

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-520049
(P2024-520049A)

(43)公表日 令和6年5月21日(2024.5.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z	2 G 0 4 5
C 1 2 Q	1/686(2018.01)	C 1 2 Q	1/686	Z	4 B 0 6 3
C 1 2 Q	1/6851(2018.01)	C 1 2 Q	1/6851	Z	4 C 0 8 4
C 1 2 Q	1/6876(2018.01)	C 1 2 Q	1/6876	Z	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全160頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-573024(P2023-573024)	(71)出願人	502087932	ザ ユニヴァーシティ オブ ブリティッシュ シュ コロンビア カナダ国, ブイ6ティール 1ゼット3 ブ リティッシュ コロンビア バンクーバー アグロノミー ロード ナンバー103ー 6190 ユニヴァーシティーインダス トリー リエゾン オフィス	
(86)(22)出願日	令和4年5月25日(2022.5.25)	(74)代理人	100136629		
(85)翻訳文提出日	令和6年1月24日(2024.1.24)		弁理士 鎌田 光宜		
(86)国際出願番号	PCT/CA2022/050831	(74)代理人	100080791		
(87)国際公開番号	WO2022/246553		弁理士 高島 一		
(87)国際公開日	令和4年12月1日(2022.12.1)	(74)代理人	100125070		
(31)優先権主張番号	63/192,746		弁理士 土井 京子		
(32)優先日	令和3年5月25日(2021.5.25)	(74)代理人	100121212	最終頁に続く	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 敗血症のエンドタイプおよび／または重症度の診断

(57)【要約】

本開示は、対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法並びに対象における敗血症の重症度を予測する方法に関する。本方法は、対象から初期の臨床症状で得られた生体サンプルの使用を含み得る。対象の、敗血症メカニズムのエンドタイプへの分類および／または敗血症の重症度の予測は、例えば、特定のメカニズムのエンドタイプおよび／または重症度に適したアプローチを使用する敗血症の治療を可能にし得る。

【選択図】 図 1

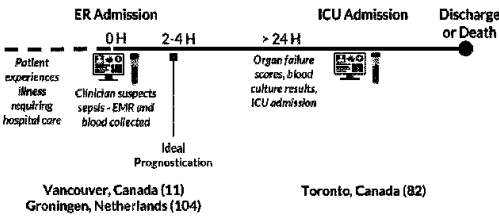


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法であって、該方法は：

（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、

ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せを含み、

該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み；

該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNA1、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMBS、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MARCHF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC4A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TM

10

20

30

40

50

CC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、およびYPEL4からなる群より選択される遺伝子を含み；

該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNCH1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、およびTRIM2からなる群より選択される遺伝子を含み；

該IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOC3L1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、およびLAMMP3からなる群より選択される遺伝子を含み；並びに

該ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、USP18、AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PACSIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、およびTTC21Aからなる群より選択される遺伝子を含む、方法。

【請求項2】

参照の遺伝子シグネチャーが、その中に含まれる遺伝子の発現の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプサブシグネチャーと参照のエンドタイプサブシグネチャーとの間の差異が、対象が、そのサブシグネチャーに対応する敗血症メカニズムのエンドタイプを有することを示す、請求項1の方法。

【請求項3】

サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーが、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、およびADAエンドタイプサブシグネチャーを含む、請求項1または2の方法。

【請求項4】

NPSエンドタイプサブシグネチャーが：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる群より選択される遺伝子を含む、請求項1から3のいずれか一項の方法。

【請求項5】

NPSエンドタイプサブシグネチャーが：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19を含む、請求項4の方法。

【請求項6】

INFエンドタイプサブシグネチャーが：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLCD4、TSPAN5、およびTSPO2

10

20

30

40

50

からなる群より選択される遺伝子を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項の方法。

【請求項 7】

INF エンドタイプサブシグネチャーが：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、および TSPO2 を含む、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

IHD エンドタイプサブシグネチャーが：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNCH1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、および ZNF600 からなる群より選択される遺伝子を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項の方法。

10

【請求項 9】

IHD エンドタイプサブシグネチャーが：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNCH1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、および ZNF600 を含む、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

IFN エンドタイプサブシグネチャーが：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、および TFEC からなる群より選択される遺伝子を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項の方法。

20

【請求項 11】

IFN エンドタイプサブシグネチャーが：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、および TFEC を含む、請求項 10 の方法。

【請求項 12】

ADA エンドタイプサブシグネチャーが：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、および USP18 からなる群より選択される遺伝子を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項の方法。

30

【請求項 13】

ADA エンドタイプサブシグネチャーが：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1 および USP18 を含む、請求項 12 の方法。

40

【請求項 14】

対象を、好中球抑制性 (NPS)、炎症性 (INF)、先天性宿主防御 (IHD)、インターフェロン (IFN) および適応性 (ADA) エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法であって、該方法は：

(a) 該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

(b) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、

ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPS エンドタイプシグネチャーペア、INF エンドタイプシグネチャーペア、IHD エンド

50

タイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せを含み、

ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14、ADAMTS3/PCOLCE2、ADAMTS3/ZDHHC19、ADAMTS3/SLC51A、ADAMTS3/HPGD、ADAMTS3/SEMA6B、ADAMTS3/EFNA1、ADAMTS3/AGFG1、ADAMTS3/NSUN7、ADAMTS3/TNFAIP8L3、ADAMTS3/KREMEN1、ADAMTS3/ORM2、ADAMTS3/MIR646HG、ADAMTS3/KLF14、AGFG1/NSUN7、AGFG1/TNFAIP8L3、AGFG1/KREMEN1、AGFG1/ORM2、AGFG1/MIR646HG、AGFG1/KLF14、ANXA3/GPR84、ANXA3/OLAH、ANXA3/ADAMTS3、ANXA3/PCOLCE2、ANXA3/ZDHHC19、ANXA3/SLC51A、ANXA3/HPGD、ANXA3/SEMA6B、ANXA3/EFNA1、ANXA3/AGFG1、ANXA3/NSUN7、ANXA3/TNFAIP8L3、ANXA3/KREMEN1、ANXA3/ORM2、ANXA3/MIR646HG、ANXA3/KLF14、ARG1/PFKFB2、ARG1/MLLT1、ARG1/ANXA3、ARG1/GPR84、ARG1/OLAH、ARG1/ADAMTS3、ARG1/PCOLCE2、ARG1/ZDHHC19、ARG1/SLC51A、ARG1/HPGD、ARG1/SEMA6B、ARG1/EFNA1、ARG1/AGFG1、ARG1/NSUN7、ARG1/TNFAIP8L3、ARG1/KREMEN1、ARG1/ORM2、ARG1/MIR646HG、ARG1/KLF14、ATP9A/EPB41L4B、ATP9A/IL1R1、ATP9A/GADD45A、ATP9A/ARG1、ATP9A/PFKFB2、ATP9A/MLLT1、ATP9A/ANXA3、ATP9A/GPR84、ATP9A/OLAH、ATP9A/ADAMTS3、ATP9A/PCOLCE2、ATP9A/ZDHHC19、ATP9A/SLC51A、ATP9A/HPGD、ATP9A/SEMA6B、ATP9A/EFNA1、ATP9A/AGFG1、ATP9A/NSUN7、ATP9A/TNFAIP8L3、ATP9A/KREMEN1、ATP9A/ORM2、ATP9A/MIR646HG、ATP9A/KLF14、EFNA1/AGFG1、EFNA1/NSUN7、EFNA1/TNFAIP8L3、EFNA1/KREMEN1、EFNA1/ORM2、EFNA1/MIR646HG、EFNA1/KLF14、EPB41L4B/IL1R1、EPB41L4B/GADD45A、EPB41L4B/ARG1、EPB41L4B/PFKFB2、EPB41L4B/MLLT1、EPB41L4B/ANXA3、EPB41L4B/GPR84、EPB41L4B/OLAH、EPB41L4B/ADAMTS3、EPB41L4B/PCOLCE2、EPB41L4B/ZDHHC19、EPB41L4B/SLC51A、EPB41L4B/HPGD、EPB41L4B/SEMA6B、EPB41L4B/EFNA1、EPB41L4B/AGFG1、EPB41L4B/NSUN7、EPB41L4B/TNFAIP8L3、EPB41L4B/KREMEN1、EPB41L4B/MIR646HG、EPB41L4B/KLF14、GADD45A/ARG1、GADD45A/PFKFB2、GADD45A/MLLT1、GADD45A/ANXA3、GADD45A/GPR84、GADD45A/OLAH、GADD45A/ADAMTS3、GADD45A/PCOLCE2、GADD45A/ZDHHC19、GADD45A/SLC51A、GADD45A/HPGD、GADD45A/SEMA6B、GADD45A/EFNA1、GADD45A/AGFG1、GADD45A/NSUN7、GADD45A/TNFAIP8L3、GADD45A/KREMEN1、GADD45A/ORM2、GADD45A/MIR646

10

20

30

40

50

HG、GADD45A/KLF14、GPR84/OLAH、GPR84/ADAMTS3、GPR84/PCOLCE2、GPR84/ZDHHC19、GPR84/SLC51A、GPR84/HPGD、GPR84/SEMA6B、GPR84/EFNA1、GPR84/AGFG1、GPR84/NSUN7、GPR84/TNFAIP8L3、GPR84/KREMEN1、GPR84/ORM2、GPR84/MIR646HG、GPR84/KLF14、HPGD/SEMA6B、HPGD/EFNA1、HPGD/AGFG1、HPGD/NSUN7、HPGD/TNFAIP8L3、HPGD/KREMEN1、HPGD/ORM2、HPGD/MIR646HG、HPGD/KLF14、IL1R1/GADD45A、IL1R1/ARG1、IL1R1/PFKFB2、IL1R1/MLLT1、IL1R1/ANXA3、IL1R1/GPR84、IL1R1/OLAH、IL1R1/ADAMTS3、IL1R1/PCOLCE2、IL1R1/ZDHHC19、IL1R1/SLC51A、IL1R1/HPGD、IL1R1/SEMA6B、IL1R1/EFNA1、IL1R1/AGFG1、IL1R1/NSUN7、IL1R1/TNFAIP8L3、IL1R1/KREMEN1、IL1R1/ORM2、IL1R1/MIR646HG、IL1R1/KLF14、KREMEN1/ORM2、KREMEN1/MIR646HG、KREMEN1/KLF14、MIR646HG/KLF14、MLLT1/ANXA3、MLLT1/GPR84、MLLT1/OLAH、MLLT1/ADAMTS3、MLLT1/PCOLCE2、MLLT1/ZDHHC19、MLLT1/SLC51A、MLLT1/HPGD、MLLT1/SEMA6B、MLLT1/EFNA1、MLLT1/AGFG1、MLLT1/NSUN7、MLLT1/TNFAIP8L3、MLLT1/KREMEN1、MLLT1/ORM2、MLLT1/MIR646HG、MLLT1/KLF14、NSUN7/TNFAIP8L3、NSUN7/KREMEN1、NSUN7/ORM2、NSUN7/MIR646HG、NSUN7/KLF14、OLAH/ADAMTS3、OLAH/PCOLCE2、OLAH/ZDHHC19、OLAH/SLC51A、OLAH/HPGD、OLAH/SEMA6B、OLAH/EFNA1、OLAH/AGFG1、OLAH/NSUN7、OLAH/TNFAIP8L3、OLAH/KREMEN1、OLAH/ORM2、OLAH/MIR646HG、OLAH/KLF14、ORM2/MIR646HG、ORM2/KLF14、PCOLCE2/ZDHHC19、PCOLCE2/SLC51A、PCOLCE2/HPGD、PCOLCE2/SEMA6B、PCOLCE2/EFNA1、PCOLCE2/AGFG1、PCOLCE2/NSUN7、PCOLCE2/TNFAIP8L3、PCOLCE2/KREMEN1、PCOLCE2/ORM2、PCOLCE2/MIR646HG、PCOLCE2/KLF14、PFKFB2/MLLT1、PFKFB2/ANXA3、PFKFB2/GPR84、PFKFB2/OLAH、PFKFB2/ADAMTS3、PFKFB2/PCOLCE2、PFKFB2/ZDHHC19、PFKFB2/SLC51A、PFKFB2/HPGD、PFKFB2/SEMA6B、PFKFB2/EFNA1、PFKFB2/AGFG1、PFKFB2/NSUN7、PFKFB2/TNFAIP8L3、PFKFB2/KREMEN1、PFKFB2/ORM2、PFKFB2/MIR646HG、PFKFB2/KLF14、SEMA6B/EFNA1、SEMA6B/AGFG1、SEMA6B/NSUN7、SEMA6B/TNFAIP8L3、SEMA6B/KREMEN1、SEMA6B/ORM2、SEMA6B/MIR646HG、SEMA6B/KLF14、SLC51A/HPGD、SLC51A/SEMA6B、SLC51A/EFNA1、SLC51A/AGFG1、SLC51A/NSUN7、SLC51A/TNFAIP8L3、SLC51A/KREMEN1、SLC51A/ORM2、SLC51A/MIR646HG、SLC51A/KLF14、TNFAIP8L3/KREMEN1、TNFAIP8L3/ORM2、TNFAIP8L3/MIR646HG、TNFAIP8L3/KLF14、ZDHHC19/SLC51A、ZDHHC19/HPGD、ZDHHC19/SEMA6B、ZDHHC19/EFNA1、ZDHHC19/AGFG1、ZDHHC19/NSUN7、ZDHHC19/TNFAIP8L3、ZDHHC19/KREMEN1、ZDHHC19/OR

10

20

30

40

50

M2、ZDHHC19/MIR646HG、およびZDHHC19/KLF14から選択され；

該INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD22/GYPA、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKRD22/KLHDC8A、ANKRD22/RHCE、ANKRD22/RNF182、ANKRD22/SPTA1、ANKRD22/THEM5、ANKRD22/TSPAN5、APOL4/BNIP3L、APOL4/CA1、APOL4/DYRK3、APOL4/FAM83A、APOL4/GLRX5、APOL4/GYPA、APOL4/IFIT1B、APOL4/ITLN1、APOL4/KLHDC8A、APOL4/RHAG、APOL4/RHCE、APOL4/RIOK3、APOL4/RNF182、APOL4/SPTA1、APOL4/THEM5、APOL4/TLCD4、APOL4/TMCC2、APOL4/TSPAN5、APOL4/TSPO2、BNIP3L/ANKRD22、BNIP3L/CA1、BNIP3L/CARD17、BNIP3L/CD274、BNIP3L/DYRK3、BNIP3L/FAM83A、BNIP3L/GBP5、BNIP3L/GLRX5、BNIP3L/GYPA、BNIP3L/IFIT1B、BNIP3L/ITLN1、BNIP3L/KLHDC8A、BNIP3L/P2RY14、BNIP3L/RHAG、BNIP3L/RHCE、BNIP3L/RNF182、BNIP3L/SPTA1、BNIP3L/TFEC、BNIP3L/THEM5、BNIP3L/TLCD4、BNIP3L/TMCC2、BNIP3L/TSPAN5、BNIP3L/TSPO2、CA1/ANKRD22、CA1/CARD17、CA1/DYRK3、CA1/FAM83A、CA1/GBP5、CA1/GLRX5、CA1/GYPA、CA1/IFIT1B、CA1/ITLN1、CA1/KLHDC8A、CA1/P2RY14、CA1/RHCE、CA1/RNF182、CA1/SPTA1、CA1/THEM5、CA1/TLCD4、CA1/TSPAN5、CD274/CA1、CD274/DYRK3、CD274/FAM83A、CD274/GLRX5、CD274/GYPA、CD274/IFIT1B、CD274/ITLN1、CD274/KLHDC8A、CD274/RHCE、CD274/RNF182、CD274/SPTA1、CD274/THEM5、CD274/TLCD4、CD274/TMCC2、CD274/TSPAN5、DYRK3/ANKRD22、DYRK3/CARD17、DYRK3/FAM83A、DYRK3/GBP5、DYRK3/GLRX5、DYRK3/GYPA、DYRK3/IFIT1B、DYRK3/ITLN1、DYRK3/KLHDC8A、DYRK3/P2RY14、DYRK3/RHCE、DYRK3/RNF182、DYRK3/SPTA1、DYRK3/THEM5、DYRK3/TLCD4、DYRK3/TSPAN5、FAM83A/ANKRD22、FAM83A/CARD17、FAM83A/GBP5、FAM83A/GLRX5、FAM83A/GYPA、FAM83A/IFIT1B、FAM83A/ITLN1、FAM83A/KLHDC8A、FAM83A/P2RY14、FAM83A/RHCE、FAM83A/RNF182、FAM83A/SPTA1、FAM83A/THEM5、FAM83A/TLCD4、FAM83A/TSPAN5、FECH/ANKRD22、FECH/APOL4、FECH/BNIP3L、FECH/CA1、FECH/CARD17、FECH/CD274、FECH/DYRK3、FECH/FAM83A、FECH/GBP5、FECH/GLRX5、FECH/GYPA、FECH/IFIT1B、FECH/ITLN1、FECH/KLHDC8A、FECH/P2RY14、FECH/RHAG、FECH/RHCE、FECH/RIOK3、FECH/RNF182、FECH/SPTA1、FECH/TFEC、FECH/THEM5、FECH/TLCD4、FECH/TMCC2、FECH/TSPAN5、FECH/TSPO2、GBP5/GLRX5、GBP5/GYPA、GB

10

20

30

40

50

P 5 / I F I T 1 B、G B P 5 / I T L N 1、G B P 5 / K L H D C 8 A、G B P 5 / R
H C E、G B P 5 / R N F 1 8 2、G B P 5 / S P T A 1、G B P 5 / T H E M 5、G B
P 5 / T S P A N 5、G L R X 5 / C A R D 1 7、G L R X 5 / I F I T 1 B、G L R X
5 / R H C E、G L R X 5 / T H E M 5、G Y P A / C A R D 1 7、G Y P A / G L R X
5、G Y P A / I F I T 1 B、G Y P A / I T L N 1、G Y P A / P 2 R Y 1 4、G Y P
A / R H C E、G Y P A / R N F 1 8 2、G Y P A / T H E M 5、I F I T 1 B / C A R
D 1 7、I T L N 1 / C A R D 1 7、I T L N 1 / G L R X 5、I T L N 1 / I F I T 1
B、I T L N 1 / R H C E、I T L N 1 / R N F 1 8 2、I T L N 1 / T H E M 5、K L
H D C 8 A / C A R D 1 7、K L H D C 8 A / G L R X 5、K L H D C 8 A / G Y P A、
K L H D C 8 A / I F I T 1 B、K L H D C 8 A / I T L N 1、K L H D C 8 A / P 2 R
Y 1 4、K L H D C 8 A / R H C E、K L H D C 8 A / R N F 1 8 2、K L H D C 8 A /
S P T A 1、K L H D C 8 A / T H E M 5、K L H D C 8 A / T S P A N 5、P 2 R Y 1
4 / G L R X 5、P 2 R Y 1 4 / I F I T 1 B、P 2 R Y 1 4 / I T L N 1、P 2 R Y 1
4 / R H C E、P 2 R Y 1 4 / R N F 1 8 2、P 2 R Y 1 4 / T H E M 5、R H A G / A
N K R D 2 2、R H A G / C A 1、R H A G / C A R D 1 7、R H A G / C D 2 7 4、R
H A G / D Y R K 3、R H A G / F A M 8 3 A、R H A G / G B P 5、R H A G / G L R
X 5、R H A G / G Y P A、R H A G / I F I T 1 B、R H A G / I T L N 1、R H A G
/ K L H D C 8 A、R H A G / P 2 R Y 1 4、R H A G / R H C E、R H A G / R N F 1
8 2、R H A G / S P T A 1、R H A G / T H E M 5、R H A G / T L C D 4、R H A G
/ T M C C 2、R H A G / T S P A N 5、R H A G / T S P O 2、R H C E / C A R D 1
7、R H C E / I F I T 1 B、R H C E / T H E M 5、R I O K 3 / A N K R D 2 2、R
I O K 3 / B N I P 3 L、R I O K 3 / C A 1、R I O K 3 / C A R D 1 7、R I O K 3
/ C D 2 7 4、R I O K 3 / D Y R K 3、R I O K 3 / F A M 8 3 A、R I O K 3 / G B
P 5、R I O K 3 / G L R X 5、R I O K 3 / G Y P A、R I O K 3 / I F I T 1 B、R
I O K 3 / I T L N 1、R I O K 3 / K L H D C 8 A、R I O K 3 / P 2 R Y 1 4、R I
O K 3 / R H A G、R I O K 3 / R H C E、R I O K 3 / R N F 1 8 2、R I O K 3 / S
P T A 1、R I O K 3 / T F E C、R I O K 3 / T H E M 5、R I O K 3 / T L C D 4、
R I O K 3 / T M C C 2、R I O K 3 / T S P A N 5、R I O K 3 / T S P O 2、R N F
1 8 2 / C A R D 1 7、R N F 1 8 2 / G L R X 5、R N F 1 8 2 / I F I T 1 B、R N
F 1 8 2 / R H C E、R N F 1 8 2 / T H E M 5、S P T A 1 / C A R D 1 7、S P T A
1 / G L R X 5、S P T A 1 / G Y P A、S P T A 1 / I F I T 1 B、S P T A 1 / I T
L N 1、S P T A 1 / P 2 R Y 1 4、S P T A 1 / R H C E、S P T A 1 / R N F 1 8 2
、S P T A 1 / T H E M 5、S P T A 1 / T S P A N 5、T F E C / C A 1、T F E C /
D Y R K 3、T F E C / F A M 8 3 A、T F E C / G L R X 5、T F E C / G Y P A、T
F E C / I F I T 1 B、T F E C / I T L N 1、T F E C / K L H D C 8 A、T F E C /
R H A G、T F E C / R H C E、T F E C / R N F 1 8 2、T F E C / S P T A 1、T F
E C / T H E M 5、T F E C / T L C D 4、T F E C / T M C C 2、T F E C / T S P A
N 5、T F E C / T S P O 2、T H E M 5 / C A R D 1 7、T H E M 5 / I F I T 1 B、
T L C D 4 / A N K R D 2 2、T L C D 4 / C A R D 1 7、T L C D 4 / G B P 5、T L
C D 4 / G L R X 5、T L C D 4 / G Y P A、T L C D 4 / I F I T 1 B、T L C D 4 /
I T L N 1、T L C D 4 / K L H D C 8 A、T L C D 4 / P 2 R Y 1 4、T L C D 4 / R
H C E、T L C D 4 / R N F 1 8 2、T L C D 4 / S P T A 1、T L C D 4 / T H E M 5
、T L C D 4 / T S P A N 5、T M C C 2 / A N K R D 2 2、T M C C 2 / C A 1、T M
C C 2 / C A R D 1 7、T M C C 2 / D Y R K 3、T M C C 2 / F A M 8 3 A、T M C C
2 / G B P 5、T M C C 2 / G L R X 5、T M C C 2 / G Y P A、T M C C 2 / I F I T
1 B、T M C C 2 / I T L N 1、T M C C 2 / K L H D C 8 A、T M C C 2 / P 2 R Y 1
4、T M C C 2 / R H C E、T M C C 2 / R N F 1 8 2、T M C C 2 / S P T A 1、T M
C C 2 / T H E M 5、T M C C 2 / T L C D 4、T M C C 2 / T S P A N 5、T S P A N
5 / C A R D 1 7、T S P A N 5 / G L R X 5、T S P A N 5 / G Y P A、T S P A N 5
/ I F I T 1 B、T S P A N 5 / I T L N 1、T S P A N 5 / P 2 R Y 1 4、T S P A N

5 / RHCE、TSPAN5 / RNF182、TSPAN5 / THEM5、TSPO2 / ANKRD22、TSPO2 / CA1、TSPO2 / CARD17、TSPO2 / CD274、TSPO2 / DYRK3、TSPO2 / FAM83A、TSPO2 / GBP5、TSPO2 / GLRX5、TSPO2 / GYPA、TSPO2 / IFIT1B、TSPO2 / ITLN1、TSPO2 / KLHDC8A、TSPO2 / P2RY14、TSPO2 / RHCE、TSPO2 / RNF182、TSPO2 / SPTA1、TSPO2 / THEM5、TSPO2 / TLCD4、TSPO2 / TMCC2、およびTSPO2 / TSPAN5から選択され；

該IHDエンドタイピングネチャーペアは：MAP7 / SPRED1、SPRED1 / GPR34、IL5RA / SPRED1、SPRED1 / TPRG1、HRK / SPRED1、SPRED1 / PLCB1、TRIM2 / SPRED1、SIGLEC8 / SPRED1、SMPD3 / SPRED1、SPRED1 / ZNF600、SPRED1 / SDC2、MAP7 / GPR34、PRSS33 / SPRED1、SPRED1 / DYNC2H1、CACNA2D3 / SPRED1、ADAM23 / GPR34、ADAM23 / MAP7、ADAM23 / PLCB1、ADAM23 / SPRED1、ALOX15 / GPR34、ALOX15 / PLCB1、ALOX15 / SPRED1、BAALC / GPR34、BAALC / PLCB1、BAALC / SPRED1、CACNA2D3 / DYNC2H1、CACNA2D3 / GPR34、CACNA2D3 / PLCB1、CACNA2D3 / SPRED1、CACNA2D3 / ZNF600、GPR34 / DYNC2H1、GPR34 / GRAMD1C、GPR34 / PLCB1、GPR34 / TPRG1、GPR34 / ZNF600、GPR82 / DYNC2H1、GPR82 / GPR34、GPR82 / GRAMD1C、GPR82 / PLCB1、GPR82 / TPRG1、GPR82 / ZNF600、GRAMD1C / DYNC2H1、GRAMD1C / PLCB1、GRAMD1C / ZNF600、HRK / DYNC2H1、HRK / GPR34、HRK / MAP7、HRK / PLCB1、HRK / SPRED1、HRK / ZNF600、IL5RA / DYNC2H1、IL5RA / GPR34、IL5RA / PLCB1、IL5RA / SPRED1、IL5RA / TRIM2、MAP7 / BAALC、MAP7 / CACNA2D3、MAP7 / DYNC2H1、MAP7 / GPR34、MAP7 / GPR82、MAP7 / GRAMD1C、MAP7 / PLCB1、MAP7 / SPRED1、MAP7 / TPRG1、MAP7 / ZNF600、PLCB1 / DYNC2H1、PLCB1 / TPRG1、PLCB1 / ZNF600、PRSS33 / GPR34、PRSS33 / PLCB1、PRSS33 / SPRED1、SDC2 / DYNC2H1、SDC2 / GPR34、SDC2 / PLCB1、SDC2 / ZNF600、SIGLEC8 / DYNC2H1、SIGLEC8 / GPR34、SIGLEC8 / MAP7、SIGLEC8 / PLCB1、SIGLEC8 / SPRED1、SIGLEC8 / TRIM2、SMPD3 / DYNC2H1、SMPD3 / GPR34、SMPD3 / MAP7、SMPD3 / PLCB1、SMPD3 / SPRED1、SMPD3 / TRIM2、SPRED1 / DYNC2H1、SPRED1 / GPR34、SPRED1 / GPR82、SPRED1 / GRAMD1C、SPRED1 / PLCB1、SPRED1 / SDC2、SPRED1 / TPRG1、SPRED1 / ZNF600、TRIM2 / CACNA2D3、TRIM2 / DYNC2H1、TRIM2 / GPR34、TRIM2 / GPR82、TRIM2 / GRAMD1C、TRIM2 / HRK、TRIM2 / MAP7、TRIM2 / PLCB1、TRIM2 / SDC2、TRIM2 / SPRED1、TRIM2 / TPRG1、およびTRIM2 / ZNF600から選択され；

該IFNエンドタイピングネチャーペアは：ETV7 / PLEKHO1、IFITM3 / ETV7、ETV7 / APOL1、BATF2 / ETV7、PLEKHO1 / BATF2、ETV7 / EPSTI1、EPSTI1 / BATF2、IFITM3 / BATF2、USP18 / EPSTI1、ETV7 / SEPTIN4、ETV7 / LAMP3、SERPING1 / BATF2、LAMP3 / BATF2、LAMP3 / SERPING1、APOL1 / BATF2、APOL1 / CLEC4F、APOL1 / EPSTI1、APO

10

20

30

40

50

L1/EXOC3L1、APOL1/HES4、APOL1/IFITM3、APOL1/LY6E、APOL1/RSAD2、APOL1/SEPTIN4、APOL1/SERPING1、APOL1/TPPP3、BATF2/EXOC3L1、BATF2/HES4、CLEC4F/BATF2、CLEC4F/EXOC3L1、EPSTI1/BATF2、EPSTI1/CLEC4F、EPSTI1/EXOC3L1、EPSTI1/HES4、EPSTI1/IFITM3、EPSTI1/LY6E、EPSTI1/RSAD2、EPSTI1/SERPING1、EPSTI1/TPPP3、ETV7/APOL1、ETV7/BATF2、ETV7/CLEC4F、ETV7/EPSTI1、ETV7/EXOC3L1、ETV7/HES4、ETV7/IFITM3、ETV7/LAMP3、ETV7/LY6E、ETV7/PLEKHO1、ETV7/RSAD2、ETV7/SEPTIN4、ETV7/SERPING1、ETV7/TPPP3、EXOC3L1/HES4、IFITM3/SERPING1、IFITM3/CLEC4F、IFITM3/TPPP3、IFITM3/LY6E、IFITM3/EXOC3L1、IFITM3/HES4、LAMP3/APOL1、LAMP3/BATF2、LAMP3/CLEC4F、LAMP3/EPSTI1、LAMP3/EXOC3L1、LAMP3/HES4、LAMP3/IFITM3、LAMP3/LY6E、LAMP3/RSAD2、LAMP3/SEPTIN4、LAMP3/SERPING1、LAMP3/TPPP3、LY6E/BATF2、LY6E/EXOC3L1、PLEKHO1/APOL1、PLEKHO1/BATF2、PLEKHO1/EPSTI1、PLEKHO1/EXOC3L1、PLEKHO1/IFITM3、PLEKHO1/LAMP3、PLEKHO1/RSAD2、PLEKHO1/SEPTIN4、PLEKHO1/SERPING1、RSAD2/BATF2、RSAD2/CLEC4F、RSAD2/EXOC3L1、RSAD2/HES4、RSAD2/IFITM3、RSAD2/LY6E、RSAD2/SERPING1、RSAD2/TPPP3、SEPTIN4/BATF2、SEPTIN4/CLEC4F、SEPTIN4/EPSTI1、SEPTIN4/EXOC3L1、SEPTIN4/HES4、SEPTIN4/IFITM3、SEPTIN4/LY6E、SEPTIN4/RSAD2、SEPTIN4/SERPING1、SEPTIN4/TPPP3、SERPING1/BATF2、SERPING1/CLEC4F、SERPING1/EXOC3L1、SERPING1/HES4、SERPING1/LY6E、SERPING1/TPPP3、TPPP3/BATF2、およびTPPP3/EXOC3L1から選択され；並びに

該ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL、CAV1/LGALS3BP、CAV1/OTOF、CDC45/LGALS3BP、CDC45/OTOF、CENPF/KCTD14、GPRC5D/OTOF、GTSE1/LGALS3BP、GTSE1/OTOF、IGF1/LGALS3BP、IGF1/OTOF、KCTD14/KLHL14、KCTD14/PDIA4、KCTD14/TSHR、KIF14/KCTD14、LGALS3BP/CENPF、LGALS3BP/GPRC5D、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/KLHL14、LGALS3BP/MIR155HG、LGALS3BP/MIXL1、LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/PLAAT2、LGALS3BP/SDC1、LGALS3BP/SLC16A14、LGALS3BP/TSHR、OTOF/CENPF、OTOF/IFI27、OTOF/IGLL5、OTOF/KCTD14、OTOF/KIF14、OTOF/KIF15、OTOF/KLHL14、OTOF/MIR155HG、OTOF

／MIXL1、OTOF／PDIA4、OTOF／PLAAT2、OTOF／SDC1、OTOF／SLC16A14、OTOF／TSHR、PLAAT2／KCTD14、TNFRSF17／LGALS3BP、およびTNFRSF17／OTOFから選択される、方法。

【請求項15】

参照の遺伝子シグネチャーが、その中に含まれる遺伝子の発現の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプシグネチャーペアと参照のエンドタイプシグネチャーペアとの間の差異が、対象が、そのシグネチャーペアに対応する敗血症メカニズムのエンドタイプを有することを示す、請求項14の方法。

【請求項16】

サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーが、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプシグネチャーペアを含む、請求項14または15の方法。

【請求項17】

NPSエンドタイプシグネチャーペアが：GADD45A／EFNA1、EFNA1／MIR646HG、MIR646HG／KLF14、MLLT1／MIR646HG、ARG1／MLLT1、MLLT1／EFNA1、MLLT1／NSUN7、EFNA1／NSUN7、SLC51A／EFNA1、EFNA1／KLF14、ZDHHC19／EFNA1、EFNA1／AGFG1、NSUN7／KLF14、EFNA1／PFKFB2、およびMLLT1／KLF14から選択される、請求項14から16のいずれか一項の方法。

【請求項18】

INFエンドタイプシグネチャーペアが：FECH／TFEC、TFEC／IFIT1B、FECH／RNF182、IFIT1B／FECH、FECH／APOL4、FECH／GYPA、ITLN1／FECH、FECH／THEM5、IFIT1B／CA1、RHAG／FECH、FECH／FAM83A、RHCE／FECH、TFEC／CA1、およびSPTA1／FECHから選択される、請求項14から17のいずれか一項の方法。

【請求項19】

IHDエンドタイプシグネチャーペアが：MAP7／SPRED1、SPRED1／GPR34、IL5RA／SPRED1、SPRED1／TPRG1、HRK／SPRED1、SPRED1／PLCB1、TRIM2／SPRED1、SIGLEC8／SPRED1、SMPD3／SPRED1、SPRED1／ZNF600、SPRED1／SDC2、MAP7／GPR34、PRSS33／SPRED1、SPRED1／DYNC2H1、およびCACNA2D3／SPRED1から選択される、請求項14から18のいずれか一項の方法。

【請求項20】

IFNエンドタイプシグネチャーペアが：ETV7／PLEKHO1、IFITM3／ETV7、ETV7／APOL1、BATF2／ETV7、PLEKHO1／BATF2、ETV7／EPSTI1、EPSTI1／BATF2、IFITM3／BATF2、USP18／EPSTI1、ETV7／SEPTIN4、ETV7／LAMP3、SERPING1／BATF2、LAMP3／BATF2、およびLAMP3／SERPING1から選択される、請求項14から19のいずれか一項の方法。

【請求項21】

ADAエンドタイプシグネチャーペアが：LGALS3BP／OTOF、LGALS3BP／IFI27、LGALS3BP／KIF14、LGALS3BP／CENPF、GTSE1／LGALS3BP、LGALS3BP／KCTD14、LGALS3BP／PDIA4、LGALS3BP／TSHR、LGALS3BP／PLAAT2、OTOF／IFI27、IGF1／LGALS3BP、CDC45／LGALS3BP、LGALS

10

20

30

40

50

3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、およびLGALS3BP/MIXL1から選択される、請求項14から20のいずれか一項の方法。

【請求項22】

対象における敗血症の重症度を予測する方法であって、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択され、該方法は、

(a) 該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

(b) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における該敗血症の該重症度を予測することを含み、

ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、低重症度敗血症は、2未満のSOFAスコアを意味し；並びに

該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LP L、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIPI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される、

方法。

【請求項23】

複数の遺伝子が、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1を含む、請求項22の方法。

【請求項24】

複数の遺伝子が、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1である、請求項22の方法。

【請求項25】

発現のレベルを決定することが、複数の遺伝子のそれぞれによってコードされる核酸を検出することを含む、請求項1から24のいずれか一項の方法。

【請求項26】

発現のレベルを決定することが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅法、非PCRベ

ースの増幅法、逆転写酵素（RT）PCR、Q-ベータレプリカーゼ増幅、リガーゼ連鎖反応、シグナル増幅（Ampliprobe）、光サイクリング、ディファレンシャルディスプレイ、ノーザン解析、ハイブリダイゼーション、マイクロアレイ解析、DNA配列決定、RNA配列決定（RNA-Seq）、Mass Array解析およびMALDI-TOF質量分析法の1つ以上を含む、請求項25の方法。

【請求項27】

発現のレベルを決定することが、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法を含む、請求項26の方法。

【請求項28】

発現のレベルを決定することが、RNA配列決定（RNA-Seq）を含む、請求項25から27のいずれか一項の方法。

【請求項29】

生体サンプルが、喀痰、血液、鼻ブラッシング、咽頭ぬぐい液、尿、羊水、血漿、血清、唾液、精液、骨髄、組織または細針生検サンプル、便、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、腹水、胸水、皮膚、またはそれらからの細胞を含む、請求項1から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

生体サンプルが血液を含む、請求項1から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

生体サンプルが、対象から集中治療室における入院前に得られた、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

生体サンプルが、対象から初期の臨床症状で得られた、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

生体サンプルが、対象から集中治療室中への入室後1日以内に得られた、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

請求項1から21、および請求項1から21のいずれか一項に従属する、25から33のいずれか一項において定義される方法によって敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法の使用。

【請求項35】

請求項1から21、および請求項1から21のいずれか一項に従属する、25から33のいずれか一項において定義される方法によって敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症を治療するための使用のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法。

【請求項36】

請求項22から24、および請求項22から24のいずれか一項に従属する、請求項25から33のいずれか一項において定義される方法によって高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症の治療のための、有効量の1つ以上の抗生物質の使用。

【請求項37】

1つ以上の抗生物質が、グリコペプチド、セファロスポリン、ベータラクタム、ベータラクタマーゼ阻害剤、カルバペネム、キノロン、フルオロキノロン、アミノグリコシド、マクロライドおよびモノバクタムの1つまたは組合せである、請求項36の使用。

【請求項38】

請求項22から24、および請求項22から24のいずれか一項に従属する、請求項25から33のいずれか一項において定義される方法によって高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症を治療するための使用のための1つ以上の抗

10

20

30

40

50

生物質。

【請求項 39】

1つ以上の抗生物質が、グリコペプチド、セファロスポリン、ベータラクタム、ベータラクタマーゼ阻害剤、カルバペネム、キノロン、フルオロキノロン、アミノグリコシド、マクロライドおよびモノバクタムの1つまたは組合せである、請求項38の使用のための1つ以上の抗生物質。

【請求項 40】

(a) 対象を、好中球抑制性 (NPS)、炎症性 (INF)、先天性宿主防御 (IHD)、インターフェロン (IFN) および適応性 (ADA) エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類するためのキットであって、該キットは、遺伝子特異的試薬であって、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは：

(i) NPS エンドタイプサブシグネチャー、INF エンドタイプサブシグネチャー、IHD エンドタイプサブシグネチャー、IFN エンドタイプサブシグネチャー、ADA エンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つであって、ここで、該 NPS エンドタイプサブシグネチャー、該 INF エンドタイプサブシグネチャー、該 IHD エンドタイプサブシグネチャー、該 IFN エンドタイプサブシグネチャー、該 ADA エンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せは、請求項1および4から13のいずれか一項において定義される、複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つ；または

(ii) NPS エンドタイプシグネチャーペア、INF エンドタイプシグネチャーペア、IHD エンドタイプシグネチャーペア、IFN エンドタイプシグネチャーペア、ADA エンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つであって、ここで、該 NPS エンドタイプシグネチャーペア、該 INF エンドタイプシグネチャーペア、該 IHD エンドタイプシグネチャーペア、該 IFN エンドタイプシグネチャーペア、該 ADA エンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せは、請求項14および16から21のいずれか一項において定義される、複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つ

の発現産物を検出することができる、遺伝子特異的試薬を含むキット；または

(b) 対象における敗血症の重症度を予測するためのキットであって、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択され、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価 (SOFA) スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満の SOFA スコアを意味し、低重症度敗血症は、2未満の SOFA スコアを意味し、該キットは、遺伝子特異的試薬であって、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは、請求項22から24のいずれか一項において定義される、複数の遺伝子のそれぞれの1つの発現産物を検出することができる、遺伝子特異的試薬；および任意に使用のための説明書を含む、キット。

【請求項 41】

好中球抑制性 (NPS)、炎症性 (INF)、先天性宿主防御 (IHD)、インターフェロン (IFN) および適応性 (ADA) エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための候補薬剤を同定する方法であって、該方法は：(a) 該敗血症のエンドタイプを有する細胞を試験薬剤と接触させること、(b) 該細胞の中の複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、発現シグネチャーを提供すること；(c) 該発現シグネチャーを参照シグネチャーと比較することであって、ここで、該参照シグネチャーは、正常細胞における複数の遺伝子の発現のレベルを表す、比較すること；並びに (d) 該発現シグネチャーが実質的に該参照シグネチャーと一致するときに、該試験薬剤を、該敗血症の治療のための候補薬剤として選択することであって、ここで、該発現シグネチャーおよび該参照シグネチャーは：

(a) NPS エンドタイプ細胞についての NPS エンドタイプサブシグネチャー、INF エンドタイプ細胞についての INF エンドタイプサブシグネチャー、IHD エンドタイ

ブ細胞についてのIHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプ細胞についてのIFNエンドタイプサブシグネチャーおよびADAエンドタイプ細胞についてのADAエンドタイプサブシグネチャーであって、ここで、該NPSENDタイプサブシグネチャー、該INFエンドタイプサブシグネチャー、該IHDエンドタイプサブシグネチャー、該IFNエンドタイプサブシグネチャー、該ADAエンドタイプサブシグネチャー若しくはそれらの組合せは、請求項1および4から13のいずれか一項において定義されたとおりである、エンドタイプサブシグネチャー；または

(b) NPSENDタイプ細胞についてのNPSENDタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプ細胞についてのINFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプ細胞についてのIHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプ細胞についてのIFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプ細胞についてのエンドタイプシグネチャーペアであって、ここで、該NPSENDタイプシグネチャーペア、該INFエンドタイプシグネチャーペア、該IHDエンドタイプシグネチャーペア、該IFNエンドタイプシグネチャーペア、該ADAエンドタイプシグネチャーペア若しくはそれらの組合せは、請求項14および16から21のいずれか一項において定義されたとおりである、エンドタイプシグネチャーペア

を含む、選択することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2021年5月25日に出願された同時係属中の米国仮出願63／192，736号からの優先権の利益を主張し、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本開示は、敗血症についてのバイオマーカーの分野に関する。例えば、本開示は、例えば、敗血症患者の、別個のメカニズムのおよび／または臨床的に意味のあるクラスターへの分類、並びに初期の臨床症状での敗血症の重症度および死亡率の予測を可能にし得る、DNA配列の固有のセットに関する。

【背景技術】

【0003】

背景

敗血症は、世界的に主要な感染症関連死因であり続け、毎年推定19.7%の死（例えば、2017年における1,100万人の死）に至っている。より最近では、敗血症は、重症のCovid-19感染症を有する患者における死亡の主要な原因であると認識されている。新しい抗生物質およびワクチン、より早期の認識およびベストプラクティス治療、並びに効率的な、設備の整った集中治療室を含む現代医学における進歩にも関わらず、約22%の高い死亡率があり、これは、数十年にわたってほとんど変化していないままである。

【0004】

敗血症は、感染に対する機能不全で生命を脅かす反応として説明されており、非常に一般的である（2017年において、1,100万人の年間死に至る推定4,890万人の事例）。初期の敗血症の経過における個人間の臨床的ばらつきが、臨床医が、患者を最適な治療のために適切にトリアージすることを妨げ得る。ERおよびICU患者における特定の宿主反応を捕捉する遺伝子発現シグネチャーを同定することは、例えば、臨床医が、最もリスクの高い患者のグループを同定することを可能にし、早期の診断確実性を提供し、抗生物質の適切な使用および疾患特異的治療法の開発、並びにそのような集中的な治療を必要としなさそうな患者を同定することを可能にし得、そのようにして、コストを削減し、病院のリソースを節約し得る。

【0005】

敗血症は、しばしば緊急治療室（ER）において広範でかなり非特異的な症候を示し、その後急速に悪化し得る患者において観察される臨床的不均一性について悪名高い。従って、臨床医が敗血症患者を疾患の経過の早い段階で適切に検出し、トリアージすることは困難である。抗生物質を開始することにおける各1時間の遅れが命を犠牲にするという一般教義は、しばしば、敗血症への進行を妨げることを期待して強力な抗生物質での早期の治療を開始することによって、今なお臨床医によって受け入れられている。問題は、重症の敗血症に進むであろういくつかの患者が十分に早期に認識されず、一方、敗血症を有さない患者が誤って治療されるであろうことである。後者は、細菌感染がない場合においてさえ広域抗生物質が過剰使用されるため、抗生物質耐性の上昇に寄与するというマイナス面を有する。すなわち、急速な悪化並びに増加する抗生物質耐性および医療費の社会的影響を考慮すると、敗血症患者をトリアージする新規な方法が望ましい。

10

【0006】

敗血症の診断のためのバイオマーカーは、米国特許第7,767,395号；米国特許第8,029,982号、米国特許出願公開第2011/0312521号；米国特許出願公開第2011/0076685号；米国特許出願公開第2020/0140948A1号；国際特許出願公開WO2013/152047号、国際特許出願公開WO2014/209238号、国際特許出願公開WO2015/135071A1号、国際特許出願WO2018/146162A1号、および国際特許出願公開WO2016/145426A1号において提案されている。

20

【0007】

血液トランスクリプトミクスは、敗血症中に調節不全となった応答のシステムレベルの指標を得ることに有用であることが証明されている。この方法を使用して、いくつかのグループは、ERまたはICUのいずれかにおいて、敗血症と全身性炎症反応症候群（SIRS）との間を、または生存する患者と死ぬ患者との間を区別する遺伝子発現シグネチャーを同定した[Pena OM, et al. EBioMedicine. 2014;1:64-71, doi:10.1016/j.ebiom.2014.10.003; McHugh L, et al. PLoS Medicine 2015;12:e1001916 doi:10.1371/journal.pmed.1001916; Sweeney TE, et al. Science Transl. Med. 2015;7:287ra71. doi:10.1126/scitranslmed.aaa5993; Scicluna BP, et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2015;192:826-835. doi:10.1164/rccm.201502-0355OC]。それにもかかわらず、これらのアプローチは典型的には、考慮されない同様の転帰を有する患者における実質的な異質性のため、感度を欠く。これは、個人の遺伝的変異、人口統計的要因、感染源および病原体、治療的介入の適切性、既存の免疫抑制状態を含む併存疾患、および／またはエビジェネティクスによって推進される反応を含むが、これらに限定されない[Leligdowicz A, and Matthay MA. Critical Care 23:80, doi:10.1186/s13054-019-2372-2]。これらの欠点は、エンドタイプが、明確な機能的および／または病理学的メカニズムによって定義される、状態のサブタイプとして定義される、さまざまな重症度および臨床転帰を有する、別個の、生物学的に推進され臨床的に関連する患者のグループを表す、エンドタイプと呼ばれるいくつかのサブグループで構成される状態として再構成される敗血症につながった。具体的には、エンドタイプは、リスクの層別化および個別化された療法についての機会を可能にする、より感度の高いマーカーを提供し得る。しかしながら、敗血症におけるエンドタイプは、進行した疾患を有する患者においてのみ特徴付けられており、一方、エンドタイプ状態の早期の予測が望まれている。

30

40

【0008】

エンドタイプという観点から敗血症をフレーミングすることは、サブグループに共通の

50

生物学的プロセスの調節不全を同定する可能性を有し、そのようにして、特定の宿主指向性（例えば、免疫調節）方式での患者のエンドタイプ特異的治療を可能にする。エンドタイプを同定する以前の研究は、患者のサブグループが、敗血症患者において、特に集中治療室（ICU）を訪れる患者において存在することを示した [Scicluna BP et al. Lancet Resp. Med. 2017; 5: 816–826. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1; Davenport EE, et al. The Lancet Resp. Med. 2016; 4: 259–271. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1; Maslove DM, et al. Critical Care. 2012; 16: R183. doi: 10.1186/cc11667; Sweeney TE, et al. Critical Care Med. 2018; 46: 915–925. doi: 10.1097/CCM.00000000000003084] が、初期の臨床症状で緊急治療室（ER）に入ったばかりの患者には対処していない。

10

【0009】

エンドタイプの状態を決定する分子応答はしばしば、いくつかの免疫細胞タイプ、最も顕著には免疫抑制の特徴を有する好中球、単球、およびT細胞サブセットの影響によって説明されている [Hotchkiss RS et al. Lancet Infect. Dis. 2013; 13: 260–8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X]。現在までに、公表された研究は一般に、敗血症がすでに確認された後に同定可能なエンドタイプがあることを示す。しかしながら、患者は、すでに悪化しており、おそらくすでに集中治療および抗生物質を必要とするであろうため、これは、予後がおそらくより有用でない、患者の臨床経過における段階を表す。さらに、エンドタイプの構成および性質についてはほとんどコンセンサスがない。

20

【0010】

この背景情報は、本発明に関連する可能性があるとお願人が信じる情報を既知にする目的で提供される。先行する情報のいずれも本発明に対する先行技術を構成するとの自認を必ずしも意図せず、また、そのように解釈されるべきでない。

【発明の概要】

【0011】

概要

本開示の目的は、患者が広範な臨床的特徴を示し、最終的な敗血症診断が確立されていない初期の臨床症状でのエンドタイプを同定することであった。全血および臨床データのプロファイルを、緊急治療室における115名の患者および1つの集中治療室における82名の患者から収集し、同じ出所からの9名の健康な対照と比較した。担当臨床医があり得る敗血症を疑い、2つ以上の全身性炎症反応症候群（SIRS）症状を観察した場合、ER患者を、入院の2時間以内に研究に採用した。血液RNA-Seqトランスクリプトームプロファイルを分析して、トリアージについて有用な初期のメカニズムの遺伝子発現シグネチャーを同定した。機械学習を、エンドタイプ（別個の病態生理学的メカニズムおよび臨床応答での疾患の細分化）を明らかにし、対応する遺伝子シグネチャーを予後値で検証するために使用した。初期の敗血症を有する患者は、5つのメカニズム的に別個のエンドタイプ、すなわち好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）、および適応性（ADA）エンドタイプの証拠を示した。引き続き、88個の遺伝子を用いる分類ツールを使用して、検証コホートにおけるエンドタイプの状態を正確に予測し、一方、別の247個は、エンドタイプ間の区別において有用な所与のエンドタイプにおける適切な差次的発現を示した。これは、82名のICU患者を含み、その27名の患者は、Covid-19媒介性敗血症を有していた。これらの88個の遺伝子のサブセットは、例えば、患者の血液の遺伝子発現分析を通して、特定のエンドタイプ（より高い重症度を引き起こすものを含む）を正確に同定するために使用することができる。全ての患者にわたって、NPSおよびINFエンドタイプはより

40

50

悪い予後を示し、より高い臓器機能不全スコアおよび重症度を有していた。さらに、予測重症度シグネチャーが、示された。これは、緊急治療室（ER）における多様なスペクトラムの、予期される診断前敗血症患者を、根底にある分子応答に基づいて5つのメカニズムに基づくエンドタイプにトリアージする方法を提供し、エンドタイプが特定の臨床的特徴および転帰と関連していることを示す。これらのエンドタイプは、集中治療室（ICU）において検出可能なままであり、これは、それらが安定であることを示す。患者のエンドタイプへの分離は、予後の価値を有し、医師に将来の重症度について知らせ、これが、最も苦しんでいる患者のみが最も集中的な治療を受けることを可能にし、個別化医療についての可能性を推進する。さらに、エンドタイプの状態とは独立した、高められた重症度を予測するシグネチャーが、描かれる。

10

【0012】

従って、本開示は、対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法を含み、該方法は：（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せを含み、該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOC3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み；該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNA1、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MARCHF8、MBNL3、MFS2B、MRC2、MX

20

30

40

50

I 1、MYL 4、NFI X、NUDT 4、OSBP 2、PAGE 2 B、PBX 1、PCD
H 1、PGF、PLEK 2、PNP、PRDX 2、PTPRF、RAP 1 GAP、RBM
3 8、RFESD、RFESD、RGCC、RGS 1 6、RHAG、RHD、RIPOR
3、RNF 1 7 5、RUNDC 3 A、SEC 1 4 L 4、SELENBP 1、SELENO
P、SFRP 2、SGIP 1、SIAH 2、SLC 1 4 A 1、SLC 1 A 5、SLC 2 2
A 2 3、SLC 2 A 1、SLC 4 A 1、SLC 6 A 8、SLC 6 A 9、SLC 7 A 5、S
MIM 5、SNCA、SOX 6、SPTB、STRADB、TAL 1、TENT 5 C、T
FR 2、TMCC 2、TMOD 1、TNS 1、TRIM 1 0、TRIM 5 8、TSPAN
7、TTC 2 5、UBB、USP 1 2、XK、YBX 3、およびYPEL 4 かなる群よ
り選択される遺伝子を含み；該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA 6、A
DAM 2 3、ALOX 1 5、CACNA 2 D 3、DYNC 2 H 1、GPR 3 4、GRAM
D 1 C、LPL、MAP 7、MIR 1 5 5 HG、PLCB 1、SDC 2、SIGLEC 8
、SPRED 1、SLC 1 6 A 1 4、SMPD 3、TPPP 3、TPRG 1、ZNF 6 0
0、ADGRD 1、ANGPT 1、GPR 8 2、HDAC 9、IL 5 RA、KLHDC 1
、PRSS 3 3、PTGDR 2、PTGFRN、TBC 1 D 1 2、およびTRIM 2 かな
る群より選択される遺伝子を含み；該IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANK
RD 2 2、APOL 1、APOL 4、BATF 2、CARD 1 7、CD 2 7 4、EPST
I 1、ETV 7、GBP 5、IDO 1、IFITM 3、P 2 RY 1 4、PLEKHO 1、
RSAD 2、SERPING 1、TFEC、EXOC 3 L 1、IRF 7、OAS 1、SE
PTIN 4、LY 6 E、およびLAMP 3 かなる群より選択される遺伝子を含み；並び
に該ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL 2、CDC 4 5、CENPF、CL
EC 4 F、GTSE 1、IFI 2 7、ISG 1 5、KCTD 1 4、KIF 1 4、KIF 1
5、KLHDC 7 B、LGALS 3 BP、OTOF、PDIA 4、SIGLEC 1、US
P 1 8、AGRN、CD 3 8、CDCA 7、CDT 1、CTLA 4、DHX 5 8、EME
1、FAM 1 1 1 B、HES 4、IFI 4 4 L、IFIT 3、IFNG-AS 1、IL 1
2 RB 2、IL 4 I 1、KIF 1 9、LAG 3、MCM 1 0、P 2 RY 6、PACSIN
1、PARM 1、SAMD 4 A、SPATS 2 L、HERC 5、TMPRSS 3、TNF
RSF 1 3 B、TSHR、およびTTC 2 1 A かなる群より選択される遺伝子を含む。

10

20

【0013】

一実施形態においては、参照の遺伝子シグネチャーは、その中に含まれる遺伝子の発現
の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプサブシグネチャーと参照のエンドタイプサ
ブシグネチャーとの間の差異が、対象が、そのサブシグネチャーに対応する敗血症メカニ
ズムのエンドタイプを有することを示す。

30

【0014】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャ
ーは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、I
HDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、およびAD
Aエンドタイプのサブシグネチャーを含む。

【0015】

一実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG 1、ARG
1、ATP 9 A、ANXA 3、EFNA 1、GADD 4 5 A、GPR 8 4、HPGD、I
L 1 R 1、KLF 1 4、KREMEN 1、MIR 6 4 6 HG、MLLT 1、NSUN 7、
OLAH、ORM 2、PCOLCE 2、PFKFB 2、SLC 5 1 A、TNFAIP 8 L
3、およびZDHHC 1 9 かなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態におい
ては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG 1、ARG 1、ATP 9 A、A
NXA 3、EFNA 1、GADD 4 5 A、GPR 8 4、HPGD、IL 1 R 1、KLF 1
4、KREMEN 1、MIR 6 4 6 HG、MLLT 1、NSUN 7、OLAH、ORM 2
、PCOLCE 2、PFKFB 2、SLC 5 1 A、TNFAIP 8 L 3、およびZDHHC
1 9 を含む。

40

【0016】

50

一実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2を含む。

【0017】

一実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600を含む。

10

【0018】

一実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECを含む。

20

【0019】

一実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1およびUSP18を含む。

30

【0020】

本開示はまた、対象を、好中球抑制性(NPS)、炎症性(INF)、先天性宿主防御(IHD)、インターフェロン(IFN)および適応性(ADA)エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法を含み、該方法は：(a)該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および(b)該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せを含み、ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EF

40

50

NA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14、ADAMTS3/PCOLCE2、ADAMTS3/ZDHHC19、ADAMTS3/SLC51A、ADAMTS3/HPGD、ADAMTS3/SEMA6B、ADAMTS3/EFNA1、ADAMTS3/AGFG1、ADAMTS3/NSUN7、ADAMTS3/TNFAIP8L3、ADAMTS3/KREMEN1、ADAMTS3/ORM2、ADAMTS3/MIR646HG、ADAMTS3/KLF14、AGFG1/NSUN7、AGFG1/TNFAIP8L3、AGFG1/KREMEN1、AGFG1/ORM2、AGFG1/MIR646HG、AGFG1/KLF14、ANXA3/GPR84、ANXA3/OLAH、ANXA3/ADAMTS3、ANXA3/PCOLCE2、ANXA3/ZDHHC19、ANXA3/SLC51A、ANXA3/HPGD、ANXA3/SEMA6B、ANXA3/EFNA1、ANXA3/AGFG1、ANXA3/NSUN7、ANXA3/TNFAIP8L3、ANXA3/KREMEN1、ANXA3/ORM2、ANXA3/MIR646HG、ANXA3/KLF14、ARG1/PFKFB2、ARG1/MLLT1、ARG1/ANXA3、ARG1/GPR84、ARG1/OLAH、ARG1/ADAMTS3、ARG1/PCOLCE2、ARG1/ZDHHC19、ARG1/SLC51A、ARG1/HPGD、ARG1/SEMA6B、ARG1/EFNA1、ARG1/AGFG1、ARG1/NSUN7、ARG1/TNFAIP8L3、ARG1/KREMEN1、ARG1/ORM2、ARG1/MIR646HG、ARG1/KLF14、ATP9A/EPB41L4B、ATP9A/IL1R1、ATP9A/GADD45A、ATP9A/ARG1、ATP9A/PFKFB2、ATP9A/MLLT1、ATP9A/ANXA3、ATP9A/GPR84、ATP9A/OLAH、ATP9A/ADAMTS3、ATP9A/PCOLCE2、ATP9A/ZDHHC19、ATP9A/SLC51A、ATP9A/HPGD、ATP9A/SEMA6B、ATP9A/EFNA1、ATP9A/AGFG1、ATP9A/NSUN7、ATP9A/TNFAIP8L3、ATP9A/KREMEN1、ATP9A/ORM2、ATP9A/MIR646HG、ATP9A/KLF14、EFNA1/AGFG1、EFNA1/NSUN7、EFNA1/TNFAIP8L3、EFNA1/KREMEN1、EFNA1/ORM2、EFNA1/MIR646HG、EFNA1/KLF14、EPB41L4B/IL1R1、EPB41L4B/GADD45A、EPB41L4B/ARG1、EPB41L4B/PFKFB2、EPB41L4B/MLLT1、EPB41L4B/ANXA3、EPB41L4B/GPR84、EPB41L4B/OLAH、EPB41L4B/ADAMTS3、EPB41L4B/PCOLCE2、EPB41L4B/ZDHHC19、EPB41L4B/SLC51A、EPB41L4B/HPGD、EPB41L4B/SEMA6B、EPB41L4B/EFNA1、EPB41L4B/AGFG1、EPB41L4B/NSUN7、EPB41L4B/TNFAIP8L3、EPB41L4B/KREMEN1、EPB41L4B/MIR646HG、EPB41L4B/KLF14、GADD45A/ARG1、GADD45A/PFKFB2、GADD45A/MLLT1、GADD45A/ANXA3、GADD45A/GPR84、GADD45A/OLAH、GADD45A/ADAMTS3、GADD45A/PCOLCE2、GADD45A/ZDHHC19、GADD45A/SLC51A、GADD45A/HPGD、GADD45A/SEMA6B、GADD45A/EFNA1、GADD45A/AGFG1、GADD45A/NSUN7、GADD45A/TNFAIP8L3、GADD45A/KREMEN1、GADD45A/ORM2、GADD45A/MIR646HG、GADD45A/KLF14、GPR84/OLAH、GPR84/ADAMTS3、GPR84/PCOLCE2、GPR84/ZDHHC19、GPR84/SLC51A、GPR84/HPGD、GPR84/SEMA6B、GPR84/EFNA1、GPR84/AGFG1、GPR84/NSUN7、GPR84/TNFAIP8L3、GPR84/KREMEN1、GPR84/ORM2、GPR84/MIR646HG、GP

10

20

30

40

50

R 8 4 / K L F 1 4、H P G D / S E M A 6 B、H P G D / E F N A 1、H P G D / A G
F G 1、H P G D / N S U N 7、H P G D / T N F A I P 8 L 3、H P G D / K R E M E
N 1、H P G D / O R M 2、H P G D / M I R 6 4 6 H G、H P G D / K L F 1 4、I L
1 R 1 / G A D D 4 5 A、I L 1 R 1 / A R G 1、I L 1 R 1 / P F K F B 2、I L 1 R
1 / M L L T 1、I L 1 R 1 / A N X A 3、I L 1 R 1 / G P R 8 4、I L 1 R 1 / O L
A H、I L 1 R 1 / A D A M T S 3、I L 1 R 1 / P C O L C E 2、I L 1 R 1 / Z D H
H C 1 9、I L 1 R 1 / S L C 5 1 A、I L 1 R 1 / H P G D、I L 1 R 1 / S E M A 6
B、I L 1 R 1 / E F N A 1、I L 1 R 1 / A G F G 1、I L 1 R 1 / N S U N 7、I L
1 R 1 / T N F A I P 8 L 3、I L 1 R 1 / K R E M E N 1、I L 1 R 1 / O R M 2、I
L 1 R 1 / M I R 6 4 6 H G、I L 1 R 1 / K L F 1 4、K R E M E N 1 / O R M 2、K
R E M E N 1 / M I R 6 4 6 H G、K R E M E N 1 / K L F 1 4、M I R 6 4 6 H G / K
L F 1 4、M L L T 1 / A N X A 3、M L L T 1 / G P R 8 4、M L L T 1 / O L A H、
M L L T 1 / A D A M T S 3、M L L T 1 / P C O L C E 2、M L L T 1 / Z D H H C 1
9、M L L T 1 / S L C 5 1 A、M L L T 1 / H P G D、M L L T 1 / S E M A 6 B、M
L L T 1 / E F N A 1、M L L T 1 / A G F G 1、M L L T 1 / N S U N 7、M L L T 1
/ T N F A I P 8 L 3、M L L T 1 / K R E M E N 1、M L L T 1 / O R M 2、M L L T
1 / M I R 6 4 6 H G、M L L T 1 / K L F 1 4、N S U N 7 / T N F A I P 8 L 3、N
S U N 7 / K R E M E N 1、N S U N 7 / O R M 2、N S U N 7 / M I R 6 4 6 H G、N
S U N 7 / K L F 1 4、O L A H / A D A M T S 3、O L A H / P C O L C E 2、O L A
H / Z D H H C 1 9、O L A H / S L C 5 1 A、O L A H / H P G D、O L A H / S E M
A 6 B、O L A H / E F N A 1、O L A H / A G F G 1、O L A H / N S U N 7、O L A
H / T N F A I P 8 L 3、O L A H / K R E M E N 1、O L A H / O R M 2、O L A H /
M I R 6 4 6 H G、O L A H / K L F 1 4、O R M 2 / M I R 6 4 6 H G、O R M 2 / K
L F 1 4、P C O L C E 2 / Z D H H C 1 9、P C O L C E 2 / S L C 5 1 A、P C O L
C E 2 / H P G D、P C O L C E 2 / S E M A 6 B、P C O L C E 2 / E F N A 1、P C
O L C E 2 / A G F G 1、P C O L C E 2 / N S U N 7、P C O L C E 2 / T N F A I P
8 L 3、P C O L C E 2 / K R E M E N 1、P C O L C E 2 / O R M 2、P C O L C E 2
/ M I R 6 4 6 H G、P C O L C E 2 / K L F 1 4、P F K F B 2 / M L L T 1、P F K
F B 2 / A N X A 3、P F K F B 2 / G P R 8 4、P F K F B 2 / O L A H、P F K F B
2 / A D A M T S 3、P F K F B 2 / P C O L C E 2、P F K F B 2 / Z D H H C 1 9、
P F K F B 2 / S L C 5 1 A、P F K F B 2 / H P G D、P F K F B 2 / S E M A 6 B、
P F K F B 2 / E F N A 1、P F K F B 2 / A G F G 1、P F K F B 2 / N S U N 7、P
F K F B 2 / T N F A I P 8 L 3、P F K F B 2 / K R E M E N 1、P F K F B 2 / O R
M 2、P F K F B 2 / M I R 6 4 6 H G、P F K F B 2 / K L F 1 4、S E M A 6 B / E
F N A 1、S E M A 6 B / A G F G 1、S E M A 6 B / N S U N 7、S E M A 6 B / T N
F A I P 8 L 3、S E M A 6 B / K R E M E N 1、S E M A 6 B / O R M 2、S E M A 6
B / M I R 6 4 6 H G、S E M A 6 B / K L F 1 4、S L C 5 1 A / H P G D、S L C 5
1 A / S E M A 6 B、S L C 5 1 A / E F N A 1、S L C 5 1 A / A G F G 1、S L C 5
1 A / N S U N 7、S L C 5 1 A / T N F A I P 8 L 3、S L C 5 1 A / K R E M E N 1
、S L C 5 1 A / O R M 2、S L C 5 1 A / M I R 6 4 6 H G、S L C 5 1 A / K L F 1
4、T N F A I P 8 L 3 / K R E M E N 1、T N F A I P 8 L 3 / O R M 2、T N F A I
P 8 L 3 / M I R 6 4 6 H G、T N F A I P 8 L 3 / K L F 1 4、Z D H H C 1 9 / S L
C 5 1 A、Z D H H C 1 9 / H P G D、Z D H H C 1 9 / S E M A 6 B、Z D H H C 1 9
/ E F N A 1、Z D H H C 1 9 / A G F G 1、Z D H H C 1 9 / N S U N 7、Z D H H C
1 9 / T N F A I P 8 L 3、Z D H H C 1 9 / K R E M E N 1、Z D H H C 1 9 / O R M
2、Z D H H C 1 9 / M I R 6 4 6 H G、および Z D H H C 1 9 / K L F 1 4 から選択さ
れ；該 INF エンドタイプシグネチャーペアは：F E C H / T F E C、T F E C / I F I
T 1 B、F E C H / R N F 1 8 2、I F I T 1 B / F E C H、F E C H / A P O L 4、F
E C H / G Y P A、I T L N 1 / F E C H、F E C H / T H E M 5、I F I T 1 B / C A
1、R H A G / F E C H、F E C H / F A M 8 3 A、R H C E / F E C H、T F E C / C

10

20

30

40

50

A1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD22/GYPA
、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKRD22/KL
HDC8A、ANKRD22/RHCE、ANKRD22/RNF182、ANKRD2
2/SPTA1、ANKRD22/THEM5、ANKRD22/TSPAN5、APO
L4/BNIP3L、APOL4/CA1、APOL4/DYRK3、APOL4/FA
M83A、APOL4/GLRX5、APOL4/GYPA、APOL4/IFIT1B
、APOL4/ITLN1、APOL4/KLHDC8A、APOL4/RHAG、AP
OL4/RHCE、APOL4/RIOK3、APOL4/RNF182、APOL4/
SPTA1、APOL4/THEM5、APOL4/TLCD4、APOL4/TMCC
2、APOL4/TSPAN5、APOL4/TSP02、BNIP3L/ANKRD2
2、BNIP3L/CA1、BNIP3L/CARD17、BNIP3L/CD274、
BNIP3L/DYRK3、BNIP3L/FAM83A、BNIP3L/GBP5、B
NIP3L/GLRX5、BNIP3L/GYPA、BNIP3L/IFIT1B、BN
IP3L/ITLN1、BNIP3L/KLHDC8A、BNIP3L/P2RY14、
BNIP3L/RHAG、BNIP3L/RHCE、BNIP3L/RNF182、BN
IP3L/SPTA1、BNIP3L/TFEC、BNIP3L/THEM5、BNIP
3L/TLCD4、BNIP3L/TMCC2、BNIP3L/TSPAN5、BNIP
3L/TSP02、CA1/ANKRD22、CA1/CARD17、CA1/DYRK
3、CA1/FAM83A、CA1/GBP5、CA1/GLRX5、CA1/GYPA
、CA1/IFIT1B、CA1/ITLN1、CA1/KLHDC8A、CA1/P2
RY14、CA1/RHCE、CA1/RNF182、CA1/SPTA1、CA1/T
HEM5、CA1/TLCD4、CA1/TSPAN5、CD274/CA1、CD27
4/DYRK3、CD274/FAM83A、CD274/GLRX5、CD274/G
YPA、CD274/IFIT1B、CD274/ITLN1、CD274/KLHDC
8A、CD274/RHCE、CD274/RNF182、CD274/SPTA1、C
D274/THEM5、CD274/TLCD4、CD274/TMCC2、CD274
/TSPAN5、DYRK3/ANKRD22、DYRK3/CARD17、DYRK3
/FAM83A、DYRK3/GBP5、DYRK3/GLRX5、DYRK3/GYP
A、DYRK3/IFIT1B、DYRK3/ITLN1、DYRK3/KLHDC8A
、DYRK3/P2RY14、DYRK3/RHCE、DYRK3/RNF182、DY
RK3/SPTA1、DYRK3/THEM5、DYRK3/TLCD4、DYRK3/
TSPAN5、FAM83A/ANKRD22、FAM83A/CARD17、FAM8
3A/GBP5、FAM83A/GLRX5、FAM83A/GYPA、FAM83A/
IFIT1B、FAM83A/ITLN1、FAM83A/KLHDC8A、FAM83
A/P2RY14、FAM83A/RHCE、FAM83A/RNF182、FAM83
A/SPTA1、FAM83A/THEM5、FAM83A/TLCD4、FAM83A
/TSPAN5、FECH/ANKRD22、FECH/APOL4、FECH/BNIP
3L、FECH/CA1、FECH/CARD17、FECH/CD274、FECH
/DYRK3、FECH/FAM83A、FECH/GBP5、FECH/GLRX5、
FECH/GYPA、FECH/IFIT1B、FECH/ITLN1、FECH/KL
HDC8A、FECH/P2RY14、FECH/RHAG、FECH/RHCE、FE
CH/RIOK3、FECH/RNF182、FECH/SPTA1、FECH/TFE
C、FECH/THEM5、FECH/TLCD4、FECH/TMCC2、FECH/
TSPAN5、FECH/TSP02、GBP5/GLRX5、GBP5/GYPA、G
BP5/IFIT1B、GBP5/ITLN1、GBP5/KLHDC8A、GBP5/
RHCE、GBP5/RNF182、GBP5/SPTA1、GBP5/THEM5、G
BP5/TSPAN5、GLRX5/CARD17、GLRX5/IFIT1B、GLR
X5/RHCE、GLRX5/THEM5、GYPA/CARD17、GYPA/GLR
X5、GYPA/IFIT1B、GYPA/ITLN1、GYPA/P2RY14、GY
PA/RHCE、GYPA/RNF182、GYPA/THEM5、IFIT1B/CA

10

20

30

40

50

RD17、ITLN1/CARD17、ITLN1/GLRX5、ITLN1/IFIT1B、ITLN1/RHCE、ITLN1/RNF182、ITLN1/THEM5、KLHDC8A/CARD17、KLHDC8A/GLRX5、KLHDC8A/GYPA、KLHDC8A/IFIT1B、KLHDC8A/ITLN1、KLHDC8A/P2RY14、KLHDC8A/RHCE、KLHDC8A/RNF182、KLHDC8A/SPTA1、KLHDC8A/THEM5、KLHDC8A/TSPAN5、P2RY14/GLRX5、P2RY14/IFIT1B、P2RY14/ITLN1、P2RY14/RHCE、P2RY14/RNF182、P2RY14/THEM5、RHAG/ANKRD22、RHAG/CA1、RHAG/CARD17、RHAG/CD274、RHAG/DYRK3、RHAG/FAM83A、RHAG/GBP5、RHAG/GLRX5、RHAG/GYPA、RHAG/IFIT1B、RHAG/ITLN1、RHAG/KLHDC8A、RHAG/P2RY14、RHAG/RHCE、RHAG/RNF182、RHAG/SPTA1、RHAG/THEM5、RHAG/TLCD4、RHAG/TMCC2、RHAG/TSPAN5、RHAG/TSP02、RHCE/CARD17、RHCE/IFIT1B、RHCE/THEM5、RIOK3/ANKRD22、RIOK3/BNIP3L、RIOK3/CA1、RIOK3/CARD17、RIOK3/CD274、RIOK3/DYRK3、RIOK3/FAM83A、RIOK3/GBP5、RIOK3/GLRX5、RIOK3/GYPA、RIOK3/IFIT1B、RIOK3/ITLN1、RIOK3/KLHDC8A、RIOK3/P2RY14、RIOK3/RHAG、RIOK3/RHCE、RIOK3/RNF182、RIOK3/SPTA1、RIOK3/TFEC、RIOK3/THEM5、RIOK3/TLCD4、RIOK3/TMCC2、RIOK3/TSPAN5、RIOK3/TSP02、RNF182/CARD17、RNF182/GLRX5、RNF182/IFIT1B、RNF182/RHCE、RNF182/THEM5、SPTA1/CARD17、SPTA1/GLRX5、SPTA1/GYPA、SPTA1/IFIT1B、SPTA1/ITLN1、SPTA1/P2RY14、SPTA1/RHCE、SPTA1/RNF182、SPTA1/THEM5、SPTA1/TSPAN5、TFEC/CA1、TFEC/DYRK3、TFEC/FAM83A、TFEC/GLRX5、TFEC/GYPA、TFEC/IFIT1B、TFEC/ITLN1、TFEC/KLHDC8A、TFEC/RHAG、TFEC/RHCE、TFEC/RNF182、TFEC/SPTA1、TFEC/THEM5、TFEC/TLCD4、TFEC/TMCC2、TFEC/TSPAN5、TFEC/TSP02、THEM5/CARD17、THEM5/IFIT1B、TLCD4/ANKRD22、TLCD4/CARD17、TLCD4/GBP5、TLCD4/GLRX5、TLCD4/GYPA、TLCD4/IFIT1B、TLCD4/ITLN1、TLCD4/KLHDC8A、TLCD4/P2RY14、TLCD4/RHCE、TLCD4/RNF182、TLCD4/SPTA1、TLCD4/THEM5、TLCD4/TSPAN5、TMCC2/ANKRD22、TMCC2/CA1、TMCC2/CARD17、TMCC2/DYRK3、TMCC2/FAM83A、TMCC2/GBP5、TMCC2/GLRX5、TMCC2/GYPA、TMCC2/IFIT1B、TMCC2/ITLN1、TMCC2/KLHDC8A、TMCC2/P2RY14、TMCC2/RHCE、TMCC2/RNF182、TMCC2/SPTA1、TMCC2/THEM5、TMCC2/TLCD4、TMCC2/TSPAN5、TSPAN5/CARD17、TSPAN5/GLRX5、TSPAN5/GYPA、TSPAN5/IFIT1B、TSPAN5/ITLN1、TSPAN5/P2RY14、TSPAN5/RHCE、TSPAN5/RNF182、TSPAN5/THEM5、TSP02/ANKRD22、TSP02/CA1、TSP02/CARD17、TSP02/CD274、TSP02/DYRK3、TSP02/FAM83A、TSP02/GBP5、TSP02/GLRX5、TSP02/GYPA、TSP02/IFIT1B、TSP02/ITLN1、TSP02/KLHDC8A、TSP02/P2RY14、TSP02/RHCE、TSP02/RNF182、TSP02/SPTA1、TSP02/THE

10

20

30

40

50

M5、TSPO2/TLCD4、TSPO2/TMCC2、およびTSPO2/TSPAN5から選択され；該IHDエンドタイピングネチャーペアは：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNC2H1、CACNA2D3/SPRED1、ADAM23/GPR34、ADAM23/MAP7、ADAM23/PLCB1、ADAM23/SPRED1、ALOX15/GPR34、ALOX15/PLCB1、ALOX15/SPRED1、BAAALC/GPR34、BAAALC/PLCB1、BAAALC/SPRED1、CACNA2D3/DYNC2H1、CACNA2D3/GPR34、CACNA2D3/PLCB1、CACNA2D3/SPRED1、CACNA2D3/ZNF600、GPR34/DYNC2H1、GPR34/GRAMD1C、GPR34/PLCB1、GPR34/TPRG1、GPR34/ZNF600、GPR82/DYNC2H1、GPR82/GPR34、GPR82/GRAMD1C、GPR82/PLCB1、GPR82/TPRG1、GPR82/ZNF600、GRAMD1C/DYNC2H1、GRAMD1C/PLCB1、GRAMD1C/ZNF600、HRK/DYNC2H1、HRK/GPR34、HRK/MAP7、HRK/PLCB1、HRK/SPRED1、HRK/ZNF600、IL5RA/DYNC2H1、IL5RA/GPR34、IL5RA/PLCB1、IL5RA/SPRED1、IL5RA/TRIM2、MAP7/BAAALC、MAP7/CACNA2D3、MAP7/DYNC2H1、MAP7/GPR34、MAP7/GPR82、MAP7/GRAMD1C、MAP7/PLCB1、MAP7/SPRED1、MAP7/TPRG1、MAP7/ZNF600、PLCB1/DYNC2H1、PLCB1/TPRG1、PLCB1/ZNF600、PRSS33/GPR34、PRSS33/PLCB1、PRSS33/SPRED1、SDC2/DYNC2H1、SDC2/GPR34、SDC2/PLCB1、SDC2/ZNF600、SIGLEC8/DYNC2H1、SIGLEC8/GPR34、SIGLEC8/MAP7、SIGLEC8/PLCB1、SIGLEC8/SPRED1、SIGLEC8/TRIM2、SMPD3/DYNC2H1、SMPD3/GPR34、SMPD3/MAP7、SMPD3/PLCB1、SMPD3/SPRED1、SMPD3/TRIM2、SPRED1/DYNC2H1、SPRED1/GPR34、SPRED1/GPR82、SPRED1/GRAMD1C、SPRED1/PLCB1、SPRED1/SDC2、SPRED1/TPRG1、SPRED1/ZNF600、TRIM2/CACNA2D3、TRIM2/DYNC2H1、TRIM2/GPR34、TRIM2/GPR82、TRIM2/GRAMD1C、TRIM2/HRK、TRIM2/MAP7、TRIM2/PLCB1、TRIM2/SDC2、TRIM2/SPRED1、TRIM2/TPRG1、およびTRIM2/ZNF600から選択され；該IFNエンドタイピングネチャーペアは：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、LAMP3/SERPING1、APOL1/BATF2、APOL1/CLEC4F、APOL1/EPSTI1、APOL1/EXOC3L1、APOL1/HES4、APOL1/IFITM3、APOL1/LY6E、APOL1/RSAD2、APOL1/SEPTIN4、APOL1/SERPING1、APOL1/TPPP3、BATF2/EXOC3L1、BATF2/HES4、CLEC4F/BATF2、CLEC4F/EXOC3L1、EPSTI1/BATF2、EPSTI1/CLEC4F、EPSTI1/EXOC3L1、EPSTI1/HES4、EPSTI1/IFITM3、EPSTI1/LY6E、EPSTI1/RSAD2、EPSTI1/SERPING1、EPSTI1/TPPP3、ETV7/APOL1、ETV7/BATF2、ETV7/C

10

20

30

40

50

LEC4F、ETV7/EPSTI1、ETV7/EXOC3L1、ETV7/HES4
 、ETV7/IFITM3、ETV7/LAMP3、ETV7/LY6E、ETV7/P
 LEKHO1、ETV7/RSAD2、ETV7/SEPTIN4、ETV7/SERP
 ING1、ETV7/TPPP3、EXOC3L1/HES4、IFITM3/SERP
 ING1、IFITM3/CLEC4F、IFITM3/TPPP3、IFITM3/L
 Y6E、IFITM3/EXOC3L1、IFITM3/HES4、LAMP3/APO
 L1、LAMP3/BATF2、LAMP3/CLEC4F、LAMP3/EPSTI1
 、LAMP3/EXOC3L1、LAMP3/HES4、LAMP3/IFITM3、L
 AMP3/LY6E、LAMP3/RSAD2、LAMP3/SEPTIN4、LAMP
 3/SERPING1、LAMP3/TPPP3、LY6E/BATF2、LY6E/E
 XOC3L1、PLEKHO1/APO1、PLEKHO1/BATF2、PLEKH
 O1/EPSTI1、PLEKHO1/EXOC3L1、PLEKHO1/IFITM3
 、PLEKHO1/LAMP3、PLEKHO1/RSAD2、PLEKHO1/SEP
 TIN4、PLEKHO1/SERPING1、RSAD2/BATF2、RSAD2/
 CLEC4F、RSAD2/EXOC3L1、RSAD2/HES4、RSAD2/IF
 ITM3、RSAD2/LY6E、RSAD2/SERPING1、RSAD2/TPP
 P3、SEPTIN4/BATF2、SEPTIN4/CLEC4F、SEPTIN4/
 EPSTI1、SEPTIN4/EXOC3L1、SEPTIN4/HES4、SEPT
 IN4/IFITM3、SEPTIN4/LY6E、SEPTIN4/RSAD2、SE
 PTIN4/SERPING1、SEPTIN4/TPPP3、SERPING1/BA
 TF2、SERPING1/CLEC4F、SERPING1/EXOC3L1、SER
 PING1/HES4、SERPING1/LY6E、SERPING1/TPPP3、
 TPPP3/BATF2、およびTPPP3/EXOC3L1から選択され；並びに該A
 DAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP
 /IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTS
 E1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDI
 A4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IF
 I27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3B
 P/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL、CAV
 1/LGALS3BP、CAV1/OTOF、CDC45/LGALS3BP、CDC4
 5/OTOF、CENPF/KCTD14、GPRC5D/OTOF、GTSE1/LG
 ALS3BP、GTSE1/OTOF、IGF1/LGALS3BP、IGF1/OTO
 F、KCTD14/KLHL14、KCTD14/PDIA4、KCTD14/TSHR
 、KIF14/KCTD14、LGALS3BP/CENPF、LGALS3BP/GP
 RC5D、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/IGLL5、LGALS
 3BP/KCTD14、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/KIF15
 、LGALS3BP/KLHL14、LGALS3BP/MIR155HG、LGALS
 3BP/MIXL1、LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/PDIA4、L
 GALS3BP/PLAAT2、LGALS3BP/SDC1、LGALS3BP/SL
 C16A14、LGALS3BP/TSHR、OTOF/CENPF、OTOF/IFI
 27、OTOF/IGLL5、OTOF/KCTD14、OTOF/KIF14、OTO
 F/KIF15、OTOF/KLHL14、OTOF/MIR155HG、OTOF/M
 IXL1、OTOF/PDIA4、OTOF/PLAAT2、OTOF/SDC1、OT
 OF/SLC16A14、OTOF/TSHR、PLAAT2/KCTD14、TNFR
 SF17/LGALS3BP、およびTNFRSF17/OTOFから選択される。

【0021】

一実施形態においては、参照の遺伝子シグネチャーは、その中に含まれる遺伝子の発現
 の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプシグネチャーペアと参照のエンドタイプシ
 グネチャーペアとの間の差異が、対象が、そのシグネチャーペアに対応する敗血症メカニ
 ズムのエンドタイプを有することを示す。

10

20

30

40

50

【0022】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプシグネチャーペアを含む。

【0023】

一実施形態においては、NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、およびMLLT1/KLF14から選択される。別の実施形態においては、INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APO L4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、およびSPTA1/FECHから選択される。別の実施形態においては、IHDエンドタイプシグネチャーペアは：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNC2H1、およびCACNA2D3/SPRED1から選択される。別の実施形態においては、IFNエンドタイプシグネチャーペアは：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APO L1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、およびLAMP3/SERPING1から選択される。別の実施形態においては、ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、およびLGALS3BP/MIXL1から選択される。

【0024】

本開示はまた、対象における敗血症の重症度を予測する方法を含み、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択され、該方法は、(a) 該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および(b) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における該敗血症の該重症度を予測することを含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、低重症度敗血症は、2未満のSOFAスコアを意味し；並びに該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A

1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、ILL1R2、ILL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIPI、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。

10

20

【0025】

一実施形態においては、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1を含む。別の実施形態においては、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1である。

【0026】

一実施形態においては、発現のレベルを決定することは、複数の遺伝子のそれぞれによってコードされる核酸を検出することを含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法、非PCRベースの増幅法、逆転写酵素（RT）PCR、Q-ベータレプリカーゼ増幅、リガーゼ連鎖反応、シグナル増幅（Ampliprobe）、光サイクリング、ディファレンシャルディスプレイ、ノーザン解析、ハイブリダイゼーション、マイクロアレイ解析、DNA配列決定、RNA配列決定（RNA-Seq）、MassArray解析およびMALDI-TOF質量分析法の1つ以上を含む。さらなる実施形態においては、発現のレベルを決定することは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法を含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、RNA配列決定（RNA-Seq）を含む。

30

【0027】

一実施形態においては、生体サンプルは、喀痰、血液、鼻ブラッシング、咽頭ぬぐい液、尿、羊水、血漿、血清、唾液、精液、骨髄、組織または細針生検サンプル、便、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、腹水、胸水、皮膚、またはそれらからの細胞を含む。別の実施形態においては、生体サンプルは、血液を含む。一実施形態においては、生体サンプルは、対象から集中治療室における入院前に得られた。別の実施形態においては、生体サンプルは、対象から初期の臨床症状で得られた。さらなる実施形態においては、生体サンプルは、対象から集中治療室中への入室後1日以内に得られた。

40

【0028】

本開示はまた、本開示の、対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法の使用を含む。

【0029】

50

本開示はまた、本開示の、対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症を治療するための使用のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法を含む。

【0030】

本開示はまた、(a) 対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および (b) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む方法によって高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症の治療のための、有効量の1つ以上の抗生物質の使用を含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、並びに該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、CTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。

【0031】

本開示はまた、(i) 対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および (ii) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む敗血症の重症度を予測する方法によって高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症を治療するための使用のための、1つ以上の抗生物質を含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、並びに該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CC

NA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIP1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。

10

20

【0032】

一実施形態においては、1つ以上の抗生物質は、グリコペプチド、セファロスポリン、ベータラクタム、ベータラクタマーゼ阻害剤、カルバペネム、キノロン、フルオロキノロン、アミノグリコシド、マクロライドおよびモノバクタムの1つまたは組合せである。

【0033】

本開示はまた：

(a) 対象を、好中球抑制性(NPS)、炎症性(INF)、先天性宿主防御(IHD)、インターフェロン(IFN)および適応性(ADA)エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類するためのキットであって、該キットは、遺伝子特異的試薬を含み、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは：(i) NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つであって、ここで、該NPSエンドタイプサブシグネチャー、該INFエンドタイプサブシグネチャー、該IHDエンドタイプサブシグネチャー、該IFNエンドタイプサブシグネチャー、該ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せは、本明細書において記載するとおりである、複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つ；または(ii) NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つであって、ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペア、該INFエンドタイプシグネチャーペア、該IHDエンドタイプシグネチャーペア、該IFNエンドタイプシグネチャーペア、該ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せは、本明細書において記載するとおりである、複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つの発現産物を検出することができる、キット；または(b) 対象における敗血症の重症度を予測するためのキットであって、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択され、ここで、高重症度敗血症は、5以上

30

40

50

の逐次臓器不全評価（S O F A）スコアを意味し、中重症度敗血症は、2 以上 5 未満の S O F A スコアを意味し、低重症度敗血症は、2 未満の S O F A スコアを意味し、該キットは、遺伝子特異的試薬を含み、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは、本明細書において記載する、複数の遺伝子のそれぞれの 1 つの発現産物を検出することができる、キット；並びに任意に使用のための説明書を含む。

【0034】

本開示はまた、好中球抑制性（N P S）、炎症性（I N F）、先天性宿主防御（I H D）、インターフェロン（I F N）および適応性（A D A）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための候補薬剤を同定する方法を含み、該方法は：（a）該敗血症のエンドタイプを有する細胞を試験薬剤と接触させること、（b）該細胞の中の複数の遺伝子のそれぞれについての発現レベルを決定して、発現シグネチャーを提供すること；（c）該発現シグネチャーを参照シグネチャーと比較することであって、ここで、該参照シグネチャーは、正常細胞における複数の遺伝子の発現のレベルを表す、比較すること；並びに（d）該発現シグネチャーが実質的に該参照シグネチャーと一致するときに、該試験薬剤を、該敗血症の治療のための候補薬剤として選択することであって、ここで、該発現シグネチャーおよび該参照シグネチャーは：（a）N P S エンドタイプ細胞についての N P S エンドタイプサブシグネチャー、I N F エンドタイプ細胞についての I N F エンドタイプサブシグネチャー、I H D エンドタイプ細胞についての I H D エンドタイプサブシグネチャー、I F N エンドタイプ細胞についての I F N エンドタイプサブシグネチャーおよび A D A エンドタイプ細胞についての A D A エンドタイプサブシグネチャーであって、ここで、該 N P S エンドタイプサブシグネチャー、該 I N F エンドタイプサブシグネチャー、該 I H D エンドタイプサブシグネチャー、該 I F N エンドタイプサブシグネチャー、該 A D A エンドタイプサブシグネチャー若しくはそれらの組合せは、本明細書において記載するとおりである、エンドタイプサブシグネチャー；または（b）N P S エンドタイプ細胞についての N P S エンドタイプシグネチャーペア、I N F エンドタイプ細胞についての I N F エンドタイプシグネチャーペア、I H D エンドタイプ細胞についての I H D エンドタイプシグネチャーペア、I F N エンドタイプ細胞についての I F N エンドタイプシグネチャーペア、および A D A エンドタイプ細胞についてのエンドタイプシグネチャーペアであって、ここで、該 N P S エンドタイプシグネチャーペア、該 I N F エンドタイプシグネチャーペア、該 I H D エンドタイプシグネチャーペア、該 I F N エンドタイプシグネチャーペア、該 A D A エンドタイプシグネチャーペア若しくはそれらの組合せは、本明細書において記載するとおりである、エンドタイプシグネチャーペアを含む、選択することを含む。

【0035】

一実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られた生体サンプルにおいて、N P S、I N F、I H D、I F N および A D A エンドタイプについてのエンドタイプ特異的遺伝子シグネチャーを使用して、敗血症メカニズムのエンドタイプを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、複数の遺伝子は、N P S シグネチャー：A G F G 1、A R G 1、A T P 9 A、A N X A 3、E F N A 1、G A D D 4 5 A、G P R 8 4、H P G D、I L 1 R 1、K L F 1 4、K R E M E N 1、M I R 6 4 6 H G、M L L T 1、N S U N 7、O L A H、O R M 2、P C O L C E 2、P F K F B 2、S L C 5 1 A、T N F A I P 8 L 3、Z D H H C 1 9、A D A M T S 3、A K R 1 C 1、A L D H 1 A 2、A L O X 5 A P、A L P L、A M P H、A N K R D 5 5、B C L 3、B T B D 1 9、C A 4、C D 1 6 3 L 1、C D 1 7 7、C D 8 2、C S T 7、C Y P 1 9 A 1、C Y S T M 1、D A A M 2、D G A T 2、E C H D C 3、E N T P D 7、E X O S C 4、F F A R 3、F G F 1 3、F S T L 4、G A L N T 1 4、G R A M D 1 A、G R B 1 0、G Y G 1、H P G D、I E R 3、I L 1 8 R A P、I L 1 R 2、I L 1 R N、

IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、XCR1；INFシグネチャー：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMBS、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRRC2、MAOA、MAOA、MARCF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、YPEL4；IHDシグネチャー：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、TRIM2；IFNシグネチャー：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOCL1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、LAMP3；ADAシグネチャー：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PACSIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、TTC21Aからなる群より選択され、ここで、エンドタイプシグネチャーの遺伝子シグネチャーは、該サンプルの遺伝子シグネチャーが参照の遺伝子シグネチャーと異なるときに検出され、ここで、該参照の遺伝子シグネチャーは、該複数の遺伝子のそれぞれの発現の標準レベルを表す。

【0036】

別の実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られ

10

20

30

40

50

た生体サンプルにおいて、NPS、INF、IHD、IFNおよびADAエンドタイプについてのエンドタイプ特異的遺伝子シグネチャーを使用して、敗血症メカニズムのエンドタイプを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、複数の遺伝子は、NPS－選択的：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19；INF－選択的：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、IHD－選択的：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600；IFN－選択的：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC；ADA－選択的：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1からなる群より選択される。

10

20

【0037】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーと参照の遺伝子シグネチャーとの間の差異は、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも2つ、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも5つ、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも10個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも15個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも20個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも25個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも30個、または発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも31個の発現における差異によって定義される。

30

【0038】

別の実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られた生体サンプルにおいて、NPS、INF、IHD、IFNおよびADAエンドタイプについてのエンドタイプ特異的遺伝子シグネチャーを使用して、敗血症メカニズムのエンドタイプを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、複数の遺伝子は、2つの遺伝子からなる群より選択され、遺伝子のペアは、NPSシグネチャーペア：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14、ADAMTS3/PCOLCE2；ADAMTS3/ZDHHC19；ADAMTS3/SLC51A；ADAMTS3/HPGD；ADAMTS3/SEMA6B；ADAMTS3/EFNA1；ADAMTS3/AGFG1；ADAMTS3/NSUN7；ADAMTS3/TNFAIP8L3；ADAMTS3/KREMEN1；ADAMTS3/ORM2；ADAMTS3/MIR646HG；ADAMTS3/KLF14；AGFG1/NSUN7；AGFG1/TNFAIP8L3；AGFG1/KREMEN1；AGFG1/ORM2；

40

50

AGFG1/MIR646HG; AGFG1/KLF14; ANXA3/GPR84; ANXA3/OLAH; ANXA3/ADAMTS3; ANXA3/PCOLCE2; ANXA3/ZDHHC19; ANXA3/SLC51A; ANXA3/HPGD; ANXA3/SEMA6B; ANXA3/EFNA1; ANXA3/AGFG1; ANXA3/NSUN7; ANXA3/TNFAIP8L3; ANXA3/KREMEN1; ANXA3/ORM2; ANXA3/MIR646HG; ANXA3/KLF14; ARG1/PFKFB2; ARG1/MLLT1; ARG1/ANXA3; ARG1/GPR84; ARG1/OLAH; ARG1/ADAMTS3; ARG1/PCOLCE2; ARG1/ZDHHC19; ARG1/SLC51A; ARG1/HPGD; ARG1/SEMA6B; ARG1/EFNA1; ARG1/AGFG1; ARG1/NSUN7; ARG1/TNFAIP8L3; ARG1/KREMEN1; ARG1/ORM2; ARG1/MIR646HG; ARG1/KLF14; ATP9A/EPB41L4B; ATP9A/IL1R1; ATP9A/GADD45A; ATP9A/ARG1; ATP9A/PFKFB2; ATP9A/MLLT1; ATP9A/ANXA3; ATP9A/GPR84; ATP9A/OLAH; ATP9A/ADAMTS3; ATP9A/PCOLCE2; ATP9A/ZDHHC19; ATP9A/SLC51A; ATP9A/HPGD; ATP9A/EMA6B; ATP9A/EFNA1; ATP9A/AGFG1; ATP9A/NSUN7; ATP9A/TNFAIP8L3; ATP9A/KREMEN1; ATP9A/ORM2; ATP9A/MIR646HG; ATP9A/KLF14; EFNA1/AGFG1; EFNA1/NSUN7; EFNA1/TNFAIP8L3; EFNA1/KREMEN1; EFNA1/ORM2; EFNA1/MIR646HG; EFNA1/KLF14; EPB41L4B/IL1R1; EPB41L4B/GADD45A; EPB41L4B/ARG1; EPB41L4B/PFKFB2; EPB41L4B/MLLT1; EPB41L4B/ANXA3; EPB41L4B/GPR84; EPB41L4B/OLAH; EPB41L4B/ADAMTS3; EPB41L4B/PCOLCE2; EPB41L4B/ZDHHC19; EPB41L4B/SLC51A; EPB41L4B/HPGD; EPB41L4B/SEMA6B; EPB41L4B/EFNA1; EPB41L4B/AGFG1; EPB41L4B/NSUN7; EPB41L4B/TNFAIP8L3; EPB41L4B/KREMEN1; EPB41L4B/MIR646HG; EPB41L4B/KLF14; GADD45A/ARG1; GADD45A/PFKFB2; GADD45A/MLLT1; GADD45A/ANXA3; GADD45A/GPR84; GADD45A/OLAH; GADD45A/ADAMTS3; GADD45A/PCOLCE2; GADD45A/ZDHHC19; GADD45A/SLC51A; GADD45A/HPGD; GADD45A/SEMA6B; GADD45A/EFNA1; GADD45A/AGFG1; GADD45A/NSUN7; GADD45A/TNFAIP8L3; GADD45A/KREMEN1; GADD45A/ORM2; GADD45A/MIR646HG; GADD45A/KLF14; GPR84/OLAH; GPR84/ADAMTS3; GPR84/PCOLCE2; GPR84/ZDHHC19; GPR84/SLC51A; GPR84/HPGD; GPR84/SEMA6B; GPR84/EFNA1; GPR84/AGFG1; GPR84/NSUN7; GPR84/TNFAIP8L3; GPR84/KREMEN1; GPR84/ORM2; GPR84/MIR646HG; GPR84/KLF14; HPGD/SEMA6B; HPGD/EFNA1; HPGD/AGFG1; HPGD/NSUN7; HPGD/TNFAIP8L3; HPGD/KREMEN1; HPGD/ORM2; HPGD/MIR646HG; HPGD/KLF14; IL1R1/GADD45A; IL1R1/ARG1; IL1R1/PFKFB2; IL1R1/MLLT1; IL1R1/ANXA3; IL1R1/GPR84; IL1R1/OLAH; IL1R1/ADAMTS3; IL1R1/PCOLCE2; IL1R1/ZDHHC19; IL1R1/SLC51A; IL1R1/HPGD; IL1R1/SEMA6B; IL1R1/EFNA1; IL1R1/AGFG1; IL1R1/NSUN7; IL1R1/TNFAIP8L3; IL1R1/KREMEN1;

10

20

30

40

50

IL1R1/ORM2; IL1R1/MIR646HG; IL1R1/KLF14; KRE
MEN1/ORM2; KRE MEN1/MIR646HG; KRE MEN1/KLF1
4; MIR646HG/KLF14; MLLT1/ANXA3; MLLT1/GPR84
; MLLT1/OLAH; MLLT1/ADAMTS3; MLLT1/PCOLCE2;
MLLT1/ZDHHC19; MLLT1/SLC51A; MLLT1/HPGD; ML
LT1/SEMA6B; MLLT1/EFNA1; MLLT1/AGFG1; MLLT1
/SUN7; MLLT1/TNFAIP8L3; MLLT1/KRE MEN1; MLLT
1/ORM2; MLLT1/MIR646HG; MLLT1/KLF14; NSUN7/
TNFAIP8L3; NSUN7/KRE MEN1; NSUN7/ORM2; NSUN7
/MIR646HG; NSUN7/KLF14; OLAH/ADAMTS3; OLAH/
PCOLCE2; OLAH/ZDHHC19; OLAH/SLC51A; OLAH/HP
GD; OLAH/SEMA6B; OLAH/EFNA1; OLAH/AGFG1; OLA
H/NSUN7; OLAH/TNFAIP8L3; OLAH/KRE MEN1; OLAH
/ORM2; OLAH/MIR646HG; OLAH/KLF14; ORM2/MIR6
46HG; ORM2/KLF14; PCOLCE2/ZDHHC19; PCOLCE2/
SLC51A; PCOLCE2/HPGD; PCOLCE2/SEMA6B; PCOLC
E2/EFNA1; PCOLCE2/AGFG1; PCOLCE2/NSUN7; PCO
LCE2/TNFAIP8L3; PCOLCE2/KRE MEN1; PCOLCE2/O
RM2; PCOLCE2/MIR646HG; PCOLCE2/KLF14; PFKFB
2/MLLT1; PFKFB2/ANXA3; PFKFB2/GPR84; PFKFB2
/OLAH; PFKFB2/ADAMTS3; PFKFB2/PCOLCE2; PFKF
B2/ZDHHC19; PFKFB2/SLC51A; PFKFB2/HPGD; PFK
FB2/SEMA6B; PFKFB2/EFNA1; PFKFB2/AGFG1; PFK
FB2/NSUN7; PFKFB2/TNFAIP8L3; PFKFB2/KRE MEN
1; PFKFB2/ORM2; PFKFB2/MIR646HG; PFKFB2/KLF
14; SEMA6B/EFNA1; SEMA6B/AGFG1; SEMA6B/NSUN
7; SEMA6B/TNFAIP8L3; SEMA6B/KRE MEN1; SEMA6B
/ORM2; SEMA6B/MIR646HG; SEMA6B/KLF14; SLC51
A/HPGD; SLC51A/SEMA6B; SLC51A/EFNA1; SLC51A
/AGFG1; SLC51A/NSUN7; SLC51A/TNFAIP8L3; SLC
51A/KRE MEN1; SLC51A/ORM2; SLC51A/MIR646HG;
SLC51A/KLF14; TNFAIP8L3/KRE MEN1; TNFAIP8L3
/ORM2; TNFAIP8L3/MIR646HG; TNFAIP8L3/KLF14
; ZDHHC19/SLC51A; ZDHHC19/HPGD; ZDHHC19/SEM
A6B; ZDHHC19/EFNA1; ZDHHC19/AGFG1; ZDHHC19/
NSUN7; ZDHHC19/TNFAIP8L3; ZDHHC19/KRE MEN1;
ZDHHC19/ORM2; ZDHHC19/MIR646HG; ZDHHC19/KL
F14; INFシングネチャーペア: FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FE
CH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GY
PA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG
/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPT
A1/FECH、ANKRD22/GLRX5; ANKRD22/GYPA; ANKRD
22/IFIT1B; ANKRD22/ITLN1; ANKRD22/KLHDC8A;
ANKRD22/RHCE; ANKRD22/RNF182; ANKRD22/SPTA
1; ANKRD22/THEM5; ANKRD22/TSPAN5; APOL4/BNI
P3L; APOL4/CA1; APOL4/DYRK3; APOL4/FAM83A; A
POL4/GLRX5; APOL4/GYPA; APOL4/IFIT1B; APOL4
/ITLN1; APOL4/KLHDC8A; APOL4/RHAG; APOL4/RH
CE; APOL4/RIOK3; APOL4/RNF182; APOL4/SPTA1;
APOL4/THEM5; APOL4/TLCD4; APOL4/TMCC2; APOL

10

20

30

40

50

4 / TSPAN5 ; APOL4 / TSPO2 ; BNIP3L / ANKRD22 ; BNIP3L / CA1 ; BNIP3L / CARD17 ; BNIP3L / CD274 ; BNIP3L / DYRK3 ; BNIP3L / FAM83A ; BNIP3L / GBP5 ; BNIP3L / GLRX5 ; BNIP3L / GYP A ; BNIP3L / IFIT1B ; BNIP3L / ITLN1 ; BNIP3L / KLHDC8A ; BNIP3L / P2RY14 ; BNIP3L / RHAG ; BNIP3L / RHCE ; BNIP3L / RNF182 ; BNIP3L / SPTA1 ; BNIP3L / TFEC ; BNIP3L / THEM5 ; BNIP3L / TLC D4 ; BNIP3L / TMCC2 ; BNIP3L / TSPAN5 ; BNIP3L / TSPO2 ; CA1 / ANKRD22 ; CA1 / CARD17 ; CA1 / DYRK3 ; CA1 / FAM83A ; CA1 / GBP5 ; CA1 / GLRX5 ; CA1 / GYP A ; CA1 / IFIT1B ; CA1 / ITLN1 ; CA1 / KLHDC8A ; CA1 / P2RY14 ; CA1 / RHCE ; CA1 / RNF182 ; CA1 / SPTA1 ; CA1 / THEM5 ; CA1 / TLC D4 ; CA1 / TSPAN5 ; CD274 / CA1 ; CD274 / DYRK3 ; CD274 / FAM83A ; CD274 / GLRX5 ; CD274 / GYP A ; CD274 / IFIT1B ; CD274 / ITLN1 ; CD274 / KLHDC8A ; CD274 / RHCE ; CD274 / RNF182 ; CD274 / SPTA1 ; CD274 / THEM5 ; CD274 / TLC D4 ; CD274 / TMCC2 ; CD274 / TSPAN5 ; DYRK3 / ANKRD22 ; DYRK3 / CARD17 ; DYRK3 / FAM83A ; DYRK3 / GBP5 ; DYRK3 / GLRX5 ; DYRK3 / GYP A ; DYRK3 / IFIT1B ; DYRK3 / ITLN1 ; DYRK3 / KLHDC8A ; DYRK3 / P2RY14 ; DYRK3 / RHCE ; DYRK3 / RNF182 ; DYRK3 / SPTA1 ; DYRK3 / THEM5 ; DYRK3 / TLC D4 ; DYRK3 / TSPAN5 ; FAM83A / ANKRD22 ; FAM83A / CARD17 ; FAM83A / GBP5 ; FAM83A / GLRX5 ; FAM83A / GYP A ; FAM83A / IFIT1B ; FAM83A / ITLN1 ; FAM83A / KLHDC8A ; FAM83A / P2RY14 ; FAM83A / RHCE ; FAM83A / RNF182 ; FAM83A / SPTA1 ; FAM83A / THEM5 ; FAM83A / TLC D4 ; FAM83A / TSPAN5 ; FECH / ANKRD22 ; FECH / APOL4 ; FECH / BNIP3L ; FECH / CA1 ; FECH / CARD17 ; FECH / CD274 ; FECH / DYRK3 ; FECH / FAM83A ; FECH / GBP5 ; FECH / GLRX5 ; FECH / GYP A ; FECH / IFIT1B ; FECH / ITLN1 ; FECH / KLHDC8A ; FECH / P2RY14 ; FECH / RHAG ; FECH / RHCE ; FECH / RIOK3 ; FECH / RNF182 ; FECH / SPTA1 ; FECH / TFEC ; FECH / THEM5 ; FECH / TLC D4 ; FECH / TMCC2 ; FECH / TSPAN5 ; FECH / TSPO2 ; GBP5 / GLRX5 ; GBP5 / GYP A ; GBP5 / IFIT1B ; GBP5 / ITLN1 ; GBP5 / KLHDC8A ; GBP5 / RHCE ; GBP5 / RNF182 ; GBP5 / SPTA1 ; GBP5 / THEM5 ; GBP5 / TSPAN5 ; GLRX5 / CARD17 ; GLRX5 / IFIT1B ; GLRX5 / RHCE ; GLRX5 / THEM5 ; GYP A / CARD17 ; GYP A / GLRX5 ; GYP A / IFIT1B ; GYP A / ITLN1 ; GYP A / P2RY14 ; GYP A / RHCE ; GYP A / RNF182 ; GYP A / THEM5 ; IFIT1B / CARD17 ; ITLN1 / CARD17 ; ITLN1 / GLRX5 ; ITLN1 / IFIT1B ; ITLN1 / RHCE ; ITLN1 / RNF182 ; ITLN1 / THEM5 ; KLHDC8A / CARD17 ; KLHDC8A / GLRX5 ; KLHDC8A / GYP A ; KLHDC8A / IFIT1B ; KLHDC8A / ITLN1 ; KLHDC8A / P2RY14 ; KLHDC8A / RHCE ; KLHDC8A / RNF182 ; KLHDC8A / SPTA1 ; KLHDC8A / THEM5 ; KLHDC8A / TSPAN5 ; P2RY14 / GLRX5 ; P2RY14 / IFIT1B ; P2RY14 / ITLN1 ; P2RY14 / RHCE ; P2RY14 / RNF182 ; P2RY14 / THEM5 ; RHAG / ANKRD22 ; RHAG / CA1 ; RHAG / CARD17 ; RHAG / CD274 ; RHAG / D

10

20

30

40

50

YRK3; RHAG/FAM83A; RHAG/GBP5; RHAG/GLRX5; RHAG/GYP A; RHAG/IFIT1B; RHAG/ITLN1; RHAG/KLHDC8A; RHAG/P2RY14; RHAG/RHCE; RHAG/RNF182; RHAG/SPTA1; RHAG/THEM5; RHAG/TLCD4; RHAG/TMCC2; RHAG/TSPAN5; RHAG/TSPO2; RHCE/CARD17; RHCE/IFIT1B; RHCE/THEM5; RIOK3/ANKRD22; RIOK3/BNIP3L; RIOK3/CA1; RIOK3/CARD17; RIOK3/CD274; RIOK3/DYRK3; RIOK3/FAM83A; RIOK3/GBP5; RIOK3/GLRX5; RIOK3/GYP A; RIOK3/IFIT1B; RIOK3/ITLN1; RIOK3/KLHDC8A; RIOK3/P2RY14; RIOK3/RHAG; RIOK3/RHCE; RIOK3/RNF182; RIOK3/SPTA1; RIOK3/TFEC; RIOK3/THEM5; RIOK3/TLCD4; RIOK3/TMCC2; RIOK3/TSPAN5; RIOK3/TSPO2; RNF182/CARD17; RNF182/GLRX5; RNF182/IFIT1B; RNF182/RHCE; RNF182/THEM5; SPTA1/CARD17; SPTA1/GLRX5; SPTA1/GYP A; SPTA1/IFIT1B; SPTA1/ITLN1; SPTA1/P2RY14; SPTA1/RHCE; SPTA1/RNF182; SPTA1/THEM5; SPTA1/TSPAN5; TFEC/CA1; TFEC/DYRK3; TFEC/FAM83A; TFEC/GLRX5; TFEC/GYP A; TFEC/IFIT1B; TFEC/ITLN1; TFEC/KLHDC8A; TFEC/RHAG; TFEC/RHCE; TFEC/RNF182; TFEC/SPTA1; TFEC/THEM5; TFEC/TLCD4; TFEC/TMCC2; TFEC/TSPAN5; TFEC/TSPO2; THEM5/CARD17; THEM5/IFIT1B; TLCD4/ANKRD22; TLCD4/CARD17; TLCD4/GBP5; TLCD4/GLRX5; TLCD4/GYP A; TLCD4/IFIT1B; TLCD4/ITLN1; TLCD4/KLHDC8A; TLCD4/P2RY14; TLCD4/RHCE; TLCD4/RNF182; TLCD4/SPTA1; TLCD4/THEM5; TLCD4/TSPAN5; TMCC2/ABCA6; TMCC2/ANKRD22; TMCC2/CA1; TMCC2/CARD17; TMCC2/DYRK3; TMCC2/FAM83A; TMCC2/GBP5; TMCC2/GLRX5; TMCC2/GYP A; TMCC2/IFIT1B; TMCC2/ITLN1; TMCC2/KLHDC8A; TMCC2/P2RY14; TMCC2/RHCE; TMCC2/RNF182; TMCC2/SPTA1; TMCC2/THEM5; TMCC2/TLCD4; TMCC2/TSPAN5; TSPAN5/CARD17; TSPAN5/GLRX5; TSPAN5/GYP A; TSPAN5/IFIT1B; TSPAN5/ITLN1; TSPAN5/P2RY14; TSPAN5/RHCE; TSPAN5/RNF182; TSPAN5/THEM5; TSPO2/ANKRD22; TSPO2/CA1; TSPO2/CARD17; TSPO2/CD274; TSPO2/DYRK3; TSPO2/FAM83A; TSPO2/GBP5; TSPO2/GLRX5; TSPO2/GYP A; TSPO2/IFIT1B; TSPO2/ITLN1; TSPO2/KLHDC8A; TSPO2/P2RY14; TSPO2/RHCE; TSPO2/RNF182; TSPO2/SPTA1; TSPO2/THEM5; TSPO2/TLCD4; TSPO2/TMCC2; TSPO2/TSPAN5。IHDシグネチャーペア: MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNC2H1、CACNA2D3/SPRED1、ADAM23/GPR34; ADAM23/MAP7; ADAM23/PLCB1; ADAM23/SPRED1; ALOX15/GPR34; ALOX15/PLCB1; ALOX15/SPRED1; BAALC/GPR34;

10

20

30

40

50

B A A L C / P L C B 1 ; B A A L C / S P R E D 1 ; C A C N A 2 D 3 / D Y N C 2 H
1 ; C A C N A 2 D 3 / G P R 3 4 ; C A C N A 2 D 3 / P L C B 1 ; C A C N A 2 D 3
/ S P R E D 1 ; C A C N A 2 D 3 / Z N F 6 0 0 ; G P R 3 4 / D Y N C 2 H 1 ; G P
R 3 4 / G R A M D 1 C ; G P R 3 4 / P L C B 1 ; G P R 3 4 / P R G 1 ; G P R 3 4
/ Z N F 6 0 0 ; G P R 8 2 / D Y N C 2 H 1 ; G P R 8 2 / G P R 3 4 ; G P R 8 2 /
G R A M D 1 C ; G P R 8 2 / P L C B 1 ; G P R 8 2 / T P R G 1 ; G P R 8 2 / Z N
F 6 0 0 ; G R A M D 1 C / D Y N C 2 H 1 ; G R A M D 1 C / P L C B 1 ; G R A M D
1 C / Z N F 6 0 0 ; H R K / D Y N C 2 H 1 ; H R K / G P R 3 4 ; H R K / M A P 7
; H R K / P L C B 1 ; H R K / S P R E D 1 ; H R K / Z N F 6 0 0 ; I L 5 R A / D
Y N C 2 H 1 ; I L 5 R A / G P R 3 4 ; I L 5 R A / P L C B 1 ; I L 5 R A / S P R
E D 1 ; I L 5 R A / T R I M 2 ; M A P 7 / B A A L C ; M A P 7 / C A C N A 2 D 3
; M A P 7 / D Y N C 2 H 1 ; M A P 7 / G P R 3 4 ; M A P 7 / G P R 8 2 ; M A P 7
/ G R A M D 1 C ; M A P 7 / P L C B 1 ; M A P 7 / S P R E D 1 ; M A P 7 / T P R
G 1 ; M A P 7 / Z N F 6 0 0 ; P L C B 1 / D Y N C 2 H 1 ; P L C B 1 / T P R G 1
; P L C B 1 / Z N F 6 0 0 ; P R S S 3 3 / G P R 3 4 ; P R S S 3 3 / P L C B 1 ;
P R S S 3 3 / S P R E D 1 ; S D C 2 / D Y N C 2 H 1 ; S D C 2 / G P R 3 4 ; S D
C 2 / P L C B 1 ; S D C 2 / Z N F 6 0 0 ; S I G L E C 8 / D Y N C 2 H 1 ; S I G
L E C 8 / G P R 3 4 ; S I G L E C 8 / M A P 7 ; S I G L E C 8 / P L C B 1 ; S I
G L E C 8 / S P R E D 1 ; S I G L E C 8 / T R I M 2 ; S M P D 3 / D Y N C 2 H 1
; S M P D 3 / G P R 3 4 ; S M P D 3 / M A P 7 ; S M P D 3 / P L C B 1 ; S M P D
3 / S P R E D 1 ; S M P D 3 / T R I M 2 ; S P R E D 1 / D Y N C 2 H 1 ; S P R E
D 1 / G P R 3 4 ; S P R E D 1 / G P R 8 2 ; S P R E D 1 / G R A M D 1 C ; S P R
E D 1 / P L C B 1 ; S P R E D 1 / S D C 2 ; S P R E D 1 / T P R G 1 ; S P R E D
1 / Z N F 6 0 0 ; T R I M 2 / C A C N A 2 D 3 ; T R I M 2 / D Y N C 2 H 1 ; T R
I M 2 / G P R 3 4 ; T R I M 2 / G P R 8 2 ; T R I M 2 / G R A M D 1 C ; T R I M
2 / H R K ; T R I M 2 / M A P 7 ; T R I M 2 / P L C B 1 ; T R I M 2 / S D C 2 ;
T R I M 2 / S P R E D 1 ; T R I M 2 / T P R G 1 ; T R I M 2 / Z N F 6 0 0 ; I F
N シグネチャーペア : E T V 7 / P L E K H O 1、I F I T M 3 / E T V 7、E T V 7 /
A P O L 1、B A T F 2 / E T V 7、P L E K H O 1 / B A T F 2、E T V 7 / E P S T
I 1、E P S T I 1 / B A T F 2、I F I T M 3 / B A T F 2、E T V 7 / B A T F 2、
U S P 1 8 / E P S T I 1、E T V 7 / S E P T I N 4、E T V 7 / L A M P 3、S E R
P I N G 1 / B A T F 2、L A M P 3 / B A T F 2、L A M P 3 / S E R P I N G 1、A
P O L 1 / B A T F 2 ; A P O L 1 / C L E C 4 F ; A P O L 1 / E P S T I 1 ; A P O
L 1 / E X O C 3 L 1 ; A P O L 1 / H E S 4 ; A P O L 1 / I F I T M 3 ; A P O L 1
/ L Y 6 E ; A P O L 1 / R S A D 2 ; A P O L 1 / S E P T I N 4 ; A P O L 1 / S E
R P I N G 1 ; A P O L 1 / T P P P 3 ; B A T F 2 / E X O C 3 L 1 ; B A T F 2 / H
E S 4 ; C L E C 4 F / B A T F 2 ; C L E C 4 F / E X O C 3 L 1 ; E P S T I 1 / B
A T F 2 ; E P S T I 1 / C L E C 4 F ; E P S T I 1 / E X O C 3 L 1 ; E P S T I 1
/ H E S 4 ; E P S T I 1 / I F I T M 3 ; E P S T I 1 / L Y 6 E ; E P S T I 1 / R
S A D 2 ; E P S T I 1 / S E R P I N G 1 ; E P S T I 1 / T P P P 3 ; E T V 7 / A
P O L 1 ; E T V 7 / B A T F 2 ; E T V 7 / C L E C 4 F ; E T V 7 / E P S T I 1 ;
E T V 7 / E X O C 3 L 1 ; E T V 7 / H E S 4 ; E T V 7 / I F I T M 3 ; E T V 7 /
L A M P 3 ; E T V 7 / L Y 6 E ; E T V 7 / P L E K H O 1 ; E T V 7 / R S A D 2 ;
E T V 7 / S E P T I N 4 ; E T V 7 / S E R P I N G 1 ; E T V 7 / T P P P 3 ; E X
O C 3 L 1 / H E S 4 ; L A M P 3 / A P O L 1 ; L A M P 3 / B A T F 2 ; L A M P 3
/ C L E C 4 F ; L A M P 3 / E P S T I 1 ; L A M P 3 / E X O C 3 L 1 ; L A M P 3
/ H E S 4 ; L A M P 3 / I F I T M 3 ; L A M P 3 / L Y 6 E ; L A M P 3 / R S A D
2 ; L A M P 3 / S E P T I N 4 ; L A M P 3 / S E R P I N G 1 ; L A M P 3 / T P P
P 3 ; L Y 6 E / B A T F 2 ; L Y 6 E / E X O C 3 L 1 ; P L E K H O 1 / A P O L 1
; P L E K H O 1 / B A T F 2 ; P L E K H O 1 / E P S T I 1 ; P L E K H O 1 / E X

10

20

30

40

50

OC3L1;PLEKHO1/IFITM3;PLEKHO1/LAMP3;PLEKH
O1/RSAD2;PLEKHO1/SEPTIN4;PLEKHO1/SERPING
1;RSAD2/BATF2;RSAD2/CLEC4F;RSAD2/EXOC3L1
;RSAD2/HES4;RSAD2/IFITM3;RSAD2/LY6E;RSAD
2/SERPING1;RSAD2/TPPP3;SEPTIN4/BATF2;SEP
TIN4/CLEC4F;SEPTIN4/EPSTI1;SEPTIN4/EXOC3
L1;SEPTIN4/HES4;SEPTIN4/IFITM3;SEPTIN4/L
GALS3BP;SEPTIN4/LY6E;SEPTIN4/OTOF;SEPTIN
4/RSAD2;SEPTIN4/SERPING1;SEPTIN4/TPPP3;S
ERPING1/BATF2;SERPING1/CLEC4F;SERPING1/E
XOC3L1;SERPING1/HES4;SERPING1/LY6E;SERPI
NG1/TPPP3;TPPP3/BATF2;TPPP3/EXOC3L1;ADAシ
グネチャーペア:LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGA
LS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3B
P、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3B
P/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/L
GALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LG
ALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL、CAV1/LGALS3BP
;CAV1/OTOF;CDC45/LGALS3BP;CDC45/OTOF;CEN
PF/KCTD14;GPRC5D/OTOF;GTSE1/LGALS3BP;GTS
E1/OTOF;IGF1/LGALS3BP;IGF1/OTOF;KCTD14/K
LHL14;KCTD14/PDIA4;KCTD14/TSHR;KIF14/KCT
D14;LGALS3BP/CENPF;LGALS3BP/GPRC5D;LGALS
3BP/IFI27;LGALS3BP/IGLL5;LGALS3BP/KCTD14
;LGALS3BP/KIF14;LGALS3BP/KIF15;LGALS3BP/
KLHL14;LGALS3BP/MIR155HG;LGALS3BP/MIXL1;
LGALS3BP/OTOF;LGALS3BP/PDIA4;LGALS3BP/PL
AAT2;LGALS3BP/SDC1;LGALS3BP/SLC16A14;LGA
LS3BP/TSHR;OTOF/CENPF;OTOF/IFI27;OTOF/IG
LL5;OTOF/KCTD14;OTOF/KIF14;OTOF/KIF15;OT
OF/KLHL14;OTOF/MIR155HG;OTOF/MIXL1;OTOF/
PDIA4;OTOF/PLAAT2;OTOF/SDC1;OTOF/SLC16A1
4;OTOF/TSHR;PLAAT2/KCTD14;TNFRSF17/LGALS
3BP;TNFRSF17/OTOFを含むペアから選択されるか;または好ましいペア
は、NPSシグネチャーペア:GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646
HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/ML
LT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、
SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、E
FNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT
1/KLF14。INFシグネチャーペア:FECH/TFEC、TFEC/IFIT1
B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FEC
H/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、
RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1
、SPTA1/FECH。IHDシグネチャーペア:MAP7/SPRED1、SPRE
D1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/S
PRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/
SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1
/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DY
NC2H1、CACNA2D3/SPRED1。IFNシグネチャーペア:ETV7/P
LEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7

10

20

30

40

50

、PLEKH01/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、ETV7/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、LAMP3/SERPING1。ADAシグネチャーペア：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL1を含み得る。

10

【0039】

別の実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られた生体サンプルにおいて、敗血症メカニズムの重症度遺伝子シグネチャーを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CC 20 L4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS 2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HB M、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、I NHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF 30 14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIP1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、S IL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC5 1A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TE AD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM4 40 5A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSI4、WNT3、YPEL4、ZDHHC19からなる群より選択され、ここで、該重症度遺伝子シグネチャーは、該サンプルの遺伝子シグネチャーが参照の遺伝子シグネチャーと異なるときに検出され、ここで、該参照の遺伝子シグネチャーは、該複数の遺伝子のそれぞれの発現の標準レベルを表す。

20

30

40

【0040】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーと参照の遺伝子シグネチャーとの間の差異は、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも2つ、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも5つ、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも10個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも15個、発現変化の方向

50

における複数の遺伝子の少なくとも20個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも25個、発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも30個、または発現変化の方向における複数の遺伝子の少なくとも31個の発現における違いによって定義される。

【0041】

別の実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られた生体サンプルにおいて、敗血症メカニズムの重症度遺伝子シグネチャーを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、複数の遺伝子は、ADAMTS2、RETN、MMP8、GOS2、CYP19A1、OLAH、SLC6A19、TNFAIP8L3からなる群より選択される。

10

【0042】

別の実施形態においては、敗血症を有する疑いのある、重度の敗血症を発症するリスクのある、臓器不全のリスクのある、またはエンドトキシン耐性を有する、対象から得られた生体サンプルにおいて、敗血症メカニズムの重症度遺伝子シグネチャーを検出する方法が提供され、該方法は、該対象から得られた生体サンプルにおいて、複数のエンドトキシン耐性シグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供することを含み、ここで、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、RASGRF1からなる群より選択される。

20

【0043】

一実施形態においては、発現のレベルを検出することは、複数の遺伝子のそれぞれによってコードされる核酸を検出することを含む。

【0044】

別の実施形態においては、発現のレベルを検出することは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法、非PCRベースの増幅法、逆転写酵素（RT）PCR、Q-ベータレプリカーゼ増幅、リガーゼ連鎖反応、シグナル増幅（Ampliprobe）、光サイクリング、ディファレンシャルディスプレイ、ノーザン解析、ハイブリダイゼーション、マイクロアレイ解析、DNA配列決定、Ref-Seq、MassArray解析およびMALDI-TOF質量分析法の1つ以上を含む。

30

【0045】

さらなる実施形態においては、発現のレベルを決定することは、生体サンプルからmRNAを単離すること、mRNAを逆転写してcDNA産物を生成すること、およびcDNA産物を、複数の遺伝子から発現される複数のmRNAに相補的である複数のcDNAにハイブリダイズすることができる複数のポリヌクレオチドプローブを含むマイクロアレイと接触させることを含む。

【0046】

別の実施形態においては、生体サンプルは、血液、血漿、血清、組織、羊水、唾液、尿、便、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液または皮膚細胞を含む。

40

【0047】

別の実施形態においては、対象における敗血症を治療する方法が提供され、該方法は：
a) 本明細書において記載する方法に従って該対象についての特定のエンドタイプの遺伝子シグネチャーを検出することであって、ここで、サンプルの遺伝子シグネチャーと参照の遺伝子シグネチャーとの間の差異は、該対象が、敗血症を有するかまたは敗血症を発症するリスクのあることを示す、検出すること、およびb) 該対象が敗血症を有するか、または敗血症を発症するリスクのある場合、該対象に、有効量の、該エンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の薬剤を投与することを含む。

【0048】

別の実施形態においては、敗血症の治療のための候補薬剤を同定する方法が提供され、

50

該方法は：a) 敗血症のエンドタイプの細胞を試験薬剤と接触させること、b) エンドトキシン耐性細胞における特定のエンドタイプからの複数のシグネチャー遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを検出して、発現シグネチャーを提供することであり、ここで、該複数の遺伝子は、NPSシグネチャー：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、XCR1；INFシグネチャー：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MAOA、MARCHF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、YPEL4；IHDシグネチャー：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、TRIM2；IFNシグネチャー：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOC3L1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、LAMP3；ADAシグネチャー：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IF

10

20

30

40

50

I 2 7、K C T D 1 4、K I F 1 4、K I F 1 5、K L H D C 7 B、L G A L S 3 B P、O T O F、P D I A 4、S I G L E C 1、A G R N、C D 3 8、C D C A 7、C D T 1、C T L A 4、D H X 5 8、E M E 1、F A M 1 1 1 B、H E S 4、I F I 4 4 L、I F I T 3、I F N G - A S 1、I L 1 2 R B 2、I L 4 I 1、K I F 1 9、L A G 3、M C M 1 0、P 2 R Y 6、P A C S I N 1、P A R M 1、S A M D 4 A、S P A T S 2 L、H E R C 5、T M P R S S 3、T N F R S F 1 3 B、T S H R、T T C 2 1 Aから選択される、提供すること、およびc) 該発現シグネチャーが実質的に参照シグネチャーと一致するときに、該試験薬剤を、敗血症の治療のための候補薬剤として選択することを含む。

【0049】

本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本開示の実施形態を示すが、例示のみとして与えられ、特許請求の範囲はこれらの実施形態によって限定されるべきでなく、むしろ、全体として説明と一致する最も広い解釈を与えられるべきであることが、理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0050】

次に、本開示の実施形態を、添付の図面を参照してより詳細に説明する。

【図1】図1は、本開示の一例に従ったサンプルの収集についての一般的なスキームを示す。115名の疑いのある敗血症患者を、入院の最初の2時間以内に2つのERから採用した。同様に、82名の患者を、Covid-19感染の疑いのある患者で、ICU入院の最初の日以内に採用した。

【図2】図2は、好中球抑制性(NPS)、炎症性(INF)、先天性宿主防御(IHD)、インターフェロン(IFN)、および適応性(ADA)エンドタイプの生物学的特徴付けを示す。彼らの血液トランスクリプトームによる患者の5つのエンドタイプへの分離後、機能強化を、上方制御および下方制御された差次的発現(DE)遺伝子の両方について、各エンドタイプについての遺伝子内で過剰に発現している経路を特定し、各エンドタイプを健康な対照(倍数変化 ≥ 2 ; Benjamin-Hochberg調整P値 ≤ 0.01)と比較することによって実施した。各調節不全経路の比は、経路サイズ(各経路におけるタンパク質の総数)で割ったDE遺伝子の総数であった。ここでは、我々は、適応免疫、自然免疫、およびサイトカインシグナル伝達プロセスに注釈が付けられている経路に焦点を当てた。

【図3】図3は、各チャートにおける左から右に：好中球(左上のチャート)；単球(右上のチャート)；CD4+ T細胞(左中央のチャート)；CD8+ T細胞(右中央のチャート)；および血漿B細胞(左下のチャート)についてのNPS、INF、IHD、IFN、およびADAエンドタイプの細胞組成分析を示す。細胞の比率は、各エンドタイプについて細胞組成デコンボリューションプログラムCIBERSORTによって推定した。

【図4】図4は、NPS、INF、IHD、IFN、およびADAエンドタイプの臨床的特徴付け：選択された臨床症候および転帰並びにそれらの分布(上)；並びにER入院の28日以内の臓器不全の確率(下)を示す。臨床測定値は、変数のタイプに依存して、ランク統計のノンパラメトリック比較(クラスカル-ウォリス検定)およびカイニ乗検定を使用して、クラスター間で比較した。クラスカル・ウォリス検定についてのダンの事後検定：# $p < 0.05$ 対 IHD。* $p < 0.05$ 対 IFN。+ $p < 0.05$ 対 ADA。 $\wedge$ $p < 0.05$ 対 INF。時間の関数としての28日の臓器不全のない確率(より低い確率は、より多くの臓器不全を意味する)についての Kaplan-Meier グラフを、ログランク検定を使用して統計的に比較した。

【図5】図5～9は、NPS(図5)、INF(図6)、IHD(図7)、IFN(図8)およびADA(図9)エンドタイプについての固有のエンドタイプの遺伝子発現シグネチャー(所与のエンドタイプにおけるDEであるが、任意の他のエンドタイプにおけるDEではない)の最小限に接続された一次タンパク質：タンパク質相互作用ネットワーク(

プログラムNetworkAnalystを使用して描いた)を示す。

【図6】図5～9は、NPS(図5)、INF(図6)、IHD(図7)、IFN(図8)およびADA(図9)エンドタイプについての固有のエンドタイプの遺伝子発現シグネチャー(所与のエンドタイプにおけるDEであるが、任意の他のエンドタイプにおけるDEではない)の最小限に接続された一次タンパク質:タンパク質相互作用ネットワーク(プログラムNetworkAnalystを使用して描いた)を示す。

【図7】図5～9は、NPS(図5)、INF(図6)、IHD(図7)、IFN(図8)およびADA(図9)エンドタイプについての固有のエンドタイプの遺伝子発現シグネチャー(所与のエンドタイプにおけるDEであるが、任意の他のエンドタイプにおけるDEではない)の最小限に接続された一次タンパク質:タンパク質相互作用ネットワーク(プログラムNetworkAnalystを使用して描いた)を示す。

【図8】図5～9は、NPS(図5)、INF(図6)、IHD(図7)、IFN(図8)およびADA(図9)エンドタイプについての固有のエンドタイプの遺伝子発現シグネチャー(所与のエンドタイプにおけるDEであるが、任意の他のエンドタイプにおけるDEではない)の最小限に接続された一次タンパク質:タンパク質相互作用ネットワーク(プログラムNetworkAnalystを使用して描いた)を示す。

【図9】図5～9は、NPS(図5)、INF(図6)、IHD(図7)、IFN(図8)およびADA(図9)エンドタイプについての固有のエンドタイプの遺伝子発現シグネチャー(所与のエンドタイプにおけるDEであるが、任意の他のエンドタイプにおけるDEではない)の最小限に接続された一次タンパク質:タンパク質相互作用ネットワーク(プログラムNetworkAnalystを使用して描いた)を示す。

【図10】、図10は、左から右へ:NPS、INF、IHD、IFNおよびADAエンドタイプに関する遺伝子の発現を示すヒートマップを示す。対角線を駆け上がるより暗いブロックのそれぞれは、その特定のエンドタイプを定義するDE遺伝子を表す。これらの遺伝子は、たった88個の遺伝子に頼ってエンドタイプの状態を予測する多項回帰モデルによって同定した。これらを、表3にリストする。

【図11】図11は、重症の非Covidおよび重症のCovid-19 ICU敗血症患者のエンドタイプ分類を示す。示しているのは、表3のリストからの40個の遺伝子のサブセットに基づく、各エンドタイプシグネチャーについてのICU患者における遺伝子セット変動解析(GSVA)濃縮統計を示すヒートマップである。

【図12】図12は、ICUエンドタイプを健康な対照と比較する上方制御および下方制御された遺伝子の経路濃縮を示す。

【図13】図13は、各チャートにおける左から右に、エンドタイプ:NPS、INF、IHDおよびIFTに従った重症の非Covidおよび重症のCovid-19 ICU敗血症患者についての臨床的特徴付け(左から右へ:ICU滞在日数、24時間でのSOFAおよび72時間でのSOFA)(上の行);各チャートにおける左から右に、予測されたエンドタイプ:NPS、INF、IHDおよびIFNについてのICU検証コホートにおけるCovid-19陽性率および死亡率(真ん中の行);並びに Kaplan-Meier 分析を使用して描いた入院の28日以内の生存確率(下)を示す。P値は、ロジック検定に基づいている。

【図14】図14は、重症の非Covidおよび重症のCovid-19 ICU敗血症患者における経路濃縮を示す。Covid-19陽性患者を陰性患者と直接比較する上方制御された遺伝子および下方制御された遺伝子の経路濃縮(上);および、エンドタイプシグネチャーの2つについての、Covid-19 PCR陽性患者および陰性患者におけるGSVA濃縮統計を示すヒートマップ(下、図11の部分的再配置)を示す。

【図15】図15は、健康な対照(n=9)と比較したときの、各重症度グループを定義するDE遺伝子についての経路濃縮を示す。機能強化は、上方制御されたDE遺伝子および下方制御されたDE遺伝子に対して個別に実施した。

【発明を実施するための形態】

【0051】

10

20

30

40

50

詳細な説明

Ⅰ. 定義

他に示さない限り、このおよび他のセクションにおいて記載する定義および実施形態は、それらが当業者によって適切であることが理解されるであろう、本明細書において記載する開示の全ての実施形態および態様に適用可能であることを意図する。

【0052】

本明細書において使用する用語「含む (comprising)」(並びに「含む (comprise)」および「含む (comprises)」などの、その任意の形式)、「有する (having)」(並びに「有する (have)」および「有する (has)」などの、その任意の形式)、「含む (including)」(並びに「含む (include)」および「含む (includes)」などの、その任意の形式) および「含有する (containing)」(並びに「含有する (contain)」および「含有する (contains)」などの、その任意の形式) 並びにそれらの文法的バリエーションは、包括的であるまたは制限がなく、追加の、列挙していない特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程を排除しない。本明細書において使用する用語「本質的にからなる」は、述べた特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程の存在並びにこれらの特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程の基本的なおよび新規な特徴(複数可)に実質的に影響を及ぼさないものを指定することを意図する。用語「からなる」およびその派生語は、述べた特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程の存在を指定する閉じた用語であることを意図し、また、他の述べていない特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程の存在を排除する。

10

20

【0053】

本明細書において使用する「実質的に」、「約」および「おおよそ」などの程度の用語は、最終結果が著しく変わらないような、修正された用語の妥当な量の偏差を意味する。これらの程度の用語は、この偏差がそれが修飾する用語の意味を否定しないであろう場合、修飾された用語の少なくとも±5%または±10%の偏差を含むとして解釈されるべきである。

【0054】

本開示において使用する単数形「a」、「an」および「the」は、内容が明確に他に指示しない限り、複数の参照を含む。

30

【0055】

本明細書において使用する用語「複数」は、1つより多い、例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上等を意味する。

【0056】

本明細書において使用する用語「および／または」は、リストした項目が、個別にまたは組み合わせて存在するか、または使用されることを意味する。実際には、この用語は、リストした項目の「少なくとも1つ」または「1つ以上」が存在するかまたは使用されることを意味する。

【0057】

本明細書において使用する用語「敗血症」は、疑いのあるまたは証明された感染に対する臨床反応を指す。敗血症は、例えば、以下の症状：頻呼吸または頻脈；白血球増加症または白血球減少症；および高体温または低体温の2つ以上を含むとして定義し得、複雑な感染性のおよび免疫学的障害として現れ得る。敗血症は、臓器不全により悪化して重症の敗血症に至り得、集中治療室(ICU)への入院を必要とし得、重症度および死のより高いリスクを伴う。

40

【0058】

本明細書において使用する用語「遺伝子」は、ポリペプチドまたは前駆体を産生するために必要なコード配列を含む核酸配列を指す。コード配列の発現を指示するおよび／または制御する制御配列もまた、いくつかの事例においては用語「遺伝子」によって包含され得る。ポリペプチドまたは前駆体は、全長コード配列によってまたはコード配列の部分に

50

よってコードされ得る。遺伝子は、コード領域または非翻訳領域のいずれかにおいて、ポリペプチド若しくは前駆体の生物活性若しくは化学構造、発現の速度、または発現制御の方法に影響を及ぼし得るであろう1つ以上の修飾を含有し得る。そのような修飾は、集団の中で自然に発生するヌクレオチド多型を含む、1つ以上のヌクレオチドの突然変異、挿入、欠失、および置換を含むが、これらに限定されない。遺伝子は、途切れのないコード配列を構成し得、またはそれは、1つ以上のサブ配列を含み得る。本明細書において使用する用語「遺伝子」は、表3～6および8において同定する遺伝子の変異体を含む。

【0059】

本明細書においてリストする遺伝子の配列は容易に、当業者によって、国立バイオテクノロジーセンター（NCBI）によって維持されるGenBankデータベースなどの、しかしこれに限定されない、公的に利用可能なデータベースから、例えば、提供される遺伝子シンボルを使用して検索することにより、得ることができる。これらの遺伝子シンボルは、HGNC、Entrez Gene、UniProtKB/Swiss-Prot、OMIM、GeneLoc、および／またはEnsemblを含むがこれらに限定されないデータベースによって認識され；本明細書においてリストする全てのエイリアスは、GeneCardsデータベースによって定義されている。

【0060】

本明細書において使用する用語「遺伝子発現プロファイル」または「遺伝子シグネチャー」等は、特定の細胞または組織型によって発現される遺伝子のグループを指し、ここで、一緒になった該遺伝子の発現が、またはそのような差次的発現が、敗血症などの、特定の状態を示すおよび／または予測する。

【0061】

本明細書において使用する用語「差次的発現」は、例えば、正常な組織または細胞と対比した、疾患組織または細胞における遺伝子またはタンパク質の発現における量的なおよび／または質的な差異を指す。例えば、差次的に発現される遺伝子は、正常な状態対疾患の状態において活性化されるか若しくは完全に不活化されるその発現を有し得、または疾患の状態対正常な状態において上方制御（過剰発現）または下方制御（過小発現）され得る。別の言い方をすると、遺伝子またはタンパク質は、該遺伝子またはタンパク質の発現が、対象（例えば、ヒト患者）の正常な（病気のない）組織若しくは細胞および／または対照組織若しくは細胞におけるその発現のレベルと比較して、該対象（例えば、ヒト患者）の病気の組織または細胞においてより高いまたはより低いレベルで起こるとき、差次的に発現される。。

【0062】

本明細書において使用する用語「核酸」は、1つ以上のヌクレオチド、例えば、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、または両方から構成される分子を指す。該用語は、ヌクレオチドのモノマーおよびポリマーを含み、該ヌクレオチドは、ポリマーの場合においては、典型的には5'対3'結合を介して順番に一緒に結合しているが、代替の結合もまた、いくつかの実施形態においては企図される。ヌクレオチドポリマーは、一本鎖または二本鎖であり得る。ヌクレオチドは、天然に存在し得、または天然に存在する塩基対と塩基対関係を形成することができる合成的に産生された類似体であり得る。塩基対関係を形成することができる非天然に存在する塩基の例は、アザおよびデアザピリミジン類似体、アザおよびデアザプリン類似体、並びにピリミジン環の炭素原子および窒素原子の1つ以上がヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、セレン、リン等によって置換されている他の複素環式塩基類似体を含むが、これらに限定されない。

【0063】

核酸配列に関して本明細書において使用する用語「に対応する」およびその文法的変形は、核酸配列が参照核酸配列の全てまたは一部分と同一であることを示す。対照的に、用語「相補的」は、核酸配列が参照核酸配列の相補鎖の全てまたは一部分と同一であることを示すために本明細書において使用する。例示のために、核酸配列「TATAC」は、参照配列「TATAC」に対応し、参照配列「GTATA」に相補的である。

【0064】

本明細書において使用する用語「対象」は、哺乳類を含む動物界の全てのメンバーを含み、任意にヒトを指す。一実施形態においては、対象は、ヒトである。

【0065】

用語「生体サンプル」は、対象（例えば、ヒト患者）または対象の成分（例えば、細胞）から得られるサンプルを指す。サンプルは、任意の関連する生物学的組織または体液のものであり得る。サンプルは、患者に由来するサンプルである「臨床サンプル」であり得る。そのようなサンプルは、喀痰、血液、血球（例えば、白血球）、鼻ブラッシング、咽頭ぬぐい液、尿、羊水、血漿、精液、骨髄、および組織または細針生検サンプル、尿、腹水、および胸水、またはそれらからの細胞を含むが、これらに限定されない。生体サンプルはまた、組織学的目的で取った凍結切片などの組織の切片を含み得る。生体サンプルはまた、「患者サンプル」と呼び得る。

10

【0066】

本明細書において使用する用語「有効量」等は、所望の結果を達成するために必要な用量でおよび期間の間有効な量を意味する。例えば、敗血症を治療する文脈においては、有効量、例えば、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法の有効量は、例えば、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法の投与なしの敗血症と比較して敗血症を低下させる量である。有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別、体重および／または種などの要因に従って変化し得る。そのような量に対応するであろう所与の療法またはその組合せの量は、該所与の療法またはその組合せ、医薬製剤、投与または使用の経路、治療される対象の身元などの、さまざまな要因に依存して変化するであろうが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定し得る。

20

【0067】

本明細書において使用し当技術分野においてよく理解されている用語「治療する（*treat*）」、「治療する（*treating*）」、および「治療」等は、臨床結果を含む、有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを意味する。有益なまたは所望の臨床結果は、敗血症の1つ以上の症状の軽減若しくは改善、敗血症の程度の減少、敗血症の安定化（すなわち、悪化しない）、敗血症の進行の遅延若しくは減速、および／または敗血症の疾患状態の改善若しくは緩和を含むが、これらに限定されない。

30

【0068】

本明細書において論じる任意の実施形態は、本発明の開示した方法、使用または組成物のいずれに関しても実行することができ、および逆もまた同様であることが企図される。

【0069】

II. 方法および使用

本開示の目的は、患者が広範な臨床的特徴を示し、最終的な敗血症診断が確立されていない初期の臨床症状でエンドタイプを同定することであった。これを達成するために、次世代RNA-Seqを使用して、正確な全血トランスクリプトミクスを実施し、臨床メタデータを、ER患者からなるコホートにおいて収集した。教師なしコンセンサスクラスタリングを使用して、堅牢なメカニズム的および臨床的特性を有する5つのエンドタイプを同定した。また、ICU入院の最初の日、その何名かはSARS-CoV-2感染を有する重症患者の第2のコホートも採用した。エンドタイプの状態を同定する候補遺伝子発現シグネチャー、および敗血症の発症を予測する遺伝子発現シグネチャーを、将来の臨床使用のために検証した。

40

【0070】

全血および臨床データプロファイルは、2つの異なる国／大陸（オランダおよびカナダ）からの緊急治療室（ER）における115名の患者および1つの集中治療室（ICU；カナダ）における82名の患者から収集し、同じ出所からの9名の健康な対照と比較した。担当臨床医があり得る敗血症を疑い、2つ以上の全身性炎症反応症候群（SIRS）症状を観察した場合、ER患者を、入院の2時間以内に研究に採用した。血液RNA-Seq

50

q トランスクリプトームプロファイルを分析して、トリアージについて有用な初期のメカニズムの遺伝子発現シグネチャーを同定した。機械学習を、エンドタイプ（別個の病態生理学的メカニズムおよび臨床応答での疾患の細分化）を明らかにし、対応する遺伝子シグネチャーおよび予後値で検証するために使用した。初期の敗血症を有する患者は、そのそれぞれが、所与のエンドタイプを有する患者においては独特に差次的に発現するが、他のエンドタイプのいずれにおいても発現しないおおよそ200個の遺伝子のセットによって定義される、5つのメカニズム的に別個のエンドタイプ、すなわち好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）、および適応性（ADA）エンドタイプの証拠を示した。引き続き、88個の遺伝子を用いる分類ツールを使用して、検証コホートにおけるエンドタイプの状態を正確に予測し、一方、別の247個は、エンドタイプ間の区別において有用な所与のエンドタイプにおける適切な差次的発現を示した。これは、カナダのトロントからの82名のICU患者を含み、その27名は、Covid-19媒介性敗血症を有していた。これらの88個の遺伝子のサブセットは、例えば、患者の血液の遺伝子発現分析を通して、特定のエンドタイプ（より高い重症度を引き起こすものを含む）を正確に同定するために使用することができる。全ての患者にわたって、NPSおよびINFエンドタイプはより悪い予後を示し、より高い臓器機能不全スコアおよび重症度を有していた。さらに、予測重症度シグネチャーが、示された。これは、緊急治療室（ER）における多様なスペクトラムの、予期される診断前敗血症患者を、根底にある分子応答に基づいて5つのメカニズムに基づくエンドタイプにトリアージする方法を提供し、エンドタイプが特定の臨床的特徴および転帰と関連していることを示す。これらのエンドタイプは、集中治療室（ICU）において検出可能なままであり、これは、それらが安定であることを示す。

10

20

30

40

50

【0071】

患者のエンドタイプへの分離は、予後の価値を有し、医師に将来の重症度について知らせ、これが、最も苦しんでいる患者のみが最も集中的な治療を受けることを可能にし、患者が当てはまる特定のエンドタイプについての根底にあるメカニズムを治療することに向けた個別化医療についての可能性を推進する。さらに、エンドタイプの状態とは独立した、高められた重症度を予測するシグネチャーが、描かれる。従って、本開示は、例えば、敗血症患者の、別個のメカニズムのおよび／若しくは臨床的に意味のあるクラスターへの分離並びに／または例えば、初期の臨床症状での、死亡リスクおよび／若しくは逐次臓器不全評価（SOFAS）スコア／臓器不全の予測を可能にし得る、DNA配列の固有のセットを含む方法を含む。

【0072】

従って、本開示は、対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法を含み、該方法は：

（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、

ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せを含み、

該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD

82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み；

10

該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、F

20

RMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMBS、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MARCHF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC4A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SN

30

CA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、およびYPEL4からなる群より選択される遺伝子を含み；

40

該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、およびTRIM2からなる群より選択される遺伝子を含み；

該IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOC3L1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、およびLAM

50

、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PACSIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、およびTTC21Aからなる群より選択される遺伝子を含む。

【0073】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーは、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、およびADAENDタイプサブシグネチャーを含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーは、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、およびADAENDタイプサブシグネチャーを含む。

10

【0074】

いくつかの実施形態においては、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せは、それぞれのNPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せに関して本明細書においてリストする全ての遺伝子を含み得る。あるいは、いくつかの実施形態においては、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーは、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーに関して本明細書においてリストする遺伝子のサブセットである、単一の遺伝子、対、または複数（例えば、3つの遺伝子、4つの遺伝子、5つの遺伝子、6つの遺伝子、7つの遺伝子、8つの遺伝子、9つの遺伝子、10個の遺伝子等）を含み得る。一実施形態においては、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せは、表3の88個の遺伝子シグネチャーにおいてそれぞれのサブシグネチャーまたはそれらの組合せについてリストする全ての遺伝子を含み得る。別の実施形態においては、NPSENDタイプサブシグネチャー、INFENDタイプサブシグネチャー、IHDENDタイプサブシグネチャー、IFNENDタイプサブシグネチャー、ADAENDタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せは、表3におけるリストからの40個の遺伝子、すなわちNSUN7、ATP9A、PFKFB2、ARG1、ANXA3、IL1R1、GADD45A、MLLT1、MIR646HG、AGFG1、KREMEN1、RIOK3、BNIP3L、TLC4、SPTA1、TSPAN5、GLRX5、IFIT1B、ADAM23、MAP7、CACNA2D3、GPR34、GRAMD1C、PLCB1、DYNC2H1、TPRG1、ZNF600、TPPP3、PLEKHO1、APOL1、EPSTI1、RSAD2、IFITM3、SERPING1、GTSE1、CDC45、CENPF、KIF14、PDIA4、およびKIF15のサブセットにおけるそれぞれのサブシグネチャーまたはそれらの組合せについてリストする全ての遺伝子を含み得る。

20

30

40

【0075】

一実施形態においては、NPSENDタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態におい

50

ては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる群より選択される遺伝子から実質的になる。さらなる実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる群より選択される遺伝子からなる。別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：NSUN7、ATP9A、PFKFB2、ARG1、ANXA3、IL1R1、GADD45A、MLLT1、MIR646HG、AGFG1およびKREMEN1からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。

10

20

【0076】

一実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19を含む。本開示の別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19から実質的になる。さらなる実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、およびZDHHC19からなる。別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：NSUN7、ATP9A、PFKFB2、ARG1、ANXA3、IL1R1、GADD45A、MLLT1、MIR646HG、AGFG1およびKREMEN1を含む。別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：NSUN7、ATP9A、PFKFB2、ARG1、ANXA3、IL1R1、GADD45A、MLLT1、MIR646HG、AGFG1およびKREMEN1から実質的になる。別の実施形態においては、NPSエンドタイプサブシグネチャーは：NSUN7、ATP9A、PFKFB2、ARG1、ANXA3、IL1R1、GADD45A、MLLT1、MIR646HG、AGFG1およびKREMEN1からなる。

30

40

【0077】

一実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、F

50

ECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる群より選択される遺伝子から実質的になる。さらなる実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる群より選択される遺伝子からなる。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：RIOK3、BNIP3L、TLC4、SPTA1、TSPAN5、GLRX5、およびIFIT1Bからなる群より選択される1、2、3、4、5、6または7個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなる。

10

【0078】

一実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2を含む。本開示の別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2から実質的になる。さらなる実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、およびTSPO2からなる。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：RIOK3、BNIP3L、TLC4、SPTA1、TSPAN5、GLRX5、およびIFIT1Bを含む。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：RIOK3、BNIP3L、TLC4、SPTA1、TSPAN5、GLRX5、およびIFIT1Bから実質的になる。別の実施形態においては、INFエンドタイプサブシグネチャーは：RIOK3、BNIP3L、TLC4、SPTA1、TSPAN5、GLRX5、およびIFIT1Bからなる。

20

30

【0079】

一実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる群より選択される遺伝子から実質的になる。さらなる実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる群より選択される遺伝子からなる。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX1

40

50

5、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または19個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ADAM23、MAP7、CACNA2D3、GPR34、GRAMD1C、PLCB1、DYNC2H1、TPRG1、ZNF600、およびTPPP3からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。

10

【0080】

一実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600を含む。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600から実質的になる。さらなる実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、およびZNF600からなる。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ADAM23、MAP7、CACNA2D3、GPR34、GRAMD1C、PLCB1、DYNC2H1、TPRG1、ZNF600、およびTPPP3を含む。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ADAM23、MAP7、CACNA2D3、GPR34、GRAMD1C、PLCB1、DYNC2H1、TPRG1、ZNF600、およびTPPP3から実質的になる。別の実施形態においては、IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ADAM23、MAP7、CACNA2D3、GPR34、GRAMD1C、PLCB1、DYNC2H1、TPRG1、ZNF600、およびTPPP3からなる。

20

30

【0081】

一実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる群より選択される遺伝子から実質的になる。さらなる実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる群より選択される遺伝子からなる。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の遺伝子を含むか、実質的にそれらから

40

50

なるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：PLEKHO1、APOL1、EPSTI1、RSAD2、IFITM3、およびSERPING1からなる群より選択される1、2、3、4、5または6個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。

【0082】

一実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECを含む。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECから実質的になる。さらなる実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、およびTFECからなる。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：PLEKHO1、APOL1、EPSTI1、RSAD2、IFITM3、およびSERPING1を含む。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：PLEKHO1、APOL1、EPSTI1、RSAD2、IFITM3、およびSERPING1から実質的になる。別の実施形態においては、IFNエンドタイプサブシグネチャーは：PLEKHO1、APOL1、EPSTI1、RSAD2、IFITM3、およびSERPING1からなる。

10

20

【0083】

一実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる群より選択される遺伝子を含む。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる群より選択される遺伝子から実質的になる。さらなる実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる群より選択される遺伝子からなる。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：GTSE1、CDC45、CENPF、KIF14、PDIA4、およびKIF15からなる群より選択される1、2、3、4、5または6個の遺伝子を含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。

30

40

【0084】

一実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18を含む。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1

50

、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18から実質的になる。さらなる実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、およびUSP18からなる。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：GTSE1、CDC45、CENPF、KIF14、PDIA4、およびKIF15を含む。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：GTSE1、CDC45、CENPF、KIF14、PDIA4、およびKIF15から実質的になる。別の実施形態においては、ADAエンドタイプサブシグネチャーは：GTSE1、CDC45、CENPF、KIF14、PDIA4、およびKIF15からなる。

10

【0085】

一実施形態においては、参照の遺伝子シグネチャーは、その中に含まれる遺伝子の発現の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプサブシグネチャーと参照のエンドタイプサブシグネチャーとの間の差異が、対象が、そのサブシグネチャーに対応する敗血症メカニズムのエンドタイプを有することを示す。

【0086】

本開示はまた、対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法を含み、該方法は：

20

（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み、

ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せを含み、

ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A／EFNA1、EFNA1／MIR646HG、MIR646HG／KLF14、MLLT1／MIR646HG、ARG1／MLLT1、MLLT1／EFNA1、MLLT1／NSUN7、EFNA1／NSUN7、SLC51A／EFNA1、EFNA1／KLF14、ZDHHC19／EFNA1、EFNA1／AGFG1、NSUN7／KLF14、EFNA1／PFKFB2、MLLT1／KLF14、ADAMTS3／PCOLCE2、ADAMTS3／ZDHHC19、ADAMTS3／SLC51A、ADAMTS3／HPGD、ADAMTS3／SEMA6B、ADAMTS3／EFNA1、ADAMTS3／AGFG1、ADAMTS3／NSUN7、ADAMTS3／TNFAIP8L3、ADAMTS3／KREMEN1、ADAMTS3／ORM2、ADAMTS3／MIR646HG、ADAMTS3／KLF14、AGFG1／NSUN7、AGFG1／TNFAIP8L3、AGFG1／KREMEN1、AGFG1／ORM2、AGFG1／MIR646HG、AGFG1／KLF14、ANXA3／GPR84、ANXA3／OLAH、ANXA3／ADAMTS3、ANXA3／PCOLCE2、ANXA3／ZDHHC19、ANXA3／SLC51A、ANXA3／HPGD、ANXA3／SEMA6B、ANXA3／EFNA1、ANXA3／AGFG1、ANXA3／NSUN7、ANXA3／TNFAIP8L3、ANXA3／KREMEN1、ANXA3／ORM2、ANXA3／MIR646HG、ANXA3／KLF14、ARG1／PFKFB2、ARG1／MLLT1、ARG1／ANXA3、ARG1／GPR84、ARG1／OLAH、ARG1／ADAMTS3、ARG1／PCOLCE2、ARG1／ZDHHC19、ARG1／SLC51A、ARG1／HPGD、ARG1／SEMA6B、ARG1／EFNA1、AR

30

40

50

G1/AGFG1、ARG1/NSUN7、ARG1/TNFAIP8L3、ARG1/
KREMEN1、ARG1/ORM2、ARG1/MIR646HG、ARG1/KLF
14、ATP9A/EPB41L4B、ATP9A/IL1R1、ATP9A/GADD
45A、ATP9A/ARG1、ATP9A/PFKFB2、ATP9A/MLLT1、
ATP9A/ANXA3、ATP9A/GPR84、ATP9A/OLAH、ATP9A
/ADAMTS3、ATP9A/PCOLCE2、ATP9A/ZDHHC19、ATP
9A/SLC51A、ATP9A/HPGD、ATP9A/SEMA6B、ATP9A/
EFNA1、ATP9A/AGFG1、ATP9A/NSUN7、ATP9A/TNFA
IP8L3、ATP9A/KREMEN1、ATP9A/ORM2、ATP9A/MIR
646HG、ATP9A/KLF14、EFNA1/AGFG1、EFNA1/NSUN
7、EFNA1/TNFAIP8L3、EFNA1/KREMEN1、EFNA1/OR
M2、EFNA1/MIR646HG、EFNA1/KLF14、EPB41L4B/I
L1R1、EPB41L4B/GADD45A、EPB41L4B/ARG1、EPB4
1L4B/PFKFB2、EPB41L4B/MLLT1、EPB41L4B/ANXA
3、EPB41L4B/GPR84、EPB41L4B/OLAH、EPB41L4B/
ADAMTS3、EPB41L4B/PCOLCE2、EPB41L4B/ZDHHC1
9、EPB41L4B/SLC51A、EPB41L4B/HPGD、EPB41L4B
/SEMA6B、EPB41L4B/EFNA1、EPB41L4B/AGFG1、EP
B41L4B/NSUN7、EPB41L4B/TNFAIP8L3、EPB41L4B
/KREMEN1、EPB41L4B/MIR646HG、EPB41L4B/KLF1
4、GADD45A/ARG1、GADD45A/PFKFB2、GADD45A/ML
LT1、GADD45A/ANXA3、GADD45A/GPR84、GADD45A/
OLAH、GADD45A/ADAMTS3、GADD45A/PCOLCE2、GAD
D45A/ZDHHC19、GADD45A/SLC51A、GADD45A/HPGD
、GADD45A/SEMA6B、GADD45A/EFNA1、GADD45A/AG
FG1、GADD45A/NSUN7、GADD45A/TNFAIP8L3、GADD
45A/KREMEN1、GADD45A/ORM2、GADD45A/MIR646H
G、GADD45A/KLF14、GPR84/OLAH、GPR84/ADAMTS3
、GPR84/PCOLCE2、GPR84/ZDHHC19、GPR84/SLC51
A、GPR84/HPGD、GPR84/SEMA6B、GPR84/EFNA1、GP
R84/AGFG1、GPR84/NSUN7、GPR84/TNFAIP8L3、GP
R84/KREMEN1、GPR84/ORM2、GPR84/MIR646HG、GP
R84/KLF14、HPGD/SEMA6B、HPGD/EFNA1、HPGD/AG
FG1、HPGD/NSUN7、HPGD/TNFAIP8L3、HPGD/KREME
N1、HPGD/ORM2、HPGD/MIR646HG、HPGD/KLF14、IL
1R1/GADD45A、IL1R1/ARG1、IL1R1/PFKFB2、IL1R
1/MLLT1、IL1R1/ANXA3、IL1R1/GPR84、IL1R1/OL
AH、IL1R1/ADAMTS3、IL1R1/PCOLCE2、IL1R1/ZDH
HC19、IL1R1/SLC51A、IL1R1/HPGD、IL1R1/SEMA6
B、IL1R1/EFNA1、IL1R1/AGFG1、IL1R1/NSUN7、IL
1R1/TNFAIP8L3、IL1R1/KREMEN1、IL1R1/ORM2、I
L1R1/MIR646HG、IL1R1/KLF14、KREMEN1/ORM2、K
REMEN1/MIR646HG、KREMEN1/KLF14、MIR646HG/K
LF14、MLLT1/ANXA3、MLLT1/GPR84、MLLT1/OLAH、
MLLT1/ADAMTS3、MLLT1/PCOLCE2、MLLT1/ZDHHC1
9、MLLT1/SLC51A、MLLT1/HPGD、MLLT1/SEMA6B、M
LLT1/EFNA1、MLLT1/AGFG1、MLLT1/NSUN7、MLLT1
/TNFAIP8L3、MLLT1/KREMEN1、MLLT1/ORM2、MLLT
1/MIR646HG、MLLT1/KLF14、NSUN7/TNFAIP8L3、N
SUN7/KREMEN1、NSUN7/ORM2、NSUN7/MIR646HG、N

10

20

30

40

50

SUN7/KLF14、OLAH/ADAMTS3、OLAH/PCOLCE2、OLAH/ZDHHC19、OLAH/SLC51A、OLAH/HPGD、OLAH/SEMA6B、OLAH/EFNA1、OLAH/AGFG1、OLAH/NSUN7、OLAH/TNFAIP8L3、OLAH/KREMEN1、OLAH/ORM2、OLAH/MIR646HG、OLAH/KLF14、ORM2/MIR646HG、ORM2/KLF14、PCOLCE2/ZDHHC19、PCOLCE2/SLC51A、PCOLCE2/HPGD、PCOLCE2/SEMA6B、PCOLCE2/EFNA1、PCOLCE2/AGFG1、PCOLCE2/NSUN7、PCOLCE2/TNFAIP8L3、PCOLCE2/KREMEN1、PCOLCE2/ORM2、PCOLCE2/MIR646HG、PCOLCE2/KLF14、PFKFB2/MLLT1、PFKFB2/ANXA3、PFKFB2/GPR84、PFKFB2/OLAH、PFKFB2/ADAMTS3、PFKFB2/PCOLCE2、PFKFB2/ZDHHC19、PFKFB2/SLC51A、PFKFB2/HPGD、PFKFB2/SEMA6B、PFKFB2/EFNA1、PFKFB2/AGFG1、PFKFB2/NSUN7、PFKFB2/TNFAIP8L3、PFKFB2/KREMEN1、PFKFB2/ORM2、PFKFB2/MIR646HG、PFKFB2/KLF14、SEMA6B/EFNA1、SEMA6B/AGFG1、SEMA6B/NSUN7、SEMA6B/TNFAIP8L3、SEMA6B/KREMEN1、SEMA6B/ORM2、SEMA6B/MIR646HG、SEMA6B/KLF14、SLC51A/HPGD、SLC51A/SEMA6B、SLC51A/EFNA1、SLC51A/AGFG1、SLC51A/NSUN7、SLC51A/TNFAIP8L3、SLC51A/KREMEN1、SLC51A/ORM2、SLC51A/MIR646HG、SLC51A/KLF14、TNFAIP8L3/KREMEN1、TNFAIP8L3/ORM2、TNFAIP8L3/MIR646HG、TNFAIP8L3/KLF14、ZDHHC19/SLC51A、ZDHHC19/HPGD、ZDHHC19/SEMA6B、ZDHHC19/EFNA1、ZDHHC19/AGFG1、ZDHHC19/NSUN7、ZDHHC19/TNFAIP8L3、ZDHHC19/KREMEN1、ZDHHC19/ORM2、ZDHHC19/MIR646HG、およびZDHHC19/KLF14から選択され；

10

20

30

40

50

該INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD22/GYPA、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKRD22/KLHDC8A、ANKRD22/RHCE、ANKRD22/RNF182、ANKRD22/SPTA1、ANKRD22/THEM5、ANKRD22/TSPAN5、APOL4/BNIP3L、APOL4/CA1、APOL4/DYRK3、APOL4/FAM83A、APOL4/GLRX5、APOL4/GYPA、APOL4/IFIT1B、APOL4/ITLN1、APOL4/KLHDC8A、APOL4/RHAG、APOL4/RHCE、APOL4/RIOK3、APOL4/RNF182、APOL4/SPTA1、APOL4/THEM5、APOL4/TLCD4、APOL4/TMCC2、APOL4/TSPAN5、APOL4/TSP02、BNIP3L/ANKRD22、BNIP3L/CA1、BNIP3L/CARD17、BNIP3L/CD274、BNIP3L/DYRK3、BNIP3L/FAM83A、BNIP3L/GBP5、BNIP3L/GLRX5、BNIP3L/GYPA、BNIP3L/IFIT1B、BNIP3L/ITLN1、BNIP3L/KLHDC8A、BNIP3L/P2RY14、BNIP3L/RHAG、BNIP3L/RHCE、BNIP3L/RNF182、BNIP3L/SPTA1、BNIP3L/TFEC、BNIP3L/THEM5、BNIP3L/TLCD4、BNIP3L/TMCC2、BNIP3L/TSPAN5、BNIP3L

／TSPO2、CA1／ANKRD22、CA1／CARD17、CA1／DYRK3、
CA1／FAM83A、CA1／GBP5、CA1／GLRX5、CA1／GYPA、C
A1／IFIT1B、CA1／ITLN1、CA1／KLHDC8A、CA1／P2RY
14、CA1／RHCE、CA1／RNF182、CA1／SPTA1、CA1／THE
M5、CA1／TLCD4、CA1／TSPAN5、CD274／CA1、CD274／
DYRK3、CD274／FAM83A、CD274／GLRX5、CD274／GYP
A、CD274／IFIT1B、CD274／ITLN1、CD274／KLHDC8A
、CD274／RHCE、CD274／RNF182、CD274／SPTA1、CD2
74／THEM5、CD274／TLCD4、CD274／TMCC2、CD274／T
SPAN5、DYRK3／ANKRD22、DYRK3／CARD17、DYRK3／F
AM83A、DYRK3／GBP5、DYRK3／GLRX5、DYRK3／GYPA、
DYRK3／IFIT1B、DYRK3／ITLN1、DYRK3／KLHDC8A、D
YRK3／P2RY14、DYRK3／RHCE、DYRK3／RNF182、DYRK
3／SPTA1、DYRK3／THEM5、DYRK3／TLCD4、DYRK3／TS
PAN5、FAM83A／ANKRD22、FAM83A／CARD17、FAM83A
／GBP5、FAM83A／GLRX5、FAM83A／GYPA、FAM83A／IF
IT1B、FAM83A／ITLN1、FAM83A／KLHDC8A、FAM83A／
P2RY14、FAM83A／RHCE、FAM83A／RNF182、FAM83A／
SPTA1、FAM83A／THEM5、FAM83A／TLCD4、FAM83A／T
SPAN5、FECH／ANKRD22、FECH／APOL4、FECH／BNIP3
L、FECH／CA1、FECH／CARD17、FECH／CD274、FECH／D
YRK3、FECH／FAM83A、FECH／GBP5、FECH／GLRX5、FE
CH／GYPA、FECH／IFIT1B、FECH／ITLN1、FECH／KLHD
C8A、FECH／P2RY14、FECH／RHAG、FECH／RHCE、FECH
／RIOK3、FECH／RNF182、FECH／SPTA1、FECH／TFEC、
FECH／THEM5、FECH／TLCD4、FECH／TMCC2、FECH／TS
PAN5、FECH／TSPO2、GBP5／GLRX5、GBP5／GYPA、GBP
5／IFIT1B、GBP5／ITLN1、GBP5／KLHDC8A、GBP5／RH
CE、GBP5／RNF182、GBP5／SPTA1、GBP5／THEM5、GBP
5／TSPAN5、GLRX5／CARD17、GLRX5／IFIT1B、GLRX5
／RHCE、GLRX5／THEM5、GYPA／CARD17、GYPA／GLRX5
、GYPA／IFIT1B、GYPA／ITLN1、GYPA／P2RY14、GYPA
／RHCE、GYPA／RNF182、GYPA／THEM5、IFIT1B／CARD
17、ITLN1／CARD17、ITLN1／GLRX5、ITLN1／IFIT1B
、ITLN1／RHCE、ITLN1／RNF182、ITLN1／THEM5、KLH
DC8A／CARD17、KLHDC8A／GLRX5、KLHDC8A／GYPA、K
LHDC8A／IFIT1B、KLHDC8A／ITLN1、KLHDC8A／P2RY
14、KLHDC8A／RHCE、KLHDC8A／RNF182、KLHDC8A／S
PTA1、KLHDC8A／THEM5、KLHDC8A／TSPAN5、P2RY14
／GLRX5、P2RY14／IFIT1B、P2RY14／ITLN1、P2RY14
／RHCE、P2RY14／RNF182、P2RY14／THEM5、RHAG／AN
KRD22、RHAG／CA1、RHAG／CARD17、RHAG／CD274、RH
AG／DYRK3、RHAG／FAM83A、RHAG／GBP5、RHAG／GLRX
5、RHAG／GYPA、RHAG／IFIT1B、RHAG／ITLN1、RHAG／
KLHDC8A、RHAG／P2RY14、RHAG／RHCE、RHAG／RNF18
2、RHAG／SPTA1、RHAG／THEM5、RHAG／TLCD4、RHAG／
TMCC2、RHAG／TSPAN5、RHAG／TSPO2、RHCE／CARD17
、RHCE／IFIT1B、RHCE／THEM5、RIOK3／ANKRD22、RI
OK3／BNIP3L、RIOK3／CA1、RIOK3／CARD17、RIOK3／
CD274、RIOK3／DYRK3、RIOK3／FAM83A、RIOK3／GBP

5、RIOK3/GLRX5、RIOK3/GYP A、RIOK3/IFIT1B、RIOK3/ITLN1、RIOK3/KLHDC8A、RIOK3/P2RY14、RIOK3/RHAG、RIOK3/RHCE、RIOK3/RNF182、RIOK3/SPTA1、RIOK3/TFEC、RIOK3/THEM5、RIOK3/TLCD4、RIOK3/TMCC2、RIOK3/TSPAN5、RIOK3/TSP02、RNF182/CARD17、RNF182/GLRX5、RNF182/IFIT1B、RNF182/RHCE、RNF182/THEM5、SPTA1/CARD17、SPTA1/GLRX5、SPTA1/GYP A、SPTA1/IFIT1B、SPTA1/ITLN1、SPTA1/P2RY14、SPTA1/RHCE、SPTA1/RNF182、SPTA1/THEM5、SPTA1/TSPAN5、TFEC/CA1、TFEC/DYRK3、TFEC/FAM83A、TFEC/GLRX5、TFEC/GYP A、TFEC/IFIT1B、TFEC/ITLN1、TFEC/KLHDC8A、TFEC/RHAG、TFEC/RHCE、TFEC/RNF182、TFEC/SPTA1、TFEC/THEM5、TFEC/TLCD4、TFEC/TMCC2、TFEC/TSPAN5、TFEC/TSP02、THEM5/CARD17、THEM5/IFIT1B、TLCD4/ANKRD22、TLCD4/CARD17、TLCD4/GBP5、TLCD4/GLRX5、TLCD4/GYP A、TLCD4/IFIT1B、TLCD4/ITLN1、TLCD4/KLHDC8A、TLCD4/P2RY14、TLCD4/RHCE、TLCD4/RNF182、TLCD4/SPTA1、TLCD4/THEM5、TLCD4/TSPAN5、TMCC2/ANKRD22、TMCC2/CA1、TMCC2/CARD17、TMCC2/DYRK3、TMCC2/FAM83A、TMCC2/GBP5、TMCC2/GLRX5、TMCC2/GYP A、TMCC2/IFIT1B、TMCC2/ITLN1、TMCC2/KLHDC8A、TMCC2/P2RY14、TMCC2/RHCE、TMCC2/RNF182、TMCC2/SPTA1、TMCC2/THEM5、TMCC2/TLCD4、TMCC2/TSPAN5、TSPAN5/CARD17、TSPAN5/GLRX5、TSPAN5/GYP A、TSPAN5/IFIT1B、TSPAN5/ITLN1、TSPAN5/P2RY14、TSPAN5/RHCE、TSPAN5/RNF182、TSPAN5/THEM5、TSP02/ANKRD22、TSP02/CA1、TSP02/CARD17、TSP02/CD274、TSP02/DYRK3、TSP02/FAM83A、TSP02/GBP5、TSP02/GLRX5、TSP02/GYP A、TSP02/IFIT1B、TSP02/ITLN1、TSP02/KLHDC8A、TSP02/P2RY14、TSP02/RHCE、TSP02/RNF182、TSP02/SPTA1、TSP02/THEM5、TSP02/TLCD4、TSP02/TMCC2、およびTSP02/TSPAN5から選択され；

10

20

30

40

50

該IHDエンドタイプシグネチャーペアは：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNC2H1、CACNA2D3/SPRED1、ADAM23/GPR34、ADAM23/MAP7、ADAM23/PLCB1、ADAM23/SPRED1、ALOX15/GPR34、ALOX15/PLCB1、ALOX15/SPRED1、BAALC/GPR34、BAALC/PLCB1、BAALC/SPRED1、CACNA2D3/DYNC2H1、CACNA2D3/GPR34、CACNA2D3/PLCB1、CACNA2D3/SPRED1、CACNA2D3/ZNF600、GPR34/DYNC2H1、GPR34/GRAMD1C、GPR34/PLCB1、GPR34/TPRG1、GPR34/ZNF600、GPR82/DYNC2H1、GPR82/GPR34、GPR82/GRAMD1C、GPR82/PLCB1、GPR82/TPRG1、GPR82/ZNF600、GRAMD1C/DYNC2H1、GRAMD1C/PLCB1、GR

AMD1C/ZNF600、HRK/DYNC2H1、HRK/GPR34、HRK/MAP7、HRK/PLCB1、HRK/SPRED1、HRK/ZNF600、IL5RA/DYNC2H1、IL5RA/GPR34、IL5RA/PLCB1、IL5RA/SPRED1、IL5RA/TRIM2、MAP7/BAALC、MAP7/CACNA2D3、MAP7/DYNC2H1、MAP7/GPR34、MAP7/GPR82、MAP7/GRAMD1C、MAP7/PLCB1、MAP7/SPRED1、MAP7/TPRG1、MAP7/ZNF600、PLCB1/DYNC2H1、PLCB1/TPRG1、PLCB1/ZNF600、PRSS33/GPR34、PRSS33/PLCB1、PRSS33/SPRED1、SDC2/DYNC2H1、SDC2/GPR34、SDC2/PLCB1、SDC2/ZNF600、SIGLEC8/DYNC2H1、SIGLEC8/GPR34、SIGLEC8/MAP7、SIGLEC8/PLCB1、SIGLEC8/SPRED1、SIGLEC8/TRIM2、SMPD3/DYNC2H1、SMPD3/GPR34、SMPD3/MAP7、SMPD3/PLCB1、SMPD3/SPRED1、SMPD3/TRIM2、SPRED1/DYNC2H1、SPRED1/GPR34、SPRED1/GPR82、SPRED1/GRAMD1C、SPRED1/PLCB1、SPRED1/SDC2、SPRED1/TPRG1、SPRED1/ZNF600、TRIM2/CACNA2D3、TRIM2/DYNC2H1、TRIM2/GPR34、TRIM2/GPR82、TRIM2/GRAMD1C、TRIM2/HRK、TRIM2/MAP7、TRIM2/PLCB1、TRIM2/SDC2、TRIM2/SPRED1、TRIM2/TPRG1、およびTRIM2/ZNF600から選択され；

10

20

該IFNエンドタイプシグネチャーペアは：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、LAMP3/SERPING1、APOL1/BATF2、APOL1/CLEC4F、APOL1/EPSTI1、APOL1/EXOC3L1、APOL1/HES4、APOL1/IFITM3、APOL1/LY6E、APOL1/RSAD2、APOL1/SEPTIN4、APOL1/SERPING1、APOL1/TPPP3、BATF2/EXOC3L1、BATF2/HES4、CLEC4F/BATF2、CLEC4F/EXOC3L1、EPSTI1/BATF2、EPSTI1/CLEC4F、EPSTI1/EXOC3L1、EPSTI1/HES4、EPSTI1/IFITM3、EPSTI1/LY6E、EPSTI1/RSAD2、EPSTI1/SERPING1、EPSTI1/TPPP3、ETV7/APOL1、ETV7/BATF2、ETV7/CLEC4F、ETV7/EPSTI1、ETV7/EXOC3L1、ETV7/HES4、ETV7/IFITM3、ETV7/LAMP3、ETV7/LY6E、ETV7/PLEKHO1、ETV7/RSAD2、ETV7/SEPTIN4、ETV7/SERPING1、ETV7/TPPP3、EXOC3L1/HES4、IFITM3/SERPING1、IFITM3/CLEC4F、IFITM3/TPPP3、IFITM3/LY6E、IFITM3/EXOC3L1、IFITM3/HES4、LAMP3/APOL1、LAMP3/BATF2、LAMP3/CLEC4F、LAMP3/EPSTI1、LAMP3/EXOC3L1、LAMP3/HES4、LAMP3/IFITM3、LAMP3/LY6E、LAMP3/RSAD2、LAMP3/SEPTIN4、LAMP3/SERPING1、LAMP3/TPPP3、LY6E/BATF2、LY6E/EXOC3L1、PLEKHO1/APOL1、PLEKHO1/BATF2、PLEKHO1/EPSTI1、PLEKHO1/EXOC3L1、PLEKHO1/IFITM3、PLEKHO1/LAMP3、PLEKHO1/RSAD2、PLEKHO1/SEPTIN4、PLEKHO1/SERPING1、RSAD2/BATF2、RSAD2/CLEC4F、RSAD2/EXOC3L1、RSAD2/HES4、RSAD2/IFITM3、RSAD2/LY6E、RSA

30

40

50

D2 / SERPING1、RSAD2 / TPPP3、SEPTIN4 / BATF2、SEPTIN4 / CLEC4F、SEPTIN4 / EPSTI1、SEPTIN4 / EXOC3L1、SEPTIN4 / HES4、SEPTIN4 / IFITM3、SEPTIN4 / LY6E、SEPTIN4 / RSAD2、SEPTIN4 / SERPING1、SEPTIN4 / TPPP3、SERPING1 / BATF2、SERPING1 / CLEC4F、SERPING1 / EXOC3L1、SERPING1 / HES4、SERPING1 / LY6E、SERPING1 / TPPP3、TPPP3 / BATF2、およびTPPP3 / EXOC3L1から選択され；並びに

該ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP / OTOF、LGALS3BP / IFI27、LGALS3BP / KIF14、LGALS3BP / CENPF、GTSE1 / LGALS3BP、LGALS3BP / KCTD14、LGALS3BP / PDIA4、LGALS3BP / TSHR、LGALS3BP / PLAAT2、OTOF / IFI27、IGF1 / LGALS3BP、CDC45 / LGALS3BP、LGALS3BP / KIF15、LGALS3BP / IGLL5、LGALS3BP / MIXL1、CAV1 / LGALS3BP、CAV1 / OTOF、CDC45 / LGALS3BP、CDC45 / OTOF、CENPF / KCTD14、GPRC5D / OTOF、GTSE1 / LGALS3BP、GTSE1 / OTOF、IGF1 / LGALS3BP、IGF1 / OTOF、KCTD14 / KLHL14、KCTD14 / PDIA4、KCTD14 / TSHR、KIF14 / KCTD14、LGALS3BP / CENPF、LGALS3BP / GPRC5D、LGALS3BP / IFI27、LGALS3BP / IGLL5、LGALS3BP / KCTD14、LGALS3BP / KIF14、LGALS3BP / KIF15、LGALS3BP / KLHL14、LGALS3BP / MIR155HG、LGALS3BP / MIXL1、LGALS3BP / OTOF、LGALS3BP / PDIA4、LGALS3BP / PLAAT2、LGALS3BP / SDC1、LGALS3BP / SLC16A14、LGALS3BP / TSHR、OTOF / CENPF、OTOF / IFI27、OTOF / IGLL5、OTOF / KCTD14、OTOF / KIF14、OTOF / KIF15、OTOF / KLHL14、OTOF / MIR155HG、OTOF / MIXL1、OTOF / PDIA4、OTOF / PLAAT2、OTOF / SDC1、OTOF / SLC16A14、OTOF / TSHR、PLAAT2 / KCTD14、TNFRSF17 / LGALS3BP、およびTNFRSF17 / OTOFから選択される。

【0087】

一実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプシグネチャーペアを含むか、実質的にそれらからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、サンプルの遺伝子シグネチャーおよび参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプシグネチャーペアを含む。

【0088】

一実施形態においては、NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A / EFNA1、EFNA1 / MIR646HG、MIR646HG / KLF14、MLLT1 / MIR646HG、ARG1 / MLLT1、MLLT1 / EFNA1、MLLT1 / NSUN7、EFNA1 / NSUN7、SLC51A / EFNA1、EFNA1 / KLF14、ZDHHC19 / EFNA1、EFNA1 / AGFG1、NSUN7 / KLF14、EFNA1 / PFKFB2、およびMLLT1 / KLF14から選択される。別の実施形態においては、INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH / TFEC、TFEC / IFIT1B、FECH / RNF182、IFIT1B / FECH、FECH / APO L4、FECH / GYPA、ITLN1 / FECH、FECH / THEM5、IFIT1B / CA1、RHAG / FECH、FECH / FAM83A、RHCE / FECH、TF

EC/CA1、およびSPTA1/FECHから選択される。さらなる実施形態においては、IHDエンドタイプシグネチャーペアは：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNCH1、およびCACNA2D3/SPRED1から選択される。別の実施形態においては、IFNエンドタイプシグネチャーペアは：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、およびLAMP3/SERPING1から選択される。さらなる実施形態においては、ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、およびLGALS3BP/MIXL1から選択される。

10

20

【0089】

一実施形態においては、参照の遺伝子シグネチャーは、その中に含まれる遺伝子の発現の標準レベルを表し、サンプルのエンドタイプシグネチャーペアと参照のエンドタイプシグネチャーペアとの間の差異が、対象が、そのシグネチャーペアに対応する敗血症メカニズムのエンドタイプを有することを示す。

【0090】

本開示はまた、対象における敗血症の重症度を予測する方法であって、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択される方法を含み、該方法は、

(a) 該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および

30

(b) 該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における該敗血症の該重症度を予測することを含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、低重症度敗血症は、2未満のSOFAスコアを意味し；並びに

該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2

40

50

、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIP1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。

10

【0091】

対象における敗血症の重症度を予測する方法の一実施形態においては、複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEF A4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCKI、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIP1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、

20

30

40

50

149、150、151、152、153、154、155、156または157個の遺伝子を含むか、実質的にそれからなるかまたはそれらからなる。

【0092】

対象における敗血症の重症度を予測する方法の一実施形態においては、複数の遺伝子は、AK5、ANKRD22、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、BAIAP3、Clorf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CD177、CD24、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、DENND2C、DLGAP5、DNAH10、DSP、FAM20A、FBN1、GOS2、GGT5、GLB1L2、GPR84、GRAMD1C、HBM、HMGB3、HP、HRK、IQGAP3、ITGB4、KIF15、LAMB3、LCN2、LPL、LTF、MAFG、MERTK、MMP8、MMP9、MRC1、MS4A4A、NRXN2、NUF2、PHF24、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RETN、RPGRI1、RRM2、SCN8A、SERPINB10、SIL1、SLC16A1、SLC39A8、SLC4A10、SLC6A19、SLC8A3、SMIM1、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCTEX1D1、TEAD2、TLN2、TME M255A、およびTME M45Aからなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、または73個の遺伝子を含むか、実質的にそれからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、RASGRF1を含むか、実質的にそれからなるかまたはそれらからなる。別の実施形態においては、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1を含む。さらなる実施形態においては、複数の遺伝子は、CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、およびRASGRF1である。

10

20

【0093】

生体サンプルは、任意の適切な生体サンプルを含み得、その選択は、当業者によって容易に行うことができる。一実施形態においては、生体サンプルは、喀痰、血液、鼻ブッシング、咽頭ぬぐい液、尿、羊水、血漿、血清、唾液、精液、骨髄、組織または細針生検サンプル、便、気管支肺泡洗浄液、脳脊髄液、腹水、胸水、皮膚、またはそれらからの細胞を含む。別の実施形態においては、生体サンプルは、血液を含む。

30

【0094】

複数の遺伝子についての発現のレベルを決定することは、任意の適切な方法を含み得、その選択は、当業者によって行うことができる。例えば、遺伝子の発現は、各遺伝子の発現産物の検出によって決定し得る。発現産物は、例えば、RNA、RNAから調製されるcDNAおよび／またはタンパク質であり得る。一実施形態においては、発現産物は、RNAから調製されるcDNAである。発現産物がRNAまたはcDNAであるとき、遺伝子の全配列を検出し得、または遺伝子の任意の決定的な部分、例えば10ヌクレオチド以上の配列を検出し得る。遺伝子の発現を検出するおよび定量する方法は、当技術分野において周知であり、検出可能に標識されたポリヌクレオチドプローブ、抗体、アプタマー等の使用を含む。一実施形態においては、発現のレベルを検出することは、複数の遺伝子のそれぞれによってコードされる核酸を検出することを含む。一実施形態においては、発現のレベルを決定することは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法、非PCRベースの増幅法、逆転写酵素（RT）PCR、Q-ベータレプリカーゼ増幅、リガーゼ連鎖反応、シグナル増幅（Ampliprobe）、光サイクリング、ディファレンシャルディスプレイ、ノーザン解析、ハイブリダイゼーション、マイクロアレイ解析、DNA配列決定、RNA-Seq、Mass Array解析およびMALDI-TOF質量分析法の1つ以上を含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、ポリメラーゼ連鎖

40

50

反応（PCR）増幅法または逆転写酵素（RT）PCRを含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法を含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、逆転写酵素（RT）PCRを含む。別の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、RNA配列決定（RNA-Seq）を含む。一実施形態においては、RNA-Seqの前に、該方法は、任意の適切な方法によって生体サンプルから全RNAを抽出し、その後、任意の適切な方法を介してcDNAライブラリを調製することを含む。全RNAを抽出することおよびcDNAライブラリの調製のための適切な方法および手段の選択は、当業者によって容易に選択され得る。

【0095】

特定の実施形態においては、発現のレベルを決定することは、検出可能に標識されたポリヌクレオチドの使用を含む。該方法はさらに、生体サンプルからの核酸の単離、核酸の精製、RNAの逆転写、および／または核酸増幅の1つ以上を含み得る。いくつかの実施形態においては、発現のレベルを決定するために使用するポリヌクレオチドプローブは、例えば、サンプルのより迅速な処理を可能にするアレイまたはマイクロアレイとして固体支持体上に固定化し得る。アレイおよびマイクロアレイを調製する方法は、当技術分野において周知である。さらに、本明細書において同定する遺伝子のいくつかを検出するためのプローブを含む多くの標準的なマイクロアレイが市販されており、すなわちこれらの方法における使用に適し得る。例えば、Affymetrix U133 GeneChip（商標）アレイ（Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA）、Agilent TechnologiesのゲノムcDNAマイクロアレイ（Santa Clara, CA）、およびIllumina, Inc.（Santa Clara, CA）から入手可能なアレイ。これらのアレイは、チップ上に固定化された全体のヒトゲノムについてのプローブセットを有し、試験サンプル中の遺伝子の上方制御および下方制御を決定するために使用することができる。事前に選択された遺伝子を検出するためのカスタムメイドのアレイおよびマイクロアレイもまた、多くの会社から市販されている。遺伝子発現分析を実施するための機器および試薬は、市販されている（例えば、Affymetrix GeneChip（商標）System）。いくつかの実施形態においては、分析から得られた発現データは次いで、必要または所望に応じてさらなる分析のために適切なデータベース中に入力し得る。いくつかの実施形態においては、発現のレベルを決定することは、cDNAへの変換後、例えばSequenom MassARRAY（登録商標）システム（例えば、Kricka L.J. Clin Chem 1999; 45: 453-458を参照）を使用するマトリックス支援レーザー脱離／イオン化－飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析法の使用を含む。

【0096】

「ハウスキーピング遺伝子」、「参照遺伝子」、または「対照遺伝子」として知られる特定の遺伝子の発現もまた、発現プロファイルの精度を保証する手段として生体サンプルにおいて決定し得る。そのような遺伝子は、癌組織および正常組織を含む多くの組織タイプにおいて一貫して発現される遺伝子であり、そのようにして遺伝子発現プロファイルを標準化するのに有用である。複数の遺伝子と並行してハウスキーピング遺伝子、参照遺伝子、または対照遺伝子の発現を決定することは、例えば、遺伝子発現プロファイルの決定について使用する技術が適切に機能しているというさらなる保証を提供し得る。適切なハウスキーピング遺伝子（本明細書においては参照遺伝子および対照遺伝子とも呼ばれる）は、当業者によって容易に選択することができる。

【0097】

決定した発現のレベルは、例えば、参照遺伝子シグネチャーが遺伝子の発現の標準レベルを表す実施形態においては、健康な個人からの生体サンプルにおける対応する発現のレベルであり得る、適切な参照遺伝子シグネチャーと比較する。比較は、例えば、目視検査および／または測定値の算術的若しくは統計的比較を含み得、任意の参照遺伝子の発現を考慮し得る。遺伝子の発現レベルの差異を決定するための適切な比較の方法は、当技術分

10

20

30

40

50

野において周知である。一実施形態においては、比較は、訓練されたモデル／分類ツールの使用を含む。

【0098】

一実施形態においては、生体サンプルは、対象から集中治療室（ICU）における入院前に得られた。一実施形態においては、生体サンプルは、対象から初期の臨床症状で得られた。さらなる実施形態においては、生体サンプルは、対象から緊急治療室への入院の約2時間以内に得られた。別の実施形態においては、サンプルは、対象から集中治療室（ICU）中への入室後1日以内に得られた。

【0099】

本開示の実施例においては、エンドタイプと臨床症候および転帰との間の明確な関連性は、敗血症メカニズムのエンドタイプが、例えば、患者を予測するための有用なツールを表す一方、それらの根底にあるメカニズムの差異が、個別化された療法についての可能性を示すことを示した。敗血症における個々のメカニズムの同定は、それを、例えば医師を、患者を彼らの敗血症のタイプの個々の特徴に基づいて治療することにおいて導くのに使用することができるという追加の利点を有する。

【0100】

従って、本開示はまた、敗血症を治療する方法を含み、該方法は：（a）対象を、対象を本開示の敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類すること、および（b）該対象に、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する有効量の1つ以上の療法を投与することを含む。本開示はまた、対象を本開示の敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法の使用を含む。本開示はまた、対象を本開示の敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための薬剤の調製のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに対して特異的に作用する1つ以上の療法の使用を含む。本開示はさらに、対象を本開示の敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法によって好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症を治療するための使用のための、該敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法を含む。本開示の対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法は：（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み得、ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたはそれらの組合せを含み、該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2

10

20

30

40

50

、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOC3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み；該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGFEF12、ARHGFEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MARCF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC4A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、およびYPEL4からなる群より選択される遺伝子を含み；該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、およびTRIM2からなる群より選択される遺伝子を含み；該IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOC3L1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、およびLAMP3からなる群より選択される遺伝子を含み；該ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、USP18、AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM1

10

20

30

40

50

0、P2RY6、PAC SIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、およびTTC21Aからなる群より選択される遺伝子を含む並びに／または（a）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象が敗血症メカニズムのエンドタイプを有するか否かを決定することを含み得、ここで、該サンプルの遺伝子シグネチャーおよび該参照の遺伝子シグネチャーは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せを含み、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A／EFNA1、EFNA1／MIR646HG、MIR646HG／KLF14、MLLT1／MIR646HG、ARG1／MLLT1、MLLT1／EFNA1、MLLT1／NSUN7、EFNA1／NSUN7、SLC51A／EFNA1、EFNA1／KLF14、ZDHHC19／EFNA1、EFNA1／AGFG1、NSUN7／KLF14、EFNA1／PFKFB2、MLLT1／KLF14、ADAMTS3／PCOLCE2、ADAMTS3／ZDHHC19、ADAMTS3／SLC51A、ADAMTS3／HPGD、ADAMTS3／SEMA6B、ADAMTS3／EFNA1、ADAMTS3／AGFG1、ADAMTS3／NSUN7、ADAMTS3／TNFAIP8L3、ADAMTS3／KREMEN1、ADAMTS3／ORM2、ADAMTS3／MIR646HG、ADAMTS3／KLF14、AGFG1／NSUN7、AGFG1／TNFAIP8L3、AGFG1／KREMEN1、AGFG1／ORM2、AGFG1／MIR646HG、AGFG1／KLF14、ANXA3／GPR84、ANXA3／OLAH、ANXA3／ADAMTS3、ANXA3／PCOLCE2、ANXA3／ZDHHC19、ANXA3／SLC51A、ANXA3／HPGD、ANXA3／SEMA6B、ANXA3／EFNA1、ANXA3／AGFG1、ANXA3／NSUN7、ANXA3／TNFAIP8L3、ANXA3／KREMEN1、ANXA3／ORM2、ANXA3／MIR646HG、ANXA3／KLF14、ARG1／PFKFB2、ARG1／MLLT1、ARG1／ANXA3、ARG1／GPR84、ARG1／OLAH、ARG1／ADAMTS3、ARG1／PCOLCE2、ARG1／ZDHHC19、ARG1／SLC51A、ARG1／HPGD、ARG1／SEMA6B、ARG1／EFNA1、ARG1／AGFG1、ARG1／NSUN7、ARG1／TNFAIP8L3、ARG1／KREMEN1、ARG1／ORM2、ARG1／MIR646HG、ARG1／KLF14、ATP9A／EPB41L4B、ATP9A／IL1R1、ATP9A／GADD45A、ATP9A／ARG1、ATP9A／PFKFB2、ATP9A／MLLT1、ATP9A／ANXA3、ATP9A／GPR84、ATP9A／OLAH、ATP9A／ADAMTS3、ATP9A／PCOLCE2、ATP9A／ZDHHC19、ATP9A／SLC51A、ATP9A／HPGD、ATP9A／SEMA6B、ATP9A／EFNA1、ATP9A／AGFG1、ATP9A／NSUN7、ATP9A／TNFAIP8L3、ATP9A／KREMEN1、ATP9A／ORM2、ATP9A／MIR646HG、ATP9A／KLF14、EFNA1／AGFG1、EFNA1／NSUN7、EFNA1／TNFAIP8L3、EFNA1／KREMEN1、EFNA1／ORM2、EFNA1／MIR646HG、EFNA1／KLF14、EPB41L4B／IL1R1、EPB41L4B／GADD45A、EPB41L4B／ARG1、EPB41L4B／PFKFB2、EPB41L4B／MLLT1、EPB41L4B／ANXA3、EPB41L4B／GPR84、EPB41L4B／OLAH、EPB41L4B／ADAMTS3、EPB41L4B／PCOLCE2、EPB41L4B／ZDHHC19、EPB41L4B／SLC51A、EPB41L4B／HPGD、EPB41L4B／SEMA6B、EPB41L4B／EFNA1、EPB41L4B／AGFG1、EPB41L4B／NSUN7、EPB41L4B／TNFAIP8L3、EPB41L4B／KREMEN1、EPB41L4B

10

20

30

40

50

／MIR646HG、EPB41L4B／KLF14、GADD45A／ARG1、GADD45A／PFKFB2、GADD45A／MLLT1、GADD45A／ANXA3、GADD45A／GPR84、GADD45A／OLAH、GADD45A／ADAMTS3、GADD45A／PCOLCE2、GADD45A／ZDHHC19、GADD45A／SLC51A、GADD45A／HPGD、GADD45A／SEMA6B、GADD45A／EFNA1、GADD45A／AGFG1、GADD45A／NSUN7、GADD45A／TNFAIP8L3、GADD45A／KREMEN1、GADD45A／ORM2、GADD45A／MIR646HG、GADD45A／KLF14、GPR84／OLAH、GPR84／ADAMTS3、GPR84／PCOLCE2、GPR84／ZDHHC19、GPR84／SLC51A、GPR84／HPGD、GPR84／SEMA6B、GPR84／EFNA1、GPR84／AGFG1、GPR84／NSUN7、GPR84／TNFAIP8L3、GPR84／KREMEN1、GPR84／ORM2、GPR84／MIR646HG、GPR84／KLF14、HPGD／SEMA6B、HPGD／EFNA1、HPGD／AGFG1、HPGD／NSUN7、HPGD／TNFAIP8L3、HPGD／KREMEN1、HPGD／ORM2、HPGD／MIR646HG、HPGD／KLF14、IL1R1／GADD45A、IL1R1／ARG1、IL1R1／PFKFB2、IL1R1／MLLT1、IL1R1／ANXA3、IL1R1／GPR84、IL1R1／OLAH、IL1R1／ADAMTS3、IL1R1／PCOLCE2、IL1R1／ZDHHC19、IL1R1／SLC51A、IL1R1／HPGD、IL1R1／SEMA6B、IL1R1／EFNA1、IL1R1／AGFG1、IL1R1／NSUN7、IL1R1／TNFAIP8L3、IL1R1／KREMEN1、IL1R1／ORM2、IL1R1／MIR646HG、IL1R1／KLF14、KREMEN1／ORM2、KREMEN1／MIR646HG、KREMEN1／KLF14、MIR646HG／KLF14、MLLT1／ANXA3、MLLT1／GPR84、MLLT1／OLAH、MLLT1／ADAMTS3、MLLT1／PCOLCE2、MLLT1／ZDHHC19、MLLT1／SLC51A、MLLT1／HPGD、MLLT1／SEMA6B、MLLT1／EFNA1、MLLT1／AGFG1、MLLT1／NSUN7、MLLT1／TNFAIP8L3、MLLT1／KREMEN1、MLLT1／ORM2、MLLT1／MIR646HG、MLLT1／KLF14、NSUN7／TNFAIP8L3、NSUN7／KREMEN1、NSUN7／ORM2、NSUN7／MIR646HG、NSUN7／KLF14、OLAH／ADAMTS3、OLAH／PCOLCE2、OLAH／ZDHHC19、OLAH／SLC51A、OLAH／HPGD、OLAH／SEMA6B、OLAH／EFNA1、OLAH／AGFG1、OLAH／NSUN7、OLAH／TNFAIP8L3、OLAH／KREMEN1、OLAH／ORM2、OLAH／MIR646HG、OLAH／KLF14、ORM2／MIR646HG、ORM2／KLF14、PCOLCE2／ZDHHC19、PCOLCE2／SLC51A、PCOLCE2／HPGD、PCOLCE2／SEMA6B、PCOLCE2／EFNA1、PCOLCE2／AGFG1、PCOLCE2／NSUN7、PCOLCE2／TNFAIP8L3、PCOLCE2／KREMEN1、PCOLCE2／ORM2、PCOLCE2／MIR646HG、PCOLCE2／KLF14、PFKFB2／MLLT1、PFKFB2／ANXA3、PFKFB2／GPR84、PFKFB2／OLAH、PFKFB2／ADAMTS3、PFKFB2／PCOLCE2、PFKFB2／ZDHHC19、PFKFB2／SLC51A、PFKFB2／HPGD、PFKFB2／SEMA6B、PFKFB2／EFNA1、PFKFB2／AGFG1、PFKFB2／NSUN7、PFKFB2／TNFAIP8L3、PFKFB2／KREMEN1、PFKFB2／ORM2、PFKFB2／MIR646HG、PFKFB2／KLF14、SEMA6B／EFNA1、SEMA6B／AGFG1、SEMA6B／NSUN7、SEMA6B／TNFAIP8L3、SEMA6B／KREMEN1、SEMA6B／ORM2、SEMA6B／MIR646HG、SEMA6B／KLF14、SLC51A／HPGD、SLC51A／SEMA6B、SLC51A／

10

20

30

40

50

EFNA1、SLC51A/AGFG1、SLC51A/NSUN7、SLC51A/TNFAIP8L3、SLC51A/KREMEN1、SLC51A/ORM2、SLC51A/MIR646HG、SLC51A/KLF14、TNFAIP8L3/KREMEN1、TNFAIP8L3/ORM2、TNFAIP8L3/MIR646HG、TNFAIP8L3/KLF14、ZDHHC19/SLC51A、ZDHHC19/HPGD、ZDHHC19/SEMA6B、ZDHHC19/EFNA1、ZDHHC19/AGFG1、ZDHHC19/NSUN7、ZDHHC19/TNFAIP8L3、ZDHHC19/KREMEN1、ZDHHC19/ORM2、ZDHHC19/MIR646HG、およびZDHHC19/KLF14から選択され；該INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD22/GYPA、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKRD22/KLHDC8A、ANKRD22/RHCE、ANKRD22/RNF182、ANKRD22/SPTA1、ANKRD22/THEM5、ANKRD22/TSPAN5、APOL4/BNIP3L、APOL4/CA1、APOL4/DYRK3、APOL4/FAM83A、APOL4/GLRX5、APOL4/GYPA、APOL4/IFIT1B、APOL4/ITLN1、APOL4/KLHDC8A、APOL4/RHAG、APOL4/RHCE、APOL4/RIOK3、APOL4/RNF182、APOL4/SPTA1、APOL4/THEM5、APOL4/TLCD4、APOL4/TMCC2、APOL4/TSPAN5、APOL4/TSPO2、BNIP3L/ANKRD22、BNIP3L/CA1、BNIP3L/CARD17、BNIP3L/CD274、BNIP3L/DYRK3、BNIP3L/FAM83A、BNIP3L/GBP5、BNIP3L/GLRX5、BNIP3L/GYPA、BNIP3L/IFIT1B、BNIP3L/ITLN1、BNIP3L/KLHDC8A、BNIP3L/P2RY14、BNIP3L/RHAG、BNIP3L/RHCE、BNIP3L/RNF182、BNIP3L/SPTA1、BNIP3L/TFEC、BNIP3L/THEM5、BNIP3L/TLCD4、BNIP3L/TMCC2、BNIP3L/TSPAN5、BNIP3L/TSPO2、CA1/ANKRD22、CA1/CARD17、CA1/DYRK3、CA1/FAM83A、CA1/GBP5、CA1/GLRX5、CA1/GYPA、CA1/IFIT1B、CA1/ITLN1、CA1/KLHDC8A、CA1/P2RY14、CA1/RHCE、CA1/RNF182、CA1/SPTA1、CA1/THEM5、CA1/TLCD4、CA1/TSPAN5、CD274/CA1、CD274/DYRK3、CD274/FAM83A、CD274/GLRX5、CD274/GYPA、CD274/IFIT1B、CD274/ITLN1、CD274/KLHDC8A、CD274/RHCE、CD274/RNF182、CD274/SPTA1、CD274/THEM5、CD274/TLCD4、CD274/TMCC2、CD274/TSPAN5、DYRK3/ANKRD22、DYRK3/CARD17、DYRK3/FAM83A、DYRK3/GBP5、DYRK3/GLRX5、DYRK3/GYPA、DYRK3/IFIT1B、DYRK3/ITLN1、DYRK3/KLHDC8A、DYRK3/P2RY14、DYRK3/RHCE、DYRK3/RNF182、DYRK3/SPTA1、DYRK3/THEM5、DYRK3/TLCD4、DYRK3/TSPAN5、FAM83A/ANKRD22、FAM83A/CARD17、FAM83A/GBP5、FAM83A/GLRX5、FAM83A/GYPA、FAM83A/IFIT1B、FAM83A/ITLN1、FAM83A/KLHDC8A、FAM83A/P2RY14、FAM83A/RHCE、FAM83A/RNF182、FAM83A/SPTA1、FAM83A/THEM5、FAM83A/TLCD4、FAM83A/TSPAN5、FECH/ANKRD22、FECH/APOL4、FECH/BNIP3L、FECH/CA1、FECH

10

20

30

40

50

／CARD17、FECH／CD274、FECH／DYRK3、FECH／FAM83
A、FECH／GBP5、FECH／GLRX5、FECH／GYPA、FECH／IF
IT1B、FECH／ITLN1、FECH／KLHDC8A、FECH／P2RY14
、FECH／RHAG、FECH／RHCE、FECH／RIOK3、FECH／RNF
182、FECH／SPTA1、FECH／TFEC、FECH／THEM5、FECH
／TLCD4、FECH／TMCC2、FECH／TSPAN5、FECH／TSPO2
、GBP5／GLRX5、GBP5／GYPA、GBP5／IFIT1B、GBP5／I
TLN1、GBP5／KLHDC8A、GBP5／RHCE、GBP5／RNF182、
GBP5／SPTA1、GBP5／THEM5、GBP5／TSPAN5、GLRX5／
CARD17、GLRX5／IFIT1B、GLRX5／RHCE、GLRX5／THE
M5、GYPA／CARD17、GYPA／GLRX5、GYPA／IFIT1B、GY
PA／ITLN1、GYPA／P2RY14、GYPA／RHCE、GYPA／RNF1
82、GYPA／THEM5、IFIT1B／CARD17、ITLN1／CARD17
、ITLN1／GLRX5、ITLN1／IFIT1B、ITLN1／RHCE、ITL
N1／RNF182、ITLN1／THEM5、KLHDC8A／CARD17、KLH
DC8A／GLRX5、KLHDC8A／GYPA、KLHDC8A／IFIT1B、K
LHDC8A／ITLN1、KLHDC8A／P2RY14、KLHDC8A／RHCE
、KLHDC8A／RNF182、KLHDC8A／SPTA1、KLHDC8A／TH
EM5、KLHDC8A／TSPAN5、P2RY14／GLRX5、P2RY14／I
FIT1B、P2RY14／ITLN1、P2RY14／RHCE、P2RY14／RN
F182、P2RY14／THEM5、RHAG／ANKRD22、RHAG／CA1、
RHAG／CARD17、RHAG／CD274、RHAG／DYRK3、RHAG／F
AM83A、RHAG／GBP5、RHAG／GLRX5、RHAG／GYPA、RHA
G／IFIT1B、RHAG／ITLN1、RHAG／KLHDC8A、RHAG／P2
RY14、RHAG／RHCE、RHAG／RNF182、RHAG／SPTA1、RH
AG／THEM5、RHAG／TLCD4、RHAG／TMCC2、RHAG／TSPA
N5、RHAG／TSPO2、RHCE／CARD17、RHCE／IFIT1B、RH
CE／THEM5、RIOK3／ANKRD22、RIOK3／BNIP3L、RIOK
3／CA1、RIOK3／CARD17、RIOK3／CD274、RIOK3／DYR
K3、RIOK3／FAM83A、RIOK3／GBP5、RIOK3／GLRX5、R
IOK3／GYPA、RIOK3／IFIT1B、RIOK3／ITLN1、RIOK3
／KLHDC8A、RIOK3／P2RY14、RIOK3／RHAG、RIOK3／R
HCE、RIOK3／RNF182、RIOK3／SPTA1、RIOK3／TFEC、
RIOK3／THEM5、RIOK3／TLCD4、RIOK3／TMCC2、RIOK
3／TSPAN5、RIOK3／TSPO2、RNF182／CARD17、RNF18
2／GLRX5、RNF182／IFIT1B、RNF182／RHCE、RNF182
／THEM5、SPTA1／CARD17、SPTA1／GLRX5、SPTA1／GY
PA、SPTA1／IFIT1B、SPTA1／ITLN1、SPTA1／P2RY14
、SPTA1／RHCE、SPTA1／RNF182、SPTA1／THEM5、SPT
A1／TSPAN5、TFEC／CA1、TFEC／DYRK3、TFEC／FAM83
A、TFEC／GLRX5、TFEC／GYPA、TFEC／IFIT1B、TFEC／
ITLN1、TFEC／KLHDC8A、TFEC／RHAG、TFEC／RHCE、T
FEC／RNF182、TFEC／SPTA1、TFEC／THEM5、TFEC／TL
CD4、TFEC／TMCC2、TFEC／TSPAN5、TFEC／TSPO2、TH
EM5／CARD17、THEM5／IFIT1B、TLCD4／ANKRD22、TL
CD4／CARD17、TLCD4／GBP5、TLCD4／GLRX5、TLCD4／
GYPA、TLCD4／IFIT1B、TLCD4／ITLN1、TLCD4／KLHD
C8A、TLCD4／P2RY14、TLCD4／RHCE、TLCD4／RNF182
、TLCD4／SPTA1、TLCD4／THEM5、TLCD4／TSPAN5、TM
CC2／ANKRD22、TMCC2／CA1、TMCC2／CARD17、TMCC2

／D Y R K 3、T M C C 2／F A M 8 3 A、T M C C 2／G B P 5、T M C C 2／G L R
X 5、T M C C 2／G Y P A、T M C C 2／I F I T 1 B、T M C C 2／I T L N 1、T
M C C 2／K L H D C 8 A、T M C C 2／P 2 R Y 1 4、T M C C 2／R H C E、T M C
C 2／R N F 1 8 2、T M C C 2／S P T A 1、T M C C 2／T H E M 5、T M C C 2／
T L C D 4、T M C C 2／T S P A N 5、T S P A N 5／C A R D 1 7、T S P A N 5／
G L R X 5、T S P A N 5／G Y P A、T S P A N 5／I F I T 1 B、T S P A N 5／I
T L N 1、T S P A N 5／P 2 R Y 1 4、T S P A N 5／R H C E、T S P A N 5／R N
F 1 8 2、T S P A N 5／T H E M 5、T S P O 2／A N K R D 2 2、T S P O 2／C A
1、T S P O 2／C A R D 1 7、T S P O 2／C D 2 7 4、T S P O 2／D Y R K 3、T
S P O 2／F A M 8 3 A、T S P O 2／G B P 5、T S P O 2／G L R X 5、T S P O 2
／G Y P A、T S P O 2／I F I T 1 B、T S P O 2／I T L N 1、T S P O 2／K L H
D C 8 A、T S P O 2／P 2 R Y 1 4、T S P O 2／R H C E、T S P O 2／R N F 1 8
2、T S P O 2／S P T A 1、T S P O 2／T H E M 5、T S P O 2／T L C D 4、T S
P O 2／T M C C 2、およびT S P O 2／T S P A N 5から選択され；該I H Dエンドタ
イプシグネチャーペアは：M A P 7／S P R E D 1、S P R E D 1／G P R 3 4、I L 5
R A／S P R E D 1、S P R E D 1／T P R G 1、H R K／S P R E D 1、S P R E D 1
／P L C B 1、T R I M 2／S P R E D 1、S I G L E C 8／S P R E D 1、S M P D 3
／S P R E D 1、S P R E D 1／Z N F 6 0 0、S P R E D 1／S D C 2、M A P 7／G
P R 3 4、P R S S 3 3／S P R E D 1、S P R E D 1／D Y N C 2 H 1、C A C N A 2
D 3／S P R E D 1、A D A M 2 3／G P R 3 4、A D A M 2 3／M A P 7、A D A M 2
3／P L C B 1、A D A M 2 3／S P R E D 1、A L O X 1 5／G P R 3 4、A L O X 1
5／P L C B 1、A L O X 1 5／S P R E D 1、B A A L C／G P R 3 4、B A A L C／
P L C B 1、B A A L C／S P R E D 1、C A C N A 2 D 3／D Y N C 2 H 1、C A C N
A 2 D 3／G P R 3 4、C A C N A 2 D 3／P L C B 1、C A C N A 2 D 3／S P R E D
1、C A C N A 2 D 3／Z N F 6 0 0、G P R 3 4／D Y N C 2 H 1、G P R 3 4／G R
A M D 1 C、G P R 3 4／P L C B 1、G P R 3 4／T P R G 1、G P R 3 4／Z N F 6
0 0、G P R 8 2／D Y N C 2 H 1、G P R 8 2／G P R 3 4、G P R 8 2／G R A M D
1 C、G P R 8 2／P L C B 1、G P R 8 2／T P R G 1、G P R 8 2／Z N F 6 0 0、
G R A M D 1 C／D Y N C 2 H 1、G R A M D 1 C／P L C B 1、G R A M D 1 C／Z N
F 6 0 0、H R K／D Y N C 2 H 1、H R K／G P R 3 4、H R K／M A P 7、H R K／
P L C B 1、H R K／S P R E D 1、H R K／Z N F 6 0 0、I L 5 R A／D Y N C 2 H
1、I L 5 R A／G P R 3 4、I L 5 R A／P L C B 1、I L 5 R A／S P R E D 1、I
L 5 R A／T R I M 2、M A P 7／B A A L C、M A P 7／C A C N A 2 D 3、M A P 7
／D Y N C 2 H 1、M A P 7／G P R 3 4、M A P 7／G P R 8 2、M A P 7／G R A M
D 1 C、M A P 7／P L C B 1、M A P 7／S P R E D 1、M A P 7／T P R G 1、M A
P 7／Z N F 6 0 0、P L C B 1／D Y N C 2 H 1、P L C B 1／T P R G 1、P L C B
1／Z N F 6 0 0、P R S S 3 3／G P R 3 4、P R S S 3 3／P L C B 1、P R S S 3
3／S P R E D 1、S D C 2／D Y N C 2 H 1、S D C 2／G P R 3 4、S D C 2／P L
C B 1、S D C 2／Z N F 6 0 0、S I G L E C 8／D Y N C 2 H 1、S I G L E C 8／
G P R 3 4、S I G L E C 8／M A P 7、S I G L E C 8／P L C B 1、S I G L E C 8
／S P R E D 1、S I G L E C 8／T R I M 2、S M P D 3／D Y N C 2 H 1、S M P D
3／G P R 3 4、S M P D 3／M A P 7、S M P D 3／P L C B 1、S M P D 3／S P R
E D 1、S M P D 3／T R I M 2、S P R E D 1／D Y N C 2 H 1、S P R E D 1／G P
R 3 4、S P R E D 1／G P R 8 2、S P R E D 1／G R A M D 1 C、S P R E D 1／P
L C B 1、S P R E D 1／S D C 2、S P R E D 1／T P R G 1、S P R E D 1／Z N F
6 0 0、T R I M 2／C A C N A 2 D 3、T R I M 2／D Y N C 2 H 1、T R I M 2／G
P R 3 4、T R I M 2／G P R 8 2、T R I M 2／G R A M D 1 C、T R I M 2／H R K
、T R I M 2／M A P 7、T R I M 2／P L C B 1、T R I M 2／S D C 2、T R I M 2
／S P R E D 1、T R I M 2／T P R G 1、およびT R I M 2／Z N F 6 0 0から選択さ
れ；該I F Nエンドタイプシグネチャーペアは：E T V 7／P L E K H O 1、I F I T M

10

20

30

40

50

3 / ETV7、ETV7 / APOL1、BATF2 / ETV7、PLEKHO1 / BATF2、ETV7 / EPSTI1、EPSTI1 / BATF2、IFITM3 / BATF2、USP18 / EPSTI1、ETV7 / SEPTIN4、ETV7 / LAMP3、SERPING1 / BATF2、LAMP3 / BATF2、LAMP3 / SERPING1、APOL1 / BATF2、APOL1 / CLEC4F、APOL1 / EPSTI1、APOL1 / EXOC3L1、APOL1 / HES4、APOL1 / IFITM3、APOL1 / LY6E、APOL1 / RSAD2、APOL1 / SEPTIN4、APOL1 / SERPING1、APOL1 / TPPP3、BATF2 / EXOC3L1、BATF2 / HES4、CLEC4F / BATF2、CLEC4F / EXOC3L1、EPSTI1 / BATF2、EPSTI1 / CLEC4F、EPSTI1 / EXOC3L1、EPSTI1 / HES4、EPSTI1 / IFITM3、EPSTI1 / LY6E、EPSTI1 / RSAD2、EPSTI1 / SERPING1、EPSTI1 / TPPP3、ETV7 / APOL1、ETV7 / BATF2、ETV7 / CLEC4F、ETV7 / EPSTI1、ETV7 / EXOC3L1、ETV7 / HES4、ETV7 / IFITM3、ETV7 / LAMP3、ETV7 / LY6E、ETV7 / PLEKHO1、ETV7 / RSAD2、ETV7 / SEPTIN4、ETV7 / SERPING1、ETV7 / TPPP3、EXOC3L1 / HES4、IFITM3 / SERPING1、IFITM3 / CLEC4F、IFITM3 / TPPP3、IFITM3 / LY6E、IFITM3 / EXOC3L1、IFITM3 / HES4、LAMP3 / APOL1、LAMP3 / BATF2、LAMP3 / CLEC4F、LAMP3 / EPSTI1、LAMP3 / EXOC3L1、LAMP3 / HES4、LAMP3 / IFITM3、LAMP3 / LY6E、LAMP3 / RSAD2、LAMP3 / SEPTIN4、LAMP3 / SERPING1、LAMP3 / TPPP3、LY6E / BATF2、LY6E / EXOC3L1、PLEKHO1 / APOL1、PLEKHO1 / BATF2、PLEKHO1 / EPSTI1、PLEKHO1 / EXOC3L1、PLEKHO1 / IFITM3、PLEKHO1 / LAMP3、PLEKHO1 / RSAD2、PLEKHO1 / SEPTIN4、PLEKHO1 / SERPING1、RSAD2 / BATF2、RSAD2 / CLEC4F、RSAD2 / EXOC3L1、RSAD2 / HES4、RSAD2 / IFITM3、RSAD2 / LY6E、RSAD2 / SERPING1、RSAD2 / TPPP3、SEPTIN4 / BATF2、SEPTIN4 / CLEC4F、SEPTIN4 / EPSTI1、SEPTIN4 / EXOC3L1、SEPTIN4 / HES4、SEPTIN4 / IFITM3、SEPTIN4 / LY6E、SEPTIN4 / RSAD2、SEPTIN4 / SERPING1、SEPTIN4 / TPPP3、SERPING1 / BATF2、SERPING1 / CLEC4F、SERPING1 / EXOC3L1、SERPING1 / HES4、SERPING1 / LY6E、SERPING1 / TPPP3、TPPP3 / BATF2、およびTPPP3 / EXOC3L1から選択され；該ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP / OTOF、LGALS3BP / IFI27、LGALS3BP / KIF14、LGALS3BP / CENPF、GTSE1 / LGALS3BP、LGALS3BP / KCTD14、LGALS3BP / PDIA4、LGALS3BP / TSHR、LGALS3BP / PLAAT2、OTOF / IFI27、IGF1 / LGALS3BP、CDC45 / LGALS3BP、LGALS3BP / KIF15、LGALS3BP / IGLL5、LGALS3BP / MIXL、CAV1 / LGALS3BP、CAV1 / OTOF、CDC45 / LGALS3BP、CDC45 / OTOF、CENPF / KCTD14、GPRC5D / OTOF、GTSE1 / LGALS3BP、GTSE1 / OTOF、IGF1 / LGALS3BP、IGF1 / OTOF、KCTD14 / KLHL14、KCTD14 / PDIA4、KCTD14 / TSHR、KIF14 / KCTD14、LGALS3BP / CENPF、LGALS3BP / GPRC5D、LGALS3BP / IFI27、LGALS3BP / IGLL5、LGALS3BP / KCTD14、LGALS3BP / KIF14、LGALS3BP / KIF15、LGALS3BP / KLHL14、LGALS3BP / MIR155HG、LGALS3BP / MIXL1、LGALS3BP / O

T O F、L G A L S 3 B P / P D I A 4、L G A L S 3 B P / P L A A T 2、L G A L S 3 B P / S D C 1、L G A L S 3 B P / S L C 1 6 A 1 4、L G A L S 3 B P / T S H R、O T O F / C E N P F、O T O F / I F I 2 7、O T O F / I G L L 5、O T O F / K C T D 1 4、O T O F / K I F 1 4、O T O F / K I F 1 5、O T O F / K L H L 1 4、O T O F / M I R 1 5 5 H G、O T O F / M I X L 1、O T O F / P D I A 4、O T O F / P L A A T 2、O T O F / S D C 1、O T O F / S L C 1 6 A 1 4、O T O F / T S H R、P L A A T 2 / K C T D 1 4、T N F R S F 1 7 / L G A L S 3 B P、および T N F R S F 1 7 / O T O F から選択される。対象をそのような治療の方法および使用において敗血症メカニズムのエンドタイプに分類するそのような方法の実施形態は、対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法について本明細書において記載するように変更することができることが当業者によって認識されるであろう。

10

【0101】

敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法は、特定の敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する任意の適切な療法であり、その選択は、本開示に関する当該技術分野における当業者によって容易に行うことができる。

【0102】

例えば、当業者は容易に、N P S エンドタイプを有する患者において欠けている免疫系の一部を刺激することが、N P S エンドタイプを有するとして分類された対象を治療するのに有用であり得ることを認識するであろう。一実施形態においては、N P S エンドタイプを有するとして分類された対象の治療は、細胞の再プログラミングを逆転させるおよび／またはT細胞機能を強化する治療を含む。別の実施形態においては、細胞の再プログラミングを逆転させる治療は、インターフェロンガンマ（I F N - γ ）である。

20

【0103】

当業者はまた容易に、I N F エンドタイプは炎症性であるので、抗炎症療法は、I N F エンドタイプを有するとして分類された対象を治療するには有用であり得るが、一方、これは、例えば、初期の免疫抑制特性を示す、N P S エンドタイプを有するとして分類された対象については、示されないであろうことを認識するであろう。一実施形態においては、I N F エンドタイプを有するとして分類された対象の治療は、抗炎症療法での治療を含む。別の実施形態においては、抗炎症療法は、グルココルチコイドまたはT N F - α に対するモノクローナル抗体である。

30

【0104】

当業者はまた容易に、I H D および A D A エンドタイプは好中球減少症を示すので、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）療法などの、好中球減少症を治療するのに有用な1つ以上の療法での治療は、I H D および／またはA D A エンドタイプを有するとして分類された対象を治療することにおいて有用であり得ることを認識するであろう。一実施形態においては、I H D またはA D A エンドタイプを有するとして分類された対象の治療は、好中球減少症を治療するのに有用な療法での治療を含む。別の実施形態においては、好中球減少症を治療するのに有用な療法は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）である。

40

【0105】

当業者はまた容易に、I N F および I H D エンドタイプは活性酸素種（R O S）産生のオンを示すので、抗酸化療法は、I N F および／またはI H D エンドタイプを有するとして分類された対象を治療することにおいて有用であり得ることも認識するであろう。一実施形態においては、I N F またはI H D エンドタイプを有するとして分類された対象の治療は、抗酸化療法での治療を含む。

【0106】

増加する抗生物質耐性および医療費の影響を考慮すると、抗生物質での治療の前に敗血症患者をトリージングすることはまた、望ましくあり得る。

【0107】

50

従って、本開示はまた、高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症を治療する方法を含み、該方法は：（a）i）該対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および（ii）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む方法によって、対象が高または中重症度の敗血症を有することを予測することであって、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価（S O F A）スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のS O F Aスコアを意味し；該複数の遺伝子は、A B C A 1 3、A D A M T S 2、A D A M T S 3、A K 5、A N K R D 2 2、A N K R D 3 4 B、A N L N、A Q P 1、A R G 1、A R H G A P 4 4、A R H G E F 1 7、A S P M、A T P 1 B 2、A U R K A、A Z U 1、B A I A P 3、B P I、C 1 o r f 2 2 6、C A C N B 4、C C L 4 L 2、C C N 3、C C N A 1、C D 1 7 7、C D 2 4、C D K 1、C D K N 3、C E A C A M 6、C E A C A M 8、C E N P A、C F H、C H D H、C H I T 1、C K A P 2 L、C L E C 4 C、C L E C 4 F、C L N K、C O L 1 7 A 1、C R I S P 2、C R I S P 3、C T S E、C T S G、C Y P 1 9 A 1、C Y Y R 1、D E F A 4、D E N N D 2 C、D E P D C 1、D G K K、D L C 1、D L G A P 5、D N A H 1 0、D O C 2 B、D S P、E L A N E、E R G、F A M 2 0 A、F A M 8 3 A、F B N 1、F F A R 3、G O S 2、G G T 5、G L B 1 L 2、G J B 6、G P R 8 4、G R A M D 1 C、G Y P A、H B M、H M G B 3、H P、H P G D、H R K、I G L L 1、I L 1 R 2、I L 1 R L 1、I N H B A、I Q G A P 3、I T G A 7、I T G B 4、K I F 1 5、K I F 2 0 A、K L F 1 4、L A M B 3、L C N 2、L G R 4、L P L、L T F、M A F G、M E R T K、M E T T L 7 B、M M P 8、M M P 9、M P O、M R C 1、M R O C K I、M S 4 A 3、M S 4 A 4 A、N E C A B 1、N E I L 3、N E K 2、N R X N 2、N U F 2、O L A H、O L F M 4、O L I G 2、P C O L C E 2、P C S K 9、P H F 2 4、P I G R、P L A A T 2、P P A R G、P R T N 3、P T G E S、P Y C R 1、R A B 3 I L 1、R A S G R F 1、R E T N、R H C E、R I P O R 3、R P G R I P 1、R R M 2、S 1 0 0 A 1 2、S 1 0 0 A 8、S C N 8 A、S E M A 6 B、S E R P I N B 1 0、S I G L E C 8、S I L 1、S L C 1 6 A 1、S L C 2 8 A 3、S L C 3 9 A 8、S L C 4 A 1 0、S L C 5 1 A、S L C 6 A 1 9、S L C 8 A 3、S L C O 4 A 1、S M I M 1、S M P D L 3 A、S P A T C 1、S P O P、S S B P 2、T C N 1、T C T E X 1 D 1、T D R D 9、T E A D 2、T F R C、T H B S 1、T I M P 3、T L N 2、T M E M 2 5 5 A、T M E M 4 5 A、T N F A I P 8 L 3、T N I P 3、T R O A P、T T K、V S I G 4、W N T 3、Y P E L 4、およびZ D H H C 1 9からなる群より選択される、予測すること；並びに（b）有効量の1つ以上の抗生物質を該対象に投与することを含む。本開示はまた、（a）対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および（b）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む方法によって、高または中重症度の重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症の治療のための有効量の1つ以上の抗生物質の使用を含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価（S O F A）スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のS O F Aスコアを意味し；該複数の遺伝子は、A B C A 1 3、A D A M T S 2、A D A M T S 3、A K 5、A N K R D 2 2、A N K R D 3 4 B、A N L N、A Q P 1、A R G 1、A R H G A P 4 4、A R H G E F 1 7、A S P M、A T P 1 B 2、A U R K A、A Z U 1、B A I A P 3、B P I、C 1 o r f 2 2 6、C A C N B 4、C C L 4 L 2、C C N 3、C C N A 1、C D 1 7 7、C D 2 4、C D K 1、C D K N 3、C E A C A M 6、C E A C A M 8、C E N P A、C F H、C H D H、C H I T 1、C K A P 2 L、C L E C 4 C、C L E C 4 F、C L N K、C O L 1 7 A 1、C R I S P 2、C R I S P 3、C T S E、C T S G、C Y P 1 9 A 1、C Y Y R 1、D E F A 4、D E N N D 2 C、D E P D C 1、D G K K、D L C 1、D L G A P 5、D N A H 1 0、D O C 2 B、D S P、E L A N E、E R G、F A M 2 0 A、F A M 8 3 A、F B N 1、F F

10

20

30

40

50

AR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCKI、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIPI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。本開示はまた、(a)対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供すること；および(b)該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む方法によって、高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象における敗血症の治療のための薬剤の調製のための、有効量の1つ以上の抗生物質の使用を含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価(SOFA)スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し；該複数の遺伝子は、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCKI、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRIPI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSIG4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される。本開示はさらに、(i)対象からの生体サンプルにおいて、複数の遺伝子のそれぞれについて発現のレベルを決定して、サンプルの遺伝子シグネチャーを提供するこ

10

20

30

40

50

と；および（i i）該サンプルの遺伝子シグネチャーを参照の遺伝子シグネチャーと比較して、該対象における敗血症の重症度を予測することを含む、敗血症の重症度を予測する方法によって、高または中重症度の敗血症を有するとして予測された対象において敗血症を治療するための使用のための1つ以上の抗生物質を含み、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価（S O F A）スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のS O F Aスコアを意味し；該複数の遺伝子は、A B C A 1 3、A D A M T S 2、A D A M T S 3、A K 5、A N K R D 2 2、A N K R D 3 4 B、A N L N、A Q P 1、A R G 1、A R H G A P 4 4、A R H G E F 1 7、A S P M、A T P 1 B 2、A U R K A、A Z U 1、B A I A P 3、B P I、C 1 o r f 2 2 6、C A C N B 4、C C L 4 L 2、C C N 3、C C N A 1、C D 1 7 7、C D 2 4、C D K 1、C D K N 3、C E A C A M 6、C E A C A M 8、C E N P A、C F H、C H D H、C H I T 1、C K A P 2 L、C L E C 4 C、C L E C 4 F、C L N K、C O L 1 7 A 1、C R I S P 2、C R I S P 3、C T S E、C T S G、C Y P 1 9 A 1、C Y Y R 1、D E F A 4、D E N N D 2 C、D E P D C 1、D G K K、D L C 1、D L G A P 5、D N A H 1 0、D O C 2 B、D S P、E L A N E、E R G、F A M 2 0 A、F A M 8 3 A、F B N 1、F F A R 3、G O S 2、G G T 5、G L B 1 L 2、G J B 6、G P R 8 4、G R A M D 1 C、G Y P A、H B M、H M G B 3、H P、H P G D、H R K、I G L L 1、I L 1 R 2、I L 1 R L 1、I N H B A、I Q G A P 3、I T G A 7、I T G B 4、K I F 1 5、K I F 2 0 A、K L F 1 4、L A M B 3、L C N 2、L G R 4、L P L、L T F、M A F G、M E R T K、M E T T L 7 B、M M P 8、M M P 9、M P O、M R C 1、M R O C K I、M S 4 A 3、M S 4 A 4 A、N E C A B 1、N E I L 3、N E K 2、N R X N 2、N U F 2、O L A H、O L F M 4、O L I G 2、P C O L C E 2、P C S K 9、P H F 2 4、P I G R、P L A A T 2、P P A R G、P R T N 3、P T G E S、P Y C R 1、R A B 3 I L 1、R A S G R F 1、R E T N、R H C E、R I P O R 3、R P G R I P 1、R R M 2、S 1 0 0 A 1 2、S 1 0 0 A 8、S C N 8 A、S E M A 6 B、S E R P I N B 1 0、S I G L E C 8、S I L 1、S L C 1 6 A 1、S L C 2 8 A 3、S L C 3 9 A 8、S L C 4 A 1 0、S L C 5 1 A、S L C 6 A 1 9、S L C 8 A 3、S L C O 4 A 1、S M I M 1、S M P D L 3 A、S P A T C 1、S P O P、S S B P 2、T C N 1、T C T E X 1 D 1、T D R D 9、T E A D 2、T F R C、T H B S 1、T I M P 3、T L N 2、T M E M 2 5 5 A、T M E M 4 5 A、T N F A I P 8 L 3、T N I P 3、T R O A P、T T K、V S I G 4、W N T 3、Y P E L 4、およびZ D H H C 1 9からなる群より選択される。一実施形態においては、敗血症は、高重症度敗血症である。本開示の別の実施形態においては、敗血症は、中重症度敗血症である。対象が高または中重症度の敗血症を有することを予測するそのような方法の実施形態は、対象における敗血症の重症度を予測する方法の実施形態について本明細書において記載するように、適宜変更することができる。ことが当業者によって認識されるであろう（ここで、敗血症の重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択される）。

10

20

30

40

50

【0108】

敗血症を治療することについての適切な抗生物質の例は、グリコペプチド（バンコマイシン、オリタバンシンまたはテラバンシンなどの）セファロスポリン（セフトリアキソン、セフォタキシム、またはセフェピムなどの）、ベータラクタム／ベータラクタマーゼ阻害剤（ピペラシリン-タゾバクタム、またはチカルシリン-クラブラネートなどの）、カルバペネム（イミペネムまたはメロペネムなどの）、キノロンおよびフルオロキノロン（シプロフロキサシン、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンなどの）、アミノグリコシド（ゲンタマイシン、トブラマイシンまたはアミカシンなどの）、マクロライド（アジスロマイシン、クラリスロマイシンまたはエリスロマイシンなどの）およびモノバクタム（アズトレオナムなどの）、並びにそれらのさまざまな組合せを含むが、これらに限定されない。典型的には、組合せは、異なるクラスからの抗生物質を含む。一実施形態においては、1つ以上の抗生物質は、グリコペプチド、セファロスポリン、ベータラクタム、ベータラクタマーゼ阻害剤、カルバペネム、キノロン、フルオロキノロン、アミ

ノグリコシド、マクロライドおよびモノバクタムの1つまたは組合せである。

【0109】

敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法または1つ以上の抗生物質は、当業者によって理解されるであろう、および、例えば、特定の療法、抗生物質またはそれらの組合せに依存し得る、選択された投与の経路または使用に依存して、さまざまな形態で対象に投与するかまたは使用することができる。一実施形態においては、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法または1つ以上の抗生物質は、経口（口腔を含む）または非経口（静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻、肺内、髄腔内、直腸、局所、パッチ、ポンプおよび経皮を含む）投与または使用および敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法またはそれに応じて処方される1つ以上の抗生物質によって対象に投与するか、または使用する。例えば、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法または1つ以上の抗生物質は、注射剤で、スプレー剤で、錠剤／カプレットで、粉末で、局所的に、ゲルで、滴下で、パッチによって、インプラントによって、徐放ポンプによってまたはその選択が当業者によってなされ得る任意の他の適切な投与若しくは使用の方法によって投与するかまたは使用する。

10

【0110】

治療方法または使用は、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する有効量の1つ以上の療法若しくは1つ以上の抗生物質を対象に投与することまたはその使用を含み、場合によっては、任意に単一の投与または使用からなるか、あるいは一連の投与または使用を含む。治療期間または使用の長さは、敗血症の重症度、対象の年齢、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法若しくは1つ以上の抗生物質、および／またはそれらの組合せの身元などの、さまざまな要因に依存する。治療または使用のために使用する療法、抗生物質またはそれらの組合せの有効量は、特定の治療計画または使用の過程で増加し得または減少し得ることもまた、認識されるであろう。投薬量における変化は、結果として生じ、当技術分野において知られている標準的な診断アッセイによって明らかになり得る。一実施形態においては、敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法または1つ以上の抗生物質は、場合によっては、対象を治療するのに十分な量でおよび期間の間、投与するかまたは使用する。

20

30

【0111】

敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ以上の療法または1つ以上の抗生物質は、単独でまたは組み合わせて（すなわち、場合によっては、療法の組合せまたは抗生物質の組合せ）投与するかまたは使用し得る。組み合わせて投与するかまたは使用するとき、療法の組合せまたは抗生物質の組合せを、場合によっては同時に投与するかまたは使用することが、一実施形態である。本明細書において使用する用語、対象への2つの物質の投与または使用に関する「同時の（c o n t e m p o r a n e o u s）」は、それらがともに同時に個体において生物学的に活性であるように2つの物質のそれぞれを提供することを意味する。投与または使用の正確な詳細は、お互いの存在下における2つの物質の薬物動態に依存するであろうし、2つの物質をお互いの数時間以内に投与するか若しくは使用すること、または薬物動態が適切である場合は、1つの物質をもう一方の投与若しくは使用の24時間以内に投与することまたは使用することさえ含み得る。適切な投与計画の設計は、当業者にとって日常的である。特定の実施形態においては、2つの物質を、実質的に同時に、すなわち、お互いの数分以内に、または両方の物質を含有する単一の組成物で投与するか若しくは使用するであろう。2つの物質の組合せを、非同時的な様式で対象に投与するかまたは使用することは、さらなる実施形態である。

40

【0112】

敗血症メカニズムのエンドタイプに関連するメカニズムに対して特異的に作用する1つ

50

以上の療法または1つ以上の抗生物質の投与量は、薬力学的特性、投与または使用の様式、対象の年齢、健康および重さ、治療または使用の頻度並びにある場合は、同時の（c o n c u r r e n t）治療または使用のタイプ、並びに対象におけるクリアランス率などの多くの要因に依存して変化し得る。当業者は、特定の療法、抗生物質またはそれらの組合せについての適切な投与量を決定することができる。

【0113】

III. さらなる態様および実施形態

本開示はまた、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、自然宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための候補薬剤を同定する方法を含み、該方法は：（a）該敗血症のエンドタイプを有する細胞を試験薬剤と接触させること、（b）該細胞の中の複数の遺伝子のそれぞれについての発現のレベルを決定して、発現シグネチャーを提供すること；（c）該発現シグネチャーを参照シグネチャーと比較することであって、ここで、該参照シグネチャーは、正常細胞における複数の遺伝子の発現のレベルを表す、比較すること；並びに（d）該発現シグネチャーが実質的に該参照シグネチャーと一致するときに、該試験薬剤を、該敗血症の治療のための候補薬剤として選択することであって、ここで、該発現シグネチャーおよび該参照シグネチャーは、NPSエンドタイプ細胞についてのNPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプ細胞についてのINFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプ細胞についてのIHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプ細胞についてのIFNエンドタイプサブシグネチャーおよびADAエンドタイプ細胞についてのADAエンドタイプサブシグネチャーを含み、ここで、該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSP0、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み、該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MA

10

20

30

40

50

RCHF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC4A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、およびYPEL4からなる群より選択される遺伝子を含み、該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、およびTRIM2からなる群より選択される遺伝子を含み、該IFNエンドタイプサブシグネチャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOCL1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、およびLAMP3からなる群より選択される遺伝子を含み、該ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、USP18、AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PACSIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、およびTTC21Aからなる群より選択される遺伝子を含む、選択することを含む。

10

20

30

40

50

【0114】

本開示はまた、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、自然宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプを有するとして分類された対象における敗血症の治療のための候補薬剤を同定する方法を含み、該方法は：（a）該敗血症のエンドタイプを有する細胞を試験薬剤と接触させること、（b）該細胞の中の複数の遺伝子のそれぞれについての発現レベルを決定して、発現シグネチャーを提供すること；（c）該発現シグネチャーを参照シグネチャーと比較することであって、ここで、該参照シグネチャーは、正常細胞における複数の遺伝子の発現のレベルを表す、比較すること；並びに（d）該発現シグネチャーが実質的に該参照シグネチャーと一致するときに、該試験薬剤を、該敗血症の治療のための候補薬剤として選択することであって、ここで、該発現シグネチャーおよび該参照シグネチャーは、NPSエンドタイプ細胞についてのNPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプ細胞についてのINFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプ細胞についてのIHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプ細胞についてのIFNエンドタイプシグネチャーペア、およびADAエンドタイプ細胞についてのエンドタイプシグネチャーペアを含み、ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14、A

DAMTS3/PCOLCE2、ADAMTS3/ZDHHC19、ADAMTS3/SLC51A、ADAMTS3/HPGD、ADAMTS3/SEMA6B、ADAMTS3/EFNA1、ADAMTS3/AGFG1、ADAMTS3/NSUN7、ADAMTS3/TNFAIP8L3、ADAMTS3/KREMEN1、ADAMTS3/ORM2、ADAMTS3/MIR646HG、ADAMTS3/KLF14、AGFG1/NSUN7、AGFG1/TNFAIP8L3、AGFG1/KREMEN1、AGFG1/ORM2、AGFG1/MIR646HG、AGFG1/KLF14、ANXA3/GPR84、ANXA3/OLAH、ANXA3/ADAMTS3、ANXA3/PCOLCE2、ANXA3/ZDHHC19、ANXA3/SLC51A、ANXA3/HPGD、ANXA3/SEMA6B、ANXA3/EFNA1、ANXA3/AGFG1、ANXA3/NSUN7、ANXA3/TNFAIP8L3、ANXA3/KREMEN1、ANXA3/ORM2、ANXA3/MIR646HG、ANXA3/KLF14、ARG1/PFKFB2、ARG1/MLLT1、ARG1/ANXA3、ARG1/GPR84、ARG1/OLAH、ARG1/ADAMTS3、ARG1/PCOLCE2、ARG1/ZDHHC19、ARG1/SLC51A、ARG1/HPGD、ARG1/SEMA6B、ARG1/EFNA1、ARG1/AGFG1、ARG1/NSUN7、ARG1/TNFAIP8L3、ARG1/KREMEN1、ARG1/ORM2、ARG1/MIR646HG、ARG1/KLF14、ATP9A/EPB41L4B、ATP9A/IL1R1、ATP9A/GADD45A、ATP9A/ARG1、ATP9A/PFKFB2、ATP9A/MLLT1、ATP9A/ANXA3、ATP9A/GPR84、ATP9A/OLAH、ATP9A/ADAMTS3、ATP9A/PCOLCE2、ATP9A/ZDHHC19、ATP9A/SLC51A、ATP9A/HPGD、ATP9A/SEMA6B、ATP9A/EFNA1、ATP9A/AGFG1、ATP9A/NSUN7、ATP9A/TNFAIP8L3、ATP9A/KREMEN1、ATP9A/ORM2、ATP9A/MIR646HG、ATP9A/KLF14、EFNA1/AGFG1、EFNA1/NSUN7、EFNA1/TNFAIP8L3、EFNA1/KREMEN1、EFNA1/ORM2、EFNA1/MIR646HG、EFNA1/KLF14、EPB41L4B/IL1R1、EPB41L4B/GADD45A、EPB41L4B/ARG1、EPB41L4B/PFKFB2、EPB41L4B/MLLT1、EPB41L4B/ANXA3、EPB41L4B/GPR84、EPB41L4B/OLAH、EPB41L4B/ADAMTS3、EPB41L4B/PCOLCE2、EPB41L4B/ZDHHC19、EPB41L4B/SLC51A、EPB41L4B/HPGD、EPB41L4B/SEMA6B、EPB41L4B/EFNA1、EPB41L4B/AGFG1、EPB41L4B/NSUN7、EPB41L4B/TNFAIP8L3、EPB41L4B/KREMEN1、EPB41L4B/MIR646HG、EPB41L4B/KLF14、GADD45A/ARG1、GADD45A/PFKFB2、GADD45A/MLLT1、GADD45A/ANXA3、GADD45A/GPR84、GADD45A/OLAH、GADD45A/ADAMTS3、GADD45A/PCOLCE2、GADD45A/ZDHHC19、GADD45A/SLC51A、GADD45A/HPGD、GADD45A/SEMA6B、GADD45A/EFNA1、GADD45A/AGFG1、GADD45A/NSUN7、GADD45A/TNFAIP8L3、GADD45A/KREMEN1、GADD45A/ORM2、GADD45A/MIR646HG、GADD45A/KLF14、GPR84/OLAH、GPR84/ADAMTS3、GPR84/PCOLCE2、GPR84/ZDHHC19、GPR84/SLC51A、GPR84/HPGD、GPR84/SEMA6B、GPR84/EFNA1、GPR84/AGFG1、GPR84/NSUN7、GPR84/TNFAIP8L3、GPR84/KREMEN1、GPR84/ORM2、GPR84/MIR646HG、GPR84/KLF14、HPGD/SEMA6B、HPGD/EFNA1、HPGD/AGFG1、HPGD/NSUN7、HPGD/TNFAIP8L3、HPGD/KREMEN1、HPGD/ORM2、HPGD/M

IR646HG、HPGD/KLF14、IL1R1/GADD45A、IL1R1/ARG1、IL1R1/PFKFB2、IL1R1/MLLT1、IL1R1/ANXA3、IL1R1/GPR84、IL1R1/OLAH、IL1R1/ADAMTS3、IL1R1/PCOLCE2、IL1R1/ZDHHC19、IL1R1/SLC51A、IL1R1/HPGD、IL1R1/SEMA6B、IL1R1/EFNA1、IL1R1/AGFG1、IL1R1/NSUN7、IL1R1/TNFAIP8L3、IL1R1/KREMEN1、IL1R1/ORM2、IL1R1/MIR646HG、IL1R1/KLF14、KREMEN1/ORM2、KREMEN1/MIR646HG、KREMEN1/KLF14、MIR646HG/KLF14、MLLT1/ANXA3、MLLT1/GPR84、MLLT1/OLAH、MLLT1/ADAMTS3、MLLT1/PCOLCE2、MLLT1/ZDHHC19、MLLT1/SLC51A、MLLT1/HPGD、MLLT1/SEMA6B、MLLT1/EFNA1、MLLT1/AGFG1、MLLT1/NSUN7、MLLT1/TNFAIP8L3、MLLT1/KREMEN1、MLLT1/ORM2、MLLT1/MIR646HG、MLLT1/KLF14、NSUN7/TNFAIP8L3、NSUN7/KREMEN1、NSUN7/ORM2、NSUN7/MIR646HG、NSUN7/KLF14、OLAH/ADAMTS3、OLAH/PCOLCE2、OLAH/ZDHHC19、OLAH/SLC51A、OLAH/HPGD、OLAH/SEMA6B、OLAH/EFNA1、OLAH/AGFG1、OLAH/NSUN7、OLAH/TNFAIP8L3、OLAH/KREMEN1、OLAH/ORM2、OLAH/MIR646HG、OLAH/KLF14、ORM2/MIR646HG、ORM2/KLF14、PCOLCE2/ZDHHC19、PCOLCE2/SLC51A、PCOLCE2/HPGD、PCOLCE2/SEMA6B、PCOLCE2/EFNA1、PCOLCE2/AGFG1、PCOLCE2/NSUN7、PCOLCE2/TNFAIP8L3、PCOLCE2/KREMEN1、PCOLCE2/ORM2、PCOLCE2/MIR646HG、PCOLCE2/KLF14、PFKFB2/MLLT1、PFKFB2/ANXA3、PFKFB2/GPR84、PFKFB2/OLAH、PFKFB2/ADAMTS3、PFKFB2/PCOLCE2、PFKFB2/ZDHHC19、PFKFB2/SLC51A、PFKFB2/HPGD、PFKFB2/SEMA6B、PFKFB2/EFNA1、PFKFB2/AGFG1、PFKFB2/NSUN7、PFKFB2/TNFAIP8L3、PFKFB2/KREMEN1、PFKFB2/ORM2、PFKFB2/MIR646HG、PFKFB2/KLF14、SEMA6B/EFNA1、SEMA6B/AGFG1、SEMA6B/NSUN7、SEMA6B/TNFAIP8L3、SEMA6B/KREMEN1、SEMA6B/ORM2、SEMA6B/MIR646HG、SEMA6B/KLF14、SLC51A/HPGD、SLC51A/SEMA6B、SLC51A/EFNA1、SLC51A/AGFG1、SLC51A/NSUN7、SLC51A/TNFAIP8L3、SLC51A/KREMEN1、SLC51A/ORM2、SLC51A/MIR646HG、SLC51A/KLF14、TNFAIP8L3/KREMEN1、TNFAIP8L3/ORM2、TNFAIP8L3/MIR646HG、TNFAIP8L3/KLF14、ZDHHC19/SLC51A、ZDHHC19/HPGD、ZDHHC19/SEMA6B、ZDHHC19/EFNA1、ZDHHC19/AGFG1、ZDHHC19/NSUN7、ZDHHC19/TNFAIP8L3、ZDHHC19/KREMEN1、ZDHHC19/ORM2、ZDHHC19/MIR646HG、およびZDHHC19/KLF14から選択され；該INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD22/GYPA、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKRD22/KLHDC8A、ANKRD22/RHCE、

10

20

30

40

50

ANKRD22/RNF182、ANKRD22/SPTA1、ANKRD22/THE
M5、ANKRD22/TSPAN5、APOL4/BNIP3L、APOL4/CA1
、APOL4/DYRK3、APOL4/FAM83A、APOL4/GLRX5、AP
OL4/GYP A、APOL4/IFIT1B、APOL4/ITLN1、APOL4/
KLHDC8A、APOL4/RHAG、APOL4/RHCE、APOL4/RIOK
3、APOL4/RNF182、APOL4/SPTA1、APOL4/THEM5、A
POL4/TLCD4、APOL4/TMCC2、APOL4/TSPAN5、APOL
4/TSP O2、BNIP3L/ANKRD22、BNIP3L/CA1、BNIP3L
/CARD17、BNIP3L/CD274、BNIP3L/DYRK3、BNIP3L
/FAM83A、BNIP3L/GBP5、BNIP3L/GLRX5、BNIP3L/
GYP A、BNIP3L/IFIT1B、BNIP3L/ITLN1、BNIP3L/K
LHDC8A、BNIP3L/P2RY14、BNIP3L/RHAG、BNIP3L/
RHCE、BNIP3L/RNF182、BNIP3L/SPTA1、BNIP3L/T
FEC、BNIP3L/THEM5、BNIP3L/TLCD4、BNIP3L/TMC
C2、BNIP3L/TSPAN5、BNIP3L/TSP O2、CA1/ANKRD2
2、CA1/CARD17、CA1/DYRK3、CA1/FAM83A、CA1/GB
P5、CA1/GLRX5、CA1/GYP A、CA1/IFIT1B、CA1/ITL
N1、CA1/KLHDC8A、CA1/P2RY14、CA1/RHCE、CA1/R
NF182、CA1/SPTA1、CA1/THEM5、CA1/TLCD4、CA1/
TSPAN5、CD274/CA1、CD274/DYRK3、CD274/FAM83
A、CD274/GLRX5、CD274/GYP A、CD274/IFIT1B、CD
274/ITLN1、CD274/KLHDC8A、CD274/RHCE、CD274
/RNF182、CD274/SPTA1、CD274/THEM5、CD274/TL
CD4、CD274/TMCC2、CD274/TSPAN5、DYRK3/ANKRD
22、DYRK3/CARD17、DYRK3/FAM83A、DYRK3/GBP5、
DYRK3/GLRX5、DYRK3/GYP A、DYRK3/IFIT1B、DYRK
3/ITLN1、DYRK3/KLHDC8A、DYRK3/P2RY14、DYRK3
/RHCE、DYRK3/RNF182、DYRK3/SPTA1、DYRK3/THE
M5、DYRK3/TLCD4、DYRK3/TSPAN5、FAM83A/ANKRD
22、FAM83A/CARD17、FAM83A/GBP5、FAM83A/GLRX
5、FAM83A/GYP A、FAM83A/IFIT1B、FAM83A/ITLN1
、FAM83A/KLHDC8A、FAM83A/P2RY14、FAM83A/RHC
E、FAM83A/RNF182、FAM83A/SPTA1、FAM83A/THEM
5、FAM83A/TLCD4、FAM83A/TSPAN5、FECH/ANKRD2
2、FECH/APOL4、FECH/BNIP3L、FECH/CA1、FECH/C
ARD17、FECH/CD274、FECH/DYRK3、FECH/FAM83A、
FECH/GBP5、FECH/GLRX5、FECH/GYP A、FECH/IFIT
1B、FECH/ITLN1、FECH/KLHDC8A、FECH/P2RY14、F
ECH/RHAG、FECH/RHCE、FECH/RIOK3、FECH/RNF18
2、FECH/SPTA1、FECH/TFEC、FECH/THEM5、FECH/T
LCD4、FECH/TMCC2、FECH/TSPAN5、FECH/TSP O2、G
BP5/GLRX5、GBP5/GYP A、GBP5/IFIT1B、GBP5/ITL
N1、GBP5/KLHDC8A、GBP5/RHCE、GBP5/RNF182、GB
P5/SPTA1、GBP5/THEM5、GBP5/TSPAN5、GLRX5/CA
RD17、GLRX5/IFIT1B、GLRX5/RHCE、GLRX5/THEM5
、GYP A/CARD17、GYP A/GLRX5、GYP A/IFIT1B、GYP A
/ITLN1、GYP A/P2RY14、GYP A/RHCE、GYP A/RNF182
、GYP A/THEM5、IFIT1B/CARD17、ITLN1/CARD17、I
TLN1/GLRX5、ITLN1/IFIT1B、ITLN1/RHCE、ITLN1
/RNF182、ITLN1/THEM5、KLHDC8A/CARD17、KLHDC

10

20

30

40

50

8A/GLRX5、KLHDC8A/GYPA、KLHDC8A/IFIT1B、KLHDC8A/ITLN1、KLHDC8A/P2RY14、KLHDC8A/RHCE、KLHDC8A/RNF182、KLHDC8A/SPTA1、KLHDC8A/THEM5、KLHDC8A/TSPAN5、P2RY14/GLRX5、P2RY14/IFIT1B、P2RY14/ITLN1、P2RY14/RHCE、P2RY14/RNF182、P2RY14/THEM5、RHAG/ANKRD22、RHAG/CA1、RHAG/CARD17、RHAG/CD274、RHAG/DYRK3、RHAG/FAM83A、RHAG/GBP5、RHAG/GLRX5、RHAG/GYPA、RHAG/IFIT1B、RHAG/ITLN1、RHAG/KLHDC8A、RHAG/P2RY14、RHAG/RHCE、RHAG/RNF182、RHAG/SPTA1、RHAG/THEM5、RHAG/TLCD4、RHAG/TMCC2、RHAG/TSPAN5、RHAG/TSP02、RHCE/CARD17、RHCE/IFIT1B、RHCE/THEM5、RIOK3/ANKRD22、RIOK3/BNIP3L、RIOK3/CA1、RIOK3/CARD17、RIOK3/CD274、RIOK3/DYRK3、RIOK3/FAM83A、RIOK3/GBP5、RIOK3/GLRX5、RIOK3/GYPA、RIOK3/IFIT1B、RIOK3/ITLN1、RIOK3/KLHDC8A、RIOK3/P2RY14、RIOK3/RHAG、RIOK3/RHCE、RIOK3/RNF182、RIOK3/SPTA1、RIOK3/TFEC、RIOK3/THEM5、RIOK3/TLCD4、RIOK3/TMCC2、RIOK3/TSPAN5、RIOK3/TSP02、RNF182/CARD17、RNF182/GLRX5、RNF182/IFIT1B、RNF182/RHCE、RNF182/THEM5、SPTA1/CARD17、SPTA1/GLRX5、SPTA1/GYPA、SPTA1/IFIT1B、SPTA1/ITLN1、SPTA1/P2RY14、SPTA1/RHCE、SPTA1/RNF182、SPTA1/THEM5、SPTA1/TSPAN5、TFEC/CA1、TFEC/DYRK3、TFEC/FAM83A、TFEC/GLRX5、TFEC/GYPA、TFEC/IFIT1B、TFEC/ITLN1、TFEC/KLHDC8A、TFEC/RHAG、TFEC/RHCE、TFEC/RNF182、TFEC/SPTA1、TFEC/THEM5、TFEC/TLCD4、TFEC/TMCC2、TFEC/TSPAN5、TFEC/TSP02、THEM5/CARD17、THEM5/IFIT1B、TLCD4/ANKRD22、TLCD4/CARD17、TLCD4/GBP5、TLCD4/GLRX5、TLCD4/GYPA、TLCD4/IFIT1B、TLCD4/ITLN1、TLCD4/KLHDC8A、TLCD4/P2RY14、TLCD4/RHCE、TLCD4/RNF182、TLCD4/SPTA1、TLCD4/THEM5、TLCD4/TSPAN5、TMCC2/ANKRD22、TMCC2/CA1、TMCC2/CARD17、TMCC2/DYRK3、TMCC2/FAM83A、TMCC2/GBP5、TMCC2/GLRX5、TMCC2/GYPA、TMCC2/IFIT1B、TMCC2/ITLN1、TMCC2/KLHDC8A、TMCC2/P2RY14、TMCC2/RHCE、TMCC2/RNF182、TMCC2/SPTA1、TMCC2/THEM5、TMCC2/TLCD4、TMCC2/TSPAN5、TSPAN5/CARD17、TSPAN5/GLRX5、TSPAN5/GYPA、TSPAN5/IFIT1B、TSPAN5/ITLN1、TSPAN5/P2RY14、TSPAN5/RHCE、TSPAN5/RNF182、TSPAN5/THEM5、TSP02/ANKRD22、TSP02/CA1、TSP02/CARD17、TSP02/CD274、TSP02/DYRK3、TSP02/FAM83A、TSP02/GBP5、TSP02/GLRX5、TSP02/GYPA、TSP02/IFIT1B、TSP02/ITLN1、TSP02/KLHDC8A、TSP02/P2RY14、TSP02/RHCE、TSP02/RNF182、TSP02/SPTA1、TSP02/THEM5、TSP02/TLCD4、TSP02/TMCC2、およびTSP02/TSPAN5から選択され；該IHDエンドタイプシグネチャーペアは：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA

10

20

30

40

50

／SPRED1、SPRED1／TPRG1、HRK／SPRED1、SPRED1／PLCB1、TRIM2／SPRED1、SIGLEC8／SPRED1、SMPD3／SPRED1、SPRED1／ZNF600、SPRED1／SDC2、MAP7／GPR34、PRSS33／SPRED1、SPRED1／DYNC2H1、CACNA2D3／SPRED1、ADAM23／GPR34、ADAM23／MAP7、ADAM23／PLCB1、ADAM23／SPRED1、ALOX15／GPR34、ALOX15／PLCB1、ALOX15／SPRED1、BAALC／GPR34、BAALC／PLCB1、BAALC／SPRED1、CACNA2D3／DYNC2H1、CACNA2D3／GPR34、CACNA2D3／PLCB1、CACNA2D3／SPRED1、CACNA2D3／ZNF600、GPR34／DYNC2H1、GPR34／GRAMD1C、GPR34／PLCB1、GPR34／TPRG1、GPR34／ZNF600、GPR82／DYNC2H1、GPR82／GPR34、GPR82／GRAMD1C、GPR82／PLCB1、GPR82／TPRG1、GPR82／ZNF600、GRAMD1C／DYNC2H1、GRAMD1C／PLCB1、GRAMD1C／ZNF600、HRK／DYNC2H1、HRK／GPR34、HRK／MAP7、HRK／PLCB1、HRK／SPRED1、HRK／ZNF600、IL5RA／DYNC2H1、IL5RA／GPR34、IL5RA／PLCB1、IL5RA／SPRED1、IL5RA／TRIM2、MAP7／BAALC、MAP7／CACNA2D3、MAP7／DYNC2H1、MAP7／GPR34、MAP7／GPR82、MAP7／GRAMD1C、MAP7／PLCB1、MAP7／SPRED1、MAP7／TPRG1、MAP7／ZNF600、PLCB1／DYNC2H1、PLCB1／TPRG1、PLCB1／ZNF600、PRSS33／GPR34、PRSS33／PLCB1、PRSS33／SPRED1、SDC2／DYNC2H1、SDC2／GPR34、SDC2／PLCB1、SDC2／ZNF600、SIGLEC8／DYNC2H1、SIGLEC8／GPR34、SIGLEC8／MAP7、SIGLEC8／PLCB1、SIGLEC8／SPRED1、SIGLEC8／TRIM2、SMPD3／DYNC2H1、SMPD3／GPR34、SMPD3／MAP7、SMPD3／PLCB1、SMPD3／SPRED1、SMPD3／TRIM2、SPRED1／DYNC2H1、SPRED1／GPR34、SPRED1／GPR82、SPRED1／GRAMD1C、SPRED1／PLCB1、SPRED1／SDC2、SPRED1／TPRG1、SPRED1／ZNF600、TRIM2／CACNA2D3、TRIM2／DYNC2H1、TRIM2／GPR34、TRIM2／GPR82、TRIM2／GRAMD1C、TRIM2／HRK、TRIM2／MAP7、TRIM2／PLCB1、TRIM2／SDC2、TRIM2／SPRED1、TRIM2／TPRG1、およびTRIM2／ZNF600から選択され；
該IFNエンドタイプシグネチャーペアは：ETV7／PLEKHO1、IFITM3／ETV7、ETV7／APOL1、BATF2／ETV7、PLEKHO1／BATF2、ETV7／EPSTI1、EPSTI1／BATF2、IFITM3／BATF2、USP18／EPSTI1、ETV7／SEPTIN4、ETV7／LAMP3、SERPING1／BATF2、LAMP3／BATF2、LAMP3／SERPING1、APOL1／BATF2、APOL1／CLEC4F、APOL1／EPSTI1、APOL1／EXOC3L1、APOL1／HES4、APOL1／IFITM3、APOL1／LY6E、APOL1／RSAD2、APOL1／SEPTIN4、APOL1／SERPING1、APOL1／TPPP3、BATF2／EXOC3L1、BATF2／HES4、CLEC4F／BATF2、CLEC4F／EXOC3L1、EPSTI1／BATF2、EPSTI1／CLEC4F、EPSTI1／EXOC3L1、EPSTI1／HES4、EPSTI1／IFITM3、EPSTI1／LY6E、EPSTI1／RSAD2、EPSTI1／SERPING1、EPSTI1／TPPP3、ETV7／APOL1、ETV7／BATF2、ETV7／CLEC4F、ETV7／EPSTI1、ETV7／EXOC3L1、ETV7／HES4、ETV7／IFITM3、ETV7／LAMP3、ETV7／LY6E、ETV7／PLEKHO1、ETV7／RSAD2、E

TV7/SEPTIN4、ETV7/SERPING1、ETV7/TPPP3、EXOC3L1/HES4、IFITM3/SERPING1、IFITM3/CLEC4F、IFITM3/TPPP3、IFITM3/LY6E、IFITM3/EXOC3L1、IFITM3/HES4、LAMP3/APOL1、LAMP3/BATF2、LAMP3/CLEC4F、LAMP3/EPSTI1、LAMP3/EXOC3L1、LAMP3/HES4、LAMP3/IFITM3、LAMP3/LY6E、LAMP3/RSAD2、LAMP3/SEPTIN4、LAMP3/SERPING1、LAMP3/TPPP3、LY6E/BATF2、LY6E/EXOC3L1、PLEKHO1/APOL1、PLEKHO1/BATF2、PLEKHO1/EPSTI1、PLEKHO1/EXOC3L1、PLEKHO1/IFITM3、PLEKHO1/LAMP3、PLEKHO1/RSAD2、PLEKHO1/SEPTIN4、PLEKHO1/SERPING1、RSAD2/BATF2、RSAD2/CLEC4F、RSAD2/EXOC3L1、RSAD2/HES4、RSAD2/IFITM3、RSAD2/LY6E、RSAD2/SERPING1、RSAD2/TPPP3、SEPTIN4/BATF2、SEPTIN4/CLEC4F、SEPTIN4/EPSTI1、SEPTIN4/EXOC3L1、SEPTIN4/HES4、SEPTIN4/IFITM3、SEPTIN4/LY6E、SEPTIN4/RSAD2、SEPTIN4/SERPING1、SEPTIN4/TPPP3、SERPING1/BATF2、SERPING1/CLEC4F、SERPING1/EXOC3L1、SERPING1/HES4、SERPING1/LY6E、SERPING1/TPPP3、TPPP3/BATF2、およびTPPP3/EXOC3L1から選択され；該ADAエンドタイプシグネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL、CAV1/LGALS3BP、CAV1/OTOF、CDC45/LGALS3BP、CDC45/OTOF、CENPF/KCTD14、GPRC5D/OTOF、GTSE1/LGALS3BP、GTSE1/OTOF、IGF1/LGALS3BP、IGF1/OTOF、KCTD14/KLHL14、KCTD14/PDIA4、KCTD14/TSHR、KIF14/KCTD14、LGALS3BP/CENPF、LGALS3BP/GPRC5D、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/KLHL14、LGALS3BP/MIR155HG、LGALS3BP/MIXL1、LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/PLAAT2、LGALS3BP/SDC1、LGALS3BP/SLC16A14、LGALS3BP/TSHR、OTOF/CENPF、OTOF/IFI27、OTOF/IGLL5、OTOF/KCTD14、OTOF/KIF14、OTOF/KIF15、OTOF/KLHL14、OTOF/MIR155HG、OTOF/MIXL1、OTOF/PDIA4、OTOF/PLAAT2、OTOF/SDC1、OTOF/SLC16A14、OTOF/TSHR、PLAAT2/KCTD14、TNFRSF17/LGALS3BP、およびTNFRSF17/OTOFから選択される、選択することを含む。

【0115】

本開示はまた、対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類するためのキットを含み、該キットは、遺伝子特異的試薬であって、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは、NPSエンドタイプサブシグネチャー、INFエンドタイプサブシグネチャー、IHDエンドタイプサブシグネチャー、IFNエンドタイプサブシグネチャー、ADAエンドタイプサブシグネチャーまたは

それらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つの発現産物を検出することができる、遺伝子特異的試薬、および任意に使用のための説明書を含む、キットを含み、ここで、該NPSエンドタイプサブシグネチャーは：AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19、ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FS 10
TL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KC 20
NMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、およびXCR1からなる群より選択される遺伝子を含み；該INFエンドタイプサブシグネチャーは：BNIP3 20
L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2、ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARHGEF12、ARHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、DCAF12、D 30
MTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHD 30
C8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MARCHF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC4A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10、TRIM 40
58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、およびYPEL4からなる群より選択される遺伝子を含み；該IHDエンドタイプサブシグネチャーは：ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNC2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPPP3、TPRG1、ZNF600、ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、およびTRIM2からなる群より選択される遺伝子を含み；該IFNエンドタイプサブシグネ 50
チャーは：ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IDO1、IFITM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC、EXOC3L1、IRF7

、OAS1、SEPTIN4、LY6E、およびLAMP3からなる群より選択される遺伝子を含み；該ADAエンドタイプサブシグネチャーは：CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、ISG15、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、USP18、AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PACSIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、およびTTC21Aからなる群より選択される遺伝子を含む。

10

【0116】

本開示はまた、対象を、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプから選択される敗血症メカニズムのエンドタイプに分類するためのキットを含み、該キットは、遺伝子特異的試薬であって、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは、NPSエンドタイプシグネチャーペア、INFエンドタイプシグネチャーペア、IHDエンドタイプシグネチャーペア、IFNエンドタイプシグネチャーペア、ADAエンドタイプシグネチャーペアまたはそれらの組合せにおける複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つの発現産物を検出することができる、遺伝子特異的試薬、および任意に使用のための説明書を含む、キットを含み、ここで、該NPSエンドタイプシグネチャーペアは：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14、ADAMTS3/PCOLCE2、ADAMTS3/ZDHHC19、ADAMTS3/SLC51A、ADAMTS3/HPGD、ADAMTS3/SEMA6B、ADAMTS3/EFNA1、ADAMTS3/AGFG1、ADAMTS3/NSUN7、ADAMTS3/TNFAIP8L3、ADAMTS3/KREMEN1、ADAMTS3/ORM2、ADAMTS3/MIR646HG、ADAMTS3/KLF14、AGFG1/NSUN7、AGFG1/TNFAIP8L3、AGFG1/KREMEN1、AGFG1/ORM2、AGFG1/MIR646HG、AGFG1/KLF14、ANXA3/GPR84、ANXA3/OLAH、ANXA3/ADAMTS3、ANXA3/PCOLCE2、ANXA3/ZDHHC19、ANXA3/SLC51A、ANXA3/HPGD、ANXA3/SEMA6B、ANXA3/EFNA1、ANXA3/AGFG1、ANXA3/NSUN7、ANXA3/TNFAIP8L3、ANXA3/KREMEN1、ANXA3/ORM2、ANXA3/MIR646HG、ANXA3/KLF14、ARG1/PFKFB2、ARG1/MLLT1、ARG1/ANXA3、ARG1/GPR84、ARG1/OLAH、ARG1/ADAMTS3、ARG1/PCOLCE2、ARG1/ZDHHC19、ARG1/SLC51A、ARG1/HPGD、ARG1/SEMA6B、ARG1/EFNA1、ARG1/AGFG1、ARG1/NSUN7、ARG1/TNFAIP8L3、ARG1/KREMEN1、ARG1/ORM2、ARG1/MIR646HG、ARG1/KLF14、ATP9A/EPB41L4B、ATP9A/IL1R1、ATP9A/GADD45A、ATP9A/ARG1、ATP9A/PFKFB2、ATP9A/MLLT1、ATP9A/ANXA3、ATP9A/GPR84、ATP9A/OLAH、ATP9A/ADAMTS3、ATP9A/PCOLCE2、ATP9A/ZDHHC19、ATP9A/SLC51A、ATP9A/HPGD、ATP9A/SEMA6B、ATP9A/EFNA1、ATP9A/AGFG1、ATP9A/NSUN7、ATP9A/TNFAIP8L3、ATP9A/KREMEN1、ATP9A/ORM2、ATP9A/MIR646HG、ATP9A/KLF14、EFNA1/AGFG1、EFNA1/

20

30

40

50

1 / NSUN7、EFNA1 / TNFAIP8L3、EFNA1 / KREMEN1、EFNA1 / ORM2、EFNA1 / MIR646HG、EFNA1 / KLF14、EPB41L4B / IL1R1、EPB41L4B / GADD45A、EPB41L4B / ARG1、EPB41L4B / PFKFB2、EPB41L4B / MLLT1、EPB41L4B / ANXA3、EPB41L4B / GPR84、EPB41L4B / OLAH、EPB41L4B / ADAMTS3、EPB41L4B / PCOLCE2、EPB41L4B / ZDHHC19、EPB41L4B / SLC51A、EPB41L4B / HPGD、EPB41L4B / SEMA6B、EPB41L4B / EFNA1、EPB41L4B / AGFG1、EPB41L4B / NSUN7、EPB41L4B / TNFAIP8L3、EPB41L4B / KREMEN1、EPB41L4B / MIR646HG、EPB41L4B / KLF14、GADD45A / ARG1、GADD45A / PFKFB2、GADD45A / MLLT1、GADD45A / ANXA3、GADD45A / GPR84、GADD45A / OLAH、GADD45A / ADAMTS3、GADD45A / PCOLCE2、GADD45A / ZDHHC19、GADD45A / SLC51A、GADD45A / HPGD、GADD45A / SEMA6B、GADD45A / EFNA1、GADD45A / AGFG1、GADD45A / NSUN7、GADD45A / TNFAIP8L3、GADD45A / KREMEN1、GADD45A / ORM2、GADD45A / MIR646HG、GADD45A / KLF14、GPR84 / OLAH、GPR84 / ADAMTS3、GPR84 / PCOLCE2、GPR84 / ZDHHC19、GPR84 / SLC51A、GPR84 / HPGD、GPR84 / SEMA6B、GPR84 / EFNA1、GPR84 / AGFG1、GPR84 / NSUN7、GPR84 / TNFAIP8L3、GPR84 / KREMEN1、GPR84 / ORM2、GPR84 / MIR646HG、GPR84 / KLF14、HPGD / SEMA6B、HPGD / EFNA1、HPGD / AGFG1、HPGD / NSUN7、HPGD / TNFAIP8L3、HPGD / KREMEN1、HPGD / ORM2、HPGD / MIR646HG、HPGD / KLF14、IL1R1 / GADD45A、IL1R1 / ARG1、IL1R1 / PFKFB2、IL1R1 / MLLT1、IL1R1 / ANXA3、IL1R1 / GPR84、IL1R1 / OLAH、IL1R1 / ADAMTS3、IL1R1 / PCOLCE2、IL1R1 / ZDHHC19、IL1R1 / SLC51A、IL1R1 / HPGD、IL1R1 / SEMA6B、IL1R1 / EFNA1、IL1R1 / AGFG1、IL1R1 / NSUN7、IL1R1 / TNFAIP8L3、IL1R1 / KREMEN1、IL1R1 / ORM2、IL1R1 / MIR646HG、IL1R1 / KLF14、KREMEN1 / ORM2、KREMEN1 / MIR646HG、KREMEN1 / KLF14、MIR646HG / KLF14、MLLT1 / ANXA3、MLLT1 / GPR84、MLLT1 / OLAH、MLLT1 / ADAMTS3、MLLT1 / PCOLCE2、MLLT1 / ZDHHC19、MLLT1 / SLC51A、MLLT1 / HPGD、MLLT1 / SEMA6B、MLLT1 / EFNA1、MLLT1 / AGFG1、MLLT1 / NSUN7、MLLT1 / TNFAIP8L3、MLLT1 / KREMEN1、MLLT1 / ORM2、MLLT1 / MIR646HG、MLLT1 / KLF14、NSUN7 / TNFAIP8L3、NSUN7 / KREMEN1、NSUN7 / ORM2、NSUN7 / MIR646HG、NSUN7 / KLF14、OLAH / ADAMTS3、OLAH / PCOLCE2、OLAH / ZDHHC19、OLAH / SLC51A、OLAH / HPGD、OLAH / SEMA6B、OLAH / EFNA1、OLAH / AGFG1、OLAH / NSUN7、OLAH / TNFAIP8L3、OLAH / KREMEN1、OLAH / ORM2、OLAH / MIR646HG、OLAH / KLF14、ORM2 / MIR646HG、ORM2 / KLF14、PCOLCE2 / ZDHHC19、PCOLCE2 / SLC51A、PCOLCE2 / HPGD、PCOLCE2 / SEMA6B、PCOLCE2 / EFNA1、PCOLCE2 / AGFG1、PCOLCE2 / NSUN7、PCOLCE2 / TNFAIP8L3、PCOLCE2 / KREMEN1、PCOLCE2 / ORM2、PCOLCE2 / MIR646HG、PCOLCE2 / KLF14、PFKFB2 / MLL

10

20

30

40

50

T1、PFKFB2/ANXA3、PFKFB2/GPR84、PFKFB2/OLAH
、PFKFB2/ADAMTS3、PFKFB2/PCOLCE2、PFKFB2/ZD
HHC19、PFKFB2/SLC51A、PFKFB2/HPGD、PFKFB2/S
EMA6B、PFKFB2/EFNA1、PFKFB2/AGFG1、PFKFB2/N
SUN7、PFKFB2/TNFAIP8L3、PFKFB2/KREMEN1、PFK
FB2/ORM2、PFKFB2/MIR646HG、PFKFB2/KLF14、SE
MA6B/EFNA1、SEMA6B/AGFG1、SEMA6B/NSUN7、SEM
A6B/TNFAIP8L3、SEMA6B/KREMEN1、SEMA6B/ORM2
、SEMA6B/MIR646HG、SEMA6B/KLF14、SLC51A/HPG
D、SLC51A/SEMA6B、SLC51A/EFNA1、SLC51A/AGFG
1、SLC51A/NSUN7、SLC51A/TNFAIP8L3、SLC51A/K
REMEN1、SLC51A/ORM2、SLC51A/MIR646HG、SLC51
A/KLF14、TNFAIP8L3/KREMEN1、TNFAIP8L3/ORM2
、TNFAIP8L3/MIR646HG、TNFAIP8L3/KLF14、ZDHH
C19/SLC51A、ZDHHHC19/HPGD、ZDHHHC19/SEMA6B、Z
DHHHC19/EFNA1、ZDHHHC19/AGFG1、ZDHHHC19/NSUN7
、ZDHHHC19/TNFAIP8L3、ZDHHHC19/KREMEN1、ZDHHHC
19/ORM2、ZDHHHC19/MIR646HG、およびZDHHHC19/KLF1
4から選択され；該INFエンドタイプシグネチャーペアは：FECH/TFEC、TF
EC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/A
POL4、FECH/GYPA、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFI
T1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、
TFEC/CA1、SPTA1/FECH、ANKRD22/GLRX5、ANKRD2
2/GYPA、ANKRD22/IFIT1B、ANKRD22/ITLN1、ANKR
D22/KLHDC8A、ANKRD22/RHCE、ANKRD22/RNF182、
ANKRD22/SPTA1、ANKRD22/THEM5、ANKRD22/TSPA
N5、APOL4/BNIP3L、APOL4/CA1、APOL4/DYRK3、AP
OL4/FAM83A、APOL4/GLRX5、APOL4/GYPA、APOL4/
IFIT1B、APOL4/ITLN1、APOL4/KLHDC8A、APOL4/R
HAG、APOL4/RHCE、APOL4/RIOK3、APOL4/RNF182、
APOL4/SPTA1、APOL4/THEM5、APOL4/TLCD4、APOL
4/TMCC2、APOL4/TSPAN5、APOL4/TSPO2、BNIP3L/
ANKRD22、BNIP3L/CA1、BNIP3L/CARD17、BNIP3L/
CD274、BNIP3L/DYRK3、BNIP3L/FAM83A、BNIP3L/
GBP5、BNIP3L/GLRX5、BNIP3L/GYPA、BNIP3L/IFI
T1B、BNIP3L/ITLN1、BNIP3L/KLHDC8A、BNIP3L/P
2RY14、BNIP3L/RHAG、BNIP3L/RHCE、BNIP3L/RNF
182、BNIP3L/SPTA1、BNIP3L/TFEC、BNIP3L/THEM
5、BNIP3L/TLCD4、BNIP3L/TMCC2、BNIP3L/TSPAN
5、BNIP3L/TSPO2、CA1/ANKRD22、CA1/CARD17、CA
1/DYRK3、CA1/FAM83A、CA1/GBP5、CA1/GLRX5、CA
1/GYPA、CA1/IFIT1B、CA1/ITLN1、CA1/KLHDC8A、
CA1/P2RY14、CA1/RHCE、CA1/RNF182、CA1/SPTA1
、CA1/THEM5、CA1/TLCD4、CA1/TSPAN5、CD274/CA
1、CD274/DYRK3、CD274/FAM83A、CD274/GLRX5、C
D274/GYPA、CD274/IFIT1B、CD274/ITLN1、CD274
/KLHDC8A、CD274/RHCE、CD274/RNF182、CD274/S
PTA1、CD274/THEM5、CD274/TLCD4、CD274/TMCC2
、CD274/TSPAN5、DYRK3/ANKRD22、DYRK3/CARD17
、DYRK3/FAM83A、DYRK3/GBP5、DYRK3/GLRX5、DYR

10

20

30

40

50

K3/GYPA、DYRK3/IFIT1B、DYRK3/ITLN1、DYRK3/KLHDC8A、DYRK3/P2RY14、DYRK3/RHCE、DYRK3/RNF182、DYRK3/SPTA1、DYRK3/THEM5、DYRK3/TLCD4、DYRK3/TSPAN5、FAM83A/ANKRD22、FAM83A/CARD17、FAM83A/GBP5、FAM83A/GLRX5、FAM83A/GYPA、FAM83A/IFIT1B、FAM83A/ITLN1、FAM83A/KLHDC8A、FAM83A/P2RY14、FAM83A/RHCE、FAM83A/RNF182、FAM83A/SPTA1、FAM83A/THEM5、FAM83A/TLCD4、FAM83A/TSPAN5、FECH/ANKRD22、FECH/APOL4、FECH/BNIP3L、FECH/CA1、FECH/CARD17、FECH/CD274、FECH/DYRK3、FECH/FAM83A、FECH/GBP5、FECH/GLRX5、FECH/GYPA、FECH/IFIT1B、FECH/ITLN1、FECH/KLHDC8A、FECH/P2RY14、FECH/RHAG、FECH/RHCE、FECH/RIOK3、FECH/RNF182、FECH/SPTA1、FECH/TFEC、FECH/THEM5、FECH/TLCD4、FECH/TMCC2、FECH/TSPAN5、FECH/TSP02、GBP5/GLRX5、GBP5/GYPA、GBP5/IFIT1B、GBP5/ITLN1、GBP5/KLHDC8A、GBP5/RHCE、GBP5/RNF182、GBP5/SPTA1、GBP5/THEM5、GBP5/TSPAN5、GLRX5/CARD17、GLRX5/IFIT1B、GLRX5/RHCE、GLRX5/THEM5、GYPA/CARD17、GYPA/GLRX5、GYPA/IFIT1B、GYPA/ITLN1、GYPA/P2RY14、GYPA/RHCE、GYPA/RNF182、GYPA/THEM5、IFIT1B/CARD17、ITLN1/CARD17、ITLN1/GLRX5、ITLN1/IFIT1B、ITLN1/RHCE、ITLN1/RNF182、ITLN1/THEM5、KLHDC8A/CARD17、KLHDC8A/GLRX5、KLHDC8A/GYPA、KLHDC8A/IFIT1B、KLHDC8A/ITLN1、KLHDC8A/P2RY14、KLHDC8A/RHCE、KLHDC8A/RNF182、KLHDC8A/SPTA1、KLHDC8A/THEM5、KLHDC8A/TSPAN5、P2RY14/GLRX5、P2RY14/IFIT1B、P2RY14/ITLN1、P2RY14/RHCE、P2RY14/RNF182、P2RY14/THEM5、RHAG/ANKRD22、RHAG/CA1、RHAG/CARD17、RHAG/CD274、RHAG/DYRK3、RHAG/FAM83A、RHAG/GBP5、RHAG/GLRX5、RHAG/GYPA、RHAG/IFIT1B、RHAG/ITLN1、RHAG/KLHDC8A、RHAG/P2RY14、RHAG/RHCE、RHAG/RNF182、RHAG/SPTA1、RHAG/THEM5、RHAG/TLCD4、RHAG/TMCC2、RHAG/TSPAN5、RHAG/TSP02、RHCE/CARD17、RHCE/IFIT1B、RHCE/THEM5、RIOK3/ANKRD22、RIOK3/BNIP3L、RIOK3/CA1、RIOK3/CARD17、RIOK3/CD274、RIOK3/DYRK3、RIOK3/FAM83A、RIOK3/GBP5、RIOK3/GLRX5、RIOK3/GYPA、RIOK3/IFIT1B、RIOK3/ITLN1、RIOK3/KLHDC8A、RIOK3/P2RY14、RIOK3/RHAG、RIOK3/RHCE、RIOK3/RNF182、RIOK3/SPTA1、RIOK3/TFEC、RIOK3/THEM5、RIOK3/TLCD4、RIOK3/TMCC2、RIOK3/TSPAN5、RIOK3/TSP02、RNF182/CARD17、RNF182/GLRX5、RNF182/IFIT1B、RNF182/RHCE、RNF182/THEM5、SPTA1/CARD17、SPTA1/GLRX5、SPTA1/GYPA、SPTA1/IFIT1B、SPTA1/ITLN1、SPTA1/P2RY14、SPTA1/RHCE、SPTA1/RNF182、SPTA1/THEM5、SPTA1/TSPAN5、TFEC/CA1、TFEC/DYRK3、TFEC/FAM83A、TFEC/GLRX5、TFEC

10

20

30

40

50

／GYPA、TFEC／IFIT1B、TFEC／ITLN1、TFEC／KLHDC8
A、TFEC／RHAG、TFEC／RHCE、TFEC／RNF182、TFEC／S
PTA1、TFEC／THEM5、TFEC／TLCD4、TFEC／TMCC2、TF
EC／TSPAN5、TFEC／TSPO2、THEM5／CARD17、THEM5／
IFIT1B、TLCD4／ANKRD22、TLCD4／CARD17、TLCD4／
GBP5、TLCD4／GLRX5、TLCD4／GYPA、TLCD4／IFIT1B
、TLCD4／ITLN1、TLCD4／KLHDC8A、TLCD4／P2RY14、
TLCD4／RHCE、TLCD4／RNF182、TLCD4／SPTA1、TLCD
4／THEM5、TLCD4／TSPAN5、TMCC2／ANKRD22、TMCC2
／CA1、TMCC2／CARD17、TMCC2／DYRK3、TMCC2／FAM8
3A、TMCC2／GBP5、TMCC2／GLRX5、TMCC2／GYPA、TMC
C2／IFIT1B、TMCC2／ITLN1、TMCC2／KLHDC8A、TMCC
2／P2RY14、TMCC2／RHCE、TMCC2／RNF182、TMCC2／S
PTA1、TMCC2／THEM5、TMCC2／TLCD4、TMCC2／TSPAN
5、TSPAN5／CARD17、TSPAN5／GLRX5、TSPAN5／GYPA
、TSPAN5／IFIT1B、TSPAN5／ITLN1、TSPAN5／P2RY1
4、TSPAN5／RHCE、TSPAN5／RNF182、TSPAN5／THEM5
、TSPO2／ANKRD22、TSPO2／CA1、TSPO2／CARD17、TS
PO2／CD274、TSPO2／DYRK3、TSPO2／FAM83A、TSPO2
／GBP5、TSPO2／GLRX5、TSPO2／GYPA、TSPO2／IFIT1
B、TSPO2／ITLN1、TSPO2／KLHDC8A、TSPO2／P2RY14
、TSPO2／RHCE、TSPO2／RNF182、TSPO2／SPTA1、TSP
O2／THEM5、TSPO2／TLCD4、TSPO2／TMCC2、およびTSP
O2／TSPAN5から選択され；該IHDエンドタイプシグネチャーペアは：MAP7／
SPRED1、SPRED1／GPR34、IL5RA／SPRED1、SPRED1／
TPRG1、HRK／SPRED1、SPRED1／PLCB1、TRIM2／SPRE
D1、SIGLEC8／SPRED1、SMPD3／SPRED1、SPRED1／ZN
F600、SPRED1／SDC2、MAP7／GPR34、PRSS33／SPRED
1、SPRED1／DYNC2H1、CACNA2D3／SPRED1、ADAM23／
GPR34、ADAM23／MAP7、ADAM23／PLCB1、ADAM23／SP
RED1、ALOX15／GPR34、ALOX15／PLCB1、ALOX15／SP
RED1、BAALC／GPR34、BAALC／PLCB1、BAALC／SPRED
1、CACNA2D3／DYNC2H1、CACNA2D3／GPR34、CACNA2
D3／PLCB1、CACNA2D3／SPRED1、CACNA2D3／ZNF600
、GPR34／DYNC2H1、GPR34／GRAMD1C、GPR34／PLCB1
、GPR34／TPRG1、GPR34／ZNF600、GPR82／DYNC2H1、
GPR82／GPR34、GPR82／GRAMD1C、GPR82／PLCB1、GP
R82／TPRG1、GPR82／ZNF600、GRAMD1C／DYNC2H1、G
RAMD1C／PLCB1、GRAMD1C／ZNF600、HRK／DYNC2H1、
HRK／GPR34、HRK／MAP7、HRK／PLCB1、HRK／SPRED1、
HRK／ZNF600、IL5RA／DYNC2H1、IL5RA／GPR34、IL5
RA／PLCB1、IL5RA／SPRED1、IL5RA／TRIM2、MAP7／B
AALC、MAP7／CACNA2D3、MAP7／DYNC2H1、MAP7／GPR
34、MAP7／GPR82、MAP7／GRAMD1C、MAP7／PLCB1、MA
P7／SPRED1、MAP7／TPRG1、MAP7／ZNF600、PLCB1／D
YNC2H1、PLCB1／TPRG1、PLCB1／ZNF600、PRSS33／G
PR34、PRSS33／PLCB1、PRSS33／SPRED1、SDC2／DYN
C2H1、SDC2／GPR34、SDC2／PLCB1、SDC2／ZNF600、S
IGLEC8／DYNC2H1、SIGLEC8／GPR34、SIGLEC8／MAP
7、SIGLEC8／PLCB1、SIGLEC8／SPRED1、SIGLEC8／T

10

20

30

40

50

RIM2、SMPD3/DYNC2H1、SMPD3/GPR34、SMPD3/MAP7、SMPD3/PLCB1、SMPD3/SPRED1、SMPD3/TRIM2、SPRED1/DYNC2H1、SPRED1/GPR34、SPRED1/GPR82、SPRED1/GRAMD1C、SPRED1/PLCB1、SPRED1/SDC2、SPRED1/TPRG1、SPRED1/ZNF600、TRIM2/CACNA2D3、TRIM2/DYNC2H1、TRIM2/GPR34、TRIM2/GPR82、TRIM2/GRAMD1C、TRIM2/HRK、TRIM2/MAP7、TRIM2/PLCB1、TRIM2/SDC2、TRIM2/SPRED1、TRIM2/TPRG1、およびTRIM2/ZNF600から選択され；該IFNエンドタイピングネチャーペアは：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、LAMP3/SERPING1、APOL1/BATF2、APOL1/CLEC4F、APOL1/EPSTI1、APOL1/EXOC3L1、APOL1/HES4、APOL1/IFITM3、APOL1/LY6E、APOL1/RSAD2、APOL1/SEPTIN4、APOL1/SERPING1、APOL1/TPPP3、BATF2/EXOC3L1、BATF2/HES4、CLEC4F/BATF2、CLEC4F/EXOC3L1、EPSTI1/BATF2、EPSTI1/CLEC4F、EPSTI1/EXOC3L1、EPSTI1/HES4、EPSTI1/IFITM3、EPSTI1/LY6E、EPSTI1/RSAD2、EPSTI1/SERPING1、EPSTI1/TPPP3、ETV7/APOL1、ETV7/BATF2、ETV7/CLEC4F、ETV7/EPSTI1、ETV7/EXOC3L1、ETV7/HES4、ETV7/IFITM3、ETV7/LAMP3、ETV7/LY6E、ETV7/PLEKHO1、ETV7/RSAD2、ETV7/SEPTIN4、ETV7/SERPING1、ETV7/TPPP3、EXOC3L1/HES4、IFITM3/SERPING1、IFITM3/CLEC4F、IFITM3/TPPP3、IFITM3/LY6E、IFITM3/EXOC3L1、IFITM3/HES4、LAMP3/APOL1、LAMP3/BATF2、LAMP3/CLEC4F、LAMP3/EPSTI1、LAMP3/EXOC3L1、LAMP3/HES4、LAMP3/IFITM3、LAMP3/LY6E、LAMP3/RSAD2、LAMP3/SEPTIN4、LAMP3/SERPING1、LAMP3/TPPP3、LY6E/BATF2、LY6E/EXOC3L1、PLEKHO1/APOL1、PLEKHO1/BATF2、PLEKHO1/EPSTI1、PLEKHO1/EXOC3L1、PLEKHO1/IFITM3、PLEKHO1/LAMP3、PLEKHO1/RSAD2、PLEKHO1/SEPTIN4、PLEKHO1/SERPING1、RSAD2/BATF2、RSAD2/CLEC4F、RSAD2/EXOC3L1、RSAD2/HES4、RSAD2/IFITM3、RSAD2/LY6E、RSAD2/SERPING1、RSAD2/TPPP3、SEPTIN4/BATF2、SEPTIN4/CLEC4F、SEPTIN4/EPSTI1、SEPTIN4/EXOC3L1、SEPTIN4/HES4、SEPTIN4/IFITM3、SEPTIN4/LY6E、SEPTIN4/RSAD2、SEPTIN4/SERPING1、SEPTIN4/TPPP3、SERPING1/BATF2、SERPING1/CLEC4F、SERPING1/EXOC3L1、SERPING1/HES4、SERPING1/LY6E、SERPING1/TPPP3、TPPP3/BATF2、およびTPPP3/EXOC3L1から選択され；該ADAエンドタイピングネチャーペアは：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGAL

10

20

30

40

50

S3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL、CAV1/LGALS3BP、CAV1/OTOF、CDC45/LGALS3BP、CDC45/OTOF、CENPF/KCTD14、GPRC5D/OTOF、GTSE1/LGALS3BP、GTSE1/OTOF、IGF1/LGALS3BP、IGF1/OTOF、KCTD14/KLHL14、KCTD14/PDIA4、KCTD14/TSHR、KIF14/KCTD14、LGALS3BP/CENPF、LGALS3BP/GPRC5D、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/KLHL14、LGALS3BP/MIR155HG、LGALS3BP/MIXL1、LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/PLAAT2、LGALS3BP/SDC1、LGALS3BP/SLC16A14、LGALS3BP/TSHR、OTOF/CENPF、OTOF/IFI27、OTOF/IGLL5、OTOF/KCTD14、OTOF/KIF14、OTOF/KIF15、OTOF/KLHL14、OTOF/MIR155HG、OTOF/MIXL1、OTOF/PDIA4、OTOF/PLAAT2、OTOF/SDC1、OTOF/SLC16A14、OTOF/TSHR、PLAAT2/KCTD14、TNFRSF17/LGALS3BP、およびTNFRSF17/OTOFから選択される。

10

【0117】

本開示はまた、対象における敗血症の重症度を予測するためのキットを含み、ここで、該敗血症の該重症度は、高重症度敗血症、中重症度敗血症および低重症度敗血症から選択され、ここで、高重症度敗血症は、5以上の逐次臓器不全評価（SOFA）スコアを意味し、中重症度敗血症は、2以上5未満のSOFAスコアを意味し、低重症度敗血症は、2未満のSOFAスコアを意味し、該キットは、遺伝子特異的試薬であって、該遺伝子特異的試薬のそれぞれは、ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LP L、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLC04A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSI4、WNT3、YPEL4、およびZDHHC19からなる群より選択される複数の遺伝子若しくはその相補体のそれぞれの1つの発現産物を検出する。

20

30

40

50

ことができる、遺伝子特異的試薬、および任意に使用のための説明書を含む。

【0118】

一実施形態においては、遺伝子特異的試薬は、例えば、発現産物（例えば、核酸またはタンパク質）または核酸発現産物の相補体を検出することができる遺伝子特異的プローブであり、ここで、核酸またはその相補体の検出は、増幅についての適切な方法論の後に続く。一実施形態においては、増幅についての方法論は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅法または逆転写酵素（RT）PCRを含む。遺伝子によってコードされるmRNAの逆転写のための、および／または遺伝子からの若しくは遺伝子によってコードされるmRNAから調製されるcDNAからの核酸配列の増幅のためのポリヌクレオチドプライマーもまた、キット中で提供し得る。

10

【0119】

いくつかの実施形態においては、キットは、固体支持体上に固定化されたポリヌクレオチドである複数の遺伝子特異的プローブを含むマイクロアレイを含むか、実質的にそれからなるかまたはそれからなる。一実施形態においては、マイクロアレイはさらに、ハウスキーピング遺伝子などの、制御配列について特異的な制御ポリヌクレオチドプローブを含む。

【0120】

一実施形態においては、キットは任意に、緩衝液、塩、酵素、酵素補因子、基質、検出試薬、洗浄試薬、およびそれらの組合せなどの、しかしこれらに限定されない、生物学的手順を行うための1つ以上の他の試薬を含む。試験サンプルの単離および／または処理のための緩衝液および溶液などの、追加の構成要素もまた、キットの中に含み得る。さらなる実施形態においては、キットはさらに、1つ以上の対照配列またはサンプルを含む。いくつかの実施形態においては、キットの構成要素の1つ以上は、凍結乾燥されており、キットはさらに、凍結乾燥された構成要素（複数可）の再構成に適した試薬を含む。

20

【0121】

キットのさまざまな構成要素は典型的には、適切な容器中で提供する。いくつかの実施形態においては、容器はそれ自体、生物学的手順を実行するための適切な容器、例えばマイクロタイタープレートであり得る。適切な場合は、キットはまた任意に、試薬若しくは試験サンプルの調製、または生物学的手順の実行を容易にする反応容器、混合容器および他の構成要素を含有し得る。いくつかの実施形態においては、キットはさらに、注射器、ピペット、鉗子、またはそれらの組合せなどの、しかしこれらに限定されない、試験サンプルを得ることを支援するための1つ以上の機器を含む。

30

【0122】

いくつかの実施形態においては、キットおよび／またはそれらの容器中に含まれる試薬は、それらの使用を容易にするために色分けし得る。試薬を色分けしているとき、特定の工程における1つの試薬の別の試薬への添加は、例えば、混合物の色における変化をもたらし、そのようにして工程が行われたしるしを提供する。

【0123】

一実施形態においては、キットは、紙の形態で、コンピュータ読み取り可能な形態で、および／またはウェブサイトアクセスするための手引き若しくは指示書の形態でなどの、しかしこれらに限定されない、任意の適切な形態で提供し得る、使用のための説明書を含有する。別の実施形態においては、キットはさらに、例えば、該キットを使用することから得られる結果の解釈において支援するための、ソフトウェアを含むコンピュータ可読媒体、および／またはソフトウェアを提供するウェブサイトアクセスするための手引き若しくは指示書を含む。

40

【0124】

敗血症の治療のための候補薬剤を同定するそのような方法および／またはキットについての実施形態もまた、場合によっては、対象を敗血症メカニズムのエンドタイプに分類する方法および／または対象における敗血症の重症度を予測する方法における対応する実施形態について本明細書において記載するように、適宜、変更することができることが、当

50

業者によって認識されるであろう。

【0125】

エンドタイプ特異的遺伝子シグネチャー

全体的な識別的シグネチャーを有する遺伝子（ほとんどはまた、ペアでも機能する）。NPS: AGFG1、ARG1、ATP9A、ANXA3、EFNA1、GADD45A、GPR84、HPGD、IL1R1、KLF14、KREMEN1、MIR646HG、MLLT1、NSUN7、OLAH、ORM2、PCOLCE2、PFKFB2、SLC51A、TNFAIP8L3、ZDHHC19。INF: BNIP3L、CA1、FAM83A、FECH、GLRX5、GYPA、IFIT1B、RHCE、RIOK3、RNF182、SLC6A19、SPTA1、THEM5、TLC4、TSPAN5、TSPO2。IHD: ABCA6、ADAM23、ALOX15、CACNA2D3、DYNCH2H1、GPR34、GRAMD1C、LPL、MAP7、MIR155HG、PLCB1、SDC2、SIGLEC8、SPRED1、SLC16A14、SMPD3、TPP3、TPRG1、ZNF600。IFN: ANKRD22、APOL1、APOL4、BATF2、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、GBP5、IFI TM3、P2RY14、PLEKHO1、RSAD2、SERPING1、TFEC。ADA: CCL2、CDC45、CENPF、CLEC4F、GTSE1、IFI27、KCTD14、KIF14、KIF15、KLHDC7B、LGALS3BP、OTOF、PDIA4、SIGLEC1、

10

20

【0126】

エンドタイプ診断の可能性を有する他の遺伝子: NPS: ADAMTS3、AKR1C1、ALDH1A2、ALOX5AP、ALPL、AMPH、ANKRD55、BCL3、BTBD19、CA4、CD163L1、CD177、CD82、CST7、CYP19A1、CYSTM1、DAAM2、DGAT2、ECHDC3、ENTPD7、EXOSC4、FFAR3、FGF13、FSTL4、GALNT14、GRAMD1A、GRB10、GYG1、HPGD、IER3、IL18RAP、IL1R2、IL1RN、IRAG1-AS1、KCNE1B、KCNMA1、MCEMP1、MKNK1、MMP9、MSRA、NECAB1、NSMCE1-DT、OPLAH、PDGFC、PFKFB3、PHF24、PI3、PLIN4、PLIN5、PLK3、POR、PROK2、RFX2、RGL4、ROM1、S100A12、S100P、SEMA6B、SHROOM4、SLPI、SOCS3、SPATC1、SPDYA、SPINK8、SPP1、ST6GALNAC3、SYN2、TDRD9、TMEM120A、TMIGD3、TSPO、UPP1、XCR1。INF: ABCG2、ACHE、ACKR1、ACSL6、ADD2、AHSP、ALAS2、ALDH5A1、ANK1、ANKRD9、AQP1、ARRHGEF12、ARRHGEF37、ARL4A、ATP1B2、ATP1B2、BBOF1、BCAM、BCL2L1、BLVRB、BPGM、C1orf116、CA2、CISD2、CLIC2、CR1L、CR1L、CTNNAL1、CTSE、CTSE、DCAF12、DMTN、DNAJC6、DPCD、DYRK3、EMID1、EPB42、ERFE、FAM210B、FAXDC2、FRMD4A、GMPR、GSPT1、GYPB、HBM、HEMGN、HEPACAM2、HMB5、IGF2BP2、ISCA1、ITLN1、KANK2、KCNH2、KDM7A-DT、KEL、KLC3、KLF1、KLHDC8A、KRT1、LRRC2、MAOA、MAOA、MARCF8、MBNL3、MFSD2B、MRC2、MXI1、MYL4、NFIIX、NUDT4、OSBP2、PAGE2B、PBX1、PCDH1、PGF、PLEK2、PNP、PRDX2、PTPRF、RAP1GAP、RBM38、RFESD、RFESD、RGCC、RGS16、RHAG、RHD、RIPOR3、RNF175、RUNDC3A、SEC14L4、SELENBP1、SELENOP、SFRP2、SGIP1、SIAH2、SLC14A1、SLC1A5、SLC22A23、SLC2A1、SLC6A8、SLC6A9、SLC7A5、SMIM5、SNCA、SOX6、SPTB、STRADB、TAL1、TENT5C、TFR2、TMCC2、TMOD1、TNS1、TRIM10

30

40

50

、TRIM58、TSPAN7、TTC25、UBB、USP12、XK、YBX3、YPEL4。IHD:ADGRD1、ANGPT1、GPR82、HDAC9、IL5RA、KLHDC1、PRSS33、PTGDR2、PTGFRN、TBC1D12、TRIM2。IFN:EXOC3L1、IRF7、OAS1、SEPTIN4、LY6E、LAMP3。ADA:AGRN、CD38、CDCA7、CDT1、CTLA4、DHX58、EME1、FAM111B、HES4、IFI44L、IFIT3、IFNG-AS1、IL12RB2、IL4I1、KIF19、LAG3、MCM10、P2RY6、PAC SIN1、PARM1、SAMD4A、SPATS2L、HERC5、TMPRSS3、TNFRSF13B、TSHR、TTC21A。

【0127】

好ましい実施形態。遺伝子ペア：NPS対残り：GADD45A/EFNA1、EFNA1/MIR646HG、MIR646HG/KLF14、MLLT1/MIR646HG、ARG1/MLLT1、MLLT1/EFNA1、MLLT1/NSUN7、EFNA1/NSUN7、SLC51A/EFNA1、EFNA1/KLF14、ZDHHC19/EFNA1、EFNA1/AGFG1、NSUN7/KLF14、EFNA1/PFKFB2、MLLT1/KLF14。INF対残り：FECH/TFEC、TFEC/IFIT1B、FECH/RNF182、IFIT1B/FECH、FECH/APOL4、FECH/GYP A、ITLN1/FECH、FECH/THEM5、IFIT1B/CA1、RHAG/FECH、FECH/FAM83A、RHCE/FECH、TFEC/CA1、SPTA1/FECH。IHD対残り：MAP7/SPRED1、SPRED1/GPR34、IL5RA/SPRED1、SPRED1/TPRG1、HRK/SPRED1、SPRED1/PLCB1、TRIM2/SPRED1、SIGLEC8/SPRED1、SMPD3/SPRED1、SPRED1/ZNF600、SPRED1/SDC2、MAP7/GPR34、PRSS33/SPRED1、SPRED1/DYNC2H1、CACNA2D3/SPRED1。IFN対残り：ETV7/PLEKHO1、IFITM3/ETV7、ETV7/APOL1、BATF2/ETV7、PLEKHO1/BATF2、ETV7/EPSTI1、EPSTI1/BATF2、IFITM3/BATF2、ETV7/BATF2、USP18/EPSTI1、ETV7/SEPTIN4、ETV7/LAMP3、SERPING1/BATF2、LAMP3/BATF2、LAMP3/SERPING1。ADA対残り：LGALS3BP/OTOF、LGALS3BP/IFI27、LGALS3BP/KIF14、LGALS3BP/CENPF、GTSE1/LGALS3BP、LGALS3BP/KCTD14、LGALS3BP/PDIA4、LGALS3BP/TSHR、LGALS3BP/PLAAT2、OTOF/IFI27、IGF1/LGALS3BP、CDC45/LGALS3BP、LGALS3BP/KIF15、LGALS3BP/IGLL5、LGALS3BP/MIXL1

【0128】

追加の遺伝子ペア (AUC>0.75)：NPS:ADAMTS3/PCOLCE2；ADAMTS3/ZDHHC19；ADAMTS3/SLC51A；ADAMTS3/HPGD；ADAMTS3/SEMA6B；ADAMTS3/EFNA1；ADAMTS3/AGFG1；ADAMTS3/NSUN7；ADAMTS3/TNFAIP8L3；ADAMTS3/KREMEN1；ADAMTS3/ORM2；ADAMTS3/MIR646HG；ADAMTS3/KLF14；AGFG1/NSUN7；AGFG1/TNFAIP8L3；AGFG1/KREMEN1；AGFG1/ORM2；AGFG1/MIR646HG；AGFG1/KLF14；ANXA3/GPR84；ANXA3/OLAH；ANXA3/ADAMTS3；ANXA3/PCOLCE2；ANXA3/ZDHHC19；ANXA3/SLC51A；ANXA3/HPGD；ANXA3/SEMA6B；ANXA3/EFNA1；ANXA3/AGFG1；ANXA3/NSUN7；ANXA3/TNFAIP8L3；ANXA3/KREMEN1；ANXA3/ORM2；ANXA3/MIR646HG；ANXA3/KLF14；ARG1/PFKFB2；ARG1

10

20

30

40

50

／MLLT1；ARG1／ANXA3；ARG1／GPR84；ARG1／OLAH；ARG1／ADAMTS3；ARG1／PCOLCE2；ARG1／ZDHHC19；ARG1／SLC51A；ARG1／HPGD；ARG1／SEMA6B；ARG1／EFNA1；ARG1／AGFG1；ARG1／NSUN7；ARG1／TNFAIP8L3；ARG1／KREMEN1；ARG1／ORM2；ARG1／MIR646HG；ARG1／KLF14；ATP9A／EPB41L4B；ATP9A／IL1R1；ATP9A／GADD45A；ATP9A／ARG1；ATP9A／PFKFB2；ATP9A／MLLT1；ATP9A／ANXA3；ATP9A／GPR84；ATP9A／OLAH；ATP9A／ADAMTS3；ATP9A／PCOLCE2；ATP9A／ZDHHC19；ATP9A／SLC51A；ATP9A／HPGD；ATP9A／EMA6B；ATP9A／EFNA1；ATP9A／AGFG1；ATP9A／NSUN7；ATP9A／TNFAIP8L3；ATP9A／KREMEN1；ATP9A／ORM2；ATP9A／MIR646HG；ATP9A／KLF14；EFNA1／AGFG1；EFNA1／NSUN7；EFNA1／TNFAIP8L3；EFNA1／KREMEN1；EFNA1／ORM2；EFNA1／MIR646HG；EFNA1／KLF14；EPB41L4B／IL1R1；EPB41L4B／GADD45A；EPB41L4B／ARG1；EPB41L4B／PFKFB2；EPB41L4B／MLLT1；EPB41L4B／ANXA3；EPB41L4B／GPR84；EPB41L4B／OLAH；EPB41L4B／ADAMTS3；EPB41L4B／PCOLCE2；EPB41L4B／ZDHHC19；EPB41L4B／SLC51A；EPB41L4B／HPGD；EPB41L4B／SEMA6B；EPB41L4B／EFNA1；EPB41L4B／AGFG1；EPB41L4B／NSUN7；EPB41L4B／TNFAIP8L3；EPB41L4B／KREMEN1；EPB41L4B／MIR646HG；EPB41L4B／KLF14；GADD45A／ARG1；GADD45A／PFKFB2；GADD45A／MLLT1；GADD45A／ANXA3；GADD45A／GPR84；GADD45A／OLAH；GADD45A／ADAMTS3；GADD45A／PCOLCE2；GADD45A／ZDHHC19；GADD45A／SLC51A；GADD45A／HPGD；GADD45A／SEMA6B；GADD45A／EFNA1；GADD45A／AGFG1；GADD45A／NSUN7；GADD45A／TNFAIP8L3；GADD45A／KREMEN1；GADD45A／ORM2；GADD45A／MIR646HG；GADD45A／KLF14；GPR84／OLAH；GPR84／ADAMTS3；GPR84／PCOLCE2；GPR84／ZDHHC19；GPR84／SLC51A；GPR84／HPGD；GPR84／SEMA6B；GPR84／EFNA1；GPR84／AGFG1；GPR84／NSUN7；GPR84／TNFAIP8L3；GPR84／KREMEN1；GPR84／ORM2；GPR84／MIR646HG；GPR84／KLF14；HPGD／SEMA6B；HPGD／EFNA1；HPGD／AGFG1；HPGD／NSUN7；HPGD／TNFAIP8L3；HPGD／KREMEN1；HPGD／ORM2；HPGD／MIR646HG；HPGD／KLF14；IL1R1／GADD45A；IL1R1／ARG1；IL1R1／PFKFB2；IL1R1／MLLT1；IL1R1／ANXA3；IL1R1／GPR84；IL1R1／OLAH；IL1R1／ADAMTS3；IL1R1／PCOLCE2；IL1R1／ZDHHC19；IL1R1／SLC51A；IL1R1／HPGD；IL1R1／SEMA6B；IL1R1／EFNA1；IL1R1／AGFG1；IL1R1／NSUN7；IL1R1／TNFAIP8L3；IL1R1／KREMEN1；IL1R1／ORM2；IL1R1／MIR646HG；IL1R1／KLF14；KREMEN1／ORM2；KREMEN1／MIR646HG；KREMEN1／KLF14；MIR646HG／KLF14；MLLT1／ANXA3；MLLT1／GPR84；MLLT1／OLAH；MLLT1／ADAMTS3；MLLT1／PCOLCE2；MLLT1／ZDHHC19；MLLT1／SLC51A；MLLT1／HPGD；MLLT1／SEMA6B；MLLT1／EFNA1；MLLT1／AGFG1；MLLT1／NSUN7；MLL

10

20

30

40

50

T1/TNFAIP8L3;MLLT1/KREMEN1;MLLT1/ORM2;MLLT1/MIR646HG;MLLT1/KLF14;NSUN7/TNFAIP8L3;NSUN7/KREMEN1;NSUN7/ORM2;NSUN7/MIR646HG;NSUN7/KLF14;OLAH/ADAMTS3;OLAH/PCOLCE2;OLAH/ZDHHC19;OLAH/SLC51A;OLAH/HPGD;OLAH/SEMA6B;OLAH/EFNA1;OLAH/AGFG1;OLAH/NSUN7;OLAH/TNFAIP8L3;OLAH/KREMEN1;OLAH/ORM2;OLAH/MIR646HG;OLAH/KLF14;ORM2/MIR646HG;ORM2/KLF14;PCOLCE2/ZDHHC19;PCOLCE2/SLC51A;PCOLCE2/HPGD;PCOLCE2/SEMA6B;PCOLCE2/EFNA1;PCOLCE2/AGFG1;PCOLCE2/NSUN7;PCOLCE2/TNFAIP8L3;PCOLCE2/KREMEN1;PCOLCE2/ORM2;PCOLCE2/MIR646HG;PCOLCE2/KLF14;PFKFB2/MLLT1;PFKFB2/ANXA3;PFKFB2/GPR84;PFKFB2/OLAH;PFKFB2/ADAMTS3;PFKFB2/PCOLCE2;PFKFB2/ZDHHC19;PFKFB2/SLC51A;PFKFB2/HPGD;PFKFB2/SEMA6B;PFKFB2/EFNA1;PFKFB2/AGFG1;PFKFB2/NSUN7;PFKFB2/TNFAIP8L3;PFKFB2/KREMEN1;PFKFB2/ORM2;PFKFB2/MIR646HG;PFKFB2/KLF14;SEMA6B/EFNA1;SEMA6B/AGFG1;SEMA6B/NSUN7;SEMA6B/TNFAIP8L3;SEMA6B/KREMEN1;SEMA6B/ORM2;SEMA6B/MIR646HG;SEMA6B/KLF14;SLC51A/HPGD;SLC51A/SEMA6B;SLC51A/EFNA1;SLC51A/AGFG1;SLC51A/NSUN7;SLC51A/TNFAIP8L3;SLC51A/KREMEN1;SLC51A/ORM2;SLC51A/MIR646HG;SLC51A/KLF14;TNFAIP8L3/KREMEN1;TNFAIP8L3/ORM2;TNFAIP8L3/MIR646HG;TNFAIP8L3/KLF14;ZDHHC19/SLC51A;ZDHHC19/HPGD;ZDHHC19/SEMA6B;ZDHHC19/EFNA1;ZDHHC19/AGFG1;ZDHHC19/NSUN7;ZDHHC19/TNFAIP8L3;ZDHHC19/KREMEN1;ZDHHC19/ORM2;ZDHHC19/MIR646HG;ZDHHC19/KLF14;INF:ANKRD22/GLRX5;ANKRD22/GYP A;ANKRD22/IFIT1B;ANKRD22/ITLN1;ANKRD22/KLHDC8A;ANKRD22/RHCE;ANKRD22/RNF182;ANKRD22/SPTA1;ANKRD22/THEM5;ANKRD22/TSPAN5;APOL4/BNIP3L;APOL4/CA1;APOL4/DYRK3;APOL4/FAM83A;APOL4/GLRX5;APOL4/GYP A;APOL4/IFIT1B;APOL4/ITLN1;APOL4/KLHDC8A;APOL4/RHAG;APOL4/RHCE;APOL4/RIOK3;APOL4/RNF182;APOL4/SPTA1;APOL4/THEM5;APOL4/TLCD4;APOL4/TMCC2;APOL4/TSPAN5;APOL4/TSP02;BNIP3L/ANKRD22;BNIP3L/CA1;BNIP3L/CARD17;BNIP3L/CD274;BNIP3L/DYRK3;BNIP3L/FAM83A;BNIP3L/GBP5;BNIP3L/GLRX5;BNIP3L/GYP A;BNIP3L/IFIT1B;BNIP3L/ITLN1;BNIP3L/KLHDC8A;BNIP3L/P2RY14;BNIP3L/RHAG;BNIP3L/RHCE;BNIP3L/RNF182;BNIP3L/SPTA1;BNIP3L/TFEC;BNIP3L/THEM5;BNIP3L/TLCD4;BNIP3L/TMCC2;BNIP3L/TSPAN5;BNIP3L/TSP02;CA1/ANKRD22;CA1/CARD17;CA1/DYRK3;CA1/FAM83A;CA1/GBP5;CA1/GLRX5;CA1/GYP A;CA1/IFIT1B;CA1

10

20

30

40

50

/ITLN1;CA1/KLHDC8A;CA1/P2RY14;CA1/RHCE;C
A1/RNF182;CA1/SPTA1;CA1/THEM5;CA1/TLCD4;
CA1/TSPAN5;CD274/CA1;CD274/DYRK3;CD274/F
AM83A;CD274/GLRX5;CD274/GYP A;CD274/IFIT1
B;CD274/ITLN1;CD274/KLHDC8A;CD274/RHCE;C
D274/RNF182;CD274/SPTA1;CD274/THEM5;CD27
4/TLCD4;CD274/TMCC2;CD274/TSPAN5;DYRK3/A
NKRD22;DYRK3/CARD17;DYRK3/FAM83A;DYRK3/G
BP5;DYRK3/GLRX5;DYRK3/GYP A;DYRK3/IFIT1B;
DYRK3/ITLN1;DYRK3/KLHDC8A;DYRK3/P2RY14;D
YRK3/RHCE;DYRK3/RNF182;DYRK3/SPTA1;DYRK3
/THEM5;DYRK3/TLCD4;DYRK3/TSPAN5;FAM83A/A
NKRD22;FAM83A/CARD17;FAM83A/GBP5;FAM83A/
GLRX5;FAM83A/GYP A;FAM83A/IFIT1B;FAM83A/I
TLN1;FAM83A/KLHDC8A;FAM83A/P2RY14;FAM83A
/RHCE;FAM83A/RNF182;FAM83A/SPTA1;FAM83A/
THEM5;FAM83A/TLCD4;FAM83A/TSPAN5;FECH/AN
KRD22;FECH/APOL4;FECH/BNIP3L;FECH/CA1;FE
CH/CARD17;FECH/CD274;FECH/DYRK3;FECH/FAM
83A;FECH/GBP5;FECH/GLRX5;FECH/GYP A;FECH/
IFIT1B;FECH/ITLN1;FECH/KLHDC8A;FECH/P2RY
14;FECH/RHAG;FECH/RHCE;FECH/RIOK3;FECH/R
NF182;FECH/SPTA1;FECH/TFEC;FECH/THEM5;FE
CH/TLCD4;FECH/TMCC2;FECH/TSPAN5;FECH/TSP
O2;GBP5/GLRX5;GBP5/GYP A;GBP5/IFIT1B;GBP5
/ITLN1;GBP5/KLHDC8A;GBP5/RHCE;GBP5/RNF18
2;GBP5/SPTA1;GBP5/THEM5;GBP5/TSPAN5;GLRX
5/CARD17;GLRX5/IFIT1B;GLRX5/RHCE;GLRX5/T
HEM5;GYP A/CARD17;GYP A/GLRX5;GYP A/IFIT1B;
GYP A/ITLN1;GYP A/P2RY14;GYP A/RHCE;GYP A/RN
F182;GYP A/THEM5;IFIT1B/CARD17;ITLN1/CARD
17;ITLN1/GLRX5;ITLN1/IFIT1B;ITLN1/RHCE;I
TLN1/RNF182;ITLN1/THEM5;KLHDC8A/CARD17;K
LHDC8A/GLRX5;KLHDC8A/GYP A;KLHDC8A/IFIT1B
;KLHDC8A/ITLN1;KLHDC8A/P2RY14;KLHDC8A/RH
CE;KLHDC8A/RNF182;KLHDC8A/SPTA1;KLHDC8A/
THEM5;KLHDC8A/TSPAN5;P2RY14/GLRX5;P2RY14
/IFIT1B;P2RY14/ITLN1;P2RY14/RHCE;P2RY14/
RNF182;P2RY14/THEM5;RHAG/ANKRD22;RHAG/CA
1;RHAG/CARD17;RHAG/CD274;RHAG/DYRK3;RHAG
/FAM83A;RHAG/GBP5;RHAG/GLRX5;RHAG/GYP A;R
HAG/IFIT1B;RHAG/ITLN1;RHAG/KLHDC8A;RHAG/
P2RY14;RHAG/RHCE;RHAG/RNF182;RHAG/SPTA1;
RHAG/THEM5;RHAG/TLCD4;RHAG/TMCC2;RHAG/TS
PAN5;RHAG/TSP O2;RHCE/CARD17;RHCE/IFIT1B;
RHCE/THEM5;RIOK3/ANKRD22;RIOK3/BNIP3L;RI
OK3/CA1;RIOK3/CARD17;RIOK3/CD274;RIOK3/D
YRK3;RIOK3/FAM83A;RIOK3/GBP5;RIOK3/GLRX5
;RIOK3/GYP A;RIOK3/IFIT1B;RIOK3/ITLN1;RIO
K3/KLHDC8A;RIOK3/P2RY14;RIOK3/RHAG;RIOK3

10

20

30

40

50

／RHCE；RIOK3／RNF182；RIOK3／SPTA1；RIOK3／TFEC
C；RIOK3／THEM5；RIOK3／TLCD4；RIOK3／TMCC2；RI
OK3／TSPAN5；RIOK3／TSPO2；RNF182／CARD17；RNF
182／GLRX5；RNF182／IFIT1B；RNF182／RHCE；RNF1
82／THEM5；SPTA1／CARD17；SPTA1／GLRX5；SPTA1／
GYPA；SPTA1／IFIT1B；SPTA1／ITLN1；SPTA1／P2RY
14；SPTA1／RHCE；SPTA1／RNF182；SPTA1／THEM5；S
PTA1／TSPAN5；TFEC／CA1；TFEC／DYRK3；TFEC／FAM
83A；TFEC／GLRX5；TFEC／GYPA；TFEC／IFIT1B；TFE
C／ITLN1；TFEC／KLHDC8A；TFEC／RHAG；TFEC／RHCE
；TFEC／RNF182；TFEC／SPTA1；TFEC／THEM5；TFEC／
TLCD4；TFEC／TMCC2；TFEC／TSPAN5；TFEC／TSPO2；
THEM5／CARD17；THEM5／IFIT1B；TLCD4／ANKRD22；
TLCD4／CARD17；TLCD4／GBP5；TLCD4／GLRX5；TLCD
4／GYPA；TLCD4／IFIT1B；TLCD4／ITLN1；TLCD4／KL
HDC8A；TLCD4／P2RY14；TLCD4／RHCE；TLCD4／RNF1
82；TLCD4／SPTA1；TLCD4／THEM5；TLCD4／TSPAN5；
TMCC2／ABCA6；TMCC2／ANKRD22；TMCC2／CA1；TMCC
2／CARD17；TMCC2／DYRK3；TMCC2／FAM83A；TMCC2／
GBP5；TMCC2／GLRX5；TMCC2／GYPA；TMCC2／IFIT1B
；TMCC2／ITLN1；TMCC2／KLHDC8A；TMCC2／P2RY14；
TMCC2／RHCE；TMCC2／RNF182；TMCC2／SPTA1；TMCC
2／THEM5；TMCC2／TLCD4；TMCC2／TSPAN5；TSPAN5／
CARD17；TSPAN5／GLRX5；TSPAN5／GYPA；TSPAN5／I
FIT1B；TSPAN5／ITLN1；TSPAN5／P2RY14；TSPAN5／
RHCE；TSPAN5／RNF182；TSPAN5／THEM5；TSPO2／AN
KRD22；TSPO2／CA1；TSPO2／CARD17；TSPO2／CD274
；TSPO2／DYRK3；TSPO2／FAM83A；TSPO2／GBP5；TSP
O2／GLRX5；TSPO2／GYPA；TSPO2／IFIT1B；TSPO2／I
TLN1；TSPO2／KLHDC8A；TSPO2／P2RY14；TSPO2／RH
CE；TSPO2／RNF182；TSPO2／SPTA1；TSPO2／THEM5；
TSPO2／TLCD4；TSPO2／TMCC2；TSPO2／TSPAN5；IHD
：ADAM23／GPR34；ADAM23／MAP7；ADAM23／PLCB1；A
DAM23／SPRED1；ALOX15／GPR34；ALOX15／PLCB1；A
LOX15／SPRED1；BAALC／GPR34；BAALC／PLCB1；BAA
LC／SPRED1；CACNA2D3／DYNC2H1；CACNA2D3／GPR3
4；CACNA2D3／PLCB1；CACNA2D3／SPRED1；CACNA2D
3／ZNF600；GPR34／DYNC2H1；GPR34／GRAMD1C；GPR
34／PLCB1；GPR34／PRG1；GPR34／ZNF600；GPR82／D
YNC2H1；GPR82／GPR34；GPR82／GRAMD1C；GPR82／P
LCB1；GPR82／TPRG1；GPR82／ZNF600；GRAMD1C／DY
NC2H1；GRAMD1C／PLCB1；GRAMD1C／ZNF600；HRK／D
YNC2H1；HRK／GPR34；HRK／MAP7；HRK／PLCB1；HRK／
SPRED1；HRK／ZNF600；IL5RA／DYNC2H1；IL5RA／GP
R34；IL5RA／PLCB1；IL5RA／SPRED1；IL5RA／TRIM2
；MAP7／BAALC；MAP7／CACNA2D3；MAP7／DYNC2H1；M
AP7／GPR34；MAP7／GPR82；MAP7／GRAMD1C；MAP7／P
LCB1；MAP7／SPRED1；MAP7／TPRG1；MAP7／ZNF600；
PLCB1／DYNC2H1；PLCB1／TPRG1；PLCB1／ZNF600；P
RSS33／GPR34；PRSS33／PLCB1；PRSS33／SPRED1；S

DC2/DYNC2H1;SDC2/GPR34;SDC2/PLCB1;SDC2/Z
NF600;SIGLEC8/DYNC2H1;SIGLEC8/GPR34;SIGL
EC8/MAP7;SIGLEC8/PLCB1;SIGLEC8/SPRED1;SI
GLEC8/TRIM2;SMPD3/DYNC2H1;SMPD3/GPR34;SM
PD3/MAP7;SMPD3/PLCB1;SMPD3/SPRED1;SMPD3/
TRIM2;SPRED1/DYNC2H1;SPRED1/GPR34;SPRED1
/GPR82;SPRED1/GRAMD1C;SPRED1/PLCB1;SPRED
1/SDC2;SPRED1/TPRG1;SPRED1/ZNF600;TRIM2/
CACNA2D3;TRIM2/DYNC2H1;TRIM2/GPR34;TRIM2
/GPR82;TRIM2/GRAMD1C;TRIM2/HRK;TRIM2/MAP 10
7;TRIM2/PLCB1;TRIM2/SDC2;TRIM2/SPRED1;TR
IM2/TPRG1;TRIM2/ZNF600;IFN:APOL1/BATF2;A
POL1/CLEC4F;APOL1/EPSTI1;APOL1/EXOC3L1;A
POL1/HES4;APOL1/IFITM3;APOL1/LY6E;APOL1/
RSAD2;APOL1/SEPTIN4;APOL1/SERPING1;APOL1
/TPPP3;BATF2/EXOC3L1;BATF2/HES4;CLEC4F/B
ATF2;CLEC4F/EXOC3L1;EPSTI1/BATF2;EPSTI1/
CLEC4F;EPSTI1/EXOC3L1;EPSTI1/HES4;EPSTI1
/IFITM3;EPSTI1/LY6E;EPSTI1/RSAD2;EPSTI1/
SERPING1;EPSTI1/TPPP3;ETV7/APOL1;ETV7/BA 20
TF2;ETV7/CLEC4F;ETV7/EPSTI1;ETV7/EXOC3L1
;ETV7/HES4;ETV7/IFITM3;ETV7/LAMP3;ETV7/L
Y6E;ETV7/PLEKHO1;ETV7/RSAD2;ETV7/SEPTIN4
;ETV7/SERPING1;ETV7/TPPP3;EXOC3L1/HES4;L
AMP3/APOL1;LAMP3/BATF2;LAMP3/CLEC4F;LAMP
3/EPSTI1;LAMP3/EXOC3L1;LAMP3/HES4;LAMP3/
IFITM3;LAMP3/LY6E;LAMP3/RSAD2;LAMP3/SEPT
IN4;LAMP3/SERPING1;LAMP3/TPPP3;LY6E/BATF
2;LY6E/EXOC3L1;PLEKHO1/APOL1;PLEKHO1/BAT 30
F2;PLEKHO1/EPSTI1;PLEKHO1/EXOC3L1;PLEKHO
1/IFITM3;PLEKHO1/LAMP3;PLEKHO1/RSAD2;PLE
KHO1/SEPTIN4;PLEKHO1/SERPING1;RSAD2/BATF
2;RSAD2/CLEC4F;RSAD2/EXOC3L1;RSAD2/HES4;
RSAD2/IFITM3;RSAD2/LY6E;RSAD2/SERPING1;R
SAD2/TPPP3;SEPTIN4/BATF2;SEPTIN4/CLEC4F;
SEPTIN4/EPSTI1;SEPTIN4/EXOC3L1;SEPTIN4/H
ES4;SEPTIN4/IFITM3;SEPTIN4/LGALS3BP;SEPT
IN4/LY6E;SEPTIN4/OTOF;SEPTIN4/RSAD2;SEPT
IN4/SERPING1;SEPTIN4/TPPP3;SERPING1/BATF 40
2;SERPING1/CLEC4F;SERPING1/EXOC3L1;SERPI
NG1/HES4;SERPING1/LY6E;SERPING1/TPPP3;TP
PP3/BATF2;TPPP3/EXOC3L1;ADA:CAV1/LGALS3B
P;CAV1/OTOF;CDC45/LGALS3BP;CDC45/OTOF;CE
NPF/KCTD14;GPRC5D/OTOF;GTSE1/LGALS3BP;GT
SE1/OTOF;IGF1/LGALS3BP;IGF1/OTOF;KCTD14/
KLHL14;KCTD14/PDIA4;KCTD14/TSHR;KIF14/KC
TD14;LGALS3BP/CENPF;LGALS3BP/GPRC5D;LGAL
S3BP/IFI27;LGALS3BP/IGLL5;LGALS3BP/KCTD1
4;LGALS3BP/KIF14;LGALS3BP/KIF15;LGALS3BP
/KLHL14;LGALS3BP/MIR155HG;LGALS3BP/MIXL1 50

; LGALS3BP/OTOF; LGALS3BP/PDIA4; LGALS3BP/PLAAT2; LGALS3BP/SDC1; LGALS3BP/SLC16A14; LGALS3BP/TSHR; OTOF/CENPF; OTOF/IFI27; OTOF/IGLL5; OTOF/KCTD14; OTOF/KIF14; OTOF/KIF15; OTOF/KLHL14; OTOF/MIR155HG; OTOF/MIXL1; OTOF/PDIA4; OTOF/PLAAT2; OTOF/SDC1; OTOF/SLC16A14; OTOF/TSHR; PLAAT2/KCTD14; TNFRSF17/LGALS3BP; TNFRSF17/OTOF;

【0129】

遺伝子重症度シグネチャー：ABCA13、ADAMTS2、ADAMTS3、AK5、ANKRD22、ANKRD34B、ANLN、AQP1、ARG1、ARHGAP44、ARHGEF17、ASPM、ATP1B2、AURKA、AZU1、BAIAP3、BPI、C1orf226、CACNB4、CCL4L2、CCN3、CCNA1、CD177、CD24、CDK1、CDKN3、CEACAM6、CEACAM8、CENPA、CFH、CHDH、CHIT1、CKAP2L、CLEC4C、CLEC4F、CLNK、COL17A1、CRISP2、CRISP3、CTSE、CTSG、CYP19A1、CYR1、DEFA4、DENND2C、DEPDC1、DGKK、DLC1、DLGAP5、DNAH10、DOC2B、DSP、ELANE、ERG、FAM20A、FAM83A、FBN1、FFAR3、GOS2、GGT5、GLB1L2、GJB6、GPR84、GRAMD1C、GYPA、HBM、HMGB3、HP、HPGD、HRK、IGLL1、IL1R2、IL1RL1、INHBA、IQGAP3、ITGA7、ITGB4、KIF15、KIF20A、KLF14、LAMB3、LCN2、LGR4、LPL、LTF、MAFG、MERTK、METTL7B、MMP8、MMP9、MPO、MRC1、MROCK1、MS4A3、MS4A4A、NECAB1、NEIL3、NEK2、NRXN2、NUF2、OLAH、OLFM4、OLIG2、PCOLCE2、PCSK9、PHF24、PIGR、PLAAT2、PPARG、PRTN3、PTGES、PYCR1、RAB3IL1、RASGRF1、RETN、RHCE、RIPOR3、RPGRI1、RRM2、S100A12、S100A8、SCN8A、SEMA6B、SERPINB10、SIGLEC8、SIL1、SLC16A1、SLC28A3、SLC39A8、SLC4A10、SLC51A、SLC6A19、SLC8A3、SLCO4A1、SMIM1、SMPDL3A、SPATC1、SPOP、SSBP2、TCN1、TCTEX1D1、TDRD9、TEAD2、TFRC、THBS1、TIMP3、TLN2、TMEM255A、TMEM45A、TNFAIP8L3、TNIP3、TROAP、TTK、VSI4、WNT3、YPEL4、ZDHHC19

【0130】

低下した遺伝子重症度シグネチャー。(1) CCL4L2、GPR84、HRK、MMP8、GGT5、RASGRF1; (2) ADAMTS2、RETN、MMP8、GOS2、CYP19A1、OLAH、SLC6A19、TNFAIP8L3。

【0131】

以下の非限定的な実施例は、本開示を例示するものである：

【実施例】

【0132】

i. 方法

(a) 研究設計および臨床データ収集

図1は、一般的な研究設計を示す。我々は、倫理的承認の下、緊急治療室(ER)入院の2時間以内に、敗血症の疑いのある成人患者(18歳超)を登録した。倫理承認は、患者の身元を知られない方法で行った全ての配列決定およびバイオインフォマティクス研究について得た。敗血症の疑いは、敗血症-3基準を満たす[Singer et al. 2016] かまたは少なくとも2つのSIRS基準[Bone RC et al. Chest. 1992; 101: 1644-1655. doi: 10.1378/ch

est. 101.6.1644] および感染の疑いを示す患者での、主治医の十分に知らされた意見に基づいていた。患者は、死が差し迫っている場合（12時間以内）、血液収集が達成不可能な場合、または同意が保留された場合、除外した。登録は、前敗血症である疑いがあるかもしれない全範囲の個人を含み、早期療法がそのような患者についての転帰に強く影響を与え得る可能性の認識はあったが、我々は、我々が根底にあるメカニズムに興味があったため、転帰測定に影響を与えるかもしれない治療について修正する試みは何も行わなかった。

【0133】

遺伝子発現データとの遡及的関連付けを可能にするために、トリアージ時およびER入院に続く72時間以内に、人口統計、炎症および感染の兆候を反映するER検査結果、治療データ、並びに重症度、および臓器不全の測定を含む転帰特異的臨床データを含む、さまざまな臨床メタデータを収集した。合計115名の患者を、オランダのフローニンゲン（104名）およびカナダのバンクーバー（11名、サンプル収集がSARS-CoV-2パンデミックにより制限されていた）におけるERから採用した。さらに、我々は、Covid-19ありおよび／またはなしの肺敗血症の疑いのある、カナダのトロントの三次医療ICUに入院している82名の患者のコホートを採用した。これらのうち、27名は、引き続きウイルスPCRによってSARS-CoV-2に感染していることが確認された。健康な対照サンプルもまた、手術対照または健康なボランティアのいずれかである者から得た（n=9）。

【0134】

(b) 血液収集およびRNA-Seq

敗血症の疑いのある患者についての通常のER血液サンプル収集中に、追加の3mlの血液を、RNA-Seqのために収集した。血液は、細胞内RNAの安定化を確実にするために、PAXgene（商標）Blood RNAチューブ（BD Biosciences; San Jose, CA, USA）において収集した。凍結後、これらをバンクーバーに輸送し、REW Hancock研究室において使用されている確立された標準操作手順（SOP）に従って、RNA単離およびサンプル調製を実施した（Lee, A. H. et al. Nature Communications 2019; 10(1):1092）。全RNAは、PAXgene Blood RNA Kit（Qiagen; Germantown, MD, USA）を使用して抽出した。全RNAの定量および品質測定は、Agilent（商標）2100 Bioanalyzer（Agilent, Santa Clara, USA）を使用して得た。ポリAデニル化RNAは、NEBNext（商標）Poly(A) mRNA Magnetic Isolation Module（NEB, Ipswich, USA）を使用して捕捉した。cDNAライブラリーは、KAPA（商標）Total RNA HyperPrep Kit（Roche, Basel, Switzerland）を使用して調製した。次いで、RNA-Seqを、150塩基対の長さのシーケンスリード（アダプター／インデックスシーケンスを除く）のシングルリードランを使用して、Illumina（商標）Hi-Seq機器で実施した。6.5より低いRNA Integrity Number（RIN）を有するサンプルは、配列決定しなかった。fastqc（v0.11.7）およびmultiqc（v1.6）を使用する品質管理、STAR（v2.6.0）を使用するヒトゲノム（Ensembl GRCh38.92）へのアライメント、並びにhtseq-count（v0.11.0）を使用するリードカウント評価を含む、標準的なデータ処理プロトコルを使用した[Lee AH et al. Nature Comm. 2019, 10:1092. doi.org/10.1038/s41467-019-08794-x]。最後に、グロビン遺伝子および10未満のカウントを有する遺伝子を、カウントテーブルから取り除き、100万未満の総カウントを有するサンプルは、さらには分析しなかった。分散安定化変換（VST）を実施して、カウントを、等分散化し、さまざまなライブラリサイズについて正規化した。変換に続き、シーケンスバッチに起因する技術的な変動を、Surrogate V

10

20

30

40

50

variable Analysis Rパッケージ (3.30.1) 内の ComBat を使用して取り除いた。発見コホートおよび検証コホートからの遺伝子発現は、信号漏洩 (トレインテスト漏洩とも呼ばれる) を避けるために、VST 正規化およびバッチ補正の前に互いに独立して処理した。

【0135】

(c) クラスター検証およびコンセンサスクラスタリング

疾患のサブグループまたはエンドタイプを同定することにおいて、患者の所与のサブセットに共通する遺伝的特徴または臨床的特徴を明らかにしようとしている。同様のプロファイルを有する患者は、根底にあるメカニズムおよび転帰を共有しており、すなわちそれに応じて同定され、治療されるべきであるということを仮定している。クラスター分析または教師なしデータマイニングは、サンプルのセットを定義された数のグループに分割するタスクである。同じグループ中のサンプルは、他のグループ中のサンプルと比較したとき、該同じグループ中のサンプルにより類似している。

【0136】

所与の疾患におけるサブグループ若しくはクラスターの最適な数、またはより一般的にはデータマトリックスを決定することは、複雑である。広範なドメイン知識がない場合および主観的な意思決定を避けるために、我々は、敗血症のエンドタイプの数を決定するために、コンセンサスクラスタリング累積分布関数 [Wilkinson MD, Hayes DN. Bioinformatics Appl. Note. 2010; 26:1572-1573. doi:10.1093/bioinformatics/btq170], Gap Statistic, Silhouette, Connectivity を含む、さまざまな経験的妥当性メトリックを用いた。我々は、2 から 10 の範囲の k 値を評価し、検証メトリックを適用して、存在するクラスターの最適な数を決定した。さらに、クラスタリング結果に対するノイズの多い無関係な遺伝子の影響を最小化するために、我々は、分散 (平均絶対偏差) によって遺伝子をランク付けし、上位 10 から 100 パーセントの遺伝子で構成されるクラスタリング入力に対してクラスター検証を実施した (上位 10%、25%、50%、75%、および 100% の遺伝子を調べた)。クラスターの最適な数は、各クラスター検証メトリックについての各クラスタリング入力について記録した。最終的に、最も少ない入力遺伝子を使用して安定であるクラスタリング入力および k クラスター値を選択した。我々は、遺伝子の上位 10% についての入力遺伝子を使用して、5 および 2 の k クラスター値が最適であることを見出した。転写応答および根底にあるメカニズムにおける多様性をより広範に探索し、さらなる生物学および臨床的特徴付けを可能にするために、我々は、5 つのクラスターを選択した。

【0137】

コンセンサス k-メドイドクラスタリングを使用して、患者を、遺伝子発現プロファイルに基づいてクラスタリングした。コンセンサスクラスタリングは、アンサンプルクラスタリングとも呼ばれ、サンプルおよび遺伝子のある部分のサブサンプルに対して繰り返しのクラスタリングを実施するアルゴリズムである。マンハッタン距離を有する K-メドイドは、それが、階層的クラスタリングなどの他の方法と比較したとき、高スループットのオミクスデータにおいて一般的である外れ値に対してより堅牢であるため、クラスタリングについて使用した。コンセンサスクラスタリングは、サンプリングの変動に対して堅牢である、繰り返しのクラスタリングのコンセンサスを提供した。コンセンサスは、コンセンサスマトリックスとして表され、ここで、各要素は、2 つのサンプルが一緒にクラスタ化した回数の割合である。すなわち、完全に安定なコンセンサスマトリックスは、1 および 0 のマトリックスからなるであろう。コンセンサスマトリックスの安定性は、CDF および CDF 下面積 (AUCDF) プロットによって定量化した。

【0138】

(d) バイオインフォマティクスおよび統計解析

全体的な遺伝子発現に基づいてクラスターの分離を決定するために、主成分分析 (PCA)、健康な対照と比較した差次的発現、および機能的経路の濃縮を、調査した。調節不

10

20

30

40

50

全遺伝子は、DESeq2ベースの差次的発現を使用して、健康な対照と比較して各エンドタイプにおいて同定した [Love MI et al. Genome Bio. 2014; 15: 550. doi: 10.1186/s13059-014-0550-8]。エンドタイプは、健康な対照患者のセットと比較し、別のセットを、検証コホート用に差し出した。遺伝子は、その絶対値の倍率変化が2以上で、調整P値が0.01以下である場合、差次的に発現している (DE) と見なした。差次的発現の機能的特徴付けは、ReactomePAパッケージを使用する、Reactome経路の過剰発現解析 (または濃縮解析) を使用して実施した [Fabregat A, et al. Nucleic Acids Res. 2018. doi: 10.1093/nar/gkx1132]。経路は、その調整P値が0.01以下の場合、濃縮されていると見なした。経路比は、該経路における遺伝子の総数に対する、その経路からの差次的に発現した遺伝子の数を表した。細胞の比率は、測定した細胞カウントおよび差異が数名の患者について収集されなかったため、プログラムCIBERSORT [https://cibersort.stanford.edu/; 例えば、Newman et al., 2015を参照] を使用して評価した。臨床測定値/変数は、変数のタイプに依存してランク統計のノンパラメトリック比較 (クラスカル-ウォリス検定) およびカイ二乗検定を使用してクラスター間で比較した。エンドタイプは、逐次臓器不全評価 (入院後24および72時間で測定したSOFAスコア、入院期間、治療、ICU入院および死亡率) によって測定した、差し迫った重症度および転帰の観点から比較した。

10

20

【0139】

引き続き、遺伝子発現シグネチャーを、差次的発現解析 (各エンドタイプを全ての他のものと比較したときの上位200個の差次的に発現した遺伝子) を使用して、エンドタイプ間の全体的な遺伝子発現プロファイルと比較することによって同定した。これは、遺伝子発現の差異を、NetworkAnalystを使用してタンパク質:タンパク質相互作用 (PPI) ネットワーク上にプロットすることによって明らかになった、各エンドタイプの固有の生物学的特徴を反映した [Zhou G, et al. Nucleic Acids Res. 2019, 47 (W1): W234-W241]。タンパク質:タンパク質相互作用 (物理的、代謝的または調節的相互作用) は、個々のタンパク質の機能に基づく相互作用を明らかにするため、緊密で離散的なネットワークの形成は、個々のエンドタイプ間の強いメカニズムの差異を示した。さらに、遺伝子セット変動解析 (GSVA、遺伝子セット内外の遺伝子発現の関数としてサンプルごとに濃縮スコアを計算する教師なしの方法) [Hanzelmann S, et al. BMC Bioinformatics. 2013; 14: 7. doi: 10.1186/1471-2105-14-7] を使用して、各患者における200個の遺伝子シグネチャーの濃縮を評価し、これが、単一の関連エンドタイプに対応するシグネチャーが、分類された患者のそれぞれにおいて高度に濃縮されていることを示した。分類スキームは、教師あり機械学習モデル、すなわち最小絶対収縮および選択演算子 (least absolute shrinkage and selection operator) (LASSO) [Tibshirani R. J. Royal Statistical Soc. B 2011: 73: 273-282] 正則化を用いる多項回帰を使用するエンドタイプモデルについて導き出した。トレーニングされた多項エンドタイプモデルを、ICU検証コホートにおける各患者の遺伝子発現プロファイル (遺伝子およびモデルパラメーターを使用する) に適用して、エンドタイプの状態を予測した。

30

40

【0140】

いくつかの患者については、任意の所定のエンドタイプについての全体的な予測した予後は、患者のSOFAスコア、ICU入院、および死亡率に基づいて正確ではなかった。理論によって限定されることを望まないが、これは、さらなる進行を防ぐための抗生物質のような迅速で成功する治療、または患者の遺伝的背景、または悪化に影響を与えるかもしれない既存の状態を反映し得るであろう。この目的のために、我々は、エンドタイプと同様の様式で重症度グループを特徴付け、重症度グループを予測するためのロジスティッ

50

ク回帰モデルを構築した。目標は、現在の敗血症の定義に関連する遺伝子シグネチャーを同定することであった。敗血症の第3回国際コンセンサス定義（Sepsis-3； Singer et al., 2016）は、臓器機能不全および敗血症についての代理としてSOFAを含み、SOFAスコアにおける増加は、死亡リスクにおける増加を反映する。ER患者およびICU患者を組み合わせ、ER/ICU入院後24時間で測定したSOFAスコアに基づいて、幅広い患者の重症度を得た。患者は、高（ER/ICU入院後24時間のSOFAスコア ≥ 5 ； $n=60$ ）、中（SOFA ≥ 2 および < 5 ； $n=67$ ）、および低（SOFA < 2 、 $n=67$ ）の重症度グループに割り当てた。エンドタイプの特徴付けと同様に、重症度グループの遺伝子発現プロファイルを、差次的発現および経路濃縮を使用して、健康な対照とおよび相互に比較した。

10

【0141】

II. 結果および議論

（a）敗血症の疑いのあるER患者の5つのクラスターへの層別化

エンドタイプは、状態のサブグループであり、ここで、各エンドタイプは、明確に異なる生物学的メカニズムによって定義され、それらは、臨床的に関連する。いくつかの臨床試験は、理論によって限定されることを望まないが、おそらくは異種サブグループの存在が無視されているので、敗血症に特異的なバイオマーカーを同定することにおいて失敗であった [Marshall J.C., Trends Molec. Med., 2014 ; 20:195-203. doi:10.1016/j.molmed.2014.01.007]。これまでの結果は、主に患者のメタデータの分析およびマイクロアレイのトランスクリプトーム研究によって推進されており、著しくより高い重症度スコアおよびより悪い転帰への進行を有する特定のエンドタイプを示してきており；従って、エンドタイプの状態を早期に同定することは、敗血症のさらなる進行を防ぐための積極的な介入を可能にし得る。従って、敗血症において、特にその最も早い段階においてエンドタイプを同定する主な動機は、影響を及ぼしている不均一な分子応答を詳細に分析することであった。幅広い患者を含むことはまた、我々が、同様の初期症候を示す、敗血症およびSIRSを区別する、あり得る分子的特徴を同定することを可能にした。エンドタイプは、起こっている特定の分子調節不全への洞察を提供し、特定の予後マーカーおよび悪化を防ぐための治療オプションを可能にする。

20

【0142】

我々は、堅牢な遺伝子発現エンドタイプが、疾患の重症度および転帰に関連している、敗血症の疑いのある患者内に存在するという仮説を立てた。従って、マルチコホート血液RNA-Seq研究を、医師が敗血症の可能性を疑った、初期の臨床症状での患者に対して実施した。同様のトランスクリプトームプロファイル（エンドタイプ）を有する、安定な患者のクラスターを同定するための初期分析は、オランダおよびカナダにおける協力するERに由来する、初期の臨床症状（ER入院の2時間以内）で敗血症が疑われた115名の患者のコホートを用いて実施した（表1）。

30

【0143】

救急室（ER）入院の2時間以内の、サンプリングの時点では、彼らの、臓器不全の早期評価を提供する迅速逐次臓器不全評価（qSOFA）スコアは、控えめな傾向があり、コホートとしては、これらの患者は、軽度から比較的重度の全範囲（範囲0～3）を示した。これらの患者の人口統計および臨床パラメータを調べると（表1）、平均年齢は、60歳（範囲20～96）であり、入院後24および72時間で測定した平均SOFAスコアは、それぞれ 2.0 ± 0.18 （範囲0～10）および 1.0 ± 0.20 （範囲0～11）であり、入院の平均長さは、8.1日であった。院内死亡率は、13.9%で比較的穏やかであったが、参考までに、敗血症における23%の全世界死亡率 [Rudd et al., 2020] であり、これは、予想される敗血症を有する患者の約50%が引き続き、より重症の敗血症を獲得したことが見出されているという概念と一致する。コホート内で観察された臨床的不均一性は、敗血症の疑いのある患者を正確にトリージングし予測する必要性を例示する。クラスター検証メトリックを使用して、クラスター化について最

40

50

適な k 値、すなわち **Consensus Cluster CDF** に従う 5 つのクラスター（DE 遺伝子の上位 10 %、25 %、50 %、75 % および 100 % を調べる）、およびクラスタリングアルゴリズムへの入力として使用すべきである最小セットの遺伝子を同定した。

【0144】

(b) エンドタイプモデルは、初期敗血症のメカニズムのシグネチャーを提供する

患者は、5 つのクラスターの 1 つに属し、各クラスターはメカニズム的に明確に異なるエンドタイプを表した。我々は、4 つの健康な対照のセットとの比較によって、各エンドタイプの主要な生物学的メカニズムを特徴付けた（図 2）。具体的には、差次的発現解析を実施し、その後、**Reactome** 経路データベースを使用して上方制御および下方制御された経路の過剰発現（濃縮）解析を実施した。これに基づいて、クラスター 1 から 5 を、それぞれいくつかの濃縮された経路に基づいて、好中球抑制性（NPS）、炎症性（INF）、先天性宿主防御（IHD）、インターフェロン（IFN）および適応性（ADA）エンドタイプと名付けた。

【0145】

NPS エンドタイプは、健康な対照と比較したとき、遺伝子発現の大きな調節不全を示した（合計 5,341 個；2,573 個が上方制御され；2,768 個が下方制御された）。上方制御された遺伝子は、免疫系経路の側面、特に好中球脱顆粒、IL-15 シグナル伝達、TRIF に媒介されたプログラム細胞死および適応免疫経路に関連していた（図 2）。INF エンドタイプもまた、健康な対照と比較して遺伝子発現の大きな調節不全を示した（合計 3,830 個；2,035 個が上方制御され；1,795 個が下方制御された）。上方制御された経路は、NPS エンドタイプにおいて見られるものとある程度関連していたが、しかしながら、炎症性 NIK-NF κ B シグナル伝達経路および ROS/RNS 産生の固有の活性化並びに好中球脱顆粒経路の低下した活性化があった。

【0146】

IFN、ADA、および IHD エンドタイプはまとめて、主成分分析によって示されるように、関連する遺伝子発現傾向を示したが、また実質的な差異も示した。IFN エンドタイプは、健康な対照と比較して、合計 4,468 個（2,195 個が上方制御され；2,273 個が下方制御された）の調節不全遺伝子を示した。インターフェロン- α 、およびインターフェロン- β シグナル伝達経路の高い発現は、このエンドタイプに固有であった。ADA エンドタイプは、遺伝子発現の実質的な調節不全を示した（合計 3,227 個；1,636 個が上方制御され；1,591 個が下方制御された）。該エンドタイプは、適応免疫経路の上方制御について注目に値した。さらに、該エンドタイプは、あり得る、好中球減少症およびリンパ球の上方制御を示唆する、最も少ない好中球の数を示した（図 3）。一緒にまとめて、IFN および ADA エンドタイプは、他のエンドタイプと比較したとき、最も免疫能力があるまたはかまたはおそらくより病気でないように思われた。IHD エンドタイプは、他のエンドタイプと比較して最も少ない調節不全遺伝子を示した（合計 1,419 個；721 個が上方制御され、698 個が下方制御された）。該エンドタイプは、好中球脱顆粒、補体カスケード、およびインターロイキン（IL）シグナル伝達を除いて、濃縮された経路をほとんど示さなかった。

【0147】

600 名を超える患者の遡及的メタ分析および敗血症の疑いのある 72 名の ER 患者のコホートの適度な臨床研究に基づいて重症の敗血症および臓器不全の発症を予測するエンドトキシン耐性／細胞再プログラミング（CR；ET シグネチャーとも呼ばれる）を表す遺伝子シグネチャーは、以前に公開されている（Pena OM, et al., 2014；WO 2015/135071 も参照）。NPS、INF、および IFN エンドタイプは、CR シグネチャーに関して同様の倍率変化を示したが、NPS エンドタイプは、わずかにより高い倍率変化を示し、これは、免疫抑制および不良転帰を示した。

【0148】

臨床データ（表 2）に基づいて、NPS および INF エンドタイプは、ER における呼

10

20

30

40

50

吸困難（FIO₂）、入院日数、S O F Aスコア、血液培養および抗生物質の使用、I C Uへの入院、並びに入院の28日以内の臓器不全の増加するリスクに基づいて、平均してより重症の疾患と関連している傾向があった（表2：図4）。しかしながら、各エンドタイプにおける個々の患者は、適切な治療の適時性および他の未知の変数によって部分的に説明し得たであろう、大きく異なる転帰を有していた。有意性のクラスカルーウォリス検定またはカイニ乗検定のいずれかを使用して、我々は、エンドタイプが、S O F Aスコア（ $p = 0.00093$ ）、入院期間（ $p = 0.0017$ ）、E R F I O₂（ 0.0077 ）、血液培養（ 0.0040 ）、血液乳酸レベル（ 0.034 ）、および28日以内の臓器不全のリスク（ 0.0065 ）と有意に関連していることを決定した。エンドタイプと臨床症候および転帰との間の明確な関連性は、エンドタイプが患者を予測するための有用なツールを表し、一方、それらの根底にあるメカニズムの差異が、個別化された療法についての可能性を示すことを示した。

10

【0149】

引き続き、遺伝子発現シグネチャーを、エンドタイプ間の全体的な遺伝子発現プロファイルと比較することによって同定した（各エンドタイプを全ての他のエンドタイプと比較したときの、上位200個の差次的に発現した遺伝子）。これは、遺伝子発現の差異を、Network Analystを使用してタンパク質：タンパク質相互作用（P P I）ネットワーク上にプロットすることによって明らかになった各エンドタイプの固有の生物学的特徴を反映した（図5～9）。各エンドタイプについて、これらの固有の遺伝子が首尾一貫しうまく相互接続された機能ネットワークを形成するという事実は、それらが生物学的に意味のある遺伝子のクラスターを表すこと、すなわち特定のエンドタイプにおける敗血症の根底にあるメカニズムを反映することを示す。より暗い色のノード（円）は、差次的に発現している（D E）シグネチャーからの遺伝子を表し、一方、明るい灰色のノードは、一次相互作用しおよび相互接続しているノードであり、一方、線は、データベースInnateDB（<https://www.innatedb.ca/>; Breuer et al., 2013）からの既知の（厳選された）機能的相互接続を表す。エンドタイプ間のD E遺伝子を次いで、機械学習アルゴリズムへの入力として使用して、患者におけるエンドタイプの状態を予測するために使用することができるであろうシグネチャーを得た。具体的には、我々は、多項L A S S O正規化回帰を導き出して、患者を分類するための削減された遺伝子セットを導き出した。これが、我々のシグネチャーが、受信者動作曲線下面積（A U C、98%の、精度；80%の感度；96%の特異性についての代理）を用いてエンドタイプを予測することにおいて非常に正確であることを明らかにした。患者をエンドタイプに分類するための効果的なシグネチャーを表す、88個の遺伝子が選択された（表3）。これらの遺伝子は、エンドタイプに関して明確な発現パターンを示し、これは、各エンドタイプを正確に区別する穏やかな遺伝子のセットを示した（図10）。別の247個の遺伝子もまた、エンドタイプに関して明確な発現パターンを示した（表4）。表3および4においては、遺伝子は、太字で示し、それらが分類することにおいて支援するエンドタイプに従って配置している。

20

30

【0150】

表3／4から明らかにわかるように、これらの遺伝子のほとんどは、1つのエンドタイプにおいて高い過剰発現を有し（敗血症なしの個体と比較して）、他の4つのエンドタイプにおける発現においては何らの増加も減少もいずれも有しなかった（すなわち、倍数変化なし）。我々は、我々の88個の遺伝子シグネチャーと敗血症シグネチャーに関する公開文献との間の重複する遺伝子を調べた。一般的に、重複はほとんどなかった。すなわちMaslove et al.（2012）は、2つのみの重複遺伝子（A R G 1、A N X A 3）を有する170個の遺伝子シグネチャーを記載し、Scicluna et al.（2017）は、9個のみの重複遺伝子〔P L E K H O 1（反対側に制御される）、A P O L 1、R I O K 3、B N I P 3 L、G A D D 4 5 A、P F K F B 2（エンドタイプ特異的でない）、E P S T I 1、S E R P I N G 1、G L R X 5〕を有する140個の遺伝子シグネチャーを記載し、一方、Sweeney et al.（2018）は、3つ

40

50

のみの重複遺伝子 [PLEKHO1、GADD45A (反対側に制御される)、ARG1] を有する33個の遺伝子シグネチャーを記載した。すなわち、文献は、遺伝子PLEKHO1、GADD45AおよびPFKFB2について曖昧である。さらに、これらの研究は、その時点では敗血症をはるかににより容易に予測できずとより後期段階の患者 (すでにICUの中) を見ており、それらはまた、かなりより正確でないマイクロアレイデータにも頼り、これらの研究は一般に、我々のものよりもはるかに小さかった。決定的に、(ERにおける) 初期の臨床症状の時点で、適切な治療を適用することにおけるあらゆる1時間の遅れについて、敗血症からの死の7.6%の増加したリスクがあることが示されており (Kumar A et al. Crit Care Med 2006; 34: 1589-1596)、それで、これらの研究が、治療に対して強く影響を与えるであろう意味のある臨床的な入力を提供するには遅すぎる時点を見ていたことは、明らかである。すなわち、それらの論文に記載されているエンドタイプが、この特許出願において記載するエンドタイプにいかなる単純な様式でも対応しないことは、おそらく驚くべきことではないであろう。

10

20

30

【0151】

シグネチャーのサイズを低下させようとするために、我々はまた、ロジスティック回帰を使用することによって、表3/4からの遺伝子のペアの発現が、特定のエンドタイプを予測するときに、全ての他のものと比較して、診断の可能性を有するか否かを試験した (例えば24個のNPSS DE遺伝子が、試験した276個の固有の遺伝子ペアに至った)。表5におけるデータは、優れた精度 (受信者動作特性の曲線下面積、AUCROCまたはAUCとして表される) を有する広範囲の遺伝子ペア、並びに感度 (真の陽性率) および特異性 (真の陰性率) を試験することを示す。AUCは、人が、機械学習分類子がいかにもうまく動作しているかを視覚化するのを助け、すなわち精度の見積もりを提供する。感度は、真の陽性率 (すなわち、陽性クラスのどの比率が正しく分類されたか) であり、特異性は、真の陰性率 (すなわち、陰性クラス (この場合においては、全ての他のエンドタイプまたは残り) のどの比率が正しく分類されたか) である。結果は、1の分数として表されるが、100を乗じたときパーセンテージと同等であると考えることができる。全体としてAUC精度の範囲は、74.1~97.5%の感度、および75.6~92.4%の特異性で、86.1~98.8%であった。表6は、全ての他のものと比較したときに特定のエンドタイプに分類される遺伝子ペアの拡張リストからのデータを含む。ROC/精度、感度および特異性は、パーセントで表される。すなわち、これらの遺伝子ペア、および予想どおり単一、ペアまたは他の複数として評価された表3/4における遺伝子の多くが、患者がまだ救急病棟にいる間に、彼らをエンドタイプに分類する高度に効果的な方法を表すことは、本明細書における結果から明らかである。

40

50

【0152】

(c) 異なるメカニズムおよび文献との比較

前のセクションを見ると、コンセンサスクラスタリングを使用して、我々は、堅牢なメカニズム的に明確に異なるクラスターが敗血症の疑いのある患者内に存在するという仮説を試験することができた。各クラスターが臨床的に関連するエンドタイプを表すことを確認するために、我々は、クラスターが臨床的な重症度および転帰に関連していると決定した。エンドタイプモデルは、患者を、それぞれが多様な分子反応を示す固有の遺伝子発現プロファイルを有する、5つのエンドタイプの1つに層別化した。これは、非常に重要な含意を有する。敗血症については効果的な治療はほとんどなく、これまで、関与するメカニズムの我々の限られた理解は、疾患に特化した治療の開発を限定してきた。例えば、敗血症患者における初期の過剰炎症 (サイトカインストーム) 反応を抑制するためのさまざまな薬剤を用いた30件を超える試験は、主に、関与する異なる、根底にあるメカニズムのため失敗した。敗血症についての個別化医薬品の開発を可能にするためには、患者のサブグループ (すなわち、エンドタイプ) における根底にあるメカニズムを理解することができることが、望ましい。

【0153】

50

5つのエンドタイプは、多様な転写プロファイルを有し、実質的な不均一性が、先天性、適応性、およびサイトカインシグナル伝達経路、および他のものにおいて観察された（図2）。NPSおよびINFエンドタイプは、とりわけ、より高いSOFASコア、より長い入院期間、および死亡率と関連していた（図4、13）。ERコホートにおいては、NPSおよびINFエンドタイプは、異なるサイトカインシグナル伝達プロファイル並びにCRおよび炎症性遺伝子シグネチャーの変化する発現を示し、これは、NPSエンドタイプがより免疫抑制的なプロファイルを示すことを示した（図4）。研究は、好中球が敗血症において逆説的な役割を有することを示しており、ここで、それらの第一線の宿主防御は、有益であるが、過剰刺激されるかまたは再プログラムされるとき臓器機能不全に寄与する [Sonego F, et al. *Frontiers in Immunology*. / 2016; 7: 155. doi:10.3389/fimmu.2016.00155]。理論によって限定されることを望まないが、これは、NPSおよびINFエンドタイプが再プログラミングのさまざまな状態を示し、好中球の再プログラミングが実際に起こっているかもしれないことを示唆する。

10

【0154】

他の3つのエンドタイプは、明確に異なるかつ新規なメカニズムを示し、PCA上にクラスター化する傾向があり、一方、著しく低いER SOFASコア、およびいくつかの他の臨床パラメーターを示した。これらのうち、ADAエンドタイプは、予測的なCRシグネチャーの下方制御、SOFASコアの迅速な解決、リンパ球のより高い予測レベルおよびB細胞経路の上方制御を示す実質的により若い患者と関連しており、ICU患者においては同定されなかった。IFNおよびADAエンドタイプは、全体的に最も良好な予後、並びにより重症でない臨床症候（例えば、より低いSOFASコア）および転帰を示した、他のエンドタイプを参照。

20

【0155】

IFNエンドタイプは特に、インターフェロンシグナル伝達経路の上昇する発現によって特に特徴付けられた。興味深いことに、以下に示すように、ICU患者においては、このエンドタイプは、Covid-19陽性と関連していた。すなわち、理論によって限定されることを望まないが、協調したインターフェロン応答は、ウイルスの病因を反映し得るか [Li, H., et al. *The Lancet*, 2020; 395: 1517-1520]、または重症の敗血症において支配する免疫抑制よりむしろ、強い炎症性／抗ウイルス性反応を反映し得るであろう。

30

【0156】

我々の知る限り、成人敗血症におけるエンドタイプを調査し、関連する臨床的特徴も分析した3つの研究がある [Scicluna BP et al, 2017; Davenport EE, et al. 2016; Maslove DM, et al. 2012]。これらの研究は、その時点では敗血症をはるかにより容易に予測できず、ずっとより後期段階の患者（すでにICUの中）を見ており、かなりより正確でないマイクロアレイデータにも頼り、これらの研究は一般に、我々のものよりもはるかに小さかった。しかしながら、[ERにおける]初期の臨床症状の時点で、適切な治療を適用することにおけるあらゆる1時間の遅れについて、敗血症からの死の7.6%の増加したリスクがあることが示されており、それで、これらの研究が、治療に対して影響を与えるであろう意味のある臨床的な入力を提供するには遅すぎる時点を見ていたことは、明らかである。それにもかかわらず、我々は、我々のグループが同定したエンドタイプを以前に公開されたものと比較することに興味があった。Maslove et al. [2012]は具体的に、エンドタイプを同定するために好中球遺伝子発現をプロファイリングした。彼らは、2つのエンドタイプ、すなわちサブグループ1およびサブグループ2を明らかにした。サブグループ1は、より高い重症度スコア、好中球における主要な炎症経路、具体的には、サイトカインシグナル伝達経路およびToll様受容体（TLR）シグナル伝達の増加した発現と関連していた。この研究は、好中球のさらにより初期の役割を示した我々の発見と一致する。Davenport et al [2016]は、敗血症応答シグネ

40

50

チャー1 (SRS1) および敗血症応答シグネチャー2 (SRS2) エンドタイプを同定し、SRS1はより高い死亡率と関連していた。同様に、Scicluna et al [2017]の高い死亡率Mars1エンドタイプは、TLRシグナル伝達、NFkBシグナル伝達、T細胞受容体活性、およびいくつかの代謝経路の低下した発現に基づいて、該エンドタイプが免疫抑制の特徴を示すと結論付けた。我々のデータにおいては、NPS、INF、およびIHDエンドタイプは全て、免疫抑制の兆候を示し、ICUコホートにおいては明らかであった。しかし最も注目すべきことに、これらの3つのエンドタイプについての細胞の基礎は、いかなる以前に記載された研究とも異なる。我々は、免疫抑制されたエンドタイプに関連する好中球を同定したが、一方、SRSおよびMarsエンドタイプは、変化した好中球の比率とは関連していなかった。我々が同定したエンドタイプは、敗血症の進行における好中球の明確な役割を示すことによって、以前に公開されたいくつかのエンドタイプモデルから逸脱する。それにもかかわらず、より重症の患者における免疫抑制の証拠は、細胞の起源に関係なく、明確であるが、詳細は、これらの異なる研究および我々の研究にわたって異なるようである。これは、敗血症の疑いのある患者を特徴付けるエンドタイプがおそらくいくつかの関連パターンを明らかにすることを示し、これは、ERおよびICUへの最初の提示時に敗血症を同定して予測することの実現可能性を強調するだけでなく、必ずしも全てのシグネチャーが同等の価値を有するわけではないことを示唆する離散的な差異も示す。

10

【0157】

(d) 重症のCovid-19感染症を有する患者を含むICU患者は、エンドタイプを保持していた

20

これらのメカニズム的および臨床的に関連する敗血症のエンドタイプの存在は、COLBILI研究(St. Michael's Hospital, トロント)において登録された82名の重症患者のサブコホート(表1)において検証した。患者は、ICU入院の0/1日目に重症の呼吸不全および疑いのある肺敗血症を有しており；鼻咽頭および／または気管内チューブ吸引液に対するこれらのPCRは、27名の患者においてSARS-CoV-2 RNAを確認した。このコホートは、ERコホートと比較したとき、より高い重症度およびより劣った転帰を示した(24%の死亡率 14%を参照)。

【0158】

メカニズムのエンドタイプ分類子を適用して、表3からの88個の遺伝子を使用してエンドタイプ状態を予測し、遺伝子セット変動解析を使用して、5つのエンドタイプシグネチャーの濃縮を測定した(図11)。該モデルは、ICU患者を4つのエンドタイプに分類し、ほとんど(84%)がより重症のNPS/INFエンドタイプに適合した。ADAエンドタイプは同定されず、これは、後期段階の敗血症患者における、適応免疫プロセスの、観察された下方制御と一致している。興味深いことに、IFNエンドタイプは、27名のCovid-19患者中7名においてのみ見出された。各エンドタイプを定義する濃縮された経路における一般的な傾向は、ER(図2)患者と比較したとき、ICU(図12)患者において繰り返された。一般に、経路傾向は、NPS、INF、およびIHD患者において濃縮されていた好中球脱顆粒を除いて、ER患者において観察されたものと同様であった。理論によって限定されることを望まないが、これは、ICU患者における増加した重症度を反映し得る。NPSおよびINFエンドタイプは、最悪の予後を示し、より高い24時間のSOFASコア(平均 7.9 ± 0.6 ; $p = 0.0035$) (表7; 図13)であったが、一方、NPSエンドタイプは、INFエンドタイプと比較したとき、実質的により高い28日目の死亡率を示した。IHDまたはIFNエンドタイプからの患者は誰も、死ななかった。これは、IFNエンドタイプは堅牢で／効果的なインターフェロン応答を反映し、一方、IHDエンドタイプは一般により重症でない患者を反映し得るであろうことを示唆した。

30

40

【0159】

ICUコホートにおける患者は、Covid-19の疑いを有する重症の患者であった。Covid-19陽性感染症の最終確認は、複数のPCR分析を使用して決定し、これ

50

は、27名の陽性患者および55名の陰性患者の決定をもたらした。SARS-CoV-2陽性患者と陰性患者との間で遺伝子発現プロファイルと比較することは、1,221個のDE遺伝子(663個上昇、558個低下)を示した。以前に示したように[Sadanandam A et al. Cell Death Discov. 2020; 6, 141]、インターフェロン α 、 β 、および γ 経路、並びにNOTCH、RHOGTPases、WNTシグナル伝達経路および血小板シグナル伝達経路は、陰性患者と比較したとき、Covid-19患者において上方制御されていた(図14、左上)。インターフェロン経路はまた、non-CovidのICU患者においても上方制御されていたが、Covid-19陽性患者は、これらのおよび他の抗ウイルス経路における比較的是るかにより大きな増加を示した。重要なことに、Covid-19患者は一般に、エンドタイプ割り当ての観点から他のICU患者とグループ化され(図14、右);これは、後期段階のCovid-19患者が一般に敗血症患者と同じ分子応答を示すことを確認した[Prescott HC, Girard TD. JAMA 2020; 324, 8:739-740. doi:10.1001/jama.2020.14103]。興味深いことに、IFNエンドタイプは、Covid-19患者においてのみ同定され、エンドタイプ分類子によって適応性エンドタイプに割り当てられた患者は誰もいなかったが、IFNエンドタイプおよびADAエンドタイプの両方のシグネチャーは一般に、PCR陽性患者において濃縮されていた。理論によって限定されることを望まないが、これはおそらく、Covid-19患者における細胞免疫系の変化を反映した。すなわち、各エンドタイプを支配する分子応答は、重症度のマーカーを反映し、一般にCovid-19敗血症を含む、全ての原因の敗血症を有する患者に適用できることが、明らかである。注目すべきことに、IFNエンドタイプに割り当てられた患者は誰も、死ななかったが、これは、理論によって限定されることを望まないが、このエンドタイプが、効果的な抗ウイルス反応によって緩やかにされたウイルス感染症を有する患者を同定したこと、およびより良好な予後を示唆し得るであろう。

【0160】

目的は、重症の敗血症を呈するICU患者における我々のエンドタイプをさらに検証することであった。現在のパンデミックを考慮すると、我々は、Covid-19の疑いのあるICU患者を採用する固有の機会を有していた。これは、我々が、我々のエンドタイプが重症のICU患者、Covid-19に、およびより一般的にはウイルス感染症を有する敗血症患者に適用できるかどうかを決定することを可能にした。我々はまず、重症のICU患者と敗血症の疑いのあるER患者との間で主な遺伝子発現の差異を調べた。適応免疫経路が、敗血症の疑いのある(ER)患者および健康な対照における状況と比較して、下方制御されていることが、明らかであった。重症の敗血症患者は典型的には、T細胞の枯渇、リンパ球のアポトーシス、および減少した細胞毒性を特徴とする、抑制された適応免疫系、またはより一般的には免疫抑制を示すことが、文献において議論されている[Hotchkiss et al. 2013]。患者をエンドタイプに分類するとき、我々は、ADAエンドタイプの患者が誰もいないことを観察した。適応免疫プロセスが下方制御されていることを考慮すると、これは、観察を説明する。死亡率は、NPSおよびINFエンドタイプにおいてはるかによりありそうであった。重症の敗血症患者が免疫抑制の堅牢なシグナルを特徴とすることを考慮すると、NPSエンドタイプがこの表現型を捕捉するように見える。一緒にして、該コホートは、我々に、SIRSおよび敗血症の初期のシグネチャーはICU入院の最初の日内に収集した重症の患者に適用でき、初期の変化は初期の敗血症およびSIRSから本格的な敗血症まで持続するように見えることを示した。

【0161】

ICUコホート内の患者は、Covid-19の疑いがあり、これは、包含基準の一部を構成した。従って、我々はまた、特に我々がER患者において同定した全ての原因の敗血症のエンドタイプの観点から、Covid-19陽性患者と陰性患者との間で差異を調査する機会を有した。機能の強化は、I型およびII型インターフェロン関連経路がC o

v i d - 1 9 陽性患者において上方制御されていることを示した。これは、C o v i d - 1 9 を調査する以前の文献において観察されており [P r e s c o t t H C , a n d G i r a r d T D , 2 0 2 0]、一般に、インターフェロンがウイルス翻訳を抑制することにおいて果たす役割を考慮すると、ウイルス感染症において観察される。一般に、C o v i d - 1 9 患者は、1つのエンドタイプにのみ当てはまるわけではないが、ほとんどのC o v i d 陽性患者は、I F N (およびA D A) シグネチャーの上方制御を示した。これは、インターフェロンシグネチャーがウイルス感染症を同定するのに有用であり得ることを示し得る。多くの研究は、C o v i d - 1 9 患者は過剰で機能不全の好中球の証拠を示すことを示す [P a r a c k o v a Z e t a l . C e l l s . 2 0 2 0 ; 9 (1 0) . d o i : 1 0 . 3 3 9 0 / c e l l s 9 1 0 2 2 0 6]。発見されたエンドタイプが同じプロセスを反映することを考慮すると、感染における好中球の役割が一般に重症度および疾患の転帰に当てはまることは、明らかである。

10

【0162】

(e) S O F A に基づく重症度グループの教師あり分析は、エンドタイプによって完全には捕捉されていないシグネチャーを示した

一般に、N P S および I N F エンドタイプ内の患者は、I H D、I F N、およびA D A エンドタイプと比較したとき、より劣った転帰に進行した。しかしながら、いくらかの患者については、予測した予後は、実際の患者のS O F A スコア (臓器不全の評価)、I C U 入院、および死亡率に基づいて正確ではなかった。理論によって限定されることを望まないが、これは、さらなる進行を防ぐための抗生物質のような迅速な治療、遺伝的背景、または悪化に影響を与え得るであろう既存の状態を反映し得るであろう。我々は、高 (S O F A スコア ≥ 5)、中 (S O F A ≥ 2 および < 5)、および低 (S O F A < 2) 重症度グループ (入院後 2 4 時間で測定した) における患者間に初期の遺伝子発現の差異があるかどうかを調査した。観察された重症度の全範囲を捕捉するために、E R コホートおよび I C U コホート内の患者を、含んだ。具体的には、高重症度患者 ($n = 60$) は、0 のベースラインスコアを仮定して、5 以上の S O F A スコアに進行し；中重症度患者は、2 と 5 との間の S O F A スコアに進行し ($n = 67$)；低重症度患者は、0 と 1 との間の S O F A スコアに進行した ($n = 67$)。我々は、D E 遺伝子を、各グループを健康な対照 ($n = 9$) と比較し、その後経路濃縮を行うことによって同定した (図 15)。低、中、および高重症度グループを健康な対照と比較したとき、それぞれ、359 個 (336 個が上方制御され；23 個が下方制御された)、2,297 個 (1,266 個が上方制御され；1,031 個が下方制御された)、および 2,068 個 (1,333 個が上方制御され；735 個が下方制御された) あった。より重症でない患者を参照した、より重症の患者における差次的発現のパターンを示した 157 個の遺伝子を、表 8 に示す。低下した 73 個の遺伝子セットが、L A S S O 正則化によって得られた (表 8 における*)。

20

30

【0163】

D E 遺伝子のさまざまなセット、仮説に基づく C R シグネチャーおよび 8 遺伝子サブシグネチャーを使用して、我々は、重症度グループを予測する分類モデルを訓練した (表 9)。具体的には、ロジスティック回帰 (L A S S O 正則化を用いる) を使用して、高重症度グループ対低重症度グループ (極端な表現型を表す) および高重症度 + 中重症度グループ対低重症度グループを予測した。高重症度グループ対低重症度グループを予測するモデルは、中重症度の患者を含まない訓練セットおよび試験セットにわたって非常に良好に機能した。高 / 中患者対低重症度グループを予測するモデルは、公平に機能し、S O F A ベースの重症度よりむしろ、血液培養および臨床医の診断のような、しばしば疑わしい敗血症の代理に基づいて訓練された、他のグループによって公開されたモデルと同等かまたはより良好であった。

40

【0164】

これらのデータは、表 8 におけるそれらの遺伝子から選択された、6 つの遺伝子サブシグネチャー、C C L 4 L 2、G P R 8 4、H R K、M M P 8、G G T 5、R A S G R F 1 が、緊急治療室における初期の臨床症状と同じくらい早く重症度を正確に予測することが

50

でき、これをDE遺伝子の全体のセットとほぼ同じくらい効果的に行ったことを示す。

【0165】

本開示は、現在好ましい例であると考えられているものを参照して記載してきたが、本開示は開示した例に限定されないことが理解されるべきである。逆に、本開示は、添付の特許請求の範囲の精神および範囲内に含まれるさまざまな修正および同等の配置をカバーすることを意図している。

【0166】

全ての刊行物、特許および特許出願は、あたかも各個々の刊行物、特許または特許出願がその全体が参照により組み込まれることを具体的にかつ個別に示しているかのように同じ程度で、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本出願における用語が、参照により本明細書に組み込まれる文書において異なって定義されていることが見出された場合、本明細書において提供する定義が該用語についての定義として機能するものとする。

10

【0167】

説明において参照する文書についての完全な引用

RC Bone et al., "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis" *Chest* 1992, 101:6, 1644-1655.

Breuer et al., "InnateDB: systems biology of innate immunity and beyond-recent updates and continuing curation" *Nucleic Acids Res.* 2013, 41:D1.

20

EE Davenport et al., "Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study" *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4:4, 259-271.

A Fabregat et al., "The Reactome Pathway Knowledgebase" *Nucleic Acids Res.* 2018, 46:D1, D649-D655.

S Hanzelmann et al., "GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data" *BMC Bioinformatics* 2013, 14, 7.

RS Hotchkiss et al., "Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach" *Lancet Infect Dis.* 2013, 13:3, 260-8.

30

LJ Kricka, "Nucleic acid detection technologies-labels, strategies, and formats" *Clin Chem* 1999, 45, 453-458.

A Kumar et al., "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock" *Crit Care Med* 2006, 34:6, 1589-96.

AH Lee et al., "Dynamic molecular changes during the first week of human life follow a robust developmental trajectory" *Nat Commun.* 2019, 10:1, 1092.

A Leligdowicz, and MA Matthay, "Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications" *Critical Care* 2019, 23, 80.

40

H Li et al., "SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses" *Lancet* 2020, 395:10235, 1517-1520.

MI Love et al., "Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2" *Genome Biol.* 2014, 15:12, 550.

JC Marshall, "Why have clinical trials in sepsis failed?" *Trends Mol Med* 2014 20:4, 195-203.

DM Maslove et al., "Identification of sepsis subtypes in critically ill adults using gene expression profiling" *Crit Care* 2012, 16:5, R183.

L McHugh et al., "A molecular host response assay to discriminate between sepsis and infection-negative systemic inflammation in critically ill

50

- patients: discovery and validation in independent cohorts” *PLoS Med*, 2015, 12:12, e1001916.
- AM Newman et al., “Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles” *Nat Methods* 2015, 12:5, 453-457.
- Z Parackova et al., “Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19: augmented neutrophils’ but impaired monocytes’ and dendritic cells’ responsiveness” *Cells* 2020, 9:10, 2206.
- OM Pena et al., “An endotoxin tolerance signature predicts sepsis and organ dysfunction at initial clinical presentation” *EBioMedicine*, 2014, 1:1, 64-71. 10
- HC Prescott and TD Girard, “Recovery from severe COVID-19: Leveraging the lessons of survival from sepsis” *JAMA* 2020, 324:8, 739-740.
- KE Rudd et al., “Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study” *Lancet*, 2020, 395:10219, 200-211.
- A Sadanandam et al., “A blood transcriptome-based analysis of disease progression, immune regulation, and symptoms in coronavirus-infected patients” *Cell Death Discov* 2020, 6, 141.
- BP Scicluna et al., “A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission” *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 192:7, 826-35. 20
- BP Scicluna et al., “Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study” *Lancet Respir Med* . 2017, 5:10, 816-826.
- M Singer et al., “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)” *JAMA* 2016, 315:8, 801-810.
- F Sonogo et al., “Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious” *Front Immunol* 2016, 26:7, 155.
- TE Sweeney et al., “A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set” *Sci Transl Med* 2015, 7:287, 287ra71. 30
- TE Sweeney et al., “Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters” *Crit Care Med*. 2018, 46:6, 915-925.
- R Tibshirani, “Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective” *J. Royal Statistical Soc. B* 2011, 73, 273-282.
- MD Wilkerson and DN Hayes, “ConsensusClusterPlus: a class discovery tool with confidence assessments and item tracking” *Bioinformatics* 2010, 26:12, 1572-1573.
- G Zhou et al., “NetworkAnalyst 3.0: a visual analytics platform for comprehensive gene expression profiling and meta-analysis” *Nucleic Acids Res* 2019, 47:W1, W234-W241. 40
- [0168]

【表 1】

表 1: エンドタイプ発見および検証コホートにおいて含まれる患者の敗血症の重症度および転帰*。

パラメータ	ER コホート (N= 115)	ICU コホート (N=82)
年齢 (歳)	59.9 ± 1.5	61.7 ± 1.7 (82)
性別 (% 女性)	43.5% (50/115)	30.5% (25/82)
場所	フローニンゲン、オランダ [§] (90%) バンクーバー、カナダ [§] (10%)	トロント、カナダ [§] (100%)
ER/ICU 到着前の病気の期間 (日)	4.2 ± 0.51	6.6 ± 1.07 (47)
ER qSOFA スコア	0.9 ± 0.08	該当なし
ER/ICU 24H SOFA スコア	2.0 ± 0.18	7.7 ± 0.63 (60)
ER/ICU 72H SOFA スコア	1.0 ± 0.2	7.8 ± 0.65 (54)
病院/ICU 入院 (日)	6.2 ± 0.74	11.8 ± 1.1 (63)
血液培養陽性 (%)	21% (24/112)	14.3% (9/63)
ICU 入院	9.6% (11/115)	98% (80/82)**
死亡率	13.9% (16/115)	24.4% (20/82)
SARS-CoV-2 PCR 陽性	利用不可: パンデミック前	32.9% (27/82)

* 使用する平均値、標準偏差、および合計観測数は、数値変数、すなわち平均 ± SE (コホートのサイズに等しくないとき合計観測数) について提示する。カテゴリ変数は、合計陽性観測数、パーセント、および合計観測数、すなわち (合計観測数の) 合計陽性 % として提示する。

** 2 名の患者を病棟から収集した。

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2: 発見 ER コホートにおけるエンドタイプに属する患者の臨床データ*。

パラメータ	メカニズムのエンドタイプ					P 値
	NPS (N=16)	INF (N=34)	IHD (N=16)	IFN (N=15)	ADA (N=34)	
ER qSOFA	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1	9.3e-4
入院 (日)	10.7 ± 1.9	8.3 ± 2.1 (33)	4.4 ± 1.1	4.7 ± 0.8	3.5 ± 0.6	1.7e-3
血液培養結果	53.3% (8/15)	26.5% (9/34)	6.2% (1/16)	26.7% (4/15)	6.2% (2/32)	0.0040
ER FIO ₂ (%)	28.4 ± 5.0 (15)	26.7 ± 1.7	22.5 ± 1.0 (15)	23.4 ± 1.2	21.3 ± 0.3	0.0077
性別, 女性	81.2% (13/16)	41.2% (14/34)	31.2% (5/16)	20% (3/15)	44.1% (15/34)	0.0080
治療 - O ₂ 療法	62.5% (10/16)	41.2% (14/34)	31.2% (5/16)	46.7% (7/15)	14.7% (5/34)	0.011
治療 - 抗生物質	87.5% (14/16)	82.4% (28/34)	81.2% (13/16)	66.7% (10/15)	52.9% (18/34)	0.022
ER 尿素 (mmol/L)	8.5 ± 0.8	8.3 ± 1.3 (33)	10.5 ± 1.3	8.5 ± 0.85	6.8 ± 0.7	0.026
ER 乳酸	2.5 ± 0.5 (14)	1.8 ± 0.2 (26)	1.4 ± 0.1 (12)	1.4 ± 0.2 (12)	1.3 ± 0.1 (20)	0.034
ER 収縮期 (mmHg)	113.1 ± 4.74	130.7 ± 4.09	137.6 ± 5.85	124.2 ± 6.83	129.6 ± 3.01	0.045
ICU 入院	25% (4/16)	14.7% (5/34)	0% (0/16)	6.7% (1/15)	2.9% (1/34)	0.056
ER 呼吸速度 (呼吸数/分)	21.8 ± 1.5 (16)	22.8 ± 1.6 (33)	23.2 ± 1.4 (15)	23.8 ± 1.3 (14)	19.3 ± 0.9 (28)	0.061
年齢	60.1 ± 4.9	63.7 ± 3.0	66.2 ± 3.5	59.3 ± 6.0	53.4 ± 3.1	0.085
ER MAP (mmHg)	97.7 ± 5.0	109.5 ± 3.3	115.5 ± 4.8	104.5 ± 5.4	111.9 ± 2.9	0.089
ER SOFA スコア	2.2 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.5	1.9 ± 0.4	1.4 ± 0.3	0.15
ER 拡張期 (mmHg)	73.6 ± 4.3	74.8 ± 2.3	76.3 ± 4.8	69.8 ± 3.7	80.4 ± 2.2	0.17
ER 温度 (摂氏)	37.9 ± 0.32	37.8 ± 0.17	37.5 ± 0.2	38.2 ± 0.24	37.8 ± 0.16	0.29
72 内の SOFA	1.4 ± 0.56	1.3 ± 0.44	0.5 ± 0.18	1.1 ± 0.6	0.7 ± 0.31	0.29
28 日内の再入院	26.7% (4/15)	17.6% (6/34)	18.8% (3/16)	0% (0/14)	24.2% (8/33)	0.36
ER クレアチニン (mg/dl)	99.5 ± 10.9	94.5 ± 6.1	114.4 ± 10.8	117.9 ± 14.7	105.7 ± 19.0	0.36
ER アスパラギン酸アミノ	33 ± 4.5	38.6 ± 5.7	41.1 ±	30.5 ± 8.0	33.4 ±	0.37

【 0 1 7 0 】

【表 2 - 2】

トランスフェラーゼ (U/L)			10.7 (15)		3.96	
ER アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	32.7 ± 4.79	43.6 ± 6.08	31.6 ± 5.31 (15)	36.1 ± 11.31	36.6 ± 4.1	0.41
ER アルカリホスファターゼ (U/L)	127.9 ± 16.0	169.5 ± 38.8 (33)	119.6 ± 19.0 (14)	90.9 ± 10.1	187.4 ± 52.3 (32)	0.45
ED 到着前の病気の期間	4.2 ± 1.1	4.1 ± 1.1	3.1 ± 0.5	3 ± 1.3	5.3 ± 1.1	0.47
ER ビリルビン (mg/dl)	13.3 ± 1.5	15.8 ± 2.8 (33)	13.6 ± 2.1 (14)	14.1 ± 2.1	14.8 ± 3.4 (31)	0.55
ER GGT ガンマ-グルタミルトランス-ペプチダーゼ (IU/L)	97.5 ± 20.4	165.6 ± 43.9 (33)	123.8 ± 64.0 (14)	81.8 ± 17.9	134.4 ± 33.9 (32)	0.55
6 月内の再入院	38.5% (5/13)	38.7% (12/31)	20% (3/15)	21.4% (3/14)	25.8% (8/31)	0.58
ER 到着前の抗生物質	25% (4/16)	32.4% (11/34)	25% (4/16)	13.3% (2/15)	26.5% (9/34)	0.77
ER 変化した精神状態	18.8% (3/16)	17.6% (6/34)	12.5% (2/16)	20% (3/15)	8.8% (3/34)	0.81
ER 心拍数 (拍数/分)	105.6 ± 5.5	103.8 ± 3.5	98.5 ± 3.7	104.3 ± 4.8	100.5 ± 2.9	0.87
死亡率	12.5% (2/16)	14.7% (5/34)	12.5% (2/16)	13.3% (2/15)	14.7% (5/34)	1

* 数値変数についての、平均±標準誤差、および利用可能な合計観測数（N は、エンドタイプにおける患者の合計数に等しくないとき、利用可能な合計観測数についてのみ示した）。カテゴリー変数は、陽性パーセントとして提示する（合計陽性／利用可能な合計観測数）。P 値は、それぞれ、数値およびカテゴリー値についてのエンドタイプ間の有意差について検定するクラスカル・ウォリス検定およびカイ二乗検定から導き出す。

【 0 1 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3: エンドタイプ分類についての LASSO 選択遺伝子*。

遺伝子	説明	倍数変化 (FC)				
		NPS	INF	IHD	IFN	ADA
KLF14	クルッパ [®] ル様因子 14	14.45	-1.56	-3.39	-3	-16.31
HPGD	15-ヒト [®] ロキシブ [®] ロスタク [®] ランジ [®] ンテ [®] ヒト [®] ロケ [®] ナーゼ [®]	9.9	-1.57	-3.49	-1.03	-9.65
PCOLCE2	プロコラーゲン C-エンド [®] ペ [®] プチ [®] ナーゼ [®] エンハンサー 2	9.21	-1.39	-3.01	-1.35	-11.56
SLC51A	溶質キャリアファミリー 51 サブユニットアルファ	8.87	-1.35	-7.55	1.17	-17.26
OLAH	オレイル-ACP 加水分解酵素	8.8	-1.43	-4.18	-1.07	-11.82
TNFAIP8L3	TNF アルファ誘導タンパク質 8 様 3	8.31	-1.06	-2.81	-1.24	-14.93
EFNA1	エフリン A1	8.1	-1.37	-2.21	-1.87	-3.9
ZDHHC19	ジンクフィンガー-DHHC 型パ [®] ルミトイルトランスフェラーゼ [®]	8.03	-1.01	-7.14	1.16	-9.72
GPR84	G タンパク質共役型受容体 84	7.31	1.02	-5.93	-1.08	-9.14
ORM2	オロソムコイト [®] 2	7.11	1.33	-2.65	-1.02	-10.13
ARG1	アルギナーゼ [®] 1	5.4	1.05	-1.74	-1.09	-7.91
ATP9A	ATP エースリン脂質輸送 9A(推定)	4.68	1.21	-2.61	1.14	-7.49
PFKFB2	6-ホスホフラクト-2-キナーゼ [®]	4.22	-1.01	-2.65	1.81	-9.23
NSUN7	NOP2/Sun RNA メチルトランスフェラーゼ [®] FM 7	4.01	1.12	-2.3	1.28	-5.47
GADD45A	成長停止 & DNA 損傷誘発性 α	3.89	1.22	-1.93	1.09	-5.64
ANXA3	アネキシン A3	3.27	-1.05	-2.61	2.05	-3.99
ILCR1	インターロイキン 1 受容体 1 型	3.18	1.1	-1.62	1.18	-3.35
MLLT1	MLLT1 超伸長複合体サブユニット	3.11	-1.13	-2.03	1.39	-2.26
MIR646HG	MIR646 宿主遺伝子	2.79	1.2	-1.27	1.05	-3.03
AGFG1	FG リピート 1 を有する ArfGAP	2.73	-1.07	-1.51	1.58	-2.84
KREMEN1	クリンゲ [®] ル含有膜貫通タンパク質 1	1.92	1.03	-1.81	1.84	-2.06
BNIP3L	BCL2 相互作用タンパク質 3 様	-1.47	3.19	-1.55	-1.81	-2.29
RIOK3	RIO キナーゼ [®] 3	-1.56	3.19	-1.42	-1.61	-2.48
TSPAN5	テトラスパ [®] ニン 5	-1.59	3.56	-1.61	-1.96	-2.48
GLRX5	グルタレト [®] キシニン 5	-1.81	4.14	-1.9	-2.16	-2.64
TSPO2	トランスロケータータンパク質 2	-2.07	6.82	-2.45	-2.21	-2.39
TLCD4	TLC ドメイン含有 4	-2.08	4.52	-1.68	-2.05	-3.16
SPTA1	スペクトリンアルファ、赤血球性 1	-2.7	3.66	-1.16	-1.82	-2.51
RHCE	Rh 血液型 CcEe 抗原	-2.8	6.76	-2.02	-2.74	-1.98
THEM5	チオエステルスーパーファミリーメンバー 5	-2.87	9.38	-3.9	-2.87	-3.23
FAM83A	配列類似性を有するファミリー 83 FM A	-3.09	9.87	-3.72	-18.01	-11.3
FECH	鉄付加酵素	-3.2	6.85	-2.09	-4.08	-3.66

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

GYPA	グリコリン A (MNS 血液型)	-4.37	10.03	-1.32	-5.01	-2.92
CA1	炭酸脱水酵素 1	-4.81	10.56	-2.95	-5.16	-7.89
IFIT1B	IFN 誘導プロット(prot.)、テトラトリコペプチドリビート	-5.14	7.39	-3.25	-3.29	-2.7
SLC6A19	溶質キャリアファミリー 6 メンバー 19	-5.99	27.78	-2.6	-9.18	-10.2
RNF182	リンクフィンカタンパク質 182	-4.19	7.2	-1.9	-2.16	-4.34
SDC2	シンデカン 2	1.37	-1.28	2.81	-2.28	-1.72
LPL	リポタンパク質リパーゼ	1.33	1.46	4.57	-1.35	-2.68
GRAMD1C	GRAM トメイン含有 1C	-1.01	1.08	1.8	-1.27	-1.5
MAP7	微小管関連タンパク質 7	-1.03	-1.56	1.84	-1.08	1
GPR34	G タンパク質共役型受容体 34	-1.03	-1.3	2.68	-1.2	-1.57
ABCA6	ATP 結合カセットサブファミリー A メンバー 6	-1.15	1.75	2.76	-1.6	-1.29
CACNA2D3	カルシウム電位依存性チャネル補助 SU α2δ3	-1.18	-1.07	1.44	-1.54	1.12
SLC16A14	溶質キャリアファミリー 16 メンバー 14	-1.26	-1.22	3.18	-4.03	-1.21
PLCB1	ホスホリパーゼ C ベータ 1	-1.3	-1.12	1.63	-1.72	1.14
TPRG1	腫瘍タンパク質 p63 調節 1	-1.37	1.03	1.28	-1.66	1.19
DYNC2H1	ダイニン細胞質 2 重鎖 1	-1.47	-1.07	1.61	-1.62	1.09
MIR155HG	MIR155 宿主遺伝子	-1.79	-1.25	2.95	-1.33	-1.32
ZNF600	ジンクフィンカタンパク質 600	-2.06	-1.09	1.44	-1.58	1.4
ALOX15	アラキドン酸 15-リポキシゲナーゼ	-2.36	-1.52	3.73	-3	-1.05
SPRED1	スプレアティ関連 EVH1 トメイン含有 1	-2.42	-1.1	2.83	-1.5	-1.26
TPPP3	チューブリン重合促進プロット(prot.)FM3	-2.62	-1.24	1.25	-1.94	1.93
ADAM23	ADAM メタロペプチダーゼ トメイン 23	-3.03	1.07	1.43	-2.09	1.44
SMPD3	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 3	-4.12	-1.66	2.75	-2.43	1.53
SIGLEC8	シアル酸結合 Ig 様レクチン 8	-5.01	-2.2	3.58	-3.16	1.51
ANKRD22	アンキリンリビートメイン 22	1.28	-1.54	-4.83	4.49	-1.92
IFITM3	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質 3	1.13	-1.61	-3.69	2.46	1.17
PLEKHO1	プレクストリン相同性トメイン含有 O1	-1.64	-1.22	-1.25	1.03	1.63
APOL1	アポリポタンパク質 L1	-2.51	-1.52	-2.79	3.23	1.27
TFEC	転写因子(TF) EC	-2.51	-1.49	1.22	4.95	1.32
P2RY14	プリン受容体 P2Y14	-2.87	-1.62	-2.83	5.92	-1.53
BATF2	ベイスシクロイシンシグナール ATF 様 TF-2	-2.89	-2.02	-5.53	4.84	1.26
CARD17	カスパーゼリクルートメイン FM 17	-3.04	-1.84	-2.41	5.76	-1.37
EPSTI1	上皮間質相互作用 1	-3.09	-1.77	-2.96	2.91	1.62
ETV7	ETS バリエント転写因子 7	-3.39	-2.06	-4.85	4.74	1.3
SERPING1	セルピンファミリー G メンバー 1	-5.44	-2.56	-6.36	4.15	1.87
GBP5	グアニル酸結合タンパク質 5	-7.65	-1.72	-2.81	4.59	1.16

【 0 1 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

RSAD2	ラジカル S-アデノシルメット(met.)トメインコント(cont.)2	-10.26	-2.53	-6.26	3.31	2.23
IDO1	インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 1	-15.12	-3.25	-2.79	7.45	2.58
APOL4	アポリポタンパク質 L4	-16.66	-1.72	-3.5	4.46	1.53
CD274	CD274 分子	-2.36	-1.42	-3.22	4.77	-1.34
PDIA4	プロテインジスルフィドイソメラーゼ FM A 4	-1.11	-1.14	-1.17	-1.07	1.34
KIF14	キネシンファミリーメンバー 14	-1.32	1.19	-1.09	-1.01	1.01
CDC45	細胞分裂周期 45	-1.44	-1.04	-1.44	-1.94	1.91
GTSE1	G2 および S 相発現 1	-1.69	1.4	-1.66	-1.79	1.47
CCL2	C-C モチフケモカインリガント 2	-1.7	-4.1	-7.56	-2.78	9.25
KIF15	キネシンファミリーメンバー 15	-2.23	1.34	-1.15	-1.47	1.32
CLEC4F	C-型レクチントメインファミリー 4 メンバー F	-2.42	-3.96	1.23	1.73	3.68
LGALS3BP	ガレクチン 3 結合タンパク質	-2.8	-3.12	-3.45	1.33	4.16
KLHDC7B	ケルチドメイン含有 7B	-3.17	-2.05	-1.84	-1.24	3.45
KCTD14	カルシウムチャネル四量体トメインコント(cont.)14	-4.09	-7.29	-6.69	1.46	5.74
ISG15	ISG15 エピキノン様修飾因子	-5.14	-3.77	-9.93	2.3	3.47
USP18	ユビキリン特異的プロテアーゼ 18	-5.86	-4.75	-8.46	1.5	5.19
IFI27	インターフェロンアルファ誘導性タンパク質 27	-5.92	-1.58	-31.09	-1.02	4.01
SIGLEC1	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1	-7.74	-6.11	-5.66	1.6	5.29
OTOF	オトフェリン	-22.51	-18.01	-17.31	1.22	13.7
CENPF	セントロメアタンパク質 F	-1.33	1.46	-1.39	-1.48	1.09

* これらの 88 個の遺伝子は、臨床使用のためにより容易に翻訳することができる低下したシグネチャーを表す。

FM = ファミリーメンバー。TF = 転写因子。

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4: 各エンドタイプを各他のエンドタイプから最大限に識別する遺伝子のグループにおける最も高い遺伝子発現に基づく他のマーカー。

遺伝子	簡単な説明	倍数変化 (FC)				
		NPS	INF	IHD	IFN	ADA
HPGD	15-ヒト ロキシプロスタグランドシンターゼ	9.9	-1.57	-3.49	-1.03	-9.65
ADAMTS3	ADAM メトロプロチナーゼ、血栓(thromb.) 1/3 型	6.55	-1.04	-2.43	1.18	-16.67
SEMA6B	セマフォリン 6B	5.68	-1.04	-2.93	1.4	-7.97
NECAB1	N-末端 EF-ハット Ca ²⁺ 結合タンパク質 1	6.02	1.33	-2.71	-1.07	-20.57
CD177	CD177 分子	5.66	-1.08	-5.06	1.83	-13.12
IL1R2	インターロイキン 1 受容体 2 型	5.92	-1.06	-5.13	1.35	-9.6
MMP9	マトリックスメトロプロチナーゼ 9	5.68	1.11	-3.17	-1.23	-5.94
EXOSC4	エクソソームコンポーネント 4	5.45	-1.25	-3.69	1.13	-3.5
ENTPD7	エントスプレオトリン Pi シホスホロラーゼ 7	5.27	-1.16	-2.07	1.32	-6.03
RGL4	グアニン核(nucl.)解離刺激剤様 4	5.13	-1.17	-2.71	1.28	-4.42
S100A12	S100 カルシウム結合タンパク質 A12	5.08	1.01	-2.8	1.27	-5.02
SPATC1	精子形成および中心小体関連 1	5.05	-1.08	-3.98	1.59	-7.3
DAAM2	ジシェベルトアソシアチンモルフォゲネシス (dishevelled assoc. activator morphogenesis) 2	5.03	-1.07	-2.58	1.21	-7.4
PI3	ペプチナーゼ阻害剤 3	4.99	1.19	-1.65	-3.12	-2.68
OPLAH	5-オキソプロリナーゼ、ATP を加水分解する	4.98	-1.11	-2.34	-1.02	-3.58
SPP1	分泌リンタンパク質 1	4.91	-1.57	-1.16	1.46	-4.52
PHF24	PHD フィンガータンパク質 24	4.81	1.16	-1.78	-1.24	-4.88
FGF13	線維芽細胞成長因子 13	4.75	-1.57	-1.52	1.55	-4.65
XCR1	X-C モチーフレセプター受容体 1	4.69	-1.45	-1.45	1.12	-3.24
CYP19A1	シトクローム P450 ファミリー 19 サブファミリー A M1	4.6	1.21	-1.68	-1.05	-7.26
CYSTM1	Cys-リッチ膜貫通モジュールコント(cont.)1	4.52	-1.12	-3.81	1.62	-4.55
MCEMP1	肥満細胞が発現した膜タンパク質 1	4.51	-1	-3.62	1.73	-6.83
GYG1	グリコニン 1	4.34	-1.03	-2.85	1.49	-4.72
FFAR3	遊離脂肪酸受容体 3	4.25	-1.41	-5.23	1.47	-2.13
CA4	炭酸脱水酵素 4	4.24	-1.02	-2.56	1.14	-3.58
GRB10	成長因子受容体結合タンパク質 10	4.22	1.01	-2.03	1.19	-4.1
S100P	S100 カルシウム結合タンパク質 P	4.21	1.09	-2.19	1.27	-4.52
GALNT14	ポリペプチド (polypep) N-アセチルグルコサミン 6-硫酸トランスフェラーゼ	4.12	1.13	-2.6	1.14	-3.78
TMIGD3	膜貫通および Ig トメイン含有 3	4.1	-1.11	-1.56	1.09	-3.33
ALDH1A2	アルデヒド脱水酵素 1 FM-A2	4.01	-1.13	-2.26	1.17	-2.25

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

SYN2	シナプシン II	3.91	1.01	-2.7	1.31	-3.23
KCNMA1	K ⁺ Ca ²⁺ -活性化チャネルサブファミリー M α1	3.89	-1.21	-2.79	1.26	-2.11
FSTL4	フォリスチン様 4	3.87	1.24	-1.44	-1.23	-3.86
IRAG1-AS1	IRAG1 アンチセンス RNA 1	3.84	1.12	-2.7	1.41	-4.33
PFKFB3	6-ホスホフラクト-2-キナーゼ	3.83	1	-2.53	1.62	-4.99
PDGFC	血小板由来成長因子 C	3.82	-1.05	-1.2	1.06	-4.07
BTBD19	BTB トメイン含有 19	3.78	1.06	-3.69	1.54	-3.94
CST7	シスタチン F	3.76	-1.03	-2.98	1.33	-2.95
ST6GALNA C3	ST6 NAG α-2,6-シアルトランスフェラーゼ 3	3.71	-1	-1.47	1.19	-3.97
NSMCE1-DT	NSMCE1 分岐転写産物	3.71	1.15	-2.03	-1.19	-2.54
SOCS3	サイトカインシグナル伝達 3 の抑制剤	3.67	-1.15	-3.53	2.12	-4.17
PLK3	ポロ様キナーゼ 3	3.6	-1	-2.39	1.08	-2.43
ALPL	アルカリ性ホスホ(phos.)、生体石灰化関連	3.57	1.18	-2.64	1.12	-3.24
PLIN5	ペリリピン 5	3.56	-1	-2.54	1.26	-2.81
SHROOM4	シュルームファミリーメンバー 4	3.54	1.33	-1.53	1.01	-3.74
KCNE1B	K ⁺ 電位依存性チャネル SF E レグ(reg.)SU1B	3.48	1.09	-3.28	1.31	-2.71
SLPI	分泌性白血球ペプチダーゼ阻害剤	3.43	-1.08	-1.36	-1.14	-2.16
ALOX5AP	アラキドン酸 5-リボキシゲナーゼ活性化プロット(prot)	3.43	-1.05	-2.65	1.37	-2.58
TMEM120A	膜貫通タンパク質 120A	3.43	-1.09	-2.19	1.18	-2.27
IL1RN	インターロイキン 1 受容体拮抗剤	3.4	-1.56	-4.62	1.31	-1.95
AKR1C1	アルド-ケトレダクターゼファミリー 1 メンバー C1	3.38	1.12	-2.09	1.93	-5.34
CD163L1	CD163 分子様 1	3.36	-1.29	-2	1.51	-2.29
GRAMD1A	GRAM トメイン含有 1A	3.35	1	-3.01	1.48	-2.8
PROK2	プロキネチン 2	3.35	-1.06	-1.83	1.52	-3.4
UPP1	ウリジンホスホリラーゼ 1	3.34	-1.08	-2.41	1.64	-3.15
ANKRD55	アンキリンリピートトメイン 55	3.3	1.24	-2.27	1.31	-4.13
TDRD9	チューダー トメイン含有 9	3.29	1.04	-1.23	1.05	-3.41
CD82	CD82 分子	3.26	1.03	-2.02	1.14	-2.47
ECHDC3	エノイル-CoA ヒドロラターゼ トメイン含有 3	3.24	1.03	-1.72	1.4	-3.51
MKNK1	MAPK 相互作用セリン/スレオニンキナーゼ 1	3.21	-1.06	-1.87	1.38	-2.8
POR	チトクローム p450 酸化還元酵素	3.2	-1.09	-2.18	1.44	-2.57
AMPH	アンフィフィシン	3.19	1.04	1.03	-1.56	-2.67
DGAT2	ジアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ 2	3.18	-1.04	-1.92	1.24	-2.44
SPINK8	セリンペプチダーゼ阻害剤 Kazal 8 型	3.15	1.2	-1.98	1.41	-3.45
BCL3	BCL3 転写コアクチベーター	3.14	1	-2.49	1.2	-2.15
ROM1	網膜外節膜タンパク質 1	3.14	-1.1	-1.67	1.38	-2.45

【 0 1 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

PLIN4	ペリリピン 4	3.09	1.16	-2.38	1.19	-2.77
SPDYA	スプレーディ/RINGO 細胞周期調節因子 FM A	3.08	1.25	-2.22	1.21	-2.57
MSRA	メチオニンスルホキシドレダクターゼ A	3.07	1.06	-1.82	1.01	-2.21
IL18RAP	インターロイキン 18 受容体アクセサリタンパク質	3.06	-1.07	-2.67	2	-3.44
IER3	即時早期応答 3	3.06	1.1	-1.91	1.19	-2.57
RFX2	調節因子 X2	3	1.02	-1.66	1.14	-2.42
TSPO	トランスロケータタンパク質	3	1.01	-1.83	1.18	-2.25
TENT5C	末端ヌクレオチジルトランスフェラーゼ 5C	-2.86	5.73	-2.13	-3.21	-2.98
TSPAN7	テトラスパン 7	-2.27	5.44	-3.18	-3	-2.44
KANK2	KN モチーフおよびアンキリンリピートドメイン 2	-2.49	5.36	-1.9	-2.76	-3.13
RAP1GAP	RAP1 GTP エース活性化タンパク質	-2	5.29	-3.4	-5.54	-2.29
SLC14A1	溶質キャリアファミリー 14/1 (キッドブラッド (Kidd blood) gp)	-2.5	4.88	-1.63	-2.5	-3.04
HMBS	ヒドロキシメチルビランシンターゼ	-1.63	4.83	-1.9	-2.04	-1.88
OSBP2	オキシステロール結合タンパク質 2	-1.75	4.79	-2.45	-3.31	-2.57
TFR2	トランスフェリン受容体 2	-1.72	4.51	-1.91	-2.94	-2.04
TNS1	テンシン 1	-2.08	4.51	-1.82	-2.53	-2.64
ALAS2	5'-アミルプリン酸シンターゼ 2	-1.72	4.42	-2.57	-2.78	-2.38
ARHGEF37	Rho GTP アニヌクレオチド交換因子 37	-1.98	4.35	-1.71	-1.94	-2.89
KCNH2	K ⁺ 電位依存性チャネル SFM H/2	-1.62	4.29	-1.9	-3.39	-2.81
PTPRF	プロテインチロシンホスファターゼ受容体 F 型	-1.85	4.29	-1.62	-1.73	-1.67
PRDX2	ペルオキシドキシシン 2	-1.98	4.13	-2.23	-3.04	-1.96
ACKR1	Aty. ケモカイン受容体 1 (ダフィーブラッド (Duffy blood) gp)	-1.87	4.05	-3.24	-2.89	-1.68
RHAG	Rh 関連糖タンパク質	-2.62	3.5	-1.56	-1.94	-2.22
TMCC2	膜貫通およびコイルトコイルドメイン F2	-2.47	6.73	-1.56	-2.7	-2.64
DYRK3	二重特異性 Tyr ホス(p hos.) 調節キナーゼ 3	-2.33	5.39	-1.61	-2	-2.2
ITLN1	インタレクチン 1	-2.82	5.62	-2.82	-2.97	-2.48
KLHDC8A	ケルチンドメイン含有 8A	-1.74	3.79	-1.74	-2.48	-2.18
AHSP	アルファヘモグロビン安定化タンパク質	-2.64	6.31	-3.21	-2.99	-3.07
GYPB	グーリコホリン B (MNS 血液型)]	-3.29	6.07	-2.97	-3.74	-2.49
YPEL4	イッピル様 4	-1.83	2.71	-1.32	-1.67	-1.96
CTSE	カテプシン E	-1.66	3.68	-2.23	-1.98	-3.18
ACHE	アセチルコリンエステラーゼ	-1.79	4.64	-2.45	-3.05	-2.43
KLF1	クルッペル様因子 1	-2	5.3	-2.35	-3.12	-2.84
XK	X-連結 Kx 血液型	-2.68	5.39	-2.03	-3.05	-2.76
LRRC2	ロイシンリッチリピート含有 2	-2.38	6.2	-2.18	-3.35	-3.47

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 4 - 4】

HEPACAM2	HEPACAMファミリーメンバー 2	-2.59	4.16	-2.26	-2.52	-1.87
MAOA	モノアミンオキシターゼ A	1.44	3.6	-1.87	-3.67	-4.5
BPGM	ヒトスホホカリセリン酸ムターゼ	-2.96	5.93	-2.27	-3.06	-3.04
SOX6	SRV-ボックス転写因子 6	-1.81	4.86	-2.12	-2.33	-3.21
BCAM	基底細胞接着分子(mol.) (ルーテルブラット [®] (Lutheran blood) gp)	-1.17	6.12	-3.15	-5.2	-6.58
ABCG2	ATP 結合カセット FM G/2 (ジュニアブラット [®] (Junior bld) gp)	-2.79	4.76	-2.23	-1.99	-2.55
HEMGN	ヘモグロビン	-2.36	5.09	-2.19	-2.65	-2.8
RIPOR3	RIPORファミリーメンバー 3	-1.28	2.8	-1.38	-1.85	-2.04
RHD	Rh 血液型 D 抗原	-1.73	4.94	-2.65	-2.84	-2.71
SLC6A9	溶質キャリアファミリー 6 メンバー 9	-2.66	5.96	-2.32	-4.31	-3.78
KRT1	ケラチン 1	-1.95	4.49	-3.23	-2.44	-2.14
TRIM10	トリパートイト(tripartite)モチーフ含有 10	-2.31	3.96	-1.72	-1.94	-2.28
SELENOP	セレンプロテイン P	-2.17	3.1	-1.11	-2.01	-1.92
SLC4A1	溶質キャリア FM 4/1 (ジエゴブラット [®] (Diego blood) gp)	-2.33	5.04	-2.03	-2.74	-2.8
ERFE	エリスロフェロン	-1.32	4.31	-1.9	-5.73	-3.13
EPB42	赤血球膜タンパク質バンド 4.2	-2.08	4.99	-2.64	-2.99	-2.47
ANK1	アンギリン 1	-2.23	4.8	-1.86	-2.68	-2.73
SELENBP1	セレン結合タンパク質 1	-1.93	4.99	-2.48	-2.84	-2.8
TMOD1	トロポモジュリン 1	-1.69	3.87	-2.03	-2.07	-2.41
SGIP1	SH3GL 相互作用エンターサイトシスアダプター 1	-1.91	3.8	-2.35	-2.47	-1.82
ATP1B2	ATP エース Na ⁺ /K ⁺ 輸送サブユニット 2	-1.87	3.02	-2.79	-1.57	-1.48
DNAJC6	DnaJ ヒートショックプロテイン FM (Hsp40) C6	-3.21	4.74	-1.67	-2.83	-2.41
CR1L	補体 C3b/C4b 受容体 1 様	-1.59	3.71	-1.93	-1.73	-2.46
KEL	Kell マクロエンタープロチターゼ (ケルブラット [®] (Kell blood) gp)	-1.93	4.87	-2.66	-3.13	-3.09
SNCA	シヌクレインアルファ	-2.12	4.69	-2.08	-2.59	-2.64
SLC2A1	溶質キャリアファミリー 2 メンバー 1	-1.54	4.36	-1.55	-1.98	-2.11
SPTB	スペクトリンヘター、赤血球性	-1.89	4.85	-2.05	-2.68	-2.98
RFESD	リスケ(Rieske)Fe-S トロメイン含有	-2.98	3.6	-1.11	-1.98	-2.18
SEC14L4	SEC14 様脂質結合 4	-1.86	4.71	-1.98	-2.43	-2.84
CA2	炭酸脱水酵素 2	-2.41	4.03	-1.45	-2.11	-2.44
ACSL6	アシル-CoA シンテターゼ 長鎖 FM 6	-3.61	3.97	-1.38	-3.03	-1.86
GMPT	グアノシリン酸レタークターゼ	-1.58	3.94	-2.57	-2.41	-2.14
C1orf116	染色体 1 オープンリーディングフレーム 116	-1.78	3.94	-1.82	-2.18	-2.37
PGF	胎盤成長因子	-6.52	3.91	-2.68	-1.09	-8.77

10

20

30

40

【 0 1 7 8 】

【表 4 - 5】

SFRP2	分泌フリズル(frizzled)関連タンパク質 2	-1.53	3.9	-2.08	-1.85	-2.47
SLC6A8	溶質キャリアファミリー 6 メンバー 8	-1.57	3.88	-1.91	-2.78	-2.25
BCL2L1	BCL2 様 1	-1.53	3.88	-2.17	-2.34	-2.32
GSPT1	G1 相から S 相への移行 1	-1.93	3.8	-1.77	-2.16	-2.22
SLC1A5	溶質キャリアファミリー 1 メンバー 5	-2.05	3.79	-1.86	-2.67	-1.89
RGS16	G タンパク質シグナル伝達の調節因子 16	-1.4	3.79	-1.6	-1.7	-2.32
AQP1	アкваポリン 1(コルトン(Colton)血液型)	-1.42	3.75	-1.87	-2.54	-2.37
BBOF1	基底身体の向き因子(basal body orientation factor)1	-1.64	3.75	-1.68	-2.02	-2.6
STRADB	STE20 関連アダプターヘータ	-1.85	3.74	-1.84	-2.09	-2.23
RNF175	リングフィンガータンパク質 175	-1.76	3.72	-1.63	-2.16	-2.23
CR1L	補体 C3b/C4b 受容体 1 様	-1.59	3.71	-1.93	-1.73	-2.46
MRC2	マンノース受容体 C 2 型	-1.5	3.7	-1.82	-1.89	-2.44
ANKRD9	アンキリンリピートドメイン 9	-1.59	3.68	-2.22	-2.77	-1.91
MBNL3	筋盲(muscleblind)様スプライシング調節因子 3	-1.92	3.64	-1.55	-2.12	-2.29
MXI1	MAX インタクター 1、二量体化タンパク質	-1.63	3.64	-1.62	-2.21	-2.42
DCAF12	DDB1 および CUL4 関連因子 12	-1.65	3.63	-1.68	-1.95	-2.45
NFIX	核因子 IX	-1.58	3.61	-2.18	-1.9	-2.13
RFESD	リスケ(Rieske)Fe-S ドメイン含有	-2.98	3.6	-1.11	-1.98	-2.18
RBM38	RNA 結合モチーフタンパク質 38	-1.39	3.6	-1.72	-2.43	-2.41
MYL4	ミョシン軽鎖 4	-1.51	3.59	-2.73	-1.83	-2.03
FRMD4A	FERM ドメイン含有 4A	-1.94	3.55	-1.57	-2.06	-2.05
ARHGEF12	Rho GTP アニヌクレオチド交換因子 12	-2.05	3.54	-1.52	-1.87	-2.22
PLEK2	プレクストリン 2	-1.32	3.54	-1.85	-1.9	-2.64
MARCHF8	膜関連リング-CH-型フィンガー 8	-1.81	3.52	-1.72	-1.82	-2.22
FAM210B	配列類似性を有するファミリー 210/B	-1.4	3.46	-1.94	-2.31	-2.16
TRIM58	トリパートイト(tripartite)モチーフ含有 58	-1.37	3.43	-1.84	-2.23	-2.23
DPCD	原発性毛様体ジスプレジア(hom.)において削除された	-1.96	3.41	-1.78	-2.48	-1.72
UBB	ユビキチン B	-1.52	3.41	-2.23	-1.74	-2.11
SMIM5	小さな内在性膜タンパク質 5	-1.44	3.34	-2.24	-1.8	-2.03
CLIC2	塩化物細胞内チャネル 2	-2.59	3.34	-1.54	-1.41	-2.1
MFSD2B	主要ファシリテータースーパーファミドメインコント(cont.)-2B	-1.27	3.3	-1.96	-2.41	-2.04
PBX1	PBX ホメオボックス 1	-1.25	3.3	-1.91	-2.1	-2.24
ADD2	アダプシン 2	-1.69	3.29	-1.37	-2.34	-1.18
FAXDC2	脂肪酸ヒドロキシラーゼドメイン含有 2	-1.5	3.29	-1.82	-2.12	-1.97

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

【表 4 - 6】

ARL4A	ADP リボシル化因子様 GTP エース 4A	-1.77	3.28	-1.46	-1.3	-2.72
USP12	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 12	-2.14	3.26	-1.25	-1.84	-2.19
EMID1	EMI トメイン含有 1	-1.13	3.25	-1.51	-2.38	-2.41
YBX3	Y-ボックス結合タンパク質 3	-1.54	3.24	-1.69	-2.09	-2.02
ISCA1	鉄硫黄クラスター集合体 1	-1.68	3.24	-1.29	-2.07	-2.27
KLC3	キネシン軽鎖 3	-1.13	3.22	-2.01	-2.37	-2.11
KDM7A-DT	KDM7A 分岐転写産物	-1.39	3.16	-1.77	-1.94	-2.07
CTNNAL1	カテニアルファ様 1	-1.38	3.16	-1.57	-2.28	-2.07
SLC7A5	溶質キャリアファミリー 7 メンバー 5	-1.02	3.16	-1.91	-2.26	-2.35
BLVRB	ビリベルジンレタクターゼ B	-1.46	3.14	-2.26	-1.61	-1.92
HBM	ヘモグロビンサブユニットミュー	-1.31	3.13	-3.22	-1.97	-1.64
SIAH2	シア(siah)E3 ユビキチンプロテインリカターゼ 2	-1.29	3.13	-1.87	-1.7	-2.23
RUNDC3A	RUN トメイン含有 3A	-1.34	3.12	-2.64	-2.45	-1.54
CISD2	CDGSH 鉄硫黄トメイン 2	-1.87	3.11	-1.53	-1.89	-1.87
PNP	プリンスクレオシトホスホリラーゼ	-1.59	3.11	-1.67	-2.02	-1.87
DMTN	デマチンアクチン結合タンパク質	-1.31	3.11	-1.96	-2.02	-1.94
RGCC	細胞周期の調節因子	-1.92	3.08	-1.55	-1.69	-1.86
TTC25	テトラトリコペプチドリヒートトメイン 25	-1.32	3.08	-2.13	-1.68	-1.92
IGF2BP2	インシュリン様成長因子 2 mRNA BP-2	-1.41	3.08	-1.65	-2.1	-1.95
SLC22A23	溶質キャリアファミリー 22 メンバー 23	-1.41	3.04	-1.54	-1.7	-1.23
TAL1	bHLH 転写因子 1、赤血球 DF	-1.31	3.04	-1.71	-1.96	-2.04
NUDT4	ヌデイクス(nudix)加水分解酵素 4	-1.58	3.03	-1.19	-2.06	-2.24
ATP1B2	ATP エース Na+/K+ 輸送サブユニットベータ 2	-1.87	3.02	-2.79	-1.57	-1.48
ALDH5A1	アルデヒド脱水素酵素 5 FMA1	-2.1	3.02	-1.41	-1.88	-1.74
PCDH1	プロトカトヘリン 1	-1.29	3.01	-1.6	-2.42	-1.88
PAGE2B	PAGE ファミリーメンバー 2B	-1.18	3	-2.1	-1.61	-2.09
GPR82	G タンパク質共役型受容体 82	-1.23	-1.37	2.17	-2.27	1.12
PRSS33	セリンプロテアーゼ 33	-3.13	-1.82	3.10	-2.22	1.36
IL5RA	インターロイキン 5 受容体サブユニットアルファ	-2.87	-1.31	2.62	-1.65	1.14
TRIM2	トリパータイト(tripartite)モチーフ含有 2	-1.69	-1.1	2.03	-2.45	1.11
TBC1D12	TBC1 トメインファミリーメンバー 12	-1.87	-1.39	2.35	-1.33	1.03
ADGRD1	接着 G タンパク質共役型受容体 D1	-2.34	-1.01	2.34	-2.32	1.01
HDAC9	ヒストンデアセチラーゼ 9	-2.38	-1.42	2.26	-1.56	1.28
PTGFRN	プロスタグランジン F2 受容体阻害剤	-2.05	-1.54	2.15	-1.32	1.24
PTGDR2	プロスタグランジン D2 受容体 2	-2.75	-1.3	2.06	-1.58	1.35
ANGPT1	アンジオテンシン 1	-1.3	1.3	2.05	-1.64	-1.66
KLHDC1	ケルチトメイン含有 1	-1.73	-1.48	2.03	-2.01	1.3

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

50

【表 4 - 7】

EXOC3L1	エキソシスト複合体コンポーネント 3 様 1	-7.85	-2.5	-3.3	3.09	2.11
SEPTIN4	セプチン 4	-7.4	-2.85	-4.22	4.28	1.91
IRF7	インターフェロン調節因子 7	-1.45	-2.18	-3.75	3.23	1.4
OAS1	2'-5'-オリゴアデニル酸シテラーゼ 1	-4.35	-2.39	-3.36	3	2
LY6E	リンパ球抗原 6 ファミリーメンバー E	-3.12	-3.61	-5.13	2.2	3.08
LAMP3	リソソーム関連膜タンパク質 3	-11.7	-2.67	-7.9	3.49	2.24
IFIT3	IFN 誘導タンパク質、テトラトリコヘプチドリット (repts)3	-4.29	-2.04	-4.79	3.21	1.83
IFI44L	インターフェロン誘導タンパク質 44 様	-8.03	-2.63	-4.63	3.4	2.12
TTC21A	テトラトリコヘプチドリットメイン 21A	-2.44	-1.89	-1.84	1.15	2.65
SAMD4A	無菌アルファマチーフトメイン含有 4A	-10.03	-2.32	-1.49	1.3	3.16
SPATS2L	精子形成関連セリリチ 2 様	-4.28	-2.49	-3.13	2.29	2.51
HERC5	HECT&RLD, E3 ユビキチンプロテインリガゼ 5	-6.12	-2.09	-5.47	2.85	2.17
AGRN	アグリニン	-5.41	-2.27	-2.42	1.49	3.13
DHX58	DEXH-ボックスヘリカーゼ 58	-3.35	-2.21	-2.97	2.21	2.3
TSHR	甲状腺刺激ホルモン受容体]	-1.88	1.01	-1.19	-3.88	2.18
TNFRSF13B	TNF 受容体スーパーファミリーメンバー 13B	-1.09	1.04	-1.49	-1.62	2.06
PARM1	前立腺アンドロゲンレグ (reg.)ムチン様タンパク質 1	-1.76	-1.16	-1.07	-2.21	2.02
FAM111B	ファミリー配列類似性 111 メンバー B	-2.92	-1.37	-1.39	-1.53	2.81
MCM10	ミトコンドリア染色体維持 10 レプリン (repln.)IF	-2.35	-1.13	-1.72	-1.51	2.4
LAG3	リンパ球活性化 3	-2.68	-1.07	-1.94	-1.3	2.2
CD38	CD38 分子	-2.66	-1.45	-1.39	-1.07	2.34
IFNG-AS1	IFNG アンチセンス RNA 1	-2.53	1.06	-1.28	-3.83	2.17
CDT1	クロマチンライセンス/DNA 複製因子 (fact)-1	-2.02	1.13	-1.44	-2.17	2.31
CDCA7	細胞分裂周期関連 7	-2.85	-1.15	-1.09	-1.54	2.01
EME1	必須減数分裂構造特異的 (spec.) エントヌクレアーゼ (endonuclease)-1	-2.28	-1.25	-1.3	-1.4	2.15
CTLA4	細胞毒性 T リンパ球関連タンパク質 4	-2.48	-1.13	-1.13	-1.56	1.99
HES4	ヘス (hes) ファミリー bHLH 転写因子 4	-6.73	-2.53	-1.41	1.05	3.44
PACSN1	ニューロン 1 中の PKC & カルシウムイオンチャネル基質	-2.69	-1.55	-1.62	-2.65	3.41
IL12RB2	インターロイキン 12 受容体サブユニットベータ 2	-4.46	-1.4	-2.12	-1.59	3.23
IL4I1	インターロイキン 4 誘導 1	-2.28	-1.82	-2.7	-1.12	3.17
P2RY6	ピリジン作動性受容体 P2Y6	-2.44	-1.88	-1.89	-1.12	3.03
KIF19	キネシンファミリーメンバー 19	-4.68	-1.2	-1.05	-3.7	2.69
TMPRSS3	膜貫通セリンプロテアーゼ 3	-3.53	-1.4	-1.43	-1.2	2.5

10

20

30

40

【 0 1 8 1 】

50

【表 5 - 1】

表 5: エンドタイプ分類子のペアの診断精度の例。

比較	試験した遺伝子ペア	診断の精度(AUC-ROC)、感度および特異性パーセント		
		AUC	感度	特異性
NPS 対 残り	GADD45A [#] , EFNA1	98.8	96.0	90.6
NPS 対 残り	EFNA1, MIR646HG	98.5	97.0	91.7
NPS 対 残り	MIR646HG, KLF14	98.4	93.4	89.8
NPS 対 残り	MLLT1, MIR646HG	98.3	97.5	86.6
NPS 対 残り	ARG1*, MLLT1	97.7	90.9	88.3
NPS 対 残り	MLLT1, EFNA1	97.7	91.4	88.7
NPS 対 残り	MLLT1, NSUN7	97.7	92.4	81.2
NPS 対 残り	EFNA1, NSUN7	97.5	85.1	92.4
NPS 対 残り	SLC51A, EFNA1	97.4	89.8	90.5
NPS 対 残り	EFNA1, KLF14	97.4	88.0	92.7
NPS 対 残り	ZDHHC19, EFNA1	97.3	86.1	89.0
NPS 対 残り	EFNA1, AGFG1	97.3	87.5	90.3
NPS 対 残り	NSUN7, KLF14	97.3	95.4	91.8
NPS 対 残り	EFNA1, PFKFB2 [#]	97.2	88.7	87.9
NPS 対 残り	MLLT1, KLF14	97.2	92.3	86.4
INF 対 残り	FECH*, TFEC	91.3	83.0	83.0
INF 対 残り	TFEC, IFIT1B	90.3	80.9	80.9
INF 対 残り	FECH*, RNF182	90.0	84.1	81.0
INF 対 残り	IFIT1B, FECH*	89.9	81.6	79.2
INF 対 残り	FECH*, APOL4	89.4	82.5	79.5
INF 対 残り	FECH*, GYPA	89.4	81.7	80.4
INF 対 残り	ITLN1, FECH*	89.4	82.3	81.3
INF 対 残り	FECH*, THEM5	89.4	82.5	80.9
INF 対 残り	IFIT1B, CA1*	89.4	82.2	80.9
INF 対 残り	RHAG, FECH*	89.3	81.4	80.5
INF 対 残り	FECH*, FAM83A	89.3	80.6	80.2
INF 対 残り	RHCE, FECH*	89.3	79.1	80.4
INF 対 残り	TFEC, CA1*	89.3	89.0	78.9
INF 対 残り	SPTA1, FECH*	89.1	81.1	80.7
IHD 対 残り	MAP7, SPRED1	94.4	87.3	85.3
IHD 対 残り	SPRED1, GPR34	93.5	88.3	83.4
IHD 対 残り	IL5RA, SPRED1	92.6	82.0	81.5

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

IHD 対 残り	SPRED1, TPRG1	91.7	87.3	78.4
IHD 対 残り	HRK, SPRED1	91.6	80.3	81.2
IHD 対 残り	SPRED1, PLCB1	91.2	90.0	82.5
IHD 対 残り	TRIM2, SPRED1	90.7	82.3	80.7
IHD 対 残り	SIGLEC8, SPRED1	90.6	76.4	80.6
IHD 対 残り	SMPD3, SPRED1	90.5	78.7	78.8
IHD 対 残り	SPRED1, ZNF600	90.5	81.2	81.2
IHD 対 残り	SPRED1, SDC2	90.3	79.9	82.2
IHD 対 残り	MAP7, GPR34	89.9	86.8	80.2
IHD 対 残り	PRSS33, SPRED1	89.8	78.2	79
IHD 対 残り	SPRED1, DYNC2H1	89.6	82.4	79.8
IHD 対 残り	CACNA2D3, SPRED1	89.1	78.0	78.6
IFN 対 残り	ETV7, PLEKHO1*	92.5	89.6	78.1
IFN 対 残り	IFITM3, ETV7	91.9	83.9	79.7
IFN 対 残り	ETV7, APOL1*	91.7	89.4	79.9
IFN 対 残り	BATF2, ETV7	91.7	88.8	78.1
IFN 対 残り	PLEKHO1*, BATF2	91.7	89	78.6
IFN 対 残り	ETV7, EPSTI1*	91.4	83.2	76.2
IFN 対 残り	USP18, EPSTI1*	91.1	88.1	74.2
IFN 対 残り	EPSTI1*, BATF2	91.0	83.2	75.6
IFN 対 残り	IFITM3, BATF2	90.8	83.6	78.2
IFN 対 残り	ETV7, SEPTIN4	90.2	86.7	78.3
IFN 対 残り	ETV7, LAMP3	90.1	83.6	76.5
IFN 対 残り	SERPING1, BATF2	90	87.4	76.3
IFN 対 残り	LAMP3, BATF2	89.5	83.6	77
IFN 対 残り	LAMP3, SERPING1	87.5	81.3	76.8
ADA 対 残り	LGALS3BP, OTOF	88.2	77.5	85.9
ADA 対 残り	LGALS3BP, IFI27	87.6	78.3	82.2
ADA 対 残り	LGALS3BP, KIF14	87.5	76.7	81.4
ADA 対 残り	LGALS3BP, CENPF	87.1	78.7	83.2
ADA 対 残り	GTSE1, LGALS3BP	86.9	75.9	83.6
ADA 対 残り	LGALS3BP, KCTD14	86.9	75.1	83.3
ADA 対 残り	LGALS3BP, PDIA4	86.9	76.1	83.9
ADA 対 残り	LGALS3BP, TSHR	86.7	75.6	82.1
ADA 対 残り	LGALS3BP, PLAAT2	86.6	75.3	80.6
ADA 対 残り	OTOF, IFI27	86.6	75.8	86.0
ADA 対 残り	IGF1, LGALS3BP	86.2	75.6	82.1

10

20

30

40

【 0 1 8 3 】

50

【表 5－3】

ADA 対 残り	CDC45, LGALS3BP	86.2	75.2	83.0
ADA 対 残り	LGALS3BP, KIF15	86.2	75.6	83.2
ADA 対 残り	IGLL5, LGALS3BP	86.2	76.7	80.4
ADA 対 残り	LGALS3BP, MIXL1	86.1	74.1	82.7

列 2 における *を有する遺伝子は、ペアの一方のメンバーが以前のエンドタイプ論文において報告されているが、決して該ペアにおけるもう一方の遺伝子とパートナーとならなかった事例を含む。#を有する遺伝子は、エンドタイプとのあいまいな関係が報告された場合である。

10

【 0 1 8 4 】

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6: 全ての他のエンドタイプと比較したとき特定のエンドタイプに分類される
遺伝子ペアの拡張リスト。

比較	遺伝子ペア	RO C	感 度	特異 性	比較	遺伝子ペア	RO C	感 度	特異 性
NPS 対 残り	ATP9A/EPB41L4B	90	86	78	INF 対 残り	TSPO2/RHCE	84	66	77
NPS 対 残り	ATP9A/IL1R1	95	93	83	INF 対 残り	TSPO2/THEM5	85	74	77
NPS 対 残り	ATP9A/GADD45A	95	96	84	INF 対 残り	TSPO2/IFIT1B	88	73	79
NPS 対 残り	ATP9A/ARG1	97	95	86	INF 対 残り	TSPO2/CARD17	81	69	73
NPS 対 残り	ATP9A/PFKFB2	92	94	80	INF 対 残り	CD274/TMCC2	83	69	74
NPS 対 残り	ATP9A/MLLT1	95	91	80	INF 対 残り	CD274/CA1	88	88	76
NPS 対 残り	ATP9A/ANXA3	92	90	77	INF 対 残り	CD274/DYRK3	80	68	74
NPS 対 残り	ATP9A/GPR84	91	85	80	INF 対 残り	CD274/FAM83A	83	71	77
NPS 対 残り	ATP9A/OLAH	95	89	82	INF 対 残り	CD274/TLCD4	84	73	74
NPS 対 残り	ATP9A/ADAMTS3	92	87	83	INF 対 残り	CD274/KLHDC8A	77	72	67
NPS 対 残り	ATP9A/PCOLCE2	92	87	83	INF 対 残り	CD274/SPTA1	83	70	76
NPS 対 残り	ATP9A/ZDHHC19	94	90	82	INF 対 残り	CD274/TSPAN5	86	80	81
NPS 対 残り	ATP9A/SLC51A	93	90	82	INF 対 残り	CD274/GYP A	85	77	76
NPS 対 残り	ATP9A/HPGD	94	96	82	INF 対 残り	CD274/ITLN1	81	73	74
NPS 対 残り	ATP9A/SEMA6B	90	87	78	INF 対 残り	CD274/RNF182	84	77	79
NPS 対 残り	ATP9A/EFNA1	97	88	89	INF 対 残り	CD274/GLRX5	86	80	76
NPS 対 残り	ATP9A/AGFG1	94	92	81	INF 対 残り	CD274/RHCE	85	72	78
NPS 対 残り	ATP9A/NSUN7	96	97	82	INF 対 残り	CD274/THEM5	83	72	78
NPS 対 残り	ATP9A/TNFAIP8L3	91	87	80	INF 対 残り	CD274/IFIT1B	88	80	79
NPS 対 残り	ATP9A/KREMEN1	90	90	76	INF 対 残り	TMCC2/CA1	87	81	77
NPS 対 残り	ATP9A/ORM2	91	94	79	INF 対 残り	TMCC2/DYRK3	84	66	77
NPS 対 残り	ATP9A/MIR646HG	95	92	83	INF 対 残り	TMCC2/FAM83A	86	73	77
NPS 対 残り	ATP9A/KLF14	96	94	87	INF 対 残り	TMCC2/TLCD4	86	76	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/IL1R1	89	76	81	INF 対 残り	TMCC2/ANKRD22	83	68	74
NPS 対 残り	EPB41L4B/GADD45A	93	87	82	INF 対 残り	TMCC2/GBP5	82	70	74
NPS 対 残り	EPB41L4B/ARG1	92	92	82	INF 対 残り	TMCC2/KLHDC8A	83	70	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/PFKFB2	88	82	75	INF 対 残り	TMCC2/SPTA1	85	74	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/MLLT1	94	86	83	INF 対 残り	TMCC2/TSPAN5	87	74	80
NPS 対 残り	EPB41L4B/ANXA3	89	86	75	INF 対 残り	TMCC2/GYP A	87	75	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/GPR84	85	77	81	INF 対 残り	TMCC2/P2RY14	82	68	74
NPS 対 残り	EPB41L4B/OLAH	87	69	80	INF 対 残り	TMCC2/ITLN1	85	72	80
NPS 対 残り	EPB41L4B/ADAMTS3	87	79	86	INF 対 残り	TMCC2/RNF182	86	79	78
NPS 対 残り	EPB41L4B/PCOLCE2	80	71	83	INF 対 残り	TMCC2/GLRX5	86	75	77
NPS 対 残り	EPB41L4B/ZDHHC19	89	78	82	INF 対 残り	TMCC2/RHCE	85	73	78
NPS 対 残り	EPB41L4B/SLC51A	92	85	83	INF 対 残り	TMCC2/THEM5	86	74	79
NPS 対 残り	EPB41L4B/HPGD	88	71	79	INF 対 残り	TMCC2/IFIT1B	88	77	81
NPS 対 残り	EPB41L4B/SEMA6B	84	77	75	INF 対 残り	TMCC2/CARD17	82	69	74
NPS 対 残り	EPB41L4B/EFNA1	95	83	90	INF 対 残り	CA1/DYRK3	87	83	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/AGFG1	92	87	80	INF 対 残り	CA1/FAM83A	88	85	77

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

NPS 対 残り	EPB41L4B/NSUN7	94	95	82	INF 対 残り	CA1/TLCD4	88	84	78
NPS 対 残り	EPB41L4B/TNFAIP8L3	85	79	81	INF 対 残り	CA1/ANKRD22	87	88	75
NPS 対 残り	EPB41L4B/KREMEN1	81	77	72	INF 対 残り	CA1/GBP5	87	88	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/MIR646HG	90	84	80	INF 対 残り	CA1/KLHDC8A	87	84	76
NPS 対 残り	EPB41L4B/KLF14	93	89	87	INF 対 残り	CA1/SPTA1	88	83	78
NPS 対 残り	IL1R1/GADD45A	96	89	85	INF 対 残り	CA1/TSPAN5	89	85	80
NPS 対 残り	IL1R1/ARG1	93	82	84	INF 対 残り	CA1/GYP A	88	82	76
NPS 対 残り	IL1R1/PFKFB2	92	80	81	INF 対 残り	CA1/P2RY14	87	88	76
NPS 対 残り	IL1R1/MLLT1	96	90	86	INF 対 残り	CA1/ITLN1	87	82	77
NPS 対 残り	IL1R1/ANXA3	93	87	83	INF 対 残り	CA1/RNF182	89	82	78
NPS 対 残り	IL1R1/GPR84	95	87	87	INF 対 残り	CA1/GLRX5	88	85	78
NPS 対 残り	IL1R1/OLAH	92	73	86	INF 対 残り	CA1/RHCE	88	82	78
NPS 対 残り	IL1R1/ADAMTS3	92	81	85	INF 対 残り	CA1/THEM5	88	83	80
NPS 対 残り	IL1R1/PCOLCE2	92	79	85	INF 対 残り	CA1/IFIT1B	89	82	81
NPS 対 残り	IL1R1/ZDHHC19	95	83	86	INF 対 残り	CA1/CARD17	87	88	74
NPS 対 残り	IL1R1/SLC51A	95	86	86	INF 対 残り	DYRK3/FAM83A	85	70	76
NPS 対 残り	IL1R1/HPGD	92	79	86	INF 対 残り	DYRK3/TLCD4	84	71	77
NPS 対 残り	IL1R1/SEMA6B	94	89	84	INF 対 残り	DYRK3/ANKRD22	80	68	75
NPS 対 残り	IL1R1/EFNA1	96	78	92	INF 対 残り	DYRK3/GBP5	79	68	73
NPS 対 残り	IL1R1/AGFG1	94	90	85	INF 対 残り	DYRK3/KLHDC8A	81	65	74
NPS 対 残り	IL1R1/NSUN7	95	90	84	INF 対 残り	DYRK3/SPTA1	84	72	79
NPS 対 残り	IL1R1/TNFAIP8L3	95	93	85	INF 対 残り	DYRK3/TSPAN5	86	74	80
NPS 対 残り	IL1R1/KREMEN1	91	87	82	INF 対 残り	DYRK3/GYP A	86	74	76
NPS 対 残り	IL1R1/ORM2	91	85	83	INF 対 残り	DYRK3/P2RY14	79	67	74
NPS 対 残り	IL1R1/MIR646HG	95	92	85	INF 対 残り	DYRK3/ITLN1	84	70	79
NPS 対 残り	IL1R1/KLF14	96	87	90	INF 対 残り	DYRK3/RNF182	85	76	79
NPS 対 残り	GADD45A/ARG1	96	95	83	INF 対 残り	DYRK3/GLRX5	86	75	76
NPS 対 残り	GADD45A/PFKFB2	94	93	80	INF 対 残り	DYRK3/RHCE	85	69	78
NPS 対 残り	GADD45A/MLLT1	97	94	86	INF 対 残り	DYRK3/THEM5	85	77	79
NPS 対 残り	GADD45A/ANXA3	95	90	84	INF 対 残り	DYRK3/IFIT1B	88	75	80
NPS 対 残り	GADD45A/GPR84	94	88	84	INF 対 残り	DYRK3/CARD17	80	66	74
NPS 対 残り	GADD45A/OLAH	95	90	85	INF 対 残り	FAM83A/TLCD4	88	78	78
NPS 対 残り	GADD45A/ADAMTS3	95	93	86	INF 対 残り	FAM83A/ANKRD22	83	70	77
NPS 対 残り	GADD45A/PCOLCE2	93	85	84	INF 対 残り	FAM83A/GBP5	82	70	77
NPS 対 残り	GADD45A/ZDHHC19	95	89	87	INF 対 残り	FAM83A/KLHDC8A	84	70	76
NPS 対 残り	GADD45A/SLC51A	95	92	87	INF 対 残り	FAM83A/SPTA1	87	75	78
NPS 対 残り	GADD45A/HPGD	95	88	85	INF 対 残り	FAM83A/TSPAN5	88	79	81
NPS 対 残り	GADD45A/SEMA6B	93	87	83	INF 対 残り	FAM83A/GYP A	87	77	78
NPS 対 残り	GADD45A/EFNA1	99	96	91	INF 対 残り	FAM83A/P2RY14	83	69	77
NPS 対 残り	GADD45A/AGFG1	95	88	83	INF 対 残り	FAM83A/ITLN1	85	80	83
NPS 対 残り	GADD45A/NSUN7	97	99	86	INF 対 残り	FAM83A/RNF182	88	80	78
NPS 対 残り	GADD45A/TNFAIP8L3	94	86	85	INF 対 残り	FAM83A/GLRX5	87	79	76
NPS 対 残り	GADD45A/KREMEN1	94	93	84	INF 対 残り	FAM83A/RHCE	86	75	78
NPS 対 残り	GADD45A/ORM2	96	94	84	INF 対 残り	FAM83A/THEM5	86	75	80

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

NPS 対 残り	GADD45A/MIR646HG	97	97	85	INF 対 残り	FAM83A/IFIT1B	89	79	82
NPS 対 残り	GADD45A/KLF14	95	93	90	INF 対 残り	FAM83A/CARD17	83	71	77
NPS 対 残り	ARG1/PFKFB2	94	94	80	INF 対 残り	TLCD4/ANKRD22	84	71	74
NPS 対 残り	ARG1/MLLT1	98	91	88	INF 対 残り	TLCD4/GBP5	84	73	74
NPS 対 残り	ARG1/ANXA3	94	86	83	INF 対 残り	TLCD4/KLHDC8A	84	78	73
NPS 対 残り	ARG1/GPR84	96	89	87	INF 対 残り	TLCD4/SPTA1	85	74	78
NPS 対 残り	ARG1/OLAH	94	86	83	INF 対 残り	TLCD4/TSPAN5	87	73	79
NPS 対 残り	ARG1/ADAMTS3	95	90	87	INF 対 残り	TLCD4/GYP A	87	74	76
NPS 対 残り	ARG1/PCOLCE2	93	86	84	INF 対 残り	TLCD4/P2RY14	84	72	75
NPS 対 残り	ARG1/ZDHHC19	95	98	87	INF 対 残り	TLCD4/ITLN1	86	75	77
NPS 対 残り	ARG1/SLC51A	96	91	86	INF 対 残り	TLCD4/RNF182	87	79	79
NPS 対 残り	ARG1/HPGD	94	81	86	INF 対 残り	TLCD4/GLRX5	87	76	76
NPS 対 残り	ARG1/SEMA6B	96	91	87	INF 対 残り	TLCD4/RHCE	86	74	78
NPS 対 残り	ARG1/EFNA1	97	80	92	INF 対 残り	TLCD4/THEM5	88	80	80
NPS 対 残り	ARG1/AGFG1	96	88	86	INF 対 残り	TLCD4/IFIT1B	89	79	79
NPS 対 残り	ARG1/NSUN7	96	95	86	INF 対 残り	TLCD4/CARD17	84	72	74
NPS 対 残り	ARG1/TNFAIP8L3	95	86	87	INF 対 残り	ANKRD22/KLHDC8A	77	67	68
NPS 対 残り	ARG1/KREMEN1	95	89	85	INF 対 残り	ANKRD22/SPTA1	83	69	74
NPS 対 残り	ARG1/ORM2	93	81	84	INF 対 残り	ANKRD22/TSPAN5	86	75	78
NPS 対 残り	ARG1/MIR646HG	97	98	87	INF 対 残り	ANKRD22/GYP A	85	75	76
NPS 対 残り	ARG1/KLF14	96	95	89	INF 対 残り	ANKRD22/ITLN1	81	75	74
NPS 対 残り	PFKFB2/MLLT1	95	95	83	INF 対 残り	ANKRD22/RNF182	83	78	78
NPS 対 残り	PFKFB2/ANXA3	92	90	77	INF 対 残り	ANKRD22/GLRX5	86	80	75
NPS 対 残り	PFKFB2/GPR84	92	87	79	INF 対 残り	ANKRD22/RHCE	84	74	78
NPS 対 残り	PFKFB2/OLAH	92	84	81	INF 対 残り	ANKRD22/THEM5	83	71	77
NPS 対 残り	PFKFB2/ADAMTS3	91	86	81	INF 対 残り	ANKRD22/IFIT1B	88	78	81
NPS 対 残り	PFKFB2/PCOLCE2	90	84	79	INF 対 残り	GBP5/KLHDC8A	77	71	68
NPS 対 残り	PFKFB2/ZDHHC19	94	89	83	INF 対 残り	GBP5/SPTA1	82	70	76
NPS 対 残り	PFKFB2/SLC51A	93	87	83	INF 対 残り	GBP5/TSPAN5	86	78	79
NPS 対 残り	PFKFB2/HPGD	91	87	80	INF 対 残り	GBP5/GYP A	85	79	75
NPS 対 残り	PFKFB2/SEMA6B	89	81	78	INF 対 残り	GBP5/ITLN1	81	74	74
NPS 対 残り	PFKFB2/EFNA1	97	89	88	INF 対 残り	GBP5/RNF182	84	74	77
NPS 対 残り	PFKFB2/AGFG1	92	92	80	INF 対 残り	GBP5/GLRX5	86	80	75
NPS 対 残り	PFKFB2/NSUN7	95	97	81	INF 対 残り	GBP5/RHCE	84	73	77
NPS 対 残り	PFKFB2/TNFAIP8L3	91	86	80	INF 対 残り	GBP5/THEM5	82	71	77
NPS 対 残り	PFKFB2/KREMEN1	90	90	78	INF 対 残り	GBP5/IFIT1B	88	79	77
NPS 対 残り	PFKFB2/ORM2	90	88	78	INF 対 残り	KLHDC8A/SPTA1	82	75	73
NPS 対 残り	PFKFB2/MIR646HG	93	89	80	INF 対 残り	KLHDC8A/TSPAN5	86	79	77
NPS 対 残り	PFKFB2/KLF14	95	94	87	INF 対 残り	KLHDC8A/GYP A	86	75	74
NPS 対 残り	MLLT1/ANXA3	94	84	82	INF 対 残り	KLHDC8A/P2RY14	77	70	68
NPS 対 残り	MLLT1/GPR84	94	82	83	INF 対 残り	KLHDC8A/ITLN1	82	72	76
NPS 対 残り	MLLT1/OLAH	96	91	85	INF 対 残り	KLHDC8A/RNF182	85	80	77
NPS 対 残り	MLLT1/ADAMTS3	95	90	85	INF 対 残り	KLHDC8A/GLRX5	86	78	75
NPS 対 残り	MLLT1/PCOLCE2	93	78	85	INF 対 残り	KLHDC8A/RHCE	84	74	76

【 0 1 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

NPS 対 残 り	MLLT1/ZDHHC19	94	82	83	INF 対 残 り	KLHDC8A/THEM5	84	73	77
NPS 対 残 り	MLLT1/SLC51A	95	81	84	INF 対 残 り	KLHDC8A/IFIT1B	88	77	80
NPS 対 残 り	MLLT1/HPGD	96	85	86	INF 対 残 り	KLHDC8A/CARD17	76	71	67
NPS 対 残 り	MLLT1/SEMA6B	93	84	82	INF 対 残 り	SPTA1/TSPAN5	87	79	80
NPS 対 残 り	MLLT1/EFNA1	98	91	89	INF 対 残 り	SPTA1/GYP A	86	72	78
NPS 対 残 り	MLLT1/AGFG1	95	86	85	INF 対 残 り	SPTA1/P2RY14	82	69	75
NPS 対 残 り	MLLT1/NSUN7	98	92	81	INF 対 残 り	SPTA1/ITLN1	85	77	79
NPS 対 残 り	MLLT1/TNFAIP8L3	93	80	83	INF 対 残 り	SPTA1/RNF182	86	77	79
NPS 対 残 り	MLLT1/KREMEN1	94	88	83	INF 対 残 り	SPTA1/GLRX5	86	78	78
NPS 対 残 り	MLLT1/ORM2	94	87	83	INF 対 残 り	SPTA1/RHCE	86	72	77
NPS 対 残 り	MLLT1/MIR646HG	98	98	87	INF 対 残 り	SPTA1/THEM5	87	74	81
NPS 対 残 り	MLLT1/KLF14	97	92	86	INF 対 残 り	SPTA1/IFIT1B	88	81	82
NPS 対 残 り	ANXA3/GPR84	89	79	79	INF 対 残 り	SPTA1/CARD17	82	72	75
NPS 対 残 り	ANXA3/OLAH	93	88	83	INF 対 残 り	TSPAN5/GYP A	88	74	80
NPS 対 残 り	ANXA3/ADAMTS3	92	84	83	INF 対 残 り	TSPAN5/P2RY14	86	76	79
NPS 対 残 り	ANXA3/PCOLCE2	90	79	81	INF 対 残 り	TSPAN5/ITLN1	87	76	81
NPS 対 残 り	ANXA3/ZDHHC19	92	82	83	INF 対 残 り	TSPAN5/RNF182	89	79	79
NPS 対 残 り	ANXA3/SLC51A	92	81	82	INF 対 残 り	TSPAN5/GLRX5	87	80	79
NPS 対 残 り	ANXA3/HPGD	94	78	83	INF 対 残 り	TSPAN5/RHCE	88	74	82
NPS 対 残 り	ANXA3/SEMA6B	88	81	78	INF 対 残 り	TSPAN5/THEM5	88	80	79
NPS 対 残 り	ANXA3/EFNA1	96	83	89	INF 対 残 り	TSPAN5/IFIT1B	89	77	81
NPS 対 残 り	ANXA3/AGFG1	93	82	83	INF 対 残 り	TSPAN5/CARD17	86	78	78
NPS 対 残 り	ANXA3/NSUN7	96	94	83	INF 対 残 り	GYP A/P2RY14	85	76	74
NPS 対 残 り	ANXA3/TNFAIP8L3	90	83	79	INF 対 残 り	GYP A/ITLN1	86	77	76
NPS 対 残 り	ANXA3/KREMEN1	89	80	75	INF 対 残 り	GYP A/RNF182	88	80	80
NPS 対 残 り	ANXA3/ORM2	88	77	76	INF 対 残 り	GYP A/GLRX5	87	75	75
NPS 対 残 り	ANXA3/MIR646HG	95	94	81	INF 対 残 り	GYP A/RHCE	87	74	78
NPS 対 残 り	ANXA3/KLF14	95	94	86	INF 対 残 り	GYP A/THEM5	88	77	79
NPS 対 残 り	GPR84/OLAH	93	84	86	INF 対 残 り	GYP A/IFIT1B	89	79	81
NPS 対 残 り	GPR84/ADAMTS3	90	76	84	INF 対 残 り	GYP A/CARD17	85	78	75
NPS 対 残 り	GPR84/PCOLCE2	87	77	83	INF 対 残 り	P2RY14/ITLN1	81	68	74
NPS 対 残 り	GPR84/ZDHHC19	91	84	82	INF 対 残 り	P2RY14/RNF182	83	74	78
NPS 対 残 り	GPR84/SLC51A	91	75	82	INF 対 残 り	P2RY14/GLRX5	86	80	76
NPS 対 残 り	GPR84/HPGD	93	86	83	INF 対 残 り	P2RY14/RHCE	84	70	77
NPS 対 残 り	GPR84/SEMA6B	85	80	79	INF 対 残 り	P2RY14/THEM5	82	70	77
NPS 対 残 り	GPR84/EFNA1	97	88	90	INF 対 残 り	P2RY14/IFIT1B	88	78	79
NPS 対 残 り	GPR84/AGFG1	93	83	83	INF 対 残 り	ITLN1/RNF182	87	81	81
NPS 対 残 り	GPR84/NSUN7	97	99	84	INF 対 残 り	ITLN1/GLRX5	87	75	76
NPS 対 残 り	GPR84/TNFAIP8L3	87	76	81	INF 対 残 り	ITLN1/RHCE	86	74	79
NPS 対 残 り	GPR84/KREMEN1	86	78	76	INF 対 残 り	ITLN1/THEM5	84	76	79
NPS 対 残 り	GPR84/ORM2	86	78	79	INF 対 残 り	ITLN1/IFIT1B	88	78	81
NPS 対 残 り	GPR84/MIR646HG	95	90	83	INF 対 残 り	ITLN1/CARD17	81	74	75
NPS 対 残 り	GPR84/KLF14	93	90	88	INF 対 残 り	RNF182/GLRX5	89	75	79
NPS 対 残 り	OLAH/ADAMTS3	92	78	84	INF 対 残 り	RNF182/RHCE	88	80	81

【 0 1 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

NPS 対 残 り	OLAH/PCOLCE2	90	74	86	INF 対 残 り	RNF182/THEM5	87	78	82
NPS 対 残 り	OLAH/ZDHHC19	94	77	85	INF 対 残 り	RNF182/IFIT1B	89	84	81
NPS 対 残 り	OLAH/SLC51A	95	86	86	INF 対 残 り	RNF182/CARD17	84	77	79
NPS 対 残 り	OLAH/HPGD	92	75	84	INF 対 残 り	GLRX5/RHCE	87	76	78
NPS 対 残 り	OLAH/SEMA6B	93	89	82	INF 対 残 り	GLRX5/THEM5	87	79	77
NPS 対 残 り	OLAH/EFNA1	96	83	90	INF 対 残 り	GLRX5/IFIT1B	88	79	80
NPS 対 残 り	OLAH/AGFG1	94	88	84	INF 対 残 り	GLRX5/CARD17	86	80	75
NPS 対 残 り	OLAH/NSUN7	95	91	85	INF 対 残 り	RHCE/THEM5	87	75	80
NPS 対 残 り	OLAH/TNFAIP8L3	93	84	86	INF 対 残 り	RHCE/IFIT1B	89	75	81
NPS 対 残 り	OLAH/KREMEN1	91	80	84	INF 対 残 り	RHCE/CARD17	84	72	79
NPS 対 残 り	OLAH/ORM2	89	75	83	INF 対 残 り	THEM5/IFIT1B	89	78	82
NPS 対 残 り	OLAH/MIR646HG	96	94	89	INF 対 残 り	THEM5/CARD17	82	72	78
NPS 対 残 り	OLAH/KLF14	95	94	90	INF 対 残 り	IFIT1B/CARD17	88	78	76
NPS 対 残 り	ADAMTS3/PCOLCE2	87	77	84	IHD エンドタイプ				
NPS 対 残 り	ADAMTS3/ZDHHC19	92	85	85	IHD 対 残 り	IL5RA/TRIM2	78	61	74
NPS 対 残 り	ADAMTS3/SLC51A	93	86	86	IHD 対 残 り	IL5RA/SPRED1	93	82	82
NPS 対 残 り	ADAMTS3/HPGD	92	78	84	IHD 対 残 り	IL5RA/GPR34	82	73	73
NPS 対 残 り	ADAMTS3/SEMA6B	89	79	83	IHD 対 残 り	IL5RA/PLCB1	80	71	73
NPS 対 残 り	ADAMTS3/EFNA1	96	82	91	IHD 対 残 り	IL5RA/DYNC2H1	76	62	72
NPS 対 残 り	ADAMTS3/AGFG1	93	87	86	IHD 対 残 り	SMPD3/TRIM2	76	62	71
NPS 対 残 り	ADAMTS3/NSUN7	95	93	86	IHD 対 残 り	SMPD3/MAP7	75	69	71
NPS 対 残 り	ADAMTS3/TNFAIP8L3	90	77	85	IHD 対 残 り	SMPD3/SPRED1	91	79	79
NPS 対 残 り	ADAMTS3/KREMEN1	88	82	80	IHD 対 残 り	SMPD3/GPR34	81	71	75
NPS 対 残 り	ADAMTS3/ORM2	89	78	81	IHD 対 残 り	SMPD3/PLCB1	80	72	72
NPS 対 残 り	ADAMTS3/MIR646HG	93	84	85	IHD 対 残 り	SMPD3/DYNC2H1	76	62	70
NPS 対 残 り	ADAMTS3/KLF14	94	89	88	IHD 対 残 り	PRSS33/SPRED1	90	78	79
NPS 対 残 り	PCOLCE2/ZDHHC19	90	78	85	IHD 対 残 り	PRSS33/GPR34	80	74	74
NPS 対 残 り	PCOLCE2/SLC51A	91	74	85	IHD 対 残 り	PRSS33/PLCB1	79	67	71
NPS 対 残 り	PCOLCE2/HPGD	89	74	83	IHD 対 残 り	SIGLEC8/TRIM2	77	63	73
NPS 対 残 り	PCOLCE2/SEMA6B	85	77	81	IHD 対 残 り	SIGLEC8/MAP7	76	69	73
NPS 対 残 り	PCOLCE2/EFNA1	96	79	92	IHD 対 残 り	SIGLEC8/SPRED1	91	76	81
NPS 対 残 り	PCOLCE2/AGFG1	92	82	84	IHD 対 残 り	SIGLEC8/GPR34	81	74	75
NPS 対 残 り	PCOLCE2/NSUN7	96	92	84	IHD 対 残 り	SIGLEC8/PLCB1	80	68	72
NPS 対 残 り	PCOLCE2/TNFAIP8L3	85	75	83	IHD 対 残 り	SIGLEC8/DYNC2H1	76	66	72
NPS 対 残 り	PCOLCE2/KREMEN1	89	77	81	IHD 対 残 り	TRIM2/HRK	76	64	70
NPS 対 残 り	PCOLCE2/ORM2	86	71	80	IHD 対 残 り	TRIM2/MAP7	88	80	79
NPS 対 残 り	PCOLCE2/MIR646HG	95	86	87	IHD 対 残 り	TRIM2/CACNA2D3	79	70	71
NPS 対 残 り	PCOLCE2/KLF14	92	88	88	IHD 対 残 り	TRIM2/SPRED1	91	82	81
NPS 対 残 り	ZDHHC19/SLC51A	92	76	83	IHD 対 残 り	TRIM2/SDC2	79	68	73
NPS 対 残 り	ZDHHC19/HPGD	93	84	85	IHD 対 残 り	TRIM2/GPR82	78	66	71
NPS 対 残 り	ZDHHC19/SEMA6B	90	84	82	IHD 対 残 り	TRIM2/GPR34	85	78	75
NPS 対 残 り	ZDHHC19/EFNA1	97	86	89	IHD 対 残 り	TRIM2/GRAMD1C	76	66	70
NPS 対 残 り	ZDHHC19/AGFG1	95	89	85	IHD 対 残 り	TRIM2/PLCB1	84	81	76
NPS 対 残 り	ZDHHC19/NSUN7	96	100	87	IHD 対 残 り	TRIM2/DYNC2H1	80	63	73

10

20

30

40

【 0 1 8 9 】

50

【表 6 - 6】

NPS 対 残 り	ZDHHC19/TNFAIP8L3	91	82	84	IHD 対 残 り	TRIM2/TPRG1	79	71	71
NPS 対 残 り	ZDHHC19/KREMEN1	91	82	83	IHD 対 残 り	TRIM2/ZNF600	80	68	72
NPS 対 残 り	ZDHHC19/ORM2	91	86	81	IHD 対 残 り	ADAM23/MAP7	79	72	72
NPS 対 残 り	ZDHHC19/MIR646HG	96	94	83	IHD 対 残 り	ADAM23/SPRED1	89	86	76
NPS 対 残 り	ZDHHC19/KLF14	95	89	88	IHD 対 残 り	ADAM23/GPR34	80	77	73
NPS 対 残 り	SLC51A/HPGD	95	87	88	IHD 対 残 り	ADAM23/PLCB1	77	74	70
NPS 対 残 り	SLC51A/SEMA6B	91	74	82	IHD 対 残 り	HRK/MAP7	77	64	75
NPS 対 残 り	SLC51A/EFNA1	97	90	91	IHD 対 残 り	HRK/SPRED1	92	80	81
NPS 対 残 り	SLC51A/AGFG1	95	83	85	IHD 対 残 り	HRK/GPR34	83	73	75
NPS 対 残 り	SLC51A/NSUN7	96	94	87	IHD 対 残 り	HRK/PLCB1	79	69	72
NPS 対 残 り	SLC51A/TNFAIP8L3	91	75	84	IHD 対 残 り	HRK/DYNC2H1	75	64	72
NPS 対 残 り	SLC51A/KREMEN1	92	80	82	IHD 対 残 り	HRK/ZNF600	77	64	70
NPS 対 残 り	SLC51A/ORM2	93	77	82	IHD 対 残 り	MAP7/CACNA2D3	76	64	71
NPS 対 残 り	SLC51A/MIR646HG	96	94	84	IHD 対 残 り	MAP7/BAALC	77	70	67
NPS 対 残 り	SLC51A/KLF14	96	90	90	IHD 対 残 り	MAP7/SPRED1	94	87	85
NPS 対 残 り	HPGD/SEMA6B	91	75	83	IHD 対 残 り	MAP7/GPR82	85	68	78
NPS 対 残 り	HPGD/EFNA1	97	76	91	IHD 対 残 り	MAP7/GPR34	90	87	80
NPS 対 残 り	HPGD/AGFG1	94	86	84	IHD 対 残 り	MAP7/GRAMD1C	75	65	74
NPS 対 残 り	HPGD/NSUN7	96	86	85	IHD 対 残 り	MAP7/PLCB1	86	76	77
NPS 対 残 り	HPGD/TNFAIP8L3	93	82	84	IHD 対 残 り	MAP7/DYNC2H1	84	72	79
NPS 対 残 り	HPGD/KREMEN1	92	82	82	IHD 対 残 り	MAP7/TPRG1	80	71	73
NPS 対 残 り	HPGD/ORM2	93	89	86	IHD 対 残 り	MAP7/ZNF600	86	74	76
NPS 対 残 り	HPGD/MIR646HG	97	95	88	IHD 対 残 り	CACNA2D3/SPRED1	89	78	79
NPS 対 残 り	HPGD/KLF14	95	95	89	IHD 対 残 り	CACNA2D3/GPR34	82	73	74
NPS 対 残 り	SEMA6B/EFNA1	95	80	88	IHD 対 残 り	CACNA2D3/PLCB1	80	75	71
NPS 対 残 り	SEMA6B/AGFG1	91	83	81	IHD 対 残 り	CACNA2D3/DYNC2H1	75	64	71
NPS 対 残 り	SEMA6B/NSUN7	96	95	81	IHD 対 残 り	CACNA2D3/ZNF600	77	80	68
NPS 対 残 り	SEMA6B/TNFAIP8L3	86	76	79	IHD 対 残 り	ALOX15/SPRED1	89	75	79
NPS 対 残 り	SEMA6B/KREMEN1	85	78	73	IHD 対 残 り	ALOX15/GPR34	81	72	74
NPS 対 残 り	SEMA6B/ORM2	84	79	77	IHD 対 残 り	ALOX15/PLCB1	78	67	73
NPS 対 残 り	SEMA6B/MIR646HG	92	82	80	IHD 対 残 り	BAALC/SPRED1	89	84	79
NPS 対 残 り	SEMA6B/KLF14	93	81	86	IHD 対 残 り	BAALC/GPR34	81	83	73
NPS 対 残 り	EFNA1/AGFG1	97	88	90	IHD 対 残 り	BAALC/PLCB1	78	79	68
NPS 対 残 り	EFNA1/NSUN7	98	85	92	IHD 対 残 り	SPRED1/SDC2	90	80	82
NPS 対 残 り	EFNA1/TNFAIP8L3	96	88	92	IHD 対 残 り	SPRED1/GPR82	89	76	79
NPS 対 残 り	EFNA1/KREMEN1	95	85	90	IHD 対 残 り	SPRED1/GPR34	94	88	83
NPS 対 残 り	EFNA1/ORM2	94	83	90	IHD 対 残 り	SPRED1/GRAMD1C	89	83	80
NPS 対 残 り	EFNA1/MIR646HG	99	97	92	IHD 対 残 り	SPRED1/PLCB1	91	90	83
NPS 対 残 り	EFNA1/KLF14	97	88	93	IHD 対 残 り	SPRED1/DYNC2H1	90	82	80
NPS 対 残 り	AGFG1/NSUN7	96	95	82	IHD 対 残 り	SPRED1/TPRG1	92	87	78
NPS 対 残 り	AGFG1/TNFAIP8L3	93	85	84	IHD 対 残 り	SPRED1/ZNF600	91	81	81
NPS 対 残 り	AGFG1/KREMEN1	93	88	83	IHD 対 残 り	SDC2/GPR34	84	69	79
NPS 対 残 り	AGFG1/ORM2	93	82	82	IHD 対 残 り	SDC2/PLCB1	81	75	73
NPS 対 残 り	AGFG1/MIR646HG	95	93	87	IHD 対 残 り	SDC2/DYNC2H1	77	58	74

【 0 1 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

NPS 対 残り	AGFG1/KLF14	97	95	89	IHD 対 残り	SDC2/ZNF600	81	77	76
NPS 対 残り	NSUN7/TNFAIP8L3	96	97	87	IHD 対 残り	GPR82/GPR34	80	71	76
NPS 対 残り	NSUN7/KREMEN1	95	91	80	IHD 対 残り	GPR82/GRAMD1C	76	68	69
NPS 対 残り	NSUN7/ORM2	95	93	82	IHD 対 残り	GPR82/PLCB1	84	79	73
NPS 対 残り	NSUN7/MIR646HG	96	97	84	IHD 対 残り	GPR82/DYNC2H1	77	69	73
NPS 対 残り	NSUN7/KLF14	97	95	92	IHD 対 残り	GPR82/TPRG1	77	65	68
NPS 対 残り	TNFAIP8L3/KREMEN1	89	80	79	IHD 対 残り	GPR82/ZNF600	78	69	70
NPS 対 残り	TNFAIP8L3/ORM2	88	76	82	IHD 対 残り	GPR34/GRAMD1C	81	75	74
NPS 対 残り	TNFAIP8L3/MIR646HG	94	85	84	IHD 対 残り	GPR34/PLCB1	88	87	78
NPS 対 残り	TNFAIP8L3/KLF14	93	84	87	IHD 対 残り	GPR34/DYNC2H1	83	70	81
NPS 対 残り	KREMEN1/ORM2	82	84	69	IHD 対 残り	GPR34/TPRG1	83	81	78
NPS 対 残り	KREMEN1/MIR646HG	93	85	79	IHD 対 残り	GPR34/ZNF600	84	80	79
NPS 対 残り	KREMEN1/KLF14	94	85	86	IHD 対 残り	GRAMD1C/PLCB1	77	70	70
NPS 対 残り	ORM2/MIR646HG	91	82	80	IHD 対 残り	GRAMD1C/DYNC2H1	75	63	71
NPS 対 残り	ORM2/KLF14	94	86	88	IHD 対 残り	GRAMD1C/ZNF600	76	75	69
NPS 対 残り	MIR646HG/KLF14	98	93	90	IHD 対 残り	PLCB1/DYNC2H1	83	76	77
INF エンドタイプ					IHD 対 残り	PLCB1/TPRG1	82	83	70
INF 対 残り	FECH/APOL4	89	83	80	IHD 対 残り	PLCB1/ZNF600	83	78	73
INF 対 残り	FECH/RIOK3	89	79	79	IHD 対 残り	DYNC2H1/TPRG1	78	63	72
INF 対 残り	FECH/BNIP3L	89	83	81	IHD 対 残り	DYNC2H1/ZNF600	79	65	77
INF 対 残り	FECH/TFEC	91	83	83	IFN エンドタイプ				
INF 対 残り	FECH/RHAG	89	81	81	IFN 対 残り	ETV7/PLEKHO1	93	90	78
INF 対 残り	FECH/TSP02	89	79	81	IFN 対 残り	ETV7/LAMP3	90	84	77
INF 対 残り	FECH/CD274	89	82	81	IFN 対 残り	ETV7/APOL1	92	89	80
INF 対 残り	FECH/TMCC2	89	79	79	IFN 対 残り	ETV7/SEPTIN4	90	87	78
INF 対 残り	FECH/CA1	90	83	79	IFN 対 残り	ETV7/EPSTI1	91	83	76
INF 対 残り	FECH/DYRK3	89	80	80	IFN 対 残り	ETV7/RSAD2	89	82	76
INF 対 残り	FECH/FAM83A	89	81	80	IFN 対 残り	ETV7/IFITM3	92	84	80
INF 対 残り	FECH/TLCD4	89	78	81	IFN 対 残り	ETV7/SERPING1	90	88	78
INF 対 残り	FECH/ANKRD22	89	82	79	IFN 対 残り	ETV7/CLEC4F	90	88	76
INF 対 残り	FECH/GBP5	89	83	79	IFN 対 残り	ETV7/TPPP3	90	87	77
INF 対 残り	FECH/KLHDC8A	89	83	78	IFN 対 残り	ETV7/LY6E	89	85	76
INF 対 残り	FECH/SPTA1	89	81	81	IFN 対 残り	ETV7/BATF2	92	89	78
INF 対 残り	FECH/TSPAN5	89	81	82	IFN 対 残り	ETV7/EXOC3L1	90	84	76
INF 対 残り	FECH/GYP A	89	82	80	IFN 対 残り	ETV7/HES4	89	84	76
INF 対 残り	FECH/P2RY14	89	82	80	IFN 対 残り	PLEKHO1/LAMP3	81	75	75
INF 対 残り	FECH/ITLN1	89	82	81	IFN 対 残り	PLEKHO1/APOL1	91	85	80
INF 対 残り	FECH/RNF182	90	84	81	IFN 対 残り	PLEKHO1/SEPTIN4	82	73	75
INF 対 残り	FECH/GLRX5	89	81	79	IFN 対 残り	PLEKHO1/EPSTI1	88	84	71
INF 対 残り	FECH/RHCE	89	79	80	IFN 対 残り	PLEKHO1/RSAD2	76	69	66
INF 対 残り	FECH/THEM5	89	83	81	IFN 対 残り	PLEKHO1/IFITM3	82	78	72
INF 対 残り	FECH/IFIT1B	90	82	79	IFN 対 残り	PLEKHO1/SERPING1	89	81	78
INF 対 残り	FECH/CARD17	88	82	79	IFN 対 残り	PLEKHO1/BATF2	92	89	79
INF 対 残り	APOL4/RIOK3	84	68	77	IFN 対 残り	PLEKHO1/EXOC3L1	78	70	71

【 0 1 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

INF 対 残り	APOL4/BNIP3L	86	75	77	IFN 対 残り	LAMP3/APOL1	89	85	80
INF 対 残り	APOL4/RHAG	83	70	72	IFN 対 残り	LAMP3/SEPTIN4	84	74	77
INF 対 残り	APOL4/TSP02	81	72	71	IFN 対 残り	LAMP3/EPSTI1	87	82	73
INF 対 残り	APOL4/TMCC2	83	75	73	IFN 対 残り	LAMP3/RSAD2	81	76	71
INF 対 残り	APOL4/CA1	88	87	75	IFN 対 残り	LAMP3/IFITM3	85	79	75
INF 対 残り	APOL4/DYRK3	81	73	73	IFN 対 残り	LAMP3/SERPING1	88	81	77
INF 対 残り	APOL4/FAM83A	82	68	77	IFN 対 残り	LAMP3/CLEC4F	81	80	73
INF 対 残り	APOL4/TLCD4	84	74	76	IFN 対 残り	LAMP3/TPPP3	81	76	73
INF 対 残り	APOL4/KLHDC8A	78	74	67	IFN 対 残り	LAMP3/LY6E	81	74	74
INF 対 残り	APOL4/SPTA1	83	71	77	IFN 対 残り	LAMP3/BATF2	90	84	77
INF 対 残り	APOL4/TSPAN5	86	78	78	IFN 対 残り	LAMP3/EXOC3L1	81	76	72
INF 対 残り	APOL4/GYPA	85	79	74	IFN 対 残り	LAMP3/HES4	86	80	76
INF 対 残り	APOL4/ITLN1	82	74	74	IFN 対 残り	APOL1/SEPTIN4	88	86	80
INF 対 残り	APOL4/RNF182	84	74	78	IFN 対 残り	APOL1/EPSTI1	91	84	78
INF 対 残り	APOL4/GLRX5	86	79	76	IFN 対 残り	APOL1/RSAD2	89	81	79
INF 対 残り	APOL4/RHCE	84	71	75	IFN 対 残り	APOL1/IFITM3	91	82	81
INF 対 残り	APOL4/THEM5	83	75	76	IFN 対 残り	APOL1/SERPING1	90	88	80
INF 対 残り	APOL4/IFIT1B	88	79	77	IFN 対 残り	APOL1/CLEC4F	89	87	80
INF 対 残り	RIOK3/BNIP3L	86	73	79	IFN 対 残り	APOL1/TPPP3	89	82	78
INF 対 残り	RIOK3/TFEC	87	77	80	IFN 対 残り	APOL1/LY6E	88	82	80
INF 対 残り	RIOK3/RHAG	85	68	79	IFN 対 残り	APOL1/BATF2	91	89	79
INF 対 残り	RIOK3/TSP02	84	67	78	IFN 対 残り	APOL1/EXOC3L1	89	81	80
INF 対 残り	RIOK3/CD274	82	70	77	IFN 対 残り	APOL1/HES4	88	82	80
INF 対 残り	RIOK3/TMCC2	86	69	79	IFN 対 残り	SEPTIN4/EPSTI1	88	84	72
INF 対 残り	RIOK3/CA1	88	79	79	IFN 対 残り	SEPTIN4/RSAD2	82	78	72
INF 対 残り	RIOK3/DYRK3	83	70	81	IFN 対 残り	SEPTIN4/IFITM3	87	79	79
INF 対 残り	RIOK3/FAM83A	86	74	78	IFN 対 残り	SEPTIN4/SERPING1	87	80	76
INF 対 残り	RIOK3/TLCD4	85	71	78	IFN 対 残り	SEPTIN4/CLEC4F	82	79	74
INF 対 残り	RIOK3/ANKRD22	82	68	78	IFN 対 残り	SEPTIN4/TPPP3	83	78	75
INF 対 残り	RIOK3/GBP5	83	67	77	IFN 対 残り	SEPTIN4/LY6E	81	76	75
INF 対 残り	RIOK3/KLHDC8A	83	66	74	IFN 対 残り	SEPTIN4/BATF2	89	86	77
INF 対 残り	RIOK3/SPTA1	84	71	81	IFN 対 残り	SEPTIN4/EXOC3L1	83	79	73
INF 対 残り	RIOK3/TSPAN5	86	75	79	IFN 対 残り	SEPTIN4/HES4	83	75	76
INF 対 残り	RIOK3/GYPA	86	70	77	IFN 対 残り	EPSTI1/RSAD2	87	84	70
INF 対 残り	RIOK3/P2RY14	82	66	78	IFN 対 残り	EPSTI1/IFITM3	89	85	75
INF 対 残り	RIOK3/ITLN1	85	70	79	IFN 対 残り	EPSTI1/SERPING1	89	85	75
INF 対 残り	RIOK3/RNF182	86	76	79	IFN 対 残り	EPSTI1/CLEC4F	87	84	71
INF 対 残り	RIOK3/GLRX5	86	75	75	IFN 対 残り	EPSTI1/TPPP3	88	87	73
INF 対 残り	RIOK3/RHCE	85	70	79	IFN 対 残り	EPSTI1/LY6E	91	88	73
INF 対 残り	RIOK3/THEM5	86	73	80	IFN 対 残り	EPSTI1/BATF2	91	83	76
INF 対 残り	RIOK3/IFIT1B	88	74	80	IFN 対 残り	EPSTI1/EXOC3L1	87	86	69
INF 対 残り	RIOK3/CARD17	82	68	75	IFN 対 残り	EPSTI1/HES4	89	86	76
INF 対 残り	BNIP3L/TFEC	89	80	81	IFN 対 残り	RSAD2/IFITM3	83	80	73
INF 対 残り	BNIP3L/RHAG	87	75	79	IFN 対 残り	RSAD2/SERPING1	86	81	74

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

INF 対 残り	BNIP3L/TSPO2	87	72	78	IFN 対 残り	RSAD2/CLEC4F	77	72	66
INF 対 残り	BNIP3L/CD274	86	77	77	IFN 対 残り	RSAD2/TPPP3	79	83	67
INF 対 残り	BNIP3L/TMCC2	87	75	78	IFN 対 残り	RSAD2/LY6E	80	75	69
INF 対 残り	BNIP3L/CA1	88	80	78	IFN 対 残り	RSAD2/BATF2	89	80	75
INF 対 残り	BNIP3L/DYRK3	86	73	77	IFN 対 残り	RSAD2/EXOC3L1	78	74	67
INF 対 残り	BNIP3L/FAM83A	88	75	79	IFN 対 残り	RSAD2/HES4	81	73	70
INF 対 残り	BNIP3L/TLCD4	87	72	79	IFN 対 残り	IFITM3/SERPING1	89	83	77
INF 対 残り	BNIP3L/ANKRD22	86	76	75	IFN 対 残り	IFITM3/CLEC4F	82	80	72
INF 対 残り	BNIP3L/GBP5	86	76	75	IFN 対 残り	IFITM3/TPPP3	86	86	73
INF 対 残り	BNIP3L/KLHDC8A	86	78	77	IFN 対 残り	IFITM3/LY6E	81	76	72
INF 対 残り	BNIP3L/SPTA1	87	76	80					
INF 対 残り	BNIP3L/SPAN5	87	77	81	IFN 対 残り	IFITM3/EXOC3L1	83	80	73
INF 対 残り	BNIP3L/GYPA	88	74	78	IFN 対 残り	IFITM3/HES4	82	80	69
INF 対 残り	BNIP3L/P2RY14	86	76	77	IFN 対 残り	SERPING1/CLEC4F	87	83	75
INF 対 残り	BNIP3L/ITLN1	87	75	80	IFN 対 残り	SERPING1/TPPP3	89	90	76
INF 対 残り	BNIP3L/RNF182	89	77	79	IFN 対 残り	SERPING1/LY6E	87	83	76
INF 対 残り	BNIP3L/GLRX5	87	76	77	IFN 対 残り	SERPING1/BATF2	90	87	76
INF 対 残り	BNIP3L/RHCE	88	75	80	IFN 対 残り	SERPING1/EXOC3L1	87	84	74
INF 対 残り	BNIP3L/THEM5	89	77	80	IFN 対 残り	SERPING1/HES4	88	84	74
INF 対 残り	BNIP3L/IFIT1B	89	78	81	IFN 対 残り	CLEC4F/BATF2	88	87	75
INF 対 残り	BNIP3L/CARD17	86	76	76	IFN 対 残り	CLEC4F/EXOC3L1	80	77	70
INF 対 残り	TFEC/RHAG	84	72	76	IFN 対 残り	TPPP3/BATF2	89	86	75
INF 対 残り	TFEC/TSPO2	82	69	75	IFN 対 残り	TPPP3/EXOC3L1	82	74	71
INF 対 残り	TFEC/TMCC2	84	71	75	IFN 対 残り	LY6E/BATF2	88	81	76
INF 対 残り	TFEC/CA1	89	89	79	IFN 対 残り	LY6E/EXOC3L1	80	74	72
INF 対 残り	TFEC/DYRK3	83	74	74	IFN 対 残り	BATF2/EXOC3L1	89	85	76
INF 対 残り	TFEC/FAM83A	84	73	78	IFN 対 残り	BATF2/HES4	88	84	76
INF 対 残り	TFEC/TLCD4	87	76	79	IFN 対 残り	EXOC3L1/HES4	85	78	75
INF 対 残り	TFEC/KLHDC8A	79	70	70	ADA エンドタイプ				
INF 対 残り	TFEC/SPTA1	85	71	79	ADA 対 残り	IGF1/LGALS3BP	86	76	82
INF 対 残り	TFEC/SPAN5	88	80	82	ADA 対 残り	IGF1/OTOF	82	71	83
INF 対 残り	TFEC/GYPA	88	84	77	ADA 対 残り	TNFRSF17/LGALS3BP	86	73	82
INF 対 残り	TFEC/ITLN1	83	70	78	ADA 対 残り	TNFRSF17/OTOF	83	68	82
INF 対 残り	TFEC/RNF182	84	72	78	ADA 対 残り	GTSE1/LGALS3BP	87	76	84
INF 対 残り	TFEC/GLRX5	89	81	80	ADA 対 残り	GTSE1/OTOF	82	69	85
INF 対 残り	TFEC/RHCE	87	71	82	ADA 対 残り	CDC45/LGALS3BP	86	75	83
INF 対 残り	TFEC/THEM5	84	71	80	ADA 対 残り	CDC45/OTOF	83	69	85
INF 対 残り	TFEC/IFIT1B	90	81	81	ADA 対 残り	CAV1/LGALS3BP	85	74	81
INF 対 残り	RHAG/TSPO2	83	71	75	ADA 対 残り	CAV1/OTOF	81	70	82
INF 対 残り	RHAG/CD274	82	70	73	ADA 対 残り	LGALS3BP/GPRC5D	86	77	82
INF 対 残り	RHAG/TMCC2	84	73	76	ADA 対 残り	LGALS3BP/OTOF	88	78	86
INF 対 残り	RHAG/CA1	87	86	77	ADA 対 残り	LGALS3BP/SDC1	86	73	82
INF 対 残り	RHAG/DYRK3	83	71	75	ADA 対 残り	LGALS3BP/CENPF	87	79	83
INF 対 残り	RHAG/FAM83A	85	73	77	ADA 対 残り	LGALS3BP/KIF14	88	77	81

【 0 1 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

INF 対 残り	RHAG/TLCD4	85	77	78	ADA 対 残り	LGALS3BP/PLAAT2	87	75	81
INF 対 残り	RHAG/ANKRD22	82	69	73	ADA 対 残り	LGALS3BP/KCTD14	87	75	83
INF 対 残り	RHAG/GBP5	82	72	72	ADA 対 残り	LGALS3BP/PDIA4	87	76	84
INF 対 残り	RHAG/KLHDC8A	83	75	75	ADA 対 残り	LGALS3BP/SLC16A14	85	75	81
INF 対 残り	RHAG/SPTA1	85	70	77	ADA 対 残り	LGALS3BP/KIF15	86	76	83
INF 対 残り	RHAG/TSPAN5	87	76	80	ADA 対 残り	LGALS3BP/TSHR	87	76	82
INF 対 残り	RHAG/GYPA	86	73	76	ADA 対 残り	LGALS3BP/IFI27	88	78	82
INF 対 残り	RHAG/P2RY14	81	71	73	ADA 対 残り	LGALS3BP/MIXL1	86	74	83
INF 対 残り	RHAG/ITLN1	85	73	78	ADA 対 残り	LGALS3BP/KLHL14	86	77	82
INF 対 残り	RHAG/RNF182	86	79	79	ADA 対 残り	LGALS3BP/MIR155HG	85	73	82
INF 対 残り	RHAG/GLRX5	86	76	77	ADA 対 残り	LGALS3BP/IGLL5	86	77	80
INF 対 残り	RHAG/RHCE	85	76	78	ADA 対 残り	GPRC5D/OTOF	82	71	84
INF 対 残り	RHAG/THEM5	86	74	81	ADA 対 残り	OTOF/SDC1	81	71	82
INF 対 残り	RHAG/IFIT1B	89	79	81	ADA 対 残り	OTOF/CENPF	83	70	87
INF 対 残り	RHAG/CARD17	82	72	71	ADA 対 残り	OTOF/KIF14	83	74	82
INF 対 残り	TSPO2/CD274	81	70	71	ADA 対 残り	OTOF/PLAAT2	83	67	81
INF 対 残り	TSPO2/TMCC2	83	66	76	ADA 対 残り	OTOF/KCTD14	82	70	86
INF 対 残り	TSPO2/CA1	87	82	76	ADA 対 残り	OTOF/PDIA4	83	72	85
INF 対 残り	TSPO2/DYRK3	82	66	75	ADA 対 残り	OTOF/SLC16A14	82	69	84
INF 対 残り	TSPO2/FAM83A	85	76	78	ADA 対 残り	OTOF/KIF15	82	69	84
INF 対 残り	TSPO2/TLCD4	85	69	76	ADA 対 残り	OTOF/TSHR	83	70	82
INF 対 残り	TSPO2/ANKRD22	81	67	70	ADA 対 残り	OTOF/IFI27	87	76	86
INF 対 残り	TSPO2/GBP5	80	70	70	ADA 対 残り	OTOF/MIXL1	82	71	82
INF 対 残り	TSPO2/KLHDC8A	82	66	72	ADA 対 残り	OTOF/KLHL14	81	68	84
INF 対 残り	TSPO2/SPTA1	84	71	76	ADA 対 残り	OTOF/MIR155HG	81	69	83
INF 対 残り	TSPO2/TSPAN5	86	73	80	ADA 対 残り	OTOF/IGLL5	83	70	83
INF 対 残り	TSPO2/GYPA	85	72	76	ADA 対 残り	CENPF/KCTD14	76	61	75
INF 対 残り	TSPO2/P2RY14	80	68	72	ADA 対 残り	KIF14/KCTD14	77	58	75
INF 対 残り	TSPO2/ITLN1	83	67	77	ADA 対 残り	PLAAT2/KCTD14	76	66	76
INF 対 残り	TSPO2/RNF182	87	73	79	ADA 対 残り	KCTD14/PDIA4	77	63	76
INF 対 残り	TSPO2/GLRX5	86	77	76	ADA 対 残り	KCTD14/TSHR	75	62	77
					ADA 対 残り	KCTD14/KLHL14	75	66	73

【 0 1 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7: ICU コホートにおけるエンドタイプの重症度および転帰。

パラメータ	メカニズムのエンドタイプ				
	NPS (N=36)	INF (N=33)	IHD (N=6)	IFN (N=7)	P 値
Covid-19 PCR 陽性	16.7% (6/36)	39.4% (13/33)	16.7% (1/6)	100% (7/7)	5.0e-4
28 日以内の死亡率	45.7% (16/35)	25.9% (7/27)	0% (0/5)	0% (0/6)	2.5e-2
ICU 入院後 24 時間の SOFA	7.6 ± 0.9 (34)	8.2 ± 0.78 (32)	3.5 ± 1.34 (6)	3.7 ± 1.49 (7)	3.3e-2
ICU 死亡率	38.9% (14/36)	18.2% (6/33)	0% (0/6)	0% (0/5)	3.4-e-2
ICU 入院日数	10.4 ± 1.29 (36)	15.2 ± 1.63 (33)	6.8 ± 2.7 (6)	9.7 ± 3.43 (7)	5.0e-2
入院後 48 時間の SOFA	7.5 ± 0.98 (31)	8.4 ± 0.75 (30)	3.5 ± 0.87 (4)	4.1 ± 1.7 (7)	7.9e-2
ICU 入院時の SOFA	8.4 ± 0.9 (36)	7.9 ± 0.64 (33)	4.2 ± 1.7 (6)	5 ± 1.66 (7)	9.3e-2

平均値±標準誤差は、括弧中に記録した利用可能な合計観測数／患者数とともに数値変数について提示する。カテゴリー変数は、陽性％（合計陽性％／利用可能な合計観測数）として提示する。P 値は、それぞれ、数値およびカテゴリー値についてのエンドタイプ間の有意差について検定するウィルコクソン検定およびカイ二乗検定から導き出される。

【 0 1 9 5 】

【表 8 - 1】

表 8: 患者を重症度グループに分類するための遺伝子セット。

遺伝子名	説明	倍数変化			
		高 対 低	Int. 対 低	高 + Int. 対 低	高 対 Int.
ABCA13	ATP 結合カセットサブファミリー A メンバー 13	1.67	-1.56	-1.06	2.62
ADAMTS2	ADAM メタロペプチダーゼトロンボスホニンシン T1 M2	1.1	1.73	1.52	-1.57
ADAMTS3	ADAM メタロペプチダーゼトロンボスホニンシン T1 M3	2.99	1.24	1.88	2.41
AK5*	アデニル酸キナーゼ 5	-1.52	-1.37	-1.42	-1.11
ANKRD22*	アンキリンリピートドメイン 22	2.48	1.1	1.41	2.25
ANKRD34B	アンキリンリピートドメイン 34B	1.68	-1.05	1.17	1.78
ANLN	アニリンアクチン結合タンパク質	2.03	-1.48	1.03	3.01
AQP1	アкваポリン 1(コルトン(Colton)血液型)	1.66	-1.01	1.19	1.68
ARG1	アルギナーゼ 1	1.11	1.31	1.25	-1.18
ARHGAP44	Rho GTP エース活性化タンパク質 44	-4	-2.44	-2.36	-1.64
ARHGEF17*	Rho G α アニンスクレオチド交換因子 17	1.64	1.46	1.53	1.12
ASPM*	紡錘体微小管用集合因子(assembly factor)	1.69	-1.91	-1.19	3.23
ATP1B2*	ATP エース Na ⁺ /K ⁺ 輸送サブユニットヘータ 2	1.96	1.09	1.37	1.79
AURKA*	オーロラキナーゼ A	1.63	-1.09	1.14	1.78
AZU1	アズロジシン 1	1.89	-1.56	-1.02	2.95
BAIAP3*	BAI1 関連タンパク質 3	-2.46	-1.25	-1.57	-1.97
BPI	殺菌透過性増加タンパク質	2.17	-1.07	1.31	2.34
C1orf226*	染色体 1 オープンリーディングフレーム 226	1.66	1.29	1.42	1.28
CACNB4*	カルシウム電位依存性チャネル補助 SU β 4	-1.63	-1.15	-1.31	-1.41
CCL4L2* [#]	C-C モチーフケモカインリガント 4 様 2	40.32	5.19	1	7.77
CCN3*	細胞通信(cellular communication) ネットワーク因子 3	-2.35	-1.6	-1.82	-1.47
CCNA1	サイクリン A1	1.56	1.82	1.72	-1.17
CD177*	CD177 分子	1.85	1.38	1.51	1.34
CD24*	CD24 分子	1.82	-1.38	1.04	2.51
CDK1	サイクリン依存性キナーゼ 1	2.1	-1.52	1.05	3.19
CDKN3	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 3	1.99	-1.25	1.16	2.5
CEACAM6	CEA 細胞接着分子 6	2.06	-1.43	1.06	2.96
CEACAM8	CEA 細胞接着分子 8	1.99	-1.4	1.09	2.8
CENPA*	セントロメアタンパク質 A	1.99	-1.3	1.15	2.59
CFH*	補体因子 H	1.79	1.13	1.35	1.58
CHDH*	コリンデヒドロゲナーゼ	1.75	-1.25	1.07	2.19

【 0 1 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

CHIT1*	キナーゼ 1	1.39	1.11	1.2	1.24
CKAP2L*	細胞骨格関連タンパク質 2 様	2.23	-1.33	1.19	2.96
CLEC4C*	C-型レクチントメインファミリー 4 メンバー C	-2.3	-1.13	-1.42	-2.04
CLEC4F	C-型レクチントメインファミリー 4 メンバー F	-2.53	-1.78	-2.03	-1.43
CLNK	サイトカイン依存性造血細胞リンカー	-2.59	-1.58	-1.78	-1.64
COL17A1	コラーゲン型 XVII アルファ 1 鎖	2.1	-1.25	1.16	2.62
CRISP2	システインリッチ分泌タンパク質 2	2.48	1.76	1.98	1.41
CRISP3	システインリッチ分泌タンパク質 3	1.97	1.44	1.61	1.37
CTSE	カテプシン E	1.59	1.33	1.41	1.2
CTSG	カテプシン G	2.03	-1.8	-1.07	3.66
CYP19A1	チトクローム P450 ファミリー 19 SF A メンバー 1	2.38	1.08	1.38	2.2
CYYR1	システインおよびチロシリッチ 1	1.47	1.3	1.36	1.13
DEFA4	デフィエンシンアルファ 4	2.27	-1.58	1.06	3.59
DENND2C*	DENN トメイン含有 2C	1.71	-1.24	1.08	2.13
DEPDC1	DEP トメイン含有 1	2.05	-2.01	-1.11	4.11
DGKK	ジアシルグリセロールキナーゼ カップ	-1.66	1	-1.24	-1.67
DLC1	DLC1 Rho GTP エース活性化タンパク質	1.82	1.13	1.4	1.62
DLGAP5*	DLG 関連タンパク質 5	2.25	-1.51	1.07	3.39
DNAH10*	タイン軸索重鎖 10	1.81	1.06	1.32	1.71
DOC2B	ダブル C2 トメインベータ	1.84	-1.29	1.1	2.37
DSP*	デスモグラシン	-2.48	-1.73	-2.05	-1.43
ELANE	エラスターゼ、発現した好中球	2.39	-1.33	1.17	3.18
ERG	ETS 転写因子 ERG	1.87	-1.13	1.21	2.12
FAM20A*	ゴルジ関連分泌経路シュートキナーゼ	1.58	1.07	1.21	1.47
FAM83A	配列類似性を有するファミリー 83 メンバー A	2.73	1.8	1.66	1.51
FBN1*	フィブリリン 1	1.5	-1.44	-1.13	2.16
FFAR3	遊離脂肪酸受容体 3	2.02	1.42	1.62	1.42
G0S2*	G0/G1 スイッチ 2	2.4	1.42	1.79	1.69
GGT5*#	ガンマグルトミルトランスフェラーゼ 5	3.14	1.68	2.18	1.87
GLB1L2*	ガラクトシダーゼベータ 1 様 2	-1.52	-1.6	-1.57	1.05
GJB6	ギャップ結合タンパク質ベータ 6	1.96	1.27	1.5	1.55
GPR84*#	G タンパク質共役型受容体 84	2.93	1.81	2.27	1.62
GRAMD1C*	GRAM トメイン含有 1C	-1.97	-1.46	-1.61	-1.35
GYPA	グリコホリン A(MNS 血液型)	1.61	-1.64	-1.07	2.64
HBM*	ヘモグロビンサブユニットミュー	2.17	1.41	1.67	1.54
HMGB3*	ハイモビリティグループボックス 3	1.53	-1.1	1.1	1.69
HP*	ハプトグロビン	2.4	1.52	1.8	1.58

【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

HPGD	15-ヒト ^{ロキシ} ロスタク ^{ランシ} ンテ ^{ヒト} ロケ ^{ナーセ}	1.32	1.24	1.27	1.06
HRK* [#]	ハラキリ(harakiri)、BCL2 相互作用タンパク質	-4.84	-1.94	-2.75	-2.49
IGLL1	免疫グロブリンラムダ様ホリヘ ^プ チト ¹	2.53	1.04	1.53	2.43
IL1R2	インターロイキン 1 受容体 2 型	1.25	1.17	1.19	1.07
IL1RL1	インターロイキン 1 受容体様 1	1.4	-1.03	1.03	1.45
INHBA	インヒビ ^ン サ ^プ ユニットヘ ^{ータ} A	2.14	-1.52	1.08	3.25
IQGAP3*	IQ モチーフ含有 GTP エース活性化タンパク質 3	2.63	-1.12	1.39	2.94
ITGA7	インテグリンサ ^プ ユニットアルファ 7	1.56	-1.25	1.04	1.96
ITGB4*	インテグリンサ ^プ ユニットヘ ^{ータ} 4	-2.36	-2.18	-2.23	-1.08
KIF15*	キネシンファミリーメンバー 15	1.65	-1.68	-1.12	2.78
KIF20A	キネシンファミリーメンバー 20A	2.01	-1.37	1.07	2.74
KLF14	クルッペ ^ル (Kruppel)様因子 14	1.56	1.22	1.34	1.28
LAMB3*	ラミニンサ ^プ ユニットヘ ^{ータ} 3	1.98	1.4	1.58	1.41
LCN2*	リボ ^{カリ} ン 2	2.35	-1.2	1.14	2.81
LGR4	Leu リッチリヒ ^{ート} コント(cont.)G タン ^パ ク質共役型受容体 4	2.03	-1.09	1.24	2.22
LPL*	リボ ^{タン} ハ ^ク 質リハ ^{ーセ}	-1	1.65	1.89	-1.65
LTF*	ラクトランスフェリン	2.56	-1.04	1.38	2.65
MAFG*	MAF bZIP 転写因子 G	1.42	1.27	1.32	1.12
MERTK*	MER 癌原遺伝子、チロシンキナーゼ	1.75	1.1	1.27	1.59
METTL7B	メチルトランスフェラーゼ様 7B	1.58	1.12	1.26	1.41
MMP8* [#]	マトリックスメタロヘ ^プ チタ ^{ーセ} 8	4.37	-1.06	1.61	4.63
MMP9*	マトリックスメタロヘ ^プ チタ ^{ーセ} 9	1.45	1.36	1.39	1.06
MPO	ミエロペ ^ル オキシタ ^{ーセ}	2.05	-1.37	1.09	2.82
MRC1*	マシノース受容体 C-1 型	1.95	1.81	2.45	1.08
MROCK1	サイトカイン炎症のシス調節プロモーター	2.2	-1.16	1.48	2.55
MS4A3	膜貫通(membrane spanning)4-ト ^{メイン} A3	1.91	-1.65	-1.03	3.15
MS4A4A*	膜貫通(membrane spanning)4-ト ^{メイン} A4A	2.01	1.18	1.39	1.71
NECAB1	N-末端 EF-ハンド ^{カルシウム} 結合タン ^パ ク質 1	1.51	-1.33	1.01	2
NEIL3	ネット様 DNA ク ^{リコシ} ラーゼ ³	2	-1.67	1	3.36
NEK2	NIMA 関連キナーゼ ²	1.73	-1.7	-1.06	2.94
NRXN2*	ニューレキシ ^ン 2	-1.93	-1.1	-1.34	-1.75
NUF2*	NUF2 コンホ ^ー ネット NDC80 キネ ^ト コア複合体	1.51	-1.68	-1.15	2.53
OLAH	オレイ ^ル -ACP 加水分解酵素	1.42	1.52	1.49	-1.08
OLFM4	オルファクトメジ ^ン 4	2.26	-1.04	1.35	2.34
OLIG2	希突起膠細胞転写因子 2	1.28	-1.84	-1.35	2.36
PCOLCE2	プロコラーゲン C-エン ^ト ヘ ^プ チタ ^{ーセ} エンハンサー 2	2.5	-1.16	1.3	2.89

10

20

30

40

【 0 1 9 8 】

50

【表 8 - 4】

PCSK9	プロタンパク質変換酵素サブチリシ/ケキシ 9 型	1.43	1.01	1.13	1.42
PHF24*	PHD フィンカ-タンパク質 24	-2.85	1.13	-1.3	-3.23
PIGR	ホリマー型免疫グロブリン受容体	-5.12	-3.66	-2.27	-1.4
PLAAT2	ホスホリパーゼ A およびアシルトランスフェラーゼ 2	1.36	1.47	1.45	-1.08
PPARG	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ	1.72	1.49	1.57	1.15
PRTN3	プロテイナーゼ 3	2.65	-1.43	1.16	3.78
PTGES*	プロスタグランジン E シンターゼ	1.69	1.59	1.62	1.06
PYCR1*	ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ 1	1.72	-1.01	1.25	1.74
RAB3IL1*	RAB3A 相互作用タンパク質様 1	1.4	-1.04	1.1	1.46
RASGRF1#	Ras タンパク質特異的グアニンスクレオチド RF1	-4.85	-1.17	-2.77	-4.15
RETN*	レジスチン	1.97	1.41	1.56	1.39
RHCE	Rh 血液型 CcEe 抗原	1.63	-1.29	1.07	2.1
RIPOR3	RIPOR ファミリーメンバ- 3	1.82	-1.11	1.22	2.01
RPGRIP1*	RPGR 相互作用タンパク質 1	-2.22	-1.41	-1.61	-1.57
RRM2*	リボスクレオチドレダクターゼ調節サブユニット M2	2.29	-1.38	1.12	3.16
S100A12	S100 カルシウム結合タンパク質 A12	1.89	1.12	1.35	1.68
S100A8	S100 カルシウム結合タンパク質 A8	1.63	1.03	1.21	1.59
SCN8A*	ナトリウム電位依存性チャンネルアルファサブユニット 8	2.02	-1.26	1.19	2.55
SEMA6B	セマフォリン 6B	1.96	2.35	1.63	-1.2
SERPINB10*	セルピニンファミリー B メンバ- 10	2.28	-1.14	1.29	2.6
SIGLEC8	シアル酸結合 Ig 様レクチン 8	1.22	-2.3	-1.55	2.8
SIL1*	SIL1 スクレオチド交換因子	1.31	1.19	1.23	1.1
SLC16A1*	溶質キャリアファミリー 16 メンバ- 1	1.55	-1.3	1.04	2.02
SLC28A3	溶質キャリアファミリー 28 メンバ- 3	2.06	1.11	1.42	1.86
SLC39A8*	溶質キャリアファミリー 39 メンバ- 8	2.64	1.39	1.81	1.9
SLC4A10*	溶質キャリアファミリー 4 メンバ- 10	-2.64	-1.51	-1.83	-1.75
SLC51A	溶質キャリアファミリー 51 サブユニットアルファ	1.72	1.02	1.21	1.68
SLC6A19*	溶質キャリアファミリー 6 メンバ- 19	2.5	1.87	2.06	1.34
SLC8A3*	溶質キャリアファミリー 8 メンバ- A3	-1.93	-1.51	-1.66	-1.28
SLCO4A1	溶質キャリア有機アニオントランスポーター FM4A1	1.95	1.07	1.33	1.83
SMIM1*	小さな内在性膜タンパク質 1(ヴェルブラット (Vel blood)gp)	1.73	1.49	1.58	1.16
SMPDL3A	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ酸様 3A	2.03	1.12	1.34	1.82
SPATC1*	精子形成および中心小体関連 1	2.33	1.44	1.7	1.62
SPOP*	スベックル型 BTB/POZ タンパク質	-1.14	-1.06	-1.08	-1.08
SSBP2*	一本鎖 DNA 結合タンパク質 2	-1.34	-1.21	-1.25	-1.11
TCN1	トランスコホラミン 1	2.12	-1.1	1.28	2.34

10

20

30

40

【 0 1 9 9 】

50

【表 8 - 5】

TCTEX1D1*	テクテックス(Tctex)1 トメイン含有 1	2.39	-1.14	1.31	2.73
TDRD9	チューダー トメイン含有 9	1.68	1.04	1.22	1.61
TEAD2*	TEA トメイン 転写因子 2	-2.22	-1.38	-1.6	-1.6
TFRC	トランスフェリン受容体	1.47	-1.39	-1.01	2.05
THBS1	トロンボスポンジン 1	1.94	1.21	1.45	1.6
TIMP3	TIMP メタロプロチナーゼ 阻害剤 3	1.33	-1.39	-1.1	1.85
TLN2*	タリン 2	1.51	1.16	1.29	1.3
TMEM255A*	膜貫通タンパク質 255A	-2.07	-1.32	-1.61	-1.56
TMEM45A*	膜貫通タンパク質 45A	1.14	1.05	1.07	1.09
TNFAIP8L3	TNF アルファ誘導タンパク質 8 様 3	2.28	1.22	1.58	1.87
TNIP3	TNFAIP3 相互作用タンパク質 3	1.75	1.07	1.34	1.63
TROAP	トロフィニン関連タンパク質	1.75	-1.15	1.14	2.02
TTK	TTK プロテインキナーゼ	2	-1.46	1.06	2.92
対 IG4	V セットおよび免疫グロブリン トメイン含有 4	1.32	2.06	1.9	-1.56
WNT3	Wnt ファミリーメンバー 3	-2.92	-1.03	-1.4	-2.83
YPEL4	イッピール様 4	1.64	-1.24	1.12	2.03
ZDHHC19	ジンクフィンガー-DHHC 型ハルミルトランスフェラーゼ 19	1.73	1.03	1.2	1.68

これらの 157 個の遺伝子は、異なる重症度グループからの患者間の差次的発現を示す。Int. は、中 (intermediate) を意味する。患者を高重症度グループ対低重症度グループに分類するために使用する低下した 73 個の遺伝子セットは、列 1 においては*によって示し；これらは、高度に正確でかつ識別可能な遺伝子を表す。表 8 において提示する低下したシグネチャーは、#によって示す。

【 0 2 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9: 差し迫った重症度および死亡率を予測する 3 つの結果尺度についての重症度モデルのパフォーマンス。

比較	遺伝子セット	交差検証の精度 (AUC)/感度/特異性 (N = 194)
高 対 低	高対低 全ての DE 遺伝子	85%; 76%; 76%
	低下した高対低 DE シグネチャー ^a	80%; 72%; 71%
	仮説に基づくシグネチャー ^b	77%; 73%; 73%
高 + 中 対 低	高対低 DE 遺伝子	79%; 65%; 75%
	低下した高対低 DE シグネチャー ^a	70%; 70%; 69%
	仮説に基づくシグネチャー ^b	74%; 69%; 68%

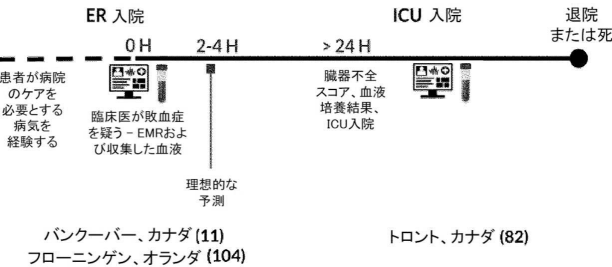
モデルの AUC、感度、および特異性、並びに使用する機械学習アルゴリズムを、提供する。
DE = 差次的に発現した。

^a CCL4L2, GPR84, HRK, MMP8, GGT5, RASGRF1

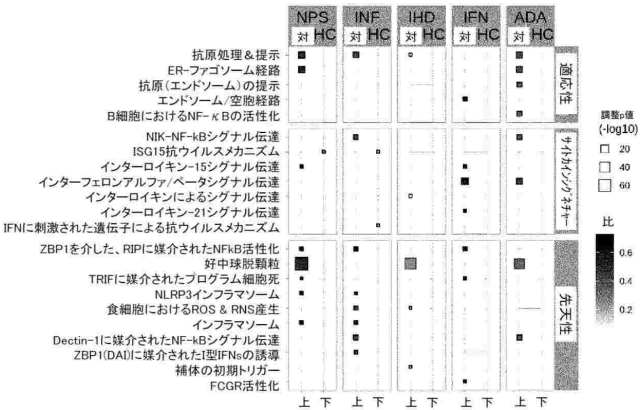
^b ADAMTS2, RETN, MMP8, G0S2, CYP19A1, OLAH, SLC6A19, TNFAIP8L3

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

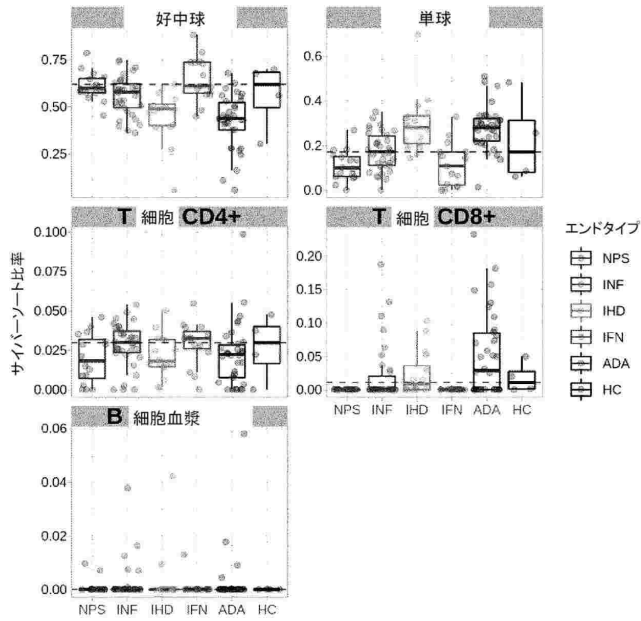
20

30

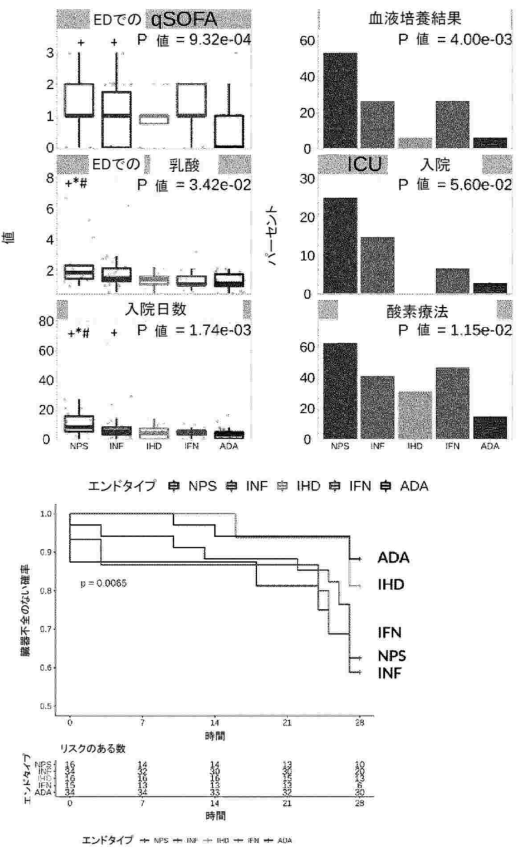
40

50

【図 3】



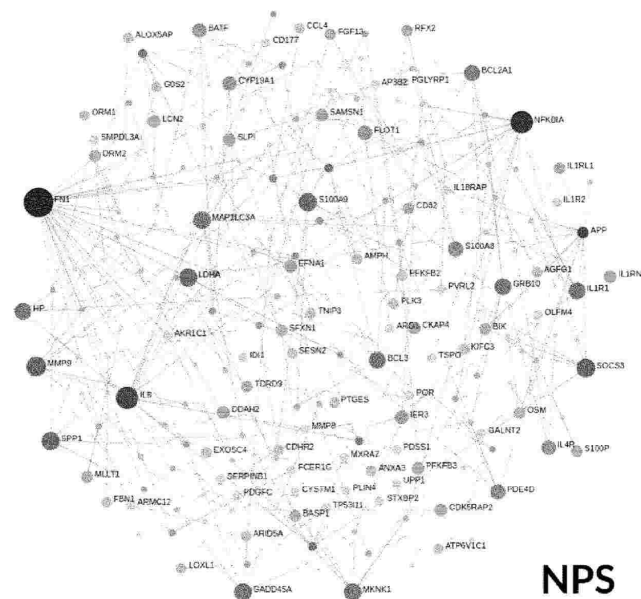
【図 4】



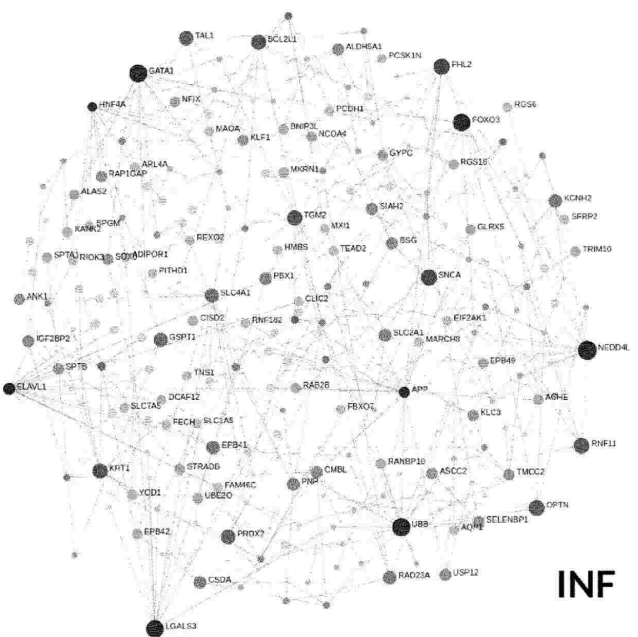
10

20

【図 5】



【図 6】

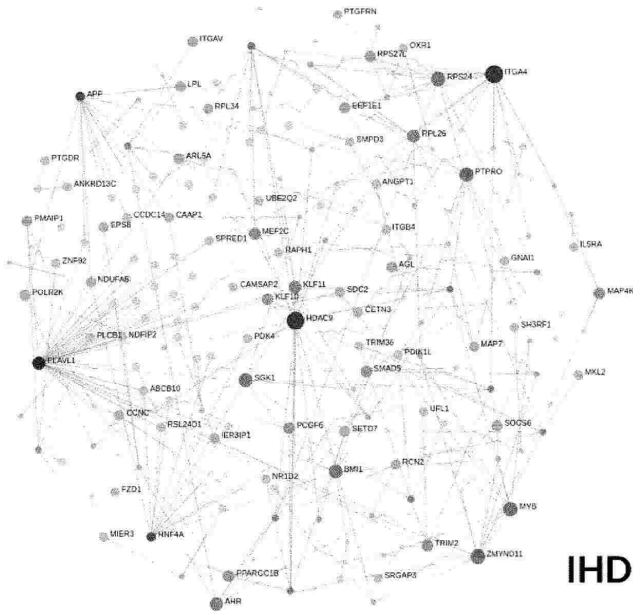


30

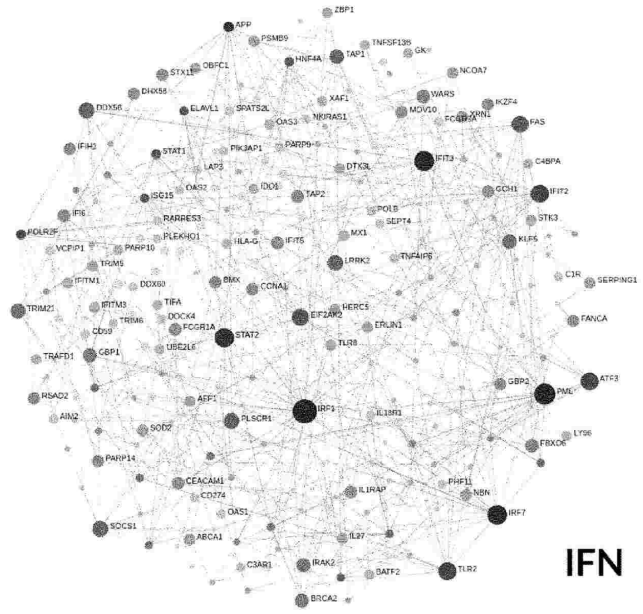
40

50

【図 7】

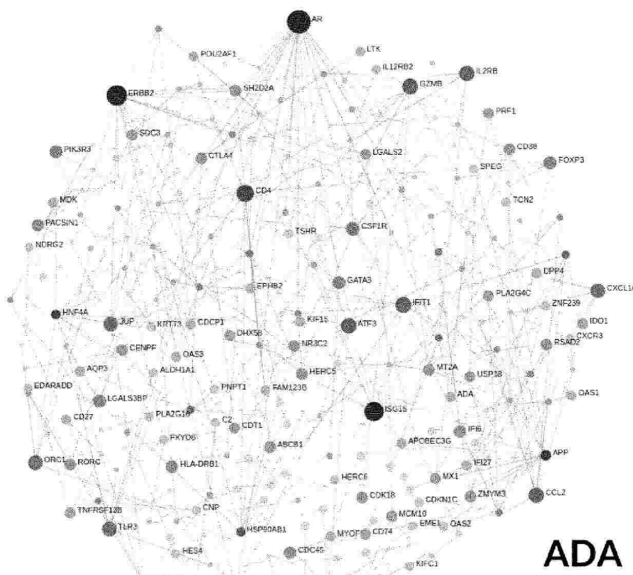


【図 8】

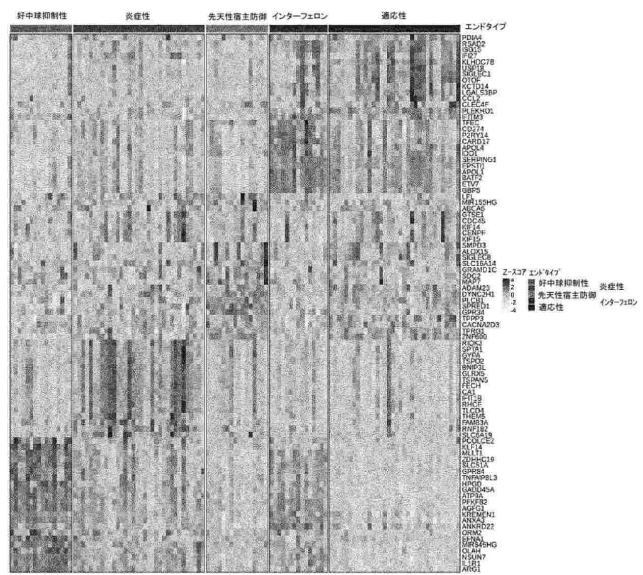


10

【図 9】



【図 10】



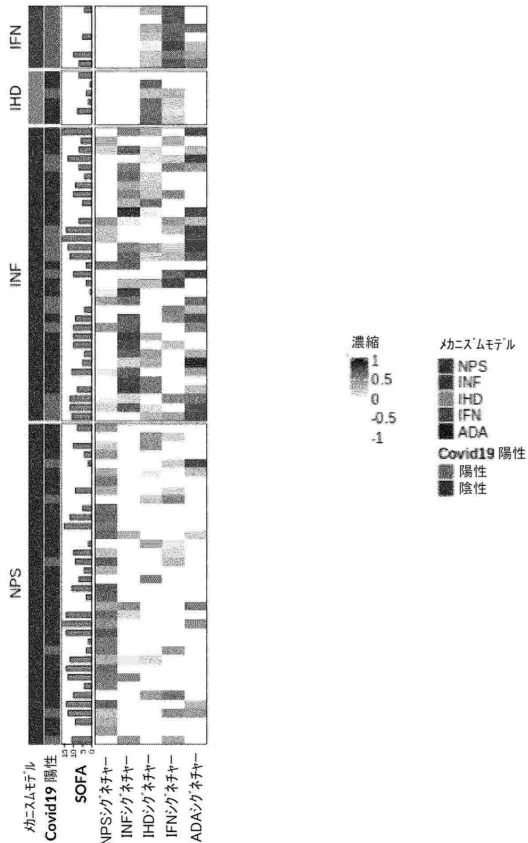
20

30

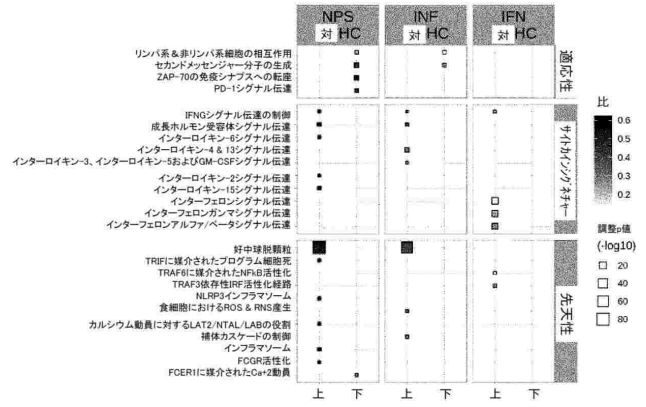
40

50

【図 1 1】



【図 1 2】



10

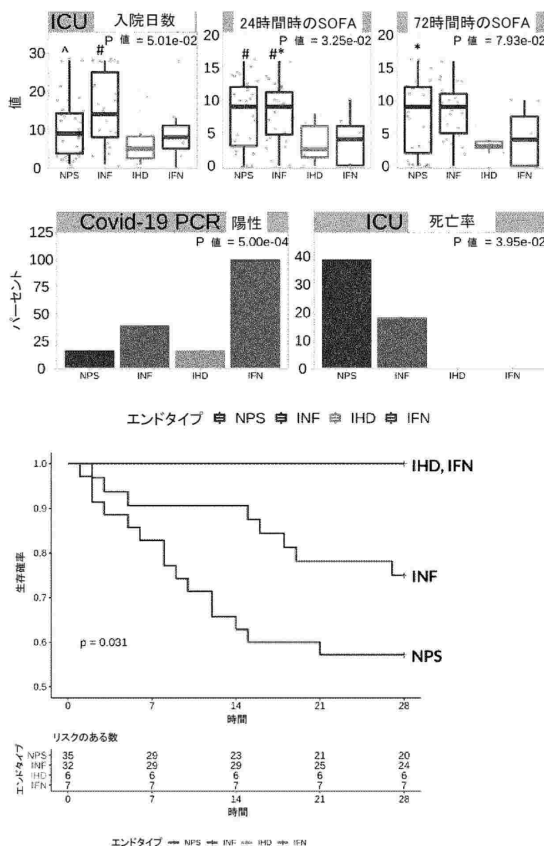
20

30

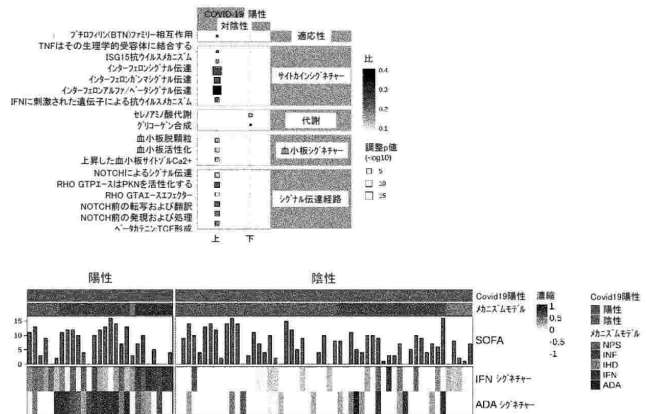
40

50

【図 1 3】



【図 1 4】

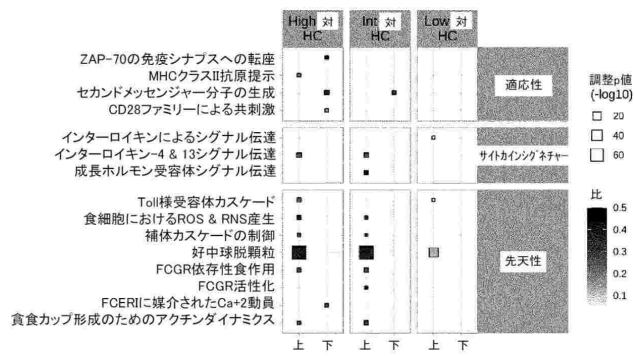


30

40

50

【図 15】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2022/050831
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C12Q 1/6809 (2018.01), C12Q 1/6883 (2018.01), G01N 33/50 (2006.01), G16B 25/10 (2019.01), A61P 31/04 (2006.01) CPC: C12Q 1/6809 (2020.01), C12Q 1/6883 (2020.01), G01N 33/50 (2020.01), G16B 25/10 (2020.01), A61P 31/04 (2020.01), C12Q 2539/00 (2020.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C12Q 1/6809 (2018.01), C12Q 1/6883 (2018.01), G01N 33/50 (2006.01), G16B 25/10 (2019.01), A61P 31/04 (2006.01) CPC: C12Q 1/6809 (2020.01), C12Q 1/6883 (2020.01), G01N 33/50 (2020.01), G16B 25/10 (2020.01), A61P 31/04 (2020.01), C12Q 2539/00 (2020.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Questel Orbit, CaPlus, Pubmed, SCOPUS, STM Source, Google Scholar Keywords: sepsis, ARG1, AGFG1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	BAGHELA, A. <i>et al.</i> Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures. eBioMedicine 75: 103776 (10-01-2022) doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103776 *whole document*	1-4, 14-16, 25-35, and 40-41
Y	MASLOVE, D. et al. Identification of sepsis subtypes in critically ill adults using gene expression profiling. Critical Care 16:R183 and Supplementary Materials (04-10-2012) doi: 10.1186/cc11667 *whole document and Additional file 3: "Sepsis subtype gene signature"; cited by applicant*	1-4, 14-16, 25-35, and 40-41
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* "A" "D" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 July 2022 (26-07-2022)		Date of mailing of the international search report 09 August 2022 (09-08-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Christopher Hill (819) 921-3296

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050831

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SWEENEY, T. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. Critical Care Medicine 46(6):915-925 and Supplemental Digital Content (30-06-2018) doi:10.1097/CCM.0000000000003084 *whole document and Supplemental Table 6 in Supplementary Digital content; cited by applicant*	1-4, 14-16, 25-35, and 40-41
Y	MAMOOR, S. A sepsis gene expression signature in the whole blood. OSF Preprints (20-07-2020) doi:10.31219/osf.io/fbdwc *whole document, particularly Fig. 2 and Table 1*	1-4, 14-16, 25-35, and 40-41
A	SCICLUNA, B. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. Lancet Respiratory Medicine 5(10):816-826 (29-08-2017)	-
A	US2017/0191129A1 (BRANDON et al.) 06 July 2017 (06-07-2017)	-
A	WO2020/096984A1 (LEE et al.) 14 May 2020 (14-05-2020)	-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050831**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See two (2) extra sheets

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

Claims 1-4, 14-16, 25-35, and 40-41; specifically those embodiments of these claims which feature the plurality of genes consisting of the pair AGFG1/ARG1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050831

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2017191129A1	06 July 2017 (06-07-2017)	US11047010B2	29 June 2021 (29-06-2021)
		AU2015213486A1	02 June 2016 (02-06-2016)
		AU2015213486A9	07 July 2016 (07-07-2016)
		AU2015213486B2	22 October 2020 (22-10-2020)
		CA2930925A1	13 August 2015 (13-08-2015)
		CN105981026A	28 September 2016 (28-09-2016)
		DK3103046T3	02 June 2020 (02-06-2020)
		EP3103046A1	14 December 2016 (14-12-2016)
		EP3103046A4	23 August 2017 (23-08-2017)
		EP3103046B1	25 March 2020 (25-03-2020)
		JP2017512304A	18 May 2017 (18-05-2017)
		US2015259746A1	17 September 2015 (17-09-2015)
		US10865447B2	15 December 2020 (15-12-2020)
		US2015218640A1	06 August 2015 (06-08-2015)
		WO2015117204A1	13 August 2015 (13-08-2015)
		WO2015117204A9	23 June 2016 (23-06-2016)
WO2020096984A1	14 May 2020 (14-05-2020)	US2021388443A1	16 December 2021 (16-12-2021)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050831

Continuation of Box III, "Observations where unity of invention is lacking" (1st of 2 extra sheets continuing Box III)

The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:

Group A+: Claims 4-5 and 17 (all wholly) and claims 1-3, 14-16, 25-35, and 40-41 (all partially) are directed to methods for classifying a subject into the neutrophilic-suppressive (NPS) endotype of sepsis and uses, therapies, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group A+ comprises 9.9×10^{27} possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 93 relevant genes recited in claim 1 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

Group B+: Claims 6-7 and 18 (all wholly) and claims 1-3, 14-16, 25-35, and 40-41 (all partially) are directed to methods for classifying a subject into the inflammatory (INF) endotype of sepsis and uses, therapies, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group B+ comprises 4.4×10^{40} possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 135 relevant genes recited in claim 1 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

Group C+: Claims 8-9 and 19 (all wholly) and claims 1-3, 14-16, 25-35, and 40-41 (all partially) are directed to methods for classifying a subject into the innate host defense (IHD) endotype of sepsis and uses, therapies, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group C+ comprises 1.1×10^9 possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 30 relevant genes recited in claim 1 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

Group D+: Claims 10-11 and 20 (all wholly) and claims 1-3, 14-16, 25-35, and 40-41 (all partially) are directed to methods for classifying a subject into the interferon (IFN) endotype of sepsis and uses, therapies, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group D+ comprises 4.2×10^5 possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 22 relevant genes recited in claim 1 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

Group E+: Claims 12-13 and 21 (all wholly) and claims 1-3, 14-16, 25-35, and 40-41 (all partially) are directed to methods for classifying a subject into the adaptive (ADA) endotype of sepsis and uses, therapies, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group E+ comprises 8.8×10^{12} possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 43 relevant genes recited in claim 1 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

Group F+: Claims 22-24 and 36-39 (all wholly) and claims 25-33 and 40 (all partially) are directed to methods for predicting severity of sepsis in a subject and uses of antibiotics, antibiotics for use, and kits related thereto. For reasons to be detailed below, Group F+ comprises 1.8×10^{47} possible separate inventions depending upon how many and which of at least two of 157 relevant genes recited in claim 22 are selected for use in the methods, uses, therapies, and kits.

The inventions of Groups A+, B+, C+, D+, E+ and F+ share the feature of determining, in a biological sample from the subject, a level of expression for each of a plurality of genes to produce a gene signature useful in the classification of sepsis. Groups A+, B+, C+, D+, and E+ are directed to determining gene signatures for different endotypes of sepsis while Group F+ is directed towards determining gene signatures for severity of sepsis. With respect to the classification of endotypes, there is no overlap between the lists of the 93 genes recited in claim 1 as being relevant to Group A+, the 135 genes recited in claim 1 as being relevant to Group B+, the 30 genes recited in claim 1 as being relevant to Group C+, the 22 genes recited in claim 1 as being relevant to Group D+, and the 43 genes recited in claim 1 as being relevant to Group E+. Some, but not all, of the 157 genes recited in claim 22 as being relevant to classification of sepsis severity (Group F+) are also in the lists of genes in claim 1 recited as being relevant to sepsis endotype.

First, as Groups A+ through E+ are directed to determining sepsis endotype and Group F+ is directed to determining sepsis severity, Group F+ lacks unity with any other group *a priori*.

Second, determining sepsis endotype by identifying endotype 'signatures' in gene expression data was known from multiple disclosures in the prior art. As but one example, Maslove *et al.* (*Critical Care* 2012, 16:5, R183), disclosed that sepsis subtypes can be identified based on different gene expression patterns ("Conclusions", pg. 9 of 11). Three of the genes identified by Maslove *et al.* in their "Sepsis subtype gene signature" ("Additional File 3" of Maslove *et al.*) overlap with genes recited in the instant application, including ARG1 and ANXA. Therefore, methods employing gene signatures produced by determining the level of expression of a plurality of genes (wherein a plurality is at least two, per paragraph [0066] of the instant application) to classify sepsis was known in the art and at least some pluralities of the recited genes had previously been disclosed as being useful in such methods. Groups A+ through F+ therefore lack unity with each other *a posteriori*, particularly in light of the absence of overlap in the list of genes recited as being relevant to each sepsis endotype.

Further, given the prior disclosure in Maslove *et al.* of at least one of the recited pairs of genes disclosed in the instant application as being useful in sepsis classification (ARG1/ANXA; see paragraph [00139] of the instant application), each of the possible pluralities within Groups A+ through F+ represent numerous separate inventions. A plurality of genes may be two genes, three genes, four genes, and so on up to the maximum number of genes recited as being relevant to each of Groups A+ through F+. For example, a plurality of genes selected from the list relevant to Group A+ could be two genes (4278 possible combinations), three genes (632710 possible combinations), four genes (24,359,335 possible combinations), and so on all the way to 93 genes (1 possible combination) selected from the 93 genes recited as relevant to the NPS endotype in claim 1. Calculation of all possible gene combinations in all possible sizes of pluralities of genes for each of Groups A+ through F+ produces a grand total of 1.83×10^{47} possible inventions.

Continued on extra sheet, immediately following

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050831

Further continuation of Box III, "Observations where unity of invention is lacking" (2nd of 2 extra sheets continuing Box III)

The first invention of the application will be searched. The first invention is considered to be defined by the smallest possible plurality of genes, in this case a pair, produced by selecting the first two genes recited in the first Group of inventions.

Therefore, the separate invention of Group A+ further defined by determining the level of expression of a plurality (in this case, a pair) of genes consisting of **AGFG1 and ARG1** will be searched. It is noted that this plurality of genes is expressly recited in claim 14, which recites pairs of genes useful in determining sepsis endotype. It is further noted that the plurality to be examined does not correspond to the plurality of 21 genes in claim 5 and that the AGFG1/ARG1 pair is also not within the scope of claim 17, despite claims 5 and 17 being part of broader Group A+. Therefore the **embodiments of claims 1-4, 14-16, 25-35, and 40-41 featuring the plurality of genes consisting of the pair AGFG1/ARG1 will be searched.**

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/50

P

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/53

M

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100152308

弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558

弁理士 亀井 恵二郎

(72)発明者 ハンコック、ロバート イー、

カナダ国、ヴィ 6 ジェイ 4 ビー 3 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、メープル クレ
セント 4 4 7 0

(72)発明者 バゲラ、アルジュン

カナダ国、ヴィ 4 シー 4 ジェイ 2 ブリティッシュ コロンビア、デルタ、ワンハンドレッド ア
ンド テンス ストリート 8 3 1 5

(72)発明者 コーエン フロウエ、ガブリエラ

カナダ国、ヴィ 6 エス 1 ケー 4 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、ウエスト トウエ
ンティ サード アヴェニュー 3 5 5 9

F ターム (参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA25 DA12 DA13 DA14 FB02

4B063 QA01 QA05 QA13 QA19 QQ03 QQ52 QR08 QR32 QR62 QS10

QS14 QS25 QS39

4C084 AA17 NA05 ZB351 ZB352