|                        |      |     | UBE2A                  | -1.1732 | 0.0041 |
|                        |      |     | UBE2D3                 | -1.184  | 0.035  |
|                        |      |     | UBE2E2                 | -1.3847 | 0.0107 |
|                        |      |     | UBE2J1                 | -1.2211 | 0.0321 |
|                        |      |     | UBE2K                  | -1.2077 | 0.0182 |
|                        |      |     | UBE2O                  | -1.1636 | 0.002  |
|                        |      |     | UBE2S                  | -1.3364 | 0.0448 |
|                        |      |     | UBE2W                  | -1.3192 | 0.0404 |
|                        |      |     | UBFD1                  | -1.3648 | 0.0068 |
|                        |      |     | UBN1                   | -1.2769 | 0.0091 |
|                        |      |     | UBQLN1                 | -1.3497 | 0.0097 |
|                        |      |     | UBR3                   | -1.3134 | 0.0344 |
|                        |      |     | UBTFL1                 | -1.4161 | 0.0333 |
|                        |      |     | UBXN2A                 | -1.2039 | 0.0367 |
|                        |      |     | UCK1                   | -1.1435 | 0.0025 |
|                        |      |     | UCK2                   | -1.2526 | 0.0404 |
|                        |      |     | UEVLD                  | -1.3918 | 0.0199 |
|                        |      |     | UFSP2                  | -1.2009 | 0.0155 |
|                        |      |     | UGDH                   | -1.5189 | 0.0309 |
|                        |      |     | UNC119B                | -1.2989 | 0.0147 |
|                        |      |     | UPF1                   | -1.255  | 0.0132 |
|                        |      |     | UPF2                   | -1.2881 | 0.0145 |
|                        |      |     | UQCRC2                 | -1.2722 | 0.0308 |
|                        |      |     | UQCRFS1P1              | -1.4648 | 0.0055 |
|                        |      |     | URB1                   | -1.4699 | 0.0075 |
|                        |      |     | URB2                   | -1.5984 | 0.0377 |
|                        |      |     | URI1                   | -1.3498 | 0.0232 |
|                        |      |     | USO1                   | -1.2895 | 0.0051 |
|                        |      |     | USP10                  | -1.4053 | 0.0176 |
|                        |      |     | USP14                  | -1.366  | 0.0219 |
|                        |      |     | USP17L4                | -4.6197 | 0.0422 |
|                        |      |     | USP19                  | -1.1296 | 0.0364 |
|                        |      |     | USP22                  | -1.1513 | 0.0195 |
|                        |      |     | USP28                  | -1.3227 | 0.044  |
|                        |      |     | USP38                  | -1.6489 | 0.0287 |
|                        |      |     | USP47                  | -1.2976 | 0.0386 |
|                        |      |     | USP7                   | -1.2968 | 0.0124 |
|                        |      |     | USP8                   | -1.4514 | 0.0262 |
|                        |      |     | UTP14C                 | -1.3596 | 0.0263 |
|                        |      |     | UTP18                  | -1.3265 | 0.0247 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 7】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |         |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|---------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化    | 生p値    |
|                        |      |     | UTP3                   | -1.2066 | 0.0352 |
|                        |      |     | VAPA                   | -1.226  | 0.0477 |
|                        |      |     | VAPB                   | -1.2315 | 0.0042 |
|                        |      |     | VCP                    | -1.3125 | 0.0173 |
|                        |      |     | VDAC2P3                | -1.5375 | 0.0333 |
|                        |      |     | VHLL                   | -2.5044 | 0.032  |
|                        |      |     | VKORC1L1               | -1.2486 | 0.0065 |
|                        |      |     | VPS26B                 | -1.1088 | 0.0484 |
|                        |      |     | VPS35                  | -1.3321 | 0.0289 |
|                        |      |     | VPS37A                 | -1.2773 | 0.044  |
|                        |      |     | VPS37C                 | -1.1968 | 0.005  |
|                        |      |     | VPS4B                  | -1.4152 | 0.0372 |
|                        |      |     | VPS50                  | -1.2862 | 0.0213 |
|                        |      |     | VPS53                  | -1.3958 | 0.0278 |
|                        |      |     | VTA1                   | -1.3561 | 0.0319 |
|                        |      |     | VWA9                   | -1.1694 | 0.0114 |
|                        |      |     | WAPL                   | -1.2858 | 0.0024 |
|                        |      |     | WASL                   | -1.2978 | 0.0356 |
|                        |      |     | WDFY3                  | -1.2839 | 0.0498 |
|                        |      |     | WDR20                  | -1.1959 | 0.0314 |
|                        |      |     | WDR3                   | -1.8169 | 0.0257 |
|                        |      |     | WDR45B                 | -1.1702 | 0.0058 |
|                        |      |     | WDR82                  | -1.2705 | 0.0337 |
|                        |      |     | WHAMM                  | -1.1365 | 0.0496 |
|                        |      |     | WI2-1959D15.1          | -1.0279 | 0.0212 |
|                        |      |     | WIPF2                  | -1.257  | 0.0091 |
|                        |      |     | WNK3                   | -1.7117 | 0.0079 |
|                        |      |     | WRBP1                  | -1.9659 | 0.0333 |
|                        |      |     | WSB2                   | -1.1549 | 0.0267 |
|                        |      |     | WWTR1                  | -1.4248 | 0.0408 |
|                        |      |     | XBP1                   | -1.345  | 0.027  |
|                        |      |     | XIAP                   | -1.3181 | 0.0294 |
|                        |      |     | XKR6                   | -1.6196 | 0.0111 |
|                        |      |     | XPNPEP3                | -1.2873 | 0.0159 |
|                        |      |     | XP05                   | -1.3132 | 0.0005 |
|                        |      |     | XP07                   | -1.2357 | 0.0029 |
|                        |      |     | XP0T                   | -1.2652 | 0.003  |
|                        |      |     | XXbac-BPG248L24.12     | -5.1783 | 0.0034 |
|                        |      |     | YKT6                   | -1.2517 | 0.0207 |
|                        |      |     | YLPM1                  | -1.1935 | 0.0268 |
|                        |      |     | YME1L1                 | -1.3738 | 0.0323 |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 8】

| 非応答者と比較して<br>応答者において増加 |      |     | 非応答者と比較して<br>応答者において減少 |          |        |
|------------------------|------|-----|------------------------|----------|--------|
| 遺伝子記号                  | 倍率変化 | 生p値 | 遺伝子記号                  | 倍率変化     | 生p値    |
|                        |      |     | YTHDF2                 | -1.2094  | 0.0308 |
|                        |      |     | YTHDF3                 | -1.3477  | 0.0313 |
|                        |      |     | Z99756.1               | -1.4786  | 0.0333 |
|                        |      |     | ZBED4                  | -1.415   | 0.0081 |
|                        |      |     | ZBTB11-AS1             | -1.2613  | 0.0402 |
|                        |      |     | ZBTB45                 | -1.1957  | 0.0288 |
|                        |      |     | ZBTB45P1               | -18.0353 | 0.001  |
|                        |      |     | ZBTB7A                 | -1.4301  | 0.0219 |
|                        |      |     | ZC3H14                 | -1.2598  | 0.0351 |
|                        |      |     | ZC3H15                 | -1.2146  | 0.0208 |
|                        |      |     | ZC3H18                 | -1.3222  | 0.0253 |
|                        |      |     | ZC3HAV1                | -1.3438  | 0.0446 |
|                        |      |     | ZCCHC17                | -1.1747  | 0.0467 |
|                        |      |     | ZDHHC5                 | -1.3768  | 0.0066 |
|                        |      |     | ZFAND4                 | -1.2911  | 0.0167 |
|                        |      |     | ZFHX2                  | -1.4127  | 0.0382 |
|                        |      |     | ZFP41                  | -1.406   | 0.0219 |
|                        |      |     | ZFP64                  | -1.2749  | 0.0354 |
|                        |      |     | ZFP69B                 | -1.669   | 0.0311 |
|                        |      |     | ZHX1                   | -1.6142  | 0.0259 |
|                        |      |     | ZNF106                 | -1.3599  | 0.0204 |
|                        |      |     | ZNF131                 | -1.243   | 0.0151 |
|                        |      |     | ZNF24                  | -1.1589  | 0.0078 |
|                        |      |     | ZNF252P                | -1.5435  | 0.0187 |
|                        |      |     | ZNF268                 | -1.3352  | 0.0126 |
|                        |      |     | ZNF346                 | -1.2897  | 0.0064 |
|                        |      |     | ZNF410                 | -1.1952  | 0.008  |
|                        |      |     | ZNF518B                | -1.5166  | 0.0163 |
|                        |      |     | ZNF609                 | -1.3513  | 0.0105 |
|                        |      |     | ZNF622                 | -1.1906  | 0.0212 |
|                        |      |     | ZNF623                 | -1.3455  | 0.0412 |
|                        |      |     | ZNF670-ZNF695          | -2.0431  | 0.0402 |
|                        |      |     | ZNF672                 | -1.1539  | 0.0285 |
|                        |      |     | ZNF770                 | -2.0284  | 0.0444 |
|                        |      |     | ZNF778                 | -1.5494  | 0.0027 |
|                        |      |     | ZNHIT2                 | -1.2778  | 0.0302 |
|                        |      |     | ZW10                   | -1.3804  | 0.0063 |
|                        |      |     | ZYG11B                 | -1.2478  | 0.0139 |

## 【0 1 2 3】

実施例 5 : ルキソリチニブによる治療への応答性を予測する遺伝子の組み合わせの同定

実施例 1 のベースライン RNA - Seq データからバイオマーカーを選択し、予測モデルを構築することにより、ロバストな薬物応答ゲノムシグネチャーを同定した。表 8 に記載されているバイオマーカー候補から始めて、遺伝子を情報獲得および生物学的関連性に基づいてランク付けし、次に、上位の遺伝子を、分類モデルを訓練するためにサポートベクターマシナルゴリズムに差し込んだ。モデルの性能は、一個抜き交差検証 (leave-one-out cross validation) によって評価した。

## 【0 1 2 4】

10

20

30

40

50

情報獲得とは、属性 (attribute) (遺伝子) の値を知ることによって得られる情報量のことであり、分割 (split) 前の分布のエントロピーから分割後の分布のエントロピーを差し引いたものである。情報獲得が最大の場合は、エントロピーが最小の場合に相当する。

【0125】

サポートベクターマシン (SVM) は、データマイニングで広く使われている教師付学習アルゴリズムである。このアルゴリズムでは、データセット内の各サンプルを  $n$  次元空間 (ここで、 $n$  は属性 (遺伝子) の数である) における点としてプロットし、各属性の値を特定の座標の値とする。そして、2つのクラスを非常によく区別する分離超平面を見つけて分類を行う。

【0126】

交差検証は、データマイニングの標準的な方法で、トレーニングプロセス中にモデルの性能を測定する。一個抜き交差検証 (LOOCV) は、元のデータセットから1つのサンプルを検証データとして使用し、残りのサンプルを学習データとして使用する。これを繰り返すことで、データセットの各サンプルが一度だけ検証データとして使用される。

【0127】

次に、表8におけるすべての候補マーカを、実施例1 (28日目の治療応答) および実施例4 (84日目の治療応答) の両方からのベースラインRNA-Seqデータを用いて、各遺伝子の情報獲得を計算して評価し、6つの遺伝子を選択した (そのうちの3つの遺伝子 (BZW1P2、HTR1F、TMED7-TICAM2) は総合的な情報獲得が最も高く、他の3つの遺伝子 (CCL18、IL1RAPL2、PRSS30P) は最も高い情報獲得を有する疾患関連マーカーである。これら6つの遺伝子の発現レベルに基づいて構築されたSVMモデルは、両方のデータセットからのサンプルで完全な分類 (ミスなし) をもたらす。IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの3つの遺伝子が増加している一方で、他の3つのCCL18、BZW1P2およびTMED7-TICAM2は応答者グループでは減少している。

【0128】

第三に、前の演習と同様に、表8におけるすべての候補マーカを、実施例1および実施例4 (28日目の治療応答) の両方からのベースラインRNA-Seqデータを用いて評価した。最高の情報獲得を有する9つの遺伝子に基づいて構築されたSVMモデルは、すべてのサンプルで完全な予測をもたらす。これらの遺伝子のうち、2つ (CCL18、IL1RAPL2) は疾患バイオマーカーであり、7つ (FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88) は増加し、一方、2つ (CCL18、PLA2G2D) は応答者グループで減少している。

【0129】

他の実施態様

本発明は、その詳細な説明と併せて説明されてきたが、前記の説明は、例示することを意図しており、特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではない。他の態様、利点、および修正は、特許請求の範囲の範囲内である。

また、本願は下記の態様も包含する。

[ 態様1 ]

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体を治療する方法であって、該ヒト対象体にJAK阻害剤を含む療法を施すことを含む方法であり、該ヒト対象体が、(i) 該ヒト対象体から得られた生体試料中のARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2およびWDR11-AS1からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに/または(ii) 該

10

20

30

40

50

ヒト対象体から得られた生体試料中のASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子のベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されている、方法。

10

#### [ 態様 2 ]

該ヒト対象体が、( i ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子CCL18、BZW1P2およびTMED7-TICAM2のベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに( ii ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fのベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されている、態様1に記載の方法。

#### [ 態様 3 ]

該ヒト対象体が、( i ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子CCL18およびPLA2G2Dのベースライン発現レベルが対照よりも低いこと、ならびに( ii ) 該ヒト対象体から得られた生体試料中の遺伝子FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88のベースライン発現レベルが対照よりも高いことが予め決定されている、態様1に記載の方法。

20

#### [ 態様 4 ]

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体の治療方法であって、

該ヒト対象体から得られた生体試料を用意すること；

該生体試料中において、ARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2およびWDR11-AS1からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子の対照と比較して低い発現レベル、および/またはASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子の対照と比較して高い発現レベルを測定すること；ならびに

30

ヒト対象体にJAK阻害剤を含む療法を施すことを含む、方法。

40

#### [ 態様 5 ]

生体試料中において、遺伝子CCL18、BZW1P2およびTMED7-TICAM2の対照と比較して低い発現レベル、ならびに遺伝子IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの対照と比較して高い発現レベルを測定することを含む、態様4に記載の方法。

#### [ 態様 6 ]

50

生体試料中において、遺伝子CCL18およびPLA2G2Dの対照と比較して低い発現レベル、ならびに遺伝子FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の対照と比較して高い発現レベルを測定することを含む、態様4に記載の方法。

[ 態様 7 ]

JAK阻害剤がヒト対象体に局所投与される、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[ 態様 8 ]

第2の治療剤がJAK阻害剤と組み合わせてヒト対象体に投与される、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[ 態様 9 ]

第2の治療剤が、コルチコステロイド、ビタミンD類似体、アントラリン、レチノイド、カルシニューリン阻害剤、サリチル酸、光線療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウスチキヌマブ、ゴリムマブ、リツキシマブ、アプレミラスト、セクキヌマブ、イクセキズマブ、チオグアニン、ヒドロキシウレアまたはイソトレチノインである、態様8に記載の方法。

[ 態様 10 ]

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体の、JAK阻害剤を含む療法に対する応答を予測する方法であって、

JAK阻害剤を含む療法を施す前に該ヒト対象体から得られた生体試料を用意すること；ならびに

生体試料においてARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2、WDR11-AS1、ASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子の発現レベルを測定することを含む方法であり、

ここで、ARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3-AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE-AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2-AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7-TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5-6、TRDV2および/またはWDR11-AS1の対照と比較して低い発現レベル、ならびに/またはASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C-AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK-C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88および/またはZNF738の対照と比較し

10

20

30

40

50

て高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する、方法。

[ 態様 1 1 ]

生体試料において遺伝子CCL18、BZW1P2、TMED7 - TICAM2、IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの発現レベルを測定することを含み、ここで、CCL18、BZW1P2およびTMED7 - TICAM2の対照と比較して低い発現レベル、ならびにIL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する、態様10に記載の方法。

[ 態様 1 2 ]

生体試料において遺伝子CCL18、PLA2G2D、FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の発現レベルを測定することを含み、ここで、CCL18およびPLA2G2Dの対照と比較して低い発現レベル、ならびにFSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の対照と比較して高い発現レベルが、該ヒト対象体がJAK阻害剤を含む療法に応答することを予測する、態様10に記載の方法。

[ 態様 1 3 ]

対照が、あらかじめ設定されたカットオフ値である、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[ 態様 1 4 ]

対照が、JAK阻害剤による治療に応答していない1以上の対象体から得られた試料における遺伝子の発現レベルである、態様1～12のいずれか1つに記載の方法。

[ 態様 1 5 ]

試料中のタンパク質の量を測定する方法であって、

炎症性皮膚疾患を有するかまたは有する疑いがあるかまたは発症するリスクがあるヒト対象体から得られた生体試料を用意すること；ならびに

該生体試料においてARHGEF35、BNIP3P5、BZW1P2、C1QTNF3 - AMACR、CAMK4、CCL18、CYTH4、IL17C、IL1RL1、KHSRPP1、KRT18P12、LIPE - AS1、MS4A3、MTND4P9、MYCBP2 - AS2、PAPPA、PLA2G2D、PTCHD3P2、RPL7L1P3、SP5、TDRD1、TMED7 - TICAM2、TNFRSF11B、TNFSF14、TRAV30、TRBV5 - 6、TRDV2、WDR11 - AS1、ASIC4、C10orf35、C6orf58、CCDC73、CDH15、CLHC1、DZIP1、EDN1、EEF1DP4、EFCAB10、FDPSP7、FSIP2、GDF9、H1FNT、HMGB1P31、HS6ST2、HTR1F、IGHG3、IL1RAPL2、LINC00339、LINC00623、LINC01118、LINC01127、MEF2C - AS1、MPV17L、NKAPP1、PLCZ1、PRSS30P、PTPN5、RBP3、RNASEK - C17orf49、RPS26P15、SNX29P1、SYDE2、TIMD4、TRPC2、UPK3BL、WDR88およびZNF738からなる群から選択される少なくとも1個の遺伝子の発現レベルを測定することを含む、方法。

[ 態様 1 6 ]

生体試料において遺伝子CCL18、BZW1P2、TMED7 - TICAM2、IL1RAPL2、PRSS30PおよびHTR1Fの発現レベルを測定することを含む、態様15に記載の方法。

[ 態様 1 7 ]

生体試料において遺伝子CCL18、PLA2G2D、FSIP2、H1FNT、HTR1F、IL1RAPL2、PTPN5、RBP3およびWDR88の発現レベルを測定することを含む、態様15に記載の方法。

[ 態様 1 8 ]

10

20

30

40

50

20個以下の遺伝子の発現レベルが測定される、態様15～17のいずれか1つに記載の方法。

[態様19]

10個以下の遺伝子の発現レベルが測定される、態様15～17のいずれか1つに記載の方法。

[態様20]

生体試料が皮膚生検を含む、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[態様21]

皮膚生検が、非侵襲性テープストリップ、粘着パッチ、皮膚シェービング、または皮膚マイクロプレーン化の使用によって得られる、態様20に記載の方法。

10

[態様22]

該少なくとも1個の遺伝子の発現レベルがRNA配列決定または定量的PCRによって測定される、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[態様23]

JAK阻害剤がルキソリチニブである、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

[態様24]

JAK阻害剤が、イタシチニブ、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミドもしくはその薬学的に許容される塩、または((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,2-b]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセトニトリルもしくはその薬学的に許容される塩である、態様1～22のいずれか1つに記載の方法。

20

[態様25]

炎症性皮膚疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、尋常性白斑、化膿性汗腺炎、酒さ、扁平苔癬、汎発性膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、ざ瘡、皮膚ループス、皮膚筋炎、または高いTh1、Th2もしくはTh17シグナル伝達によって特徴付けられる皮膚疾患である、上記の態様のいずれか1つに記載の方法。

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |                  |         |         |       |
|---------|------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/5377(2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |       |
| A 6 1 K | 31/56 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/56   |       |
| A 6 1 K | 31/59 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/59   |       |
| A 6 1 K | 31/60 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/60   |       |
| A 6 1 K | 38/13 (2006.01)  | A 6 1 K | 38/13   |       |
| A 6 1 K | 38/17 (2006.01)  | A 6 1 K | 38/17   |       |
| A 6 1 K | 39/395(2006.01)  | A 6 1 K | 39/395  | U     |
| A 6 1 K | 45/00 (2006.01)  | A 6 1 K | 45/00   |       |
| A 6 1 K | 45/06 (2006.01)  | A 6 1 K | 45/06   |       |
| A 6 1 K | 47/68 (2017.01)  | A 6 1 K | 47/68   |       |
| A 6 1 P | 17/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/00   |       |
| A 6 1 P | 17/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/02   |       |
| A 6 1 P | 17/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/06   |       |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 29/00   |       |
| A 6 1 P | 37/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 37/02   |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| C 1 2 Q | 1/6874(2018.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 2 1 |
| G 0 1 N | 33/53 (2006.01)  | C 1 2 Q | 1/6874  | Z     |
|         |                  | G 0 1 N | 33/53   | M     |

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

審査官 伊藤 良子

(56)参考文献 J Allergy Clin Immunol , 2017年 , Vol.140 , p.1032-42

BMC Medical Genomics , 2015年 , Vol.8 , p.60

J Am Acad Dermatol , 2017年 , Vol.77 , p.17-29

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

C 1 2 Q

A 6 1 P

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

P u b M e d