

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-534870

(P2017-534870A)

(43) 公表日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	4 B O 6 3
GO 1 N 33/566 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	GO 1 N 33/53 S	
	GO 1 N 33/566	
	C 1 2 Q 1/68 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)		

(21) 出願番号 特願2017-521225 (P2017-521225)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月26日 (2015.10.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年6月16日 (2017.6.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/057393
 (87) 国際公開番号 W02016/069483
 (87) 国際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)
 (31) 優先権主張番号 62/069,394
 (32) 優先日 平成26年10月28日 (2014.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507277642
 インディアナ ユニバーシティー リサーチ
 アンド テクノロジー コーポレーション
 INDIANA UNIVERSITY
 RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION
 アメリカ合衆国 46202 インディアナ
 ナ州 インディアナポリス インディアナ
 アベニュー 518
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 類洞閉塞症候群 (SOS) を検出するための方法

(57) 【要約】

造血幹細胞移植 (H S C T) 後、早期の類洞閉塞症候群 (S O S) の危険性がある対象を評価するためのバイオマーカーパネルが開示される。具体的には、本開示は、S O S を予後判断、診断、および/または治療するための S T 2、A N G 2、L - フィコリン、H A、および V C A M 1 のうちの 1 つまたは複数の使用に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍形成性のサブレッサー 2 (S T 2)、アンジオポエチン 2 (A N G 2)、L - フィコリン、ヒアルロン酸 (H A) および血管細胞接着分子 1 (V C A M 1) を含む診断バイオマーカーパネル。

【請求項 2】

L - フィコリン、ヒアルロン酸 (H A) および血管細胞接着分子 1 (V C A M 1) を含む予後バイオマーカーパネル。

【請求項 3】

造血幹細胞移植 (H S C T) を受けている対象における類洞閉塞症候群 (S O S) を診断するまたは診断を助ける方法であって、

前記対象からの生物試料において S T 2、A N G 2、L - フィコリン、H A、および V C A M 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つのバイオマーカーの発現を、前記対象から取得される前記生物試料を前記バイオマーカーに特異的に結合する特異的な結合因子と接触させることにより測定するステップであって、前記特異的な結合因子が前記バイオマーカーとの複合体を形成するステップと、

前記因子 - バイオマーカー複合体を検出し、それによって前記バイオマーカー発現レベルを判定するステップであって、対照から取得される生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して高いバイオマーカー発現レベルが S O S を示すステップとを含む方法。

【請求項 4】

前記生物試料が、H S C T から 0 日目に取得される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記生物試料が、H S C T から 0 日から 7 日目に取得される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記生物試料が、H S C T から 0 日から 1 4 日目に取得される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記生物試料が、H S C T から 0 日から 2 1 日目に取得される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記特異的な結合因子が、核酸、抗体、受容体、およびレクチンからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記生物試料が、全血および血漿からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

前記特異的な結合因子 - バイオマーカー複合体を検出するステップが、マイクロアレイ解析、免疫測定法、免疫組織化学法、および質量分析法からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 11】

前記測定するステップが、前記生物試料を腫瘍形成性のサブレッサー 2 (S T 2)、アンジオポエチン 2 (A N G 2)、L - フィコリン、ヒアルロン酸 (H A) および血管細胞接着分子 1 (V C A M 1) を含むバイオマーカーパネルと接触させるステップを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 12】

造血幹細胞移植 (H S C T) を受けている対象における類洞閉塞症候群 (S O S) の予後を判断するまたは予後の判断を助ける方法であって、

前記対象からの生物試料において S T 2、A N G 2、L - フィコリン、H A、および V C A M 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つのバイオマーカーの発現を、前記対象から取得される前記生物試料を前記バイオマーカーに特異的に結合する特異的な結合因子

10

20

30

40

50

と接触させることにより測定するステップであって、前記特異的な結合因子が前記バイオマーカーとの複合体を形成するステップと、

前記因子 - バイオマーカー複合体を検出し、それによって前記バイオマーカー発現レベルを判定するステップであって、対照から取得される生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して高いバイオマーカー発現レベルがSOSを有する対象に関する予後を示すステップと

を含む方法。

【請求項 13】

前記生物試料が、HSC Tから0日目に取得される、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記生物試料が、HSC Tから0日から7日目に取得される、請求項12に記載の方法。

【請求項 15】

前記生物試料が、HSC Tから0日から14日目に取得される、請求項12に記載の方法。

【請求項 16】

前記生物試料が、HSC Tから0日から21日目に取得される、請求項12に記載の方法。

【請求項 17】

前記特異的な結合因子が、核酸、抗体、受容体、およびレクチンからなる群から選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項 18】

前記生物試料が、全血、血漿および血清からなる群から選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項 19】

前記特異的な結合因子 - バイオマーカー複合体を検出するステップが、マイクロアレイ解析、免疫測定法、免疫組織化学法、および質量分析法からなる群から選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項 20】

前記測定するステップが、前記生物試料をL-フィコリン、ヒアルロン酸(HA)および血管細胞接着分子1(VCAM1)を含むバイオマーカーパネルと接触させるステップを含む、請求項12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に援用される、2014年10月28日に出願された米国仮特許出願第62/069,394号の優先権を主張する。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載

本発明は、国立衛生研究所によって授与されたHD071598、HL101102、およびCA168814の下で政府支援により成された。政府は、本発明に関して一定の権利を有する。

【0003】

本開示は、一般には対象の造血幹細胞移植(HSC T)後、早期の類洞閉塞症候群(SOS)の危険性を評価するためのバイオマーカーに関する。具体的には、本開示は、SOS(静脈閉塞性疾患(VOD)とも呼ばれる)の予後を判断する、診断する、および/または治療するためのバイオマーカーパネルとしてのST2、ANG2、L-Ficoli

10

20

30

40

50

n、HA、およびVCAM1の使用に関する。本開示は、SOSの発病率および重症度を最小化するための先制介入のための本バイオマーカーパネルの使用をさらに対象とする。

【背景技術】

【0004】

造血幹細胞移植(HSCT)は、遺伝による障害および血液系腫瘍を有する多くの患者にとって場合によっては命を救う治療である。しかしながら、その実用性は、類洞閉塞症候群(SOS、静脈閉塞性疾患(VOD)の最近好まれる名称であり、幹細胞移植または化学療法後に発生する)を含めた、深刻な有害事象の危険性によって妨げられる。全体的な発病率および重症度は近年低下しているものの、SOSは、いまだに重症例において80%より高い死亡率を有する生命に関わる肝臓損傷合併症でありこれは一部の施設において最大20%の同種HSCT受容者に影響する。SOSは、化学療法または放射線が全身性炎症および特に肝臓の類洞内皮細胞への組織損傷の両方を誘発する場合に強化化学療法後にも発生し得る。さらに、SOSは、ある種の環境下でのゲムツズマブオゾガマイシンならびにタクロリムスおよびシロリムスの併用などの薬物の使用後にも発生し得る。

10

【0005】

SOSの病因は、サイトカイン放出、内皮損傷、止血活性化、およびグルタチオン経路を介した肝薬物解毒に関与し、複雑である。肝細胞壊死、線維症、および血管閉塞は、最終的に肝不全、肝腎症候群、多臓器不全、および死に繋がる。SOSを有する患者は、原因不明の体重増加および腹水症ならびに、より重症な例においては、体液過剰に起因する呼吸困難、ビリルビン値上昇、および重症例における右上腹部痛の旧知の3徴を示し得る。しかしながら、症状は、重症度がより低い例においては変わり得る。したがって、HSCT後の腹痛および体重増加の原因は、診断上の困難を与える。SOSは典型的には、HSCT後第1週から第3週の間には発生するが、より遅く発生することがあり、かつしばしば特に子供における体重増加および呼吸困難の他の原因(例えば、サイトカインストーム症候群および特発性肺炎症候群)または腹痛および黄疸の他の原因(例えば、消化管または肝臓の移植片対宿主病)と臨床的に区別不能である。SOSの診断は、肝機能不全および体重増加の異なる程度を測定する2つの臨床的尺度(ボルチモア(非特許文献1)およびシアトル(非特許文献2))に従って評価され、かつ類洞流の逆転を示す、腹部超音波が診断を確認するために一般的に使用される。しかしながら、これらの臨床基準および類洞流の逆転は、疾患の病状における後期事象であり、かつこの現象の超音波検査は、標準化されておらずかつ技師に依存する実践によって変動する。組織学的評価は、それらの肝生検での出血合併症に関する危険性の増加が原因でこれらの患者における診断を確認するために日常的には行われていない。

20

30

【0006】

SOSを診断するための臨床基準の使用に関する一般協定はあるが、Bearmanの尺度(非特許文献3)を超える疾患重症度に関する適した分類体系に関して最終的な合意には達していない。その結果として、重症のSOSの診断は、多臓器不全および高死亡率と関連している。

【0007】

米国においてSOS治療のために承認されている薬剤は無いが、治験薬デフィプロタイドは、いくつかの臨床試験において最も有望な結果を示しておりかつSOSの治療に関して欧州連合において承認されている。デフィプロタイドは、線維素溶解性および血管内皮の保護効果を備えた多分散系のオリゴヌクレオチドである。しかしながら、デフィプロタイド療法での治療は、疾患経過における後期に与えられた場合に重大な危険性、特に重症の出血を抱える。したがって、SOSの早期かつ正確な診断のための非侵襲性的な方法が緊急に必要とされる。

40

【0008】

さらに、いくつかの可能性のあるSOSのためのバイオマーカーが仮説駆動型試験に基づいて特定されているが、SOSのために有効な血液試験はまだない。したがって、HSCT後の早期にSOSを診断および予後を判断することにおける使用のための非侵襲性バ

50

イオマーカーを特定する必要性が存在する。これらの方法がSOSの発病率および重症度を最小化するための先制介入を提供するために使用され得る場合はさらに有利であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Jones RJら著、「Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation」、Transplantation、1987年：44(6)：778～783)

【非特許文献2】Shulman HMら著、「Hepatic veno-occlusion disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation」、Bone Marrow Transplant、1992年：10(3)：197～214

【非特許文献3】Bearman SIら著、「Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation」、J Clin Oncol、1993年：11(9)：1729～1736

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

一態様において、本開示は、腫瘍形成性のサプレッサー2 (suppressor of tumorigenicity 2) (ST2)、アンジオポエチン2 (ANG2)、L-フィコリン、ヒアルロン酸 (HA) および血管細胞接着分子1 (VCAM1) を含む診断バイオマーカーパネルを対象とする。

【0011】

別の態様において、本開示は、L-フィコリン、ヒアルロン酸 (HA) および血管細胞接着分子1 (VCAM1) を含む予後バイオマーカーパネルを対象とする。

【0012】

別の態様において、本開示は、造血幹細胞移植 (HSCT) を受けている対象における類洞閉塞症候群 (SOS) を診断するまたは診断を助ける方法を対象とする。方法は、特異的な結合因子がバイオマーカーとの複合体を形成する、特異的にバイオマーカーに結合する特異的な結合因子と対象から得られる生物試料を接触させることによってST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現を対象からの生物試料において測定すること、ならびに因子-バイオマーカー複合体を検出すること、それによって対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して高いバイオマーカー発現レベルがSOSを示す、バイオマーカー発現レベルを判定することを含む。

【0013】

別の態様において、本開示は、造血幹細胞移植 (HSCT) を受けている対象における類洞閉塞症候群 (SOS) の予後を判断するまたは予後の判断を助ける方法を対象とする。方法は、特異的な結合因子がバイオマーカーとの複合体を形成する、特異的にバイオマーカーに結合する特異的な結合因子と対象から得られる生物試料を接触させることによってST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現を対象からの生物試料において測定すること、ならびに因子-バイオマーカー複合体を検出すること、それによって対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して高いバイオマーカー発現レベルがSOSを有する対象における生存期間中央値と比較して短縮した生存期間に関する予後を示し、かつ対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して低下したバイオマーカー発現レベルにおける生存期間中央値と比較して増加した生存期間に関する予

10

20

30

40

50

後を示す、バイオマーカー発現レベルを判定することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】下記の実施例において用いられるプロテオミクス解析のフロー図を描く。

【図2】図2A~2Hは、最高AUC(0.91~0.70)によるSOSの8つの診断バイオマーカーを描く。

【図3】5つの最良SOS診断マーカー(ST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1)に関する個々のROC曲線と比較した複合物ROC曲線を描く。

【図4】図4A~4Cは、HSCT後の異なる時間(0日、7日、およびSOS発症)において測定したSOSマーカーの曲線を描く。

【図5】図5A~Cは、実施例3において分析されたような母集団混合効果(population mixed effect)アプローチによってモデル化されたような訓練セットにおけるL-フィコリン、HA、およびVCAM1の軌道を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図6】図6A~6Cは、HSCT前および後の異なる時間(-7日、0日、7日、および14日)において測定したSOSマーカーの曲線を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図7】図7A~7Cは、実施例4において分析されたような母集団混合効果(population mixed effect)アプローチによってモデル化されたような独立セットにおけるL-フィコリン、HA、およびVCAM1の軌道を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図8】実施例5において用いられるようなSOS予後のためのモデル化戦略を描く。

【図9】予後バイオマーカーモデルに基づいた先制的SOS試行を描く。

【発明を実施するための形態】

【0015】

腫瘍形成性のサブレッサー2(ST2)、アンジオポエチン2(ANG2)、L-フィコリン、ヒアルロン酸(HA)および血管細胞接着分子1(VCAM1)は、SOSを診断するためのバイオマーカーパネルにおいて用いてよいことが本明細書において発見されている。さらに、一実施形態において、バイオマーカーパネルは、SOS臨床症状の発病率および重症度を最小化するため、およびそれによって生存期間を増加するための先制介入の好機を提供するために用いてよい。本開示はさらに、造血幹細胞移植(HSCT)を受けたまたは受けている対象においてSOSを予後判断、診断および/または治療するためのこれらのバイオマーカーおよびバイオマーカーパネルの使用に関する。

【0016】

本開示は、任意のパネルまたはデバイスを作成することおよび使用することならびに任意の組み込まれた方法を実行することを含めた、任意の当業者が本発明を實踐できるようにするために本発明を開示するための実施例を使用する。本発明の特許を受けられる範囲は、特許請求の範囲によって定義され、かつ当業者が思いつく他の実施例を含み得る。こうした他の実施例は、それらが特許請求の範囲の文言と異なる構造要素を有する場合、またはそれらが特許請求の範囲の文言とは実質的ではない違いを有する同等の構造要素を含む場合は特許請求の範囲内であることが意図される。

【0017】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術、表記および他の科学技術用語の全ての語は、当業者によって一般に理解される本発明が関係する通常の意味を有することが意図される。場合によっては、一般に理解される意味を有する語は、明瞭性のためにおよび/または即時参考のために本明細書において定義され、かつ本明細書におけるこうした定義の包含は、必ずしも当技術分野において一般的に理解されるものに対する実質的な違いを表すと解釈されるべきではない。本明細書において記載または参照されている技術および手順は、例えば、広く利用されているSambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual第2編(1989年)Cold

10

20

30

40

50

Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、N.Y.に記載されている分子クローニング方法論など、一般的によく理解されかつ当業者によって従来型の方法論を用いて一般に採用されている。必要に応じて、市販のキットおよび試薬の使用を含む手順は、特に記載のない限り一般的には製造者が規定したプロトコルおよび/またはパラメーターに従って実行される。

【0018】

A. 定義

本明細書で使用する場合、「バイオマーカー」という語は、例えば、対象の生物試料において検出され得る、対象の病理学的状態の指標を指す。バイオマーカーには、DNAに基づく分子マーカー、RNAに基づく分子マーカー、およびタンパク質に基づく分子マーカーが含まれる。

10

【0019】

本明細書で使用する場合、「診断」という語は、分子または病理学的状態、疾患または状態の特定または分類を指す。例えば、「診断」は、状態の特定の種類の特定（類洞閉塞症候群（「SOS」）など）を指し得る。

【0020】

本明細書で使用する場合、「診断を助ける」という語は、（SOSなどの）状態の症状の特定の種類の存在、または性質に関する臨床的判断を行うことにおいて手助けする方法を指す。例えば、（SOSなどの）状態の診断を助ける方法には、個体からの生物試料におけるある種の遺伝子の発現を測定することが含まれ得る。

20

【0021】

本明細書で使用する場合、「予後」という語は、（SOSなどの）疾患の危険性またはこうした疾患の進行の程度による患者のカテゴリー化を指すために本明細書で使用される。「予後マーカー」は、疾患発生または進行の危険性の程度によって患者をカテゴリー化するアッセイを指す。

【0022】

本明細書で使用する場合、「試料」という語は、例えば物理的、生化学的、化学的および/または生理学的特性に基づいて、特徴付けられるおよび/または特定される細胞のおよび/または他の分子の存在物を含む当該の対象から得られるまたは導かれる組成物を指す。例えば、語句「疾患試料」およびその変形は、特徴付けられる細胞のおよび/または分子の存在物を含むことが予期されるまたは知られているであろう当該の対象から得られる任意の試料を指す。「組織」または「細胞試料」は、対象または患者の組織から得られる類似の細胞の集合を指す。組織または細胞試料の原料源は、対象からの血液または任意の血液構成物質（例えば、全血、血漿、血清）であってよい。組織試料は、初代のまたは培養された細胞または細胞株であってもよい。場合によっては、組織または細胞試料は、疾患組織/器官から取得される。組織試料は、防腐剤、抗凝血剤、緩衝液、固定液、栄養分、抗生物質、および同類のものなどの本質的に組織と自然には混合しない化合物を含むし得る。

30

【0023】

本明細書で使用する場合、「対照」、「対照コホート」、「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、および「対照組織」という語は、本発明の方法または組成物がある特定の目的のために用いられている疾患または状態に掛かっていないと分かっている、または考えられている原料源から得られる試料、細胞または組織を指す。対照には、1種の対照または複数の対照が含まれ得る。一実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、疾患または状態が本発明の組成物または方法を用いて特定されている同一の対象または患者の身体の一部から得られる。一実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、疾患または状態が本発明の組成物または方法を用いて特定されている対象または患者ではない個体の身体の一部から得られる。

40

【0024】

50

「抗体」という語は、その最も広い意味において用いられかつ具体的には、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多エピトープ特異性 (polyepitopic specificity) を有する抗体、一本鎖抗体、多特異性抗体および抗体のフラグメントを範囲に含む。こうした抗体は、キメラ、ヒト化、ヒトおよび合成であってよい。

【0025】

「対象」という語は、本明細書において「患者」と区別なく用いられて治療される個体を指す。対象は、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなど）である。対象は、臨床患者、臨床試験ボランティア、実験動物などであってよい。対象は、(SOSなどの)状態を有する疑いがあるまたは有する危険性があるあるいは(SOSなどの)状態を有すると診断されていてよい。対象は、SOSを有する疑いまたは有する危険性があってもよい。一実施形態によれば、本発明に従って治療される対象は、ヒトである。

10

【0026】

本明細書で使用する場合、「治療すること」、「治療」および「軽減」は、目的が、標的とされる病理学的状態または障害を予防するまたは遅らせる(減らす)あるいは障害の症状の一部を緩和することである、尺度を指す。治療の必要がある者には、既に障害を有する者ならびに障害を有する傾向がある者、障害を有する危険性がある者および障害が予防される者が含まれ得る。

【0027】

「高い発現レベル」および「高いレベル」は、対象またはSOSを患っていない対象などの、対照と比較して増加した患者（例えば、SOSを有する疑いのあるまたは有すると診断された患者）におけるmRNAまたはタンパク質の発現を指す。

20

【0028】

B. 予後判断の方法

一実施形態において、本開示は、造血幹細胞移植(HSCT)を受けている対象における類洞閉塞症候群(SOS)の予後を判断するまたは予後の判断を助ける方法を対象とする。方法は、対象から生物試料を取得すること、特異的な結合因子がバイオマーカ-との複合体を形成する、特異的にバイオマーカ-に結合する特異的な結合因子と対象から得られる生物試料を接触させることによってST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカ-の発現を対象からの生物試料において測定すること、ならびに因子-バイオマーカ-複合体を検出すること、それによって対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカ-発現と比較して高いバイオマーカ-発現レベルが、SOSを有する対象における生存期間中央値と比較して短縮した生存期間に関する予後を示し、かつ対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカ-発現と比較して低下したバイオマーカ-発現レベルが、SOSを有する対象における生存期間中央値と比較して増加した生存期間に関する予後を示す、バイオマーカ-発現レベルを判定することを含む。

30

【0029】

特異的な結合因子は、核酸、抗体、受容体、およびレクチンから選択してよい。

40

【0030】

試料は、肝臓組織、全血、血漿および血清から選択してよい。

【0031】

一部の実施形態において、測定ステップには、生物試料をL-フィコリン、ヒアルロン酸(HA)および血管細胞接着分子1(VCAM1)を含むバイオマーカ-パネルと接触させることが含まれる。

【0032】

特異的な結合因子-バイオマーカ-複合体は、例えば、マイクロアレイ解析、免疫測定法、免疫組織化学法、および質量分析法などの、当業者に既知の方法を用いて検出してよい。代表的な免疫測定法には、ウエスタンブロット分析およびELISAが含まれる。

50

【 0 0 3 3 】

本開示の方法において用いられるバイオマーカーパネルは、H S C T後の早期にS O Sの予後を判断するために用いてよいことが有利に分かっている。具体的には、一部の実施形態において、方法は、H S C Tと同日にS O Sの予後を判断するために用いてよい。他の実施形態において、予後は、H S C Tから1週間、2週間、または3週間で行ってよい。したがって、S O Sの予後を判断する方法には、H S C Tから0日目から7日目に試料を取得すること、H S C Tから0日目から14日に試料を取得すること、およびH S C Tから0日目から21日目に試料を取得することを含めて、H S C Tから0日目に生物試料を取得することが含まれ得る。

【 0 0 3 4 】

10

C . 診断の方法

別の実施形態において、本開示は、対象、具体的には造血幹細胞移植（H S C T）を受けている対象におけるS O Sを診断するための方法を対象とする。方法は、特異的な結合因子がバイオマーカーとの複合体を形成する、特異的にバイオマーカーに結合する特異的な結合因子と対象から得られる生物試料を接触させることによってS T 2、A N G 2、L - フィコリン、H A、およびV C A M 1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現を対象からの生物試料において測定すること、ならびに因子 - バイオマーカー複合体を検出すること、それによって対照から得られる生物試料から得られるバイオマーカー発現と比較して高いバイオマーカー発現レベルがS O Sを示す、バイオマーカー発現レベルを判定することを含む。

20

【 0 0 3 5 】

特異的な結合因子は、核酸、抗体、受容体、およびレクチンから選択してよい。

【 0 0 3 6 】

試料は、全血および血漿から選択してよい。

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態において、測定の手続きは、生物試料を腫瘍形成性のサブレッサー 2（S T 2）、アンジオポエチン 2（A N G 2）、L - フィコリン、ヒアルロン酸（H A）および血管細胞接着分子 1（V C A M 1）を含むバイオマーカーパネルと接触させることを含む。

【 0 0 3 8 】

30

特異的な因子 - バイオマーカー複合体は、例えば、マイクロアレイ解析、免疫測定法、免疫組織化学法、および質量分析法などの、当業者に既知の方法を用いて検出してよい。代表的な免疫測定法には、ウエスタンブロット分析およびE L I S Aが含まれる。

【 0 0 3 9 】

本開示の方法において用いられるバイオマーカーパネルは、H S C T後の早期にS O Sの診断のために用いてよいことが有利に分かっている。具体的には、一部の実施形態において、方法は、H S C Tと同日にS O Sを診断するために用いてよい。他の実施形態において、診断は、H S C Tから1週間、2週間、または3週間で行ってよい。したがって、S O Sを診断する方法には、H S C Tから0日目から7日目に試料を取得すること、H S C Tから0日目から14日に試料を取得すること、およびH S C Tから0日目から21日目に試料を取得することを含めて、H S C Tから0日目に生物試料を取得することが含まれ得る。

40

【 0 0 4 0 】

G . 生物試料

本開示の方法において用いられる生物試料は、当業者に既知のある種の方法を用いて取得してよい。生物試料は、脊椎動物、および具体的には、哺乳動物から取得してよい。特定の場合には、生物試料は、全血、血漿、または血清である。こうした人体試料をスクリーニングすることによって、S O Sについての予後または診断を達成してよい。

【 0 0 4 1 】

本開示の種々の方法において用いる場合、「対照」、「対照値」、「参照」および「参

50

照値」という語は、それを特定するために方法または組成物が用いられている状態に掛かっているか、または考えられている原料源から得られる「対照試料」、「対照細胞」、および「対照組織」、「参照試料」、「参照細胞」、および「参照組織」から得られる発現レベル値を指す。対照は、対象の生物試料が取得されるのと同時に取得される必要はないことを理解すべきである。したがって、発現レベルに関する対照値は、対象の生物試料または複数の対象の生物試料についての発現レベルの比較のために決定されかつ用いられてよい。

【0042】

H. バイオマーカーの検出

タンパク質の発現レベルは、全血、血漿、または血清の試料において検出してよい。種々の免疫測定法を含めた、こうした生物試料におけるタンパク質発現レベルを検出するために種々の方法が、当技術分野において知られている。

【実施例】

【0043】

材料および方法

A. 患者および試料

これらの実施例には3組のH S C T患者が含まれた。患者は、ミシガン大学、インディアナ大学、およびバルセロナ大学において治療した。全ての患者または彼らの法定後見人は同意書を提供し、かつH S C T後合併症例集に関する調査がミシガン大学、インディアナ大学の治験審査委員会、およびバルセロナ大学、医学部病院 (H o s p i t a l C l i n i c) によって承認された。

【0044】

ヘパリン化血試料を、H C Tの前または当日、次いで同種H S C T後の2週または4週間に週1回、次いで2か月間に月1回、ならびにS O Sと一致する症状の発症を含めた、主要な臨床事象の時に収集した。血漿試料を、機関のガイドラインに従って前向きに収集した。

【0045】

分析のために、血漿試料を解凍して12,000rpmで10分間遠心分離にかけ血漿から血塊を底部におよび脂質を上部に分離した。次いで、それぞれの未希釈血漿試料の150μlのアリコート、96ウェルV字底プレートにおいて手動のピペット操作によって平板化した。プレートを、パラフィルムで包んで96時間を超えないプロセスの間ずっと4の湿潤チャンバー内に保持した。

【0046】

B. プロテオミクス解析

インタクトなタンパク質の分析システムのための試料調製、タンパク質分留、MS分析、タンパク質同定、およびタンパク質濃度の定量分析のために用いられる方法は、これまでにFaca V.ら、「Quantitative analysis of acrylamide labeled serum proteins by LC-MS/MS」、J. Proteome Res. 2006年:5(8):2009~2018、Faca V.ら、「Contribution of protein fractionation to depth of analysis of the serum and plasma proteomes」、J. Proteome Res. 2007年:6(9):3558~3565、およびPaczesny S.ら、「Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin」、Science Translational Medicine、2010年:2(13):13ra12において報告されている。これらの実施例において用いたMSに基づいたプロテオミクスのアプローチを、図1に例示する。

【0047】

C. 免疫測定法

腫瘍形成性のサブレッサー2 (ST2)、アンジオポエチン2 (ANG2)、L-フィコリン、ヒアルロン酸 (HA)、血管細胞接着分子1 (VCAM1)、組織メタロプロテアーゼ阻害物質1 (TIMP1)、トロンボモジュリン (sCD141)、細胞間接着分子1 (ICAM1)、プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1)、ヴォンヴィレブランド因子 (vWF)、およびCD97濃度を、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) によって測定した。これらのELISAのために用いた抗体対は、以下の通りであった：抗ST2 (R&D Systems、ミネソタ州、ミネアポリス)、抗ANG2 (R&D Systems)、抗L-フィコリン (Hycult Biotech、ペンシルベニア州、プリマスミーティング)、抗HA (Corgenix、コロラド州、ブルームフィールド)、抗VCAM1 (R&D Systems)、抗TIMP1 (R&D Systems)、抗トロンボモジュリン (Diaclone、フランス、ブザンソン)、抗ICAM1 (R&D Systems)、抗PAI-1 (eBioscience、カリフォルニア州、サンディエゴ)、抗vWF (American Diagnostica、コネチカット州、スタンフォード)、および抗CD97 (R&D Systems)。

10

【0048】

捕捉抗体を再構成して製造者の仕様書に従って希釈またはプレコートしたプレートを作成者の推奨する通りに用いた。次いで、50 μ lの希釈した抗体を、96ウェル高結合ハーフウェルプレートのウェルに加え、次いでこれを密閉して一晩インキュベートした。翌日、補足抗体を含有する試験プレートを洗い特異的な製造者推奨のブロッキング緩衝液でブロックした。さらなる洗浄ステップの後、血漿試料 (表1に列挙した希釈) の50 μ lまたは100 μ lのアリコートをし、複製してELISA試験プレートに加えた。さらに、異なる濃度 (表1を参照) の再構成した標準の50 μ lまたは100 μ lのアリコートを、製造者のプロトコルに従って8点標準曲線の調製のために複製して加えた。試料および標準溶液の追加後、プレートを密閉してプレート回転装置上で300 rpmで室温で2時間インキュベートした。ELISAを、それぞれの標的に特異的なビオチン化検出抗体その後ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 酵素およびHRP基質を加えることによって完了した。それぞれのウェルの光学密度を、450 ~ 570 nmに設定したプレートリーダーを用いて読み取った。ELISAを、複製してかつ連続的に実行した。

20

【0049】

30

【表 1】

表 1 : 11種の試験したタンパク質のELISAパラメーター

	標準曲線範囲	希釈 係数	CV%	LLOD (光学密度)	LLOD (濃度)
ST2	2000-31 pg/ml	1/50	3.30	0.06	6 pg/ml
ANG2	3000-47 pg/ml	1/10	10.95	0.11	18 pg/ml
L-フィコリン	1000-15 pg/ml	1/100	2.90	0.04	7 pg/ml
HA	800-50 ng/ml	NEAT	2.67	0.06	9 ng/ml
VCAM	1000-15 pg/ml	1/2000	4.41	0.01	12 pg/ml
TIMP1	2000-31 pg/ml	1/250	4.70	0.02	7 pg/ml
トロンボモジュリン	20-0.62 ng/ml	1/4	6.60	0.21	0.50 ng/ml
ICAM	2000-31 pg/ml	1/500	0.93	0.03	23 pg/ml
PAI-1	5000-78 pg/ml	1/100	3.60	0.03	14 pg/ml
vWF	10-0.5 mU/ml	1/250	10.66	0.05	0.67 mU/ml
CD97	8000-125 pg/ml	1/100	12.73	0.03	100 pg/ml

CV : 変動係数、LLOD : 検出の下限。

【0050】

D . 統計的分析

I P A S のために用いた統計的方法は、F a c a V . ら、J P r o t e o m e R e s . 2 0 0 6 年 : 5 (8) : 2 0 0 9 ~ 2 0 1 8、F a c a V . ら、J P r o t e o m e R e s . 2 0 0 7 年 : 6 (9) : 3 5 5 8 ~ 3 5 6 5、および P a c z e s n y S . ら、S c i e n c e T r a n s l a t i o n a l M e d i c i n e . 2 0 1 0 年 : 2 (1 3) : 1 3 r a 1 2 において以前に記述されている。患者群の間の特性の差異を、連続値についてのクラスカル - ウォリス検定およびカテゴリ値についての相関のカイ二乗検定で評価した。発見および検証セット (d i s c o v e r y a n d v a l i d a t i o n s e t) における個々の試料からのタンパク質濃度を、2 標本 T 検定を用いて比較した。曲線下の受診者動作特性 (R O C) 面積 (A U C) を、ノンパラメトリックに概算した。ROC 曲線は、マーカーの全ての可能なレベルについての x 軸上の偽陽性率および y 軸上の真陽性率のプロットである。完璧な試験は、100% の真陽性および偽陽性がないことを実証する直角である ROC 曲線を有するであろう。この場合、対応する曲線下の面積 (A U C) は、1 に等しくなる。無作為試験は、全て真陽性に対して 1 つの偽陽性があることを意味する 0 . 5 の A U C を有するであろう。S O S - 患者と S O S + 患者との間の H C T 前、0 日目、+ 7 日目、および + 1 4 日目の中心値のバイオマーカーレベルにおける差異を、ウィルコクソンの順位和検定を用いて評価した。さらに、バイオマーカー軌道における差異を、モデリングアプローチを用いて経時的に検査した。

【0051】

E . 予後のベイジアンモデリング

H C T 当日の 3 つのプロテオミクスバイオマーカー (L - フィコリン、H A、および V C A M 1) の血漿濃度を、S O S 発症の将来の発生についてのそれらの予後性能を評価するために用いた。分析における臨床特性には、年齢、性別、ドナーの種類 (血縁または非血縁)、ドナーの一致 (一致または不一致)、移植期間 (2 0 0 5 年以前または 2 0 0 5 年より後)、移植数 (1 または > 1)、前処置レジメン (化学療法のみまたは放射線照射

10

20

30

40

50

との併用)、前処置におけるブスルファン(16 mg/kg)使用(はいまたはいいえ)、および前処置におけるシクロホスファミド使用(はい(yes)またはいいえ(no))も含まれた。血漿タンパク濃度および臨床特性を、SOS発症の予後のための属性として用いた。単純ベイズ分類器は、その単純性および高分類性能が理由でSOS発症予後のために選択した。10倍交差検証を、過剰訓練、予断、および/または人為的結果を回避するために用いた。この単純ベイズ分類器は、Waikato Environment for Knowledge Analysisソフトウェアv3.6.10で開発された。

【0052】

実施例 1

本実施例では、プロテオミクス解析を、20人のSOSを有する患者からプールした血漿を、SOSを有さない20人の患者からプールした血漿と比較するために行った。患者の臨床特性を、表2に示す。

【0053】

表 2：発見セットにおける患者の臨床特性

特徴	発見コホート				訓練コホート				独立確認コホート			
	SOS- (N=20)	SOS+ (N=20)	P		SOS- (N=13)	SOS+ (N=32)	P		SOS- (N=22)	SOS+ (N=13)	P	
年齢、年	43	43	ns	中心値	45	16	0.02		29	8	0.06	
	3-56	1-58		範囲	3-55	1-58		1-66	1-48			
疾患、n (%)	19 (95)	17 (90)	ns	悪性*	12(92)	27(84)	ns	22(100)	13(100)	ns		
	1 (5)	2 (10)		非悪性†	1(8)	5(16)		0(0)	0(0)			
ドナーの種類、n (%)	18 (90)	17 (85)	ns	血縁	12(92)	17(53)	0.02	14(64)	3(33)	0.02		
	2 (10)	3 (15)		非血縁	1(8)	5(16)		8(36)	10(77)			
ドナーの一致、n (%)	20 (100)	20 (100)	ns	一致	13(100)	25(78)	0.08	18(82)	47(54)	ns		
	0 (0)	0 (0)		不一致	0(0)	7(22)		4(18)	6(46)			
前処置レジメン強度、n (%) †	20 (100)	20 (100)	ns	最大	13(100)	32(100)	ns	16(73)	13(100)	ns		
	14 (74)	17 (90)		ブスルファエン使用 (16 mg / k g、4日間)	9(69)	26(81)		1(5)	3(23)			
	2 (10)	1 (5)		TBI使用	2(15)	4(12)		8(36)	6(46)			
GVHD予防レジメン、n (%)	19(95)	18(90)	ns	T a c r o または C s A / M T X	12(92)	23(72)	ns	5(23)	5(38)	ns		
	0(0)	0(0)		ラパマイシンあり	0(0)	1(3)		6(27)	1(8)			
	0(0)	0(0)		MMF使用	0(0)	7(22)		4(18)	4(31)			
	1(5)	2(10)		その他‡	1(8)	1(3)		1(5)	0(0)			

【表 2 - 2】

NA	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	6(27)	3(23)
HCT後からSOS発症までの時間、日	na	14	na	na	11	na	9
範囲	na	4-37	na	na	4-63	na	5-23
HCT後からSOS試料取得までの時間、日	14	14	ns	14	11	14	11
範囲	7-41	7-37	7-41	4-63	7-14	5-23	
将来の急性GVHD 2～4、n (%)	0(0)	0(0)	ns	0(0)	14(44)	0(0)	6(46)
はい	20(100)	20(100)	13(100)	18(56)	22(100)	7(54)	
いいえ	na	na	na	33	na	21	na
HCT後からGVHD発症までの時間、日	na	na	na	na	na	na	na
範囲				14-75			(11-46)

na : 該当せず、ns : 有意差なし、TBI : 全身照射、Tacro : タクロリムス、CsA : シクロスポリンA、MTX : メトトレキサート、MMF : ミコフェノール酸モフェチル

*悪性疾患には、急性白血病/骨髄異形成症候群 (n = 69)、リンパ腫 (n = 18)、多発性骨髄腫 (n = 2)、慢性白血病 (n = 13)、骨髄線維症 (n = 2)、および発作性夜間へモグロビン尿症 (PNH) (n = 2)、神経芽細胞腫 (n = 3)、ラズドイド腫瘍 (n = 1)、およびカルチノイド腫瘍 (n = 1) が含まれる。

†非悪性疾患には、重度の再生不良性貧血 (n = 2)、サラセミア (n = 3)、鎌状赤血球症 (n = 2)、慢性肉芽腫症 (n = 1)、および家族性リンパ組織球症 (n = 1) が含まれる。

‡最大強度前処置レジメンには、シクロホスファミド/エトポシド/カルムスチン (CVB) (n = 7)、ブスルファン (Bu) /シクロホスファミド (Cy) (n = 35)、BAC (Bu [16mg/kg]、シタラビン [8000mg/m²]、およびCy [120mg/kg] (n = 31)、CyTBI (n = 21)、フルダラビン (Flu)またはClo+Bu (16mg/kg) (n = 6)、ブスルファン (Busufan) /メルファラン (n = 1)、Flu/メルファラン (n = 1)、カルボプラチン/エトポシド/メルファラン (n = 4)、カルボプラチン/チオテパ (n = 2)、CyFlu (n = 4)、およびCyThiotepa (n = 2) が含まれる。

§その他のGVHD予防には、Tacro/コルチコステロイド (n = 3)、MTX/コルチコステロイド (n = 2)、Tacro/MTX/コルチコステロイド (n = 1) が含まれる。

同定および定量化した494種のタンパク質のうち、151種のタンパク質が、重ノ軽同位体比の少なくとも2倍の増加を示し、かつ77種のタンパク質が、0.5以下の重ノ軽同位体比を示した（完全な一覧については表3を参照）。同定したタンパク質から、さらなる分析のために6のタンパク質、L-フィコリン、VCAM1、TIMP1、vWF、およびCD97を選択した。これらのタンパク質は、重ノ軽同位体比における少なくとも2倍の増加または減少の観察およびSOSの病因に關与する可能性があるネットワークにおけるそれらの關与に基づいて選択した。さらに、5つの内皮細胞マーカー（ST2、ANG2、HA、トロンプモジュリン、およびPAI-1）を、SOSにおけるそれらの關与に基づいて分析した。

【0056】

【表 3 - 1】

表 3 : SOS患者からプールした血漿におけるMSに基づいたプロテオミクスによって特定された遺伝子の完全リスト

国際タンパク質 インデックス	遺伝子名	遺伝子説明	比率 (平均)
IPI00295857	COPA	コートマーサブユニットアルファ。	87.5
IPI00028318	PHACTR1	ホスファターゼおよびアクチン調節因子1の アイソフォーム1。	74.9
IPI00004922	CMA1	キマーゼ。	67.3
IPI00410333	TREML1	t r e m様転写物1タンパク質前駆体のアイ ソフォーム1	33.1
IPI00290035	PCDH15	プロトカドヘリン15。	23.7
IPI00107155	TMEM103	u p f 0 4 0 5タンパク質 t m e m 1 0 3の アイソフォーム1。	21.8
IPI00410143	CENPM	セントロメアタンパク質mのアイソフォーム 2。	18.8
IPI00787049	DDT	d ー ドーパクロムデカルボキシラーゼに類 似。	15.7
IPI00012007	AHCY	アデノシルホモシステイナーゼ。	14.3
IPI00218407	ALDOB	フルクトース2リン酸アルドラーゼb	13.9
IPI00654755	HBB	ヘモグロビンサブユニットベータ。	12.9
IPI00010290	FABP1	f a b p 1タンパク質 (フラグメント)。	11.8
IPI00307781	CHRD2	コーディン様タンパク質2前駆体のアイソフ ォーム2。	10.5
IPI00793758	DCTN2	9 k d aタンパク質。	10.1
IPI00759493	SUCLG1	コハク酸C o Aリガーゼ、g d p形成、アル ファサブユニット。	9.9
IPI00400903	C2orf46	推定未同定タンパク質c 2 o r f 4 6。	9.7
IPI00306322	COL4A2	コラーゲンアルファ2 (i v) 鎖前駆体。	9.7
IPI00792459	HSPA8	2 3 k d aタンパク質。	9.3
IPI00016832	PSMA1	プロテアソームサブユニットアルファ1型の ショートアイソフォーム。	9.0
IPI00152591	PGR	デルタ4プロゲステロン受容体。	8.9
IPI00012828	ACAA1	3 ー ケトアシルC o Aチオラーゼ、ペルオキ シソーム前駆体。	8.1
IPI00219446	PEBP1	ホスファチジルエタノールアミン結合タンパ ク質1。	8.0
IPI00218733	SOD1	1 6 k d aタンパク質。	7.0
IPI00301288	SVEP1	ポリドム (p o l y d o m) 。	6.9
IPI00216085	COX6B1	シトクロムcオキシダーゼサブユニットv i bアイソフォーム1。	6.6
IPI00465436	CAT	カタラーゼ。	6.6
IPI00031008	TNC	テネイシン前駆体のアイソフォーム1。	6.5
IPI00024993	ECHS1	エノイルC o Aヒドラターゼ、ミトコンドリ ア前駆体。	6.2
IPI00020977	CTGF	結合組織成長因子前駆体のアイソフォーム 1。	6.2
IPI00029039	REG3A	再生島 (r e g e n e r a t i n g i s l	6.1

【表 3 - 2】

		e t) 由来タンパク質3アルファ前駆体。	
IPI00025698	LIMK2	l i mドメインキナーゼ2アイソフォーム1。	6.1
IPI00291006	MDH2	リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア前駆体。	6.1
IPI00219038	H3F3B	ヒストンh 3. 3。	5.7
IPI00009440	CYP8B1	シトクロムp 4 5 0 8 b 1。	5.6
IPI00029723	FSTL1	フォリスタチン関連タンパク質1前駆体。	5.5
IPI00304962	COL1A2	コラーゲンアルファ2 (i) 鎖前駆体。	5.4
IPI00299547	LCN2	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン前駆体。	5.3
IPI00171516	PLVAP	原形質膜小胞関連タンパク質。	5.2
IPI00031086	IGFBP1	インスリン様成長因子結合タンパク質1前駆体。	5.2
IPI00032292	TIMP1	メタロプロテイナーゼインヒビター1前駆体。	4.8
IPI00011522	ACAA1	ホモサピエンスクローン2 3 6 2 3。	4.7
IPI00306543	GDF15	増殖/分化因子1 5前駆体。	4.7
IPI00005038	HRSP12	リボヌクレアーゼu k 1 1 4。	4.4
IPI00022417	LRG1	ロイシンリッチアルファ2-糖タンパク質前駆体。	4.4
IPI00216138	TAGLN	トランスゲリン。	4.4
IPI00219025	GLRX	グルタレドキシナーゼ1。	4.4
IPI00028911	DAG1	ジストログリカン前駆体。	4.3
IPI00549467	NIT2	ニトリラーゼファミリーメンバー2。	4.3
IPI00418471	VIM	ビメンチン。	4.2
IPI00020687	SPINK1	膵分泌性トリプシンインヒビター前駆体。	4.1
IPI00745729	SELENBP1	5 3 k d a タンパク質。	4.1
IPI00027038	VSIG4	v e r s e tおよび免疫グロブリンドメイン含有タンパク質4前駆体のアイソフォーム1。	4.1
IPI00026154	PRKCSH	グルコシダーゼ2サブユニットベータ前駆体。	4.0
IPI00412546	CR1	補体受容体1型前駆体。	4.0
IPI00000874	PRDX1	ペルオキシレドキシナーゼ1。	3.9
IPI00009027	REG1A	リトスタチン1アルファ前駆体。	3.9
IPI00015881	CSF1	マクロファージコロニー刺激因子1前駆体のアイソフォーム1。	3.8
IPI00647950	DLG2	ディスクラージホモログ2のアイソフォーム2。	3.8
IPI00549411	OR51E1/ PSGR2	ドレスデン (d r e s d e n) - Gタンパク質共役受容体。	3.8
IPI00019038	LYZ	リゾチームc前駆体。	3.7
IPI00215746	FABP4	脂肪酸結合タンパク質、脂肪細胞。	3.6
IPI00383032	HAVCR2	肝炎aウイルス細胞受容体2前駆体のアイソフォーム2。	3.6
IPI00305975	SPON2	スポンジン2前駆体。	3.6
IPI00297646	COL1A1	コラーゲンアルファ1 (i) 鎖前駆体。	3.4
IPI00020356	MAP1A	3 3 1 k d a タンパク質。	3.3
IPI00465248	ENO1	アルファエノラーゼのアルファエノラー	3.3

【表 3 - 3】

		ゼアイソフォーム。	
IPI00293276	MIF	マクロファージ遊走阻止因子。	3.3
IPI00022892	THY1	t h y - 1 膜糖タンパク質前駆体。	3.3
IPI00298388	PIK3IP1	ホスホイノシチド3キナーゼ相互作用タンパク質1前駆体のアイソフォーム1。	3.3
IPI00003933	HAGH	ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼアイソフォーム1。	3.2
IPI00002324	MAT2B	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2サブユニットベータのアイソフォーム1。	3.2
IPI00011229	CTSD	カテプシンd前駆体。	3.1
IPI00001528	IL18BP	インターロイキン-18結合タンパク質前駆体のアイソフォームc。	3.1
IPI00295741	CTSB	カテプシンb前駆体。	3.1
IPI00298547	PARK7	タンパク質dj-1。	3.0
IPI00039050	FOLR2	葉酸結合タンパク質。	3.0
IPI00216318	YWHAB	14-3-3タンパク質ベータ/アルファのロングアイソフォーム。	3.0
IPI00022200	COL6A3	アルファ3 v i型コラーゲンアイソフォーム1前駆体。	3.0
IPI00465028	TPI1	トリオースリン酸イソメラーゼ1変異体。	3.0
IPI00419990	PTCRA	T前駆細胞抗原受容体アルファ。	2.9
IPI00219910	BLVRB	23kdaタンパク質。	2.9
IPI00514310	F11R	推定チオ硫酸スルフルトランスフェラーゼk a tのアイソフォーム4。	2.9
IPI00004656	B2M	ベーター2-ミクログロブリン前駆体。	2.9
IPI00008298	DEFA5	ディフェンシン5前駆体。	2.9
IPI00299412	CD97	c d 9 7 抗原前駆体のアイソフォーム2。	2.9
IPI00000144	OXT	オキシトシン-ニューロフィジン1前駆体。	2.9
IPI00000335	HINT2	ヒスチジン三連構造ヌクレオチド結合タンパク質2。	2.8
IPI00008494	ICAM1	細胞間接着分子1前駆体。	2.7
IPI00002535	FKBP2	f k 5 0 6 結合タンパク質2前駆体。	2.7
IPI00029658	EFEMP1	e g f含有フィブリン様細胞外基質タンパク質1前駆体のアイソフォーム1。	2.7
IPI00011302	CD59	c d 5 9 糖タンパク質前駆体。	2.7
IPI00219018	GAPDH	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ。	2.7
IPI00018136	VCAM1	血管細胞接着タンパク質1前駆体のアイソフォーム1。	2.7
IPI00414784	CD300A	c m r f 3 5 -H抗原前駆体のアイソフォーム1。	2.6
IPI00104074	CD163	スカベンジャー受容体システインリッチ1型タンパク質m 1 3 0前駆体のアイソフォーム1。	2.6
IPI00032876	CYTL1	サイトカイン様タンパク質1前駆体。	2.6
IPI00289275	CILP	軟骨中間層タンパク質1前駆体。	2.6
IPI00013895	S100A11	タンパク質s 1 0 0 - a 1 1。	2.6
IPI00304483	PAIP2	ポリアデニル酸結合タンパク質相互作用タン	2.5

【表 3 - 4】

		パク質 2。	
IPI00291170	KIAA1199	タンパク質 k i a a 1 1 9 9 前駆体のアイソフォーム 2。	2.5
IPI00023648	ISLR	免疫グロブリンスーパーファミリー含有ロイシンリッチリピート。	2.5
IPI00022284	PRNP	主要なプリオンタンパク質前駆体。	2.5
IPI00014048	RNASE1	リボヌクレアーゼ膵臓前駆体。	2.5
IPI00216298	TXN	チオレドキシン。	2.5
IPI00472035	MICA	h l a クラス i 組織適合性抗原、c w - 1 6 アルファ鎖前駆体のアイソフォーム 2。	2.5
IPI00334254	EGFLAM	e g f 様、フィブロネクチン i i i 型およびラミニン g ドメインアイソフォーム 2。	2.5
IPI00642816	SRP9	シグナル認識粒子 9 k d a タンパク質。	2.5
IPI00291488	WFDC2	w a p 4 ジスルフィドコアドメインタンパク質 2 前駆体のアイソフォーム 1。	2.5
IPI00375441	FUBP1	遠位上流エレメント (f a r u p s t r e a m e l e m e n t) 結合タンパク質 1 のアイソフォーム 1。	2.4
IPI00016915	IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質 7 前駆体。	2.4
IPI00103871	ROBO4	ラウンドアバウトホモログ 4 前駆体のアイソフォーム 1。	2.4
IPI00784257	FOLR2	葉酸受容体ベータ前駆体。	2.4
IPI00301579	NPC2	精巣上体分泌タンパク質 e 1 前駆体。	2.4
IPI00003440	CCL15	小誘導性サイトカイン a 1 5 前駆体。	2.4
IPI00328550	THBS4	トロンボスポンジン - 4 前駆体。	2.4
IPI00014953	NHLRC2	c d n a f l j 2 0 1 4 7 f i s、クローン c o l 0 7 9 5 4。	2.4
IPI00023014	VWF	ヴォンヴィレブランド因子前駆体。	2.3
IPI00062700	TIMD4	T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質 4 前駆体。	2.3
IPI00029863	SERPINF2	アルファー 2 - 抗プラスミン前駆体。	2.3
IPI00294615	FBLN5	フィビュリン - 5 前駆体。	2.3
IPI00465439	ALDOA	フルクトース 2 リン酸アルドラーゼ a。	2.3
IPI00025846	DSC2	デスモコリン - 2 前駆体のアイソフォーム 2 a。	2.2
IPI00022426	AMBP	a m b p タンパク質前駆体。	2.2
IPI00791848	SIPA1L3	シグナル誘導性増殖関連 1 様タンパク質 3 に類似。	2.2
IPI00003375	CCL14	小誘導性サイトカイン a 1 4 前駆体のアイソフォーム h c c - 1。	2.2
IPI00014263	EIF4H	真核細胞翻訳開始因子 4 h のロングアイソフォーム。	2.2
IPI00167498	C9orf93	未同定タンパク質 c 9 o r f 9 3 のアイソフォーム 2。	2.2
IPI00021439	ACTB	アクチン、細胞質性 1。	2.2
IPI00215760	FMO5	ジメチルアニリンモノオキシゲナーゼ [N - オキシド形成] 5。	2.2

10

20

30

40

【表 3 - 5】

IPI00019449	RNASE2	非分泌性リボヌクレアーゼ前駆体。	2.1
IPI00022974	PIP	プロラクチン誘導性タンパク質前駆体。	2.1
IPI00101678	KAZALD1	k a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン含有タンパク質 1 前駆体のアイソフォーム 1。	2.1
IPI00297284	IGFBP2	インスリン様成長因子結合タンパク質 2 前駆体。	2.1
IPI00179851	C11orf9	i m p デヒドロゲナーゼ / g m p レダクターゼファミリータンパク質。	2.1
IPI00296777	SPARCL1	s p a r c 様タンパク質 1 前駆体。	2.1
IPI00009521	MARCO	マクロファージ受容体 m a r c o。	2.1
IPI00293487	REC8	減数分裂性組換えタンパク質 r e c 8 様 1。	2.1
IPI00009822	SRP54	シグナル認識粒子 5 4 k d a タンパク質。	2.1
IPI00011385	LOXL3	リシルオキシダーゼホモログ 3 前駆体。	2.1
IPI00025426	PZP	妊娠性血漿タンパク質前駆体。	2.1
IPI00027827	SOD3	細胞外スーパーオキシドディスムターゼ [c u - z n] 前駆体。	2.1
IPI00031490	COLEC11	コレクチンサブファミリーメンバー 1 1 アイソフォーム a。	2.1
IPI00299485	CD93	補体成分 c 1 q 受容体前駆体。	2.1
IPI00290856	XLKD1	リンパ管内皮ヒアルロン酸受容体 1 前駆体。	2.1
IPI00020990	OMD	オステオモジュリン前駆体。	2.0
IPI00024915	PRDX5	ペルオキシレドキシナーゼ 5、ミトコンドリア前駆体のミトコンドリアアイソフォーム。	2.0
IPI00019579	CFD	補体因子 d 前駆体。	2.0
IPI00386854	HNRPA2B1	h n r p a 2 b 1 タンパク質。	2.0
IPI00008780	STC2	スタニオカルシン 2 前駆体。	2.0
IPI00025204	CD5L	c d 5 抗原様前駆体。	2.0
IPI00299181	OR2F1	嗅覚受容体 2 f 1。	2.0
IPI00007797	FABP5	脂肪酸結合タンパク質、上皮性。	1.9
IPI00004480	ADAMDEC1	a d a m d e c 1 前駆体。	1.9
IPI00215767	B4GALT1	ベーター 1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼ 1 のロングアイソフォーム。	1.9
IPI00018880	TNFRSF1A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 a 前駆体。	1.9
IPI00006608	APP	アミロイドベータ a 4 タンパク質前駆体 (フラグメント) のアイソフォーム a p p 7 7 0。	1.9
IPI00024284	HSPG2	基底膜特異的ヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質前駆体。	1.9
IPI00328703	OAF	o a f ホモログ。	1.9
IPI00032293	CST3	シスタチン C 前駆体。	1.9
IPI00029260	CD14	単球分化抗原 c d 1 4 前駆体。	1.9
IPI00011155	ASGR2	アシアロ糖タンパク質受容体 2 のアイソフォーム 1。	1.9
IPI00218803	FBLN1	フィブリリン 1 前駆体のアイソフォーム b。	1.8
IPI00419966	ABI3BP	n c s h - s h 3 前駆体の標的のアイソフォ	1.8

10

20

30

40

【表 3 - 6】

		ーム2。	
IPI00029235	IGFBP6	インスリン様成長因子結合タンパク質6前駆体。	1.8
IPI00292150	LTBP2	潜伏性トランスフォーミング成長因子ベータ結合タンパク質2前駆体。	1.8
IPI00550991	SERPINA3	アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体のアイソフォーム1。	1.8
IPI00023505	FCGR2A	低親和性免疫グロブリンガンマfc領域受容体iia前駆体。	1.8
IPI00022810	CTSC	ジペプチジルペプチダーゼ1前駆体。	1.8
IPI00009802	VCAN	ベルシカンコアタンパク質前駆体のアイソフォームv0。	1.8
IPI00305380	IGFBP4	インスリン様成長因子結合タンパク質4前駆体。	1.8
IPI00015525	MMRN2	マルチメリン-2前駆体。	1.8
IPI00021891	FGG	フィブリノーゲンガンマ鎖前駆体のアイソフォームガンマ-b。	1.8
IPI00007067	C9orf19	ゴルジ関連移植病関連タンパク質1。	1.8
IPI00219219	LGALS1	ガレクチン-1。	1.7
IPI00028413	ITIH3	インターアルファトリプシンインヒビター重鎖h3前駆体。	1.7
IPI00023673	LGALS3BP	ガレクチン-3結合タンパク質前駆体。	1.7
IPI00003648	PVRL1	ポリオウイルス受容体関連タンパク質1前駆体のデルタアイソフォーム。	1.7
IPI00303161	ESAM	内皮細胞選択的接着分子前駆体。	1.7
IPI00332887	SIRPA	シグナル調節タンパク質アルファ前駆体。	1.7
IPI00021923	FAM3C	タンパク質fam3c前駆体。	1.7
IPI00011876	MTAP	s-メチル-5-チオアデノシンホスホリラーゼ。	1.7
IPI00019954	CST6	シスタチンm前駆体。	1.7
IPI00022620	SLURP1	分泌型ly-6/upar関連タンパク質1前駆体。	1.7
IPI00418262	ALDOC	フルクトース2リン酸アルドラーゼc。	1.7
IPI00008580	SLPI	抗ロイコプロテイナーゼ(antileukoproteinasase)前駆体。	1.7
IPI00298497	FGB	フィブリノーゲンベータ鎖前駆体。	1.7
IPI00294705	PAPLN	パピリン(papilin)。	1.7
IPI00296083	SFTPB	肺サーファクタント関連タンパク質b前駆体。	1.6
IPI00179164	KIAA1244	sec7様ドメイン含有タンパク質。	1.6
IPI00294193	TMEM110	インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖h4前駆体のアイソフォーム1。	1.6
IPI00027983	CDA	シチジンデアミナーゼ。	1.6
IPI00299435	APOF	アポリポタンパク質f前駆体。	1.6
IPI00022933	CD74	hlaklassii組織適合性抗原ガンマ鎖のロングアイソフォーム。	1.6
IPI00328746	RTN4RL2	レチクロン-4受容体様2前駆体。	1.6
IPI00026199	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ3前駆体。	1.6

10

20

30

40

【表 3 - 7】

IPI00376353	ANKRD37	アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 37。	1.6
IPI00013303	LSAMP	辺縁系関連膜タンパク質前駆体。	1.6
IPI00297160	CD44	c d 4 4 抗原前駆体のアイソフォーム 1 2。	1.6
IPI00007425	DSC1	デスモコリン 1 アイソフォーム d s c 1 b プレプロタンパク質。	1.6
IPI00297444	CD177	c d 1 7 7 抗原前駆体のアイソフォーム 1。	1.6
IPI00419585	PPIA	ペプチジルプロリルシスートランスイソメラーゼ a。	1.5
IPI00029699	RNASE4	リボヌクレアーゼ 4 前駆体。	1.5
IPI00013894	STIP1	ストレス誘発性リンタンパク質 1。	1.5
IPI00217481	GPR126	発生的に調節されている G タンパク質共役受容体ベータ 1。	1.5
IPI00010295	CPN1	カルボキシペプチダーゼ n 触媒鎖前駆体。	1.5
IPI00030871	VNN1	バンテイナーゼ前駆体。	1.5
IPI00303966	C6orf155	未同定タンパク質 c 6 o r f 1 5 5。	1.5
IPI00021834	TFPI	組織因子経路インヒビター前駆体のアルファアイソフォーム。	1.5
IPI00478816	SPINK5	セリンプロテアーゼインヒビター k a z a 1 型 5 前駆体。	1.5
IPI00148061	LDHAL6A	l - 乳酸デヒドロゲナーゼ a 様 6 a。	1.5
IPI00005142	FGFR1	塩基性線維芽細胞成長因子受容体 1 前駆体のアイソフォーム 1。	1.5
IPI00022429	ORM1	アルファー 1 - 酸糖タンパク質 1 前駆体。	1.5
IPI00006988	RETN	レジスチン前駆体。	1.5
IPI00030075	FGL2	フィブロロイキン (f i b r o l e u k i n) 前駆体。	1.5
IPI00021885	FGA	フィブリノーゲンアルファ鎖前駆体のアイソフォーム 1。	1.5
IPI00015102	ALCAM	c d 1 6 6 抗原前駆体のアイソフォーム 1。	1.5
IPI00028030	COMP	軟骨オリゴマー基質タンパク質前駆体。	1.4
IPI00016112	PXDN	ペルオキシダシン (p e r o x i d a s i n) ホモログ。	1.4
IPI00334238	NPTXR	神経細胞ペントラキシン (n e u r o n a l p e n t r a x i n) 受容体。	1.4
IPI00297412	CADPS	カルシウム依存性分泌活性化因子 1 のアイソフォーム 1。	1.4
IPI00220857	CAST	カルパスタチンのアイソフォーム 2。	1.4
IPI00045600	DAB2IP	d a b 2 相互作用タンパク質アイソフォーム 1。	1.4
IPI00470535	CACNA2D1	ジヒドロピリジン受容体アルファ 2 サブユニット。	1.4
IPI00395488	VASN	バソリン (v a s o r i n) 前駆体。	1.4
IPI00017601	CP	セルロプラスミン前駆体。	1.4
IPI00176221	NEGR1	神経細胞成長調節因子 1 前駆体。	1.4
IPI00374316	C6orf115	タンパク質 c 6 o r f 1 1 5 に類似。	1.4
IPI00026183	CCL18	小誘導性サイトカイン a 1 8 前駆体。	1.4
IPI00290283	MASPI	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 1	1.4

10

20

30

40

【表 3 - 8】

		アイソフォーム 2 前駆体。	
IPI00027972	LILRA2	白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー a メンバー 2 前駆体のアイソフォーム 1。	1.4
IPI00299738	PCOLCE	プロコラーゲン c - エンドペプチダーゼエンハンサー 1 前駆体。	1.4
IPI00303963	C2	補体 c 2 前駆体 (フラグメント)。	1.4
IPI00374068	ADAMTSL4	a d a m t s 様タンパク質 4 前駆体のアイソフォーム 1。	1.4
IPI00291866	SERPING1	血漿プロテアーゼ c 1 インヒビター前駆体。	1.4
IPI00027507	CFHR3	補体因子 h 関連タンパク質 3 前駆体。	1.4
IPI00791350	CLEC3B	1 1 k d a タンパク質。	1.4
IPI00301143	PII6	ペプチダーゼインヒビター 1 6 前駆体のアイソフォーム 1。	1.4
IPI00020986	LUM	ルミカン前駆体。	1.4
IPI00021842	APOE	アポリポタンパク質 e 前駆体。	1.4
IPI00021578	CFHR4	補体因子 h 関連タンパク質 4 前駆体。	1.3
IPI00022418	FN1	フィブロネクチン前駆体のアイソフォーム 1。	1.3
IPI00027166	TIMP2	メタロプロテイナーゼインヒビター 2 前駆体。	1.3
IPI00644346	ADAMTSL2	a d a m t s 様タンパク質 2 前駆体。	1.3
IPI00032258	C4A	補体 c 4 - a 前駆体。	1.3
IPI00011651	PTPRG	受容体型チロシンタンパク質ホスファターゼガンマ前駆体のアイソフォーム 1。	1.3
IPI00396077	TOPORS	c 3 ユビキチンタンパク質リガーゼ t o p o r s のアイソフォーム 1。	1.3
IPI00008433	RPS5	4 0 s リボソーム性タンパク質 s 5。	1.3
IPI00029168	LPA	アポリポタンパク質。	1.3
IPI00216882	MASP1	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 1 アイソフォーム 3。	1.3
IPI00299150	CTSS	カテプシン s 前駆体。	1.3
IPI00003351	ECM1	細胞外基質タンパク質 1 前駆体。	1.3
IPI00465322	BOC	1 2 1 k d a タンパク質。	1.3
IPI00218795	SELL	1 - セレクチン前駆体。	1.3
IPI00293565	FLT4	f m s 関連チロシンキナーゼ 4 アイソフォーム 1。	1.3
IPI00397717	SYCN	シコリン (s y n c o l l i n) 。	1.3
IPI00299307	MASP1	r a - 反応性因子前駆体の補体活性化成分。	1.3
IPI00020091	ORM2	アルファー 1 - 酸糖タンパク質 2 前駆体。	1.3
IPI00294713	MASP2	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 2 前駆体のアイソフォーム 1。	1.3
IPI00291316	ARHGEF2	r h o / r a c グアニンヌクレオチド交換因子 (g e f) 2 。	1.3
IPI00478414	CHRD1	ベントロプトチン (v e n t r o p t i n) (フラグメント)。	1.2
IPI00022395	C9	補体成分 c 9 前駆体。	1.2
IPI00004084	CREBL1	環状 a m p 依存性転写因子 a t f - 6 ベータのアイソフォーム 2 。	1.2

10

20

30

40

【表 3 - 9】

IPI00329104	LILRA3	白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー a メンバー 3 前駆体。	1.2
IPI00296165	C1R	補体 c 1 r 副成分前駆体。	1.2
IPI00015029	PTGES3	プロスタグランジン e シンターゼ 3。	1.2
IPI00296608	C7	補体成分 c 7 前駆体。	1.2
IPI00006717	CCL16	小誘導性サイトカイン a 16 前駆体。	1.2
IPI00478003	A2M	アルファー 2 - マクログロブリン前駆体。	1.2
IPI00006662	APOD	アポリポタンパク質 d 前駆体。	1.2
IPI00025285	ATP6V1G1	液胞 a t p シンターゼサブユニット g 1。	1.2
IPI00009793	C1RL	補体 c 1 r 様タンパク質。	1.2
IPI00219861	ACPI	低分子量ホスホチロシンタンパク質ホスファターゼのアイソフォーム 1。	1.2
IPI00796830	A2M	1 3 k d a タンパク質。	1.2
IPI00604691	GPR157	推定タンパク質(フラグメント)。	1.2
IPI00025864	BCHE	コリンエステラーゼ前駆体。	1.2
IPI00003817	ARHGDI B	r h o g d p - 解離インヒビター 2。	1.2
IPI00006114	SERPINF1	色素上皮由来因子前駆体。	1.2
IPI00004373	MBL2	マンノース結合タンパク質 c 前駆体。	1.2
IPI00742705	MAP3K14	6 k d a タンパク質。	1.2
IPI00477992	C1QB	補体成分 1、q 副成分、b 鎖前駆体。	1.2
IPI00011036	INHBE	インヒビンベータ e 鎖前駆体。	1.2
IPI00019591	CFB	補体因子 b 前駆体 (フラグメント) のアイソフォーム 1。	1.2
IPI00007047	S100A8	タンパク質 s100-a8。	1.2
IPI00022895	A1BG	アルファー 1 b - 糖タンパク質前駆体。	1.2
IPI00555812	GC	ビタミン d 結合タンパク質前駆体。	1.2
IPI00000075	TGFB1	トランスフォーミング成長因子ベクター 1 前駆体。	1.1
IPI00027780	MMP2	7 2 k d a i v 型コラゲナーゼ前駆体。	1.1
IPI00414283	FN1	フィブロネクチン 1 アイソフォーム 4 プレプロタンパク質。	1.1
IPI00000879	TXK	チロシンタンパク質キナーゼ t x k。	1.1
IPI00298003	SEMA3F	セマフォリン 3 f 前駆体。	1.1
IPI00387168	PCSK9	プロタンパク質コンベルターゼサブチリシン / ケキシン 9 型前駆体のアイソフォーム 1。	1.1
IPI00029739	CFH	補体因子 h 前駆体のアイソフォーム 1。	1.1
IPI00011252	C8A	補体成分 c 8 アルファ鎖前駆体。	1.1
IPI00292530	ITIH1	インターアルファトリプシンインヒビター重鎖 h 1 前駆体。	1.1
IPI00299059	CHL1	神経細胞接着分子 1 1 様タンパク質前駆体のアイソフォーム 2。	1.1
IPI00022394	C1QC	補体 c 1 q 副成分サブユニット c 前駆体。	1.1
IPI00027774	THAP2	t h a p ドメイン含有タンパク質 2。	1.1
IPI00006154	CFHR2	補体因子 h 関連タンパク質 2 前駆体のロングアイソフォーム。	1.1
IPI00032328	KNG1	キニノーゲン 1 前駆体のアイソフォーム h m w。	1.1
IPI00738433	CPN2	カルボキシペプチダーゼ n サブユニット 2 前	1.1

【表 3 - 1 0】

		駆体に類似。	
IPI00026314	GSN	ゲルズリン前駆体のアイソフォーム 1。	1.1
IPI00022371	HRG	ヒスチジンリッチ糖タンパク質前駆体。	1.1
IPI00009028	CLEC3B	テトラネクチン前駆体。	1.1
IPI00022488	HPX	ヘモペキシン前駆体。	1.1
IPI00294469	COQ4	ユビキノン生合成タンパク質 c o q 4 ホモログ。	1.1
IPI00041065	HABP2	ヒアルロナン結合タンパク質 2 前駆体。	1.1
IPI00017696	C1S	補体 c 1 s 副成分前駆体。	1.0
IPI00742696	GC	ビタミン d 結合タンパク質前駆体。	1.0
IPI00027396	HN1L	タンパク質クランプ様 (c r a m p e d - l i k e) のアイソフォーム 1。	1.0
IPI00220327	KRT1	ケラチン、i i 型細胞骨格 1。	1.0
IPI00007244	MPO	ミエロペルオキシダーゼ前駆体のアイソフォーム h 1 7。	1.0
IPI00218732	PON1	血清パラオキシナーゼ/アリアルエステラーゼ 1。	1.0
IPI00019576	F10	凝固因子 x 前駆体。	1.0
IPI00215894	KNG1	キノーゲン 1 前駆体のアイソフォーム 1 m w。	1.0
IPI00291867	CFI	補体因子 i 前駆体。	1.0
IPI00218192	ITIH4	インターアルファトリプシンインヒビター重鎖 h 4 前駆体のアイソフォーム 2。	1.0
IPI00792115	CLEC3B	推定タンパク質 d k f z p 6 8 6 H 1 7 2 4 6。	1.0
IPI00375682	NRK	n i k 関連タンパク質キナーゼのアイソフォーム 1。	1.0
IPI00479116	CPN2	カルボキシペプチダーゼ n サブユニット 2 前駆体。	1.0
IPI00760855	TMEM110	1 0 1 k d a タンパク質。	1.0
IPI00019176	RARRES2	レチノイン酸受容体レスポンドー (r e s p o n d e r) タンパク質 2 前駆体。	1.0
IPI00064534	CIZ1	c d n a f l j 1 4 3 8 1 f i s、クローン h e m b a 1 0 0 1 8 2 4、ホモサピエンス核タンパク質 n p 9 4 m r n a に高度に類似。	1.0
IPI00021085	PGLYRP1	ペプチドグリカン認識タンパク質前駆体。	1.0
IPI00303292	KPNA1	インポーチンアルファ 1 サブユニット。	1.0
IPI00654888	KLKB1	カリクレイン b、血漿 (フレッチャー因子) 1。	1.0
IPI00017841	OLFM1	ノエリン前駆体のアイソフォーム 1。	1.0
IPI00023314	INHBC	インヒビンベータ c 鎖前駆体。	1.0
IPI00298860	LTF	成長抑制タンパク質 1 2。	1.0
IPI00305461	ITIH2	インターアルファトリプシンインヒビター重鎖 h 2 前駆体。	1.0
IPI00004944	SLC4A10	ナトリウム駆動型塩素イオン-炭酸水素イオン交換輸送体のアイソフォーム 1。	1.0
IPI00296176	F9	凝固因子 i x 前駆体。	1.0

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

IPI00011264	CFHR1	補体因子h 関連タンパク質1 前駆体。	1.0
IPI00291262	CLU	クラスτεリン前駆体。	1.0
IPI00218413	BTD	ビオチニダーゼ前駆体。	1.0
IPI00007199	SERPINA10	タンパク質 z 依存性プロテアーゼインヒビター前駆体。	1.0
IPI00005721	DEFA1	好中球ディフェンシン1 前駆体。	1.0
IPI00009920	C6	補体成分 c 6 前駆体。	1.0
IPI00006543	CFHR5	補体因子h 関連5。	1.0
IPI00019568	F2	プロトロンビン前駆体 (フラグメント)。	1.0
IPI00011261	C8G	補体成分 c 8 ガンマ鎖前駆体。	1.0
IPI00783987	C3	補体 c 3 前駆体 (フラグメント)。	1.0
IPI00235003	FAS	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー6 アイソフォーム1 変異体。	1.0
IPI00022431	AHSG	アルファー2-h s-糖タンパク質前駆体。	0.9
IPI00032179	SERPINC1	抗トロンピン i i i 変異体。	0.9
IPI00643525	C4A	補体成分4 a。	0.9
IPI00164623	C3	1 8 7 k d a タンパク質。	0.9
IPI00171678	DBH	ドーパミンベータヒドロキシラーゼ前駆体。	0.9
IPI00795830	AHSG	2 9 k d a タンパク質。	0.9
IPI00010402	SH3BGRL3	推定タンパク質。	0.9
IPI00293925	FCN3	フィコリン-3 前駆体のアイソフォーム1。	0.9
IPI00479186	PKM2	ピルビン酸キナーゼアイソザイム m 1 / m 2 のアイソフォーム m 2。	0.9
IPI00027235	ATRN	アトラクチン前駆体のアイソフォーム1。	0.9
IPI00029061	SEPP1	セレンタンパク質 p 前駆体。	0.9
IPI00012503	PSAP	前駆賦活体ポリペプチド前駆体のアイソフォーム s a p - m u - 0。	0.9
IPI00298828	APOH	ベーター2-糖タンパク質1 前駆体。	0.9
IPI00007240	F13B	凝固因子 x i i i b 鎖前駆体。	0.9
IPI00031392	CARD14	カスパーゼ漸増ドメインタンパク質1 4 アイソフォーム2。	0.9
IPI00019530	TIE1	チロシン-タンパク質キナーゼ受容体 t i e - 1 前駆体。	0.9
IPI00032291	C5	補体 c 5 前駆体。	0.9
IPI00418163	C4B	補体成分4 b プレプロタンパク質。	0.9
IPI00004372	MEP1A	メプリン a サブユニットアルファ前駆体。	0.9
IPI00294395	C8B	補体成分 c 8 ベータ鎖前駆体。	0.9
IPI00029236	IGFBP5	インスリン様成長因子結合タンパク質5 前駆体。	0.9
IPI00022229	APOB	アポリポタンパク質 b - 1 0 0 前駆体。	0.9
IPI00030739	APOM	アポリポタンパク質 m。	0.9
IPI00242956	FCGBP	i g f c 結合タンパク質前駆体。	0.9
IPI00008556	F11	凝固因子 x i 前駆体のアイソフォーム1。	0.9
IPI00645051	BBS1	b b s 1 タンパク質。	0.8
IPI00789477	LTF	7 3 k d a タンパク質。	0.8
IPI00022331	LCAT	ホスファチジルコリン-ステロールアシルトランスフェラーゼ前駆体。	0.8
IPI00298971	VTN	ビトロネクチン前駆体。	0.8

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

IPI00009938	CEACAM1	がん胎児抗原関連細胞接着分子 1 前駆体のアイソフォーム a。	0.8
IPI00744286	B3GALNT2	u d p - g a l n a c : ベーター 1, 3 - n - アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 2 のアイソフォーム 2。	0.8
IPI00022420	RBP4	血漿レチノール結合タンパク質前駆体。	0.8
IPI00021727	C4BPA	c 4 b 結合タンパク質アルファ鎖前駆体。	0.8
IPI00019580	PLG	プラスミノゲン前駆体。	0.8
IPI00296840	POLI	d n a ポリメラーゼイオタ。	0.8
IPI00297655	NOTCH2	神経原性遺伝子座ノッチホモログタンパク質 2 前駆体。	0.8
IPI00021364	CFP	プロパージン前駆体。	0.8
IPI00001754	F11R	接合部接着分子 a 前駆体。	0.8
IPI00025862	C4BPB	c 4 b 結合タンパク質ベータ鎖前駆体のアイソフォーム 1。	0.8
IPI00328113	FBN1	フィブリリン-1 前駆体。	0.8
IPI00292218	MST1	肝細胞成長因子様タンパク質前駆体。	0.8
IPI00163207	PGLYRP2	n - アセチルムラモイル-1 - アラニンアミダーゼ前駆体のアイソフォーム 1。	0.8
IPI00024825	PRG4	プロテオグリカン-4 前駆体アイソフォーム a。	0.8
IPI00023019	SHBG	性ホルモン結合グロブリン前駆体のアイソフォーム 1。	0.8
IPI00220249	LTBP1	潜伏性トランスフォーミング成長因子ベータ結合タンパク質、アイソフォーム 1 1 前駆体。	0.8
IPI00013418	BIRC2	バキュロウイルス i a p リピート含有タンパク質 2。	0.7
IPI00019943	AFM	アフアミン (a f a m i n) 前駆体。	0.7
IPI00216691	PFN1	プロフィリン-1。	0.7
IPI00011255	GP1BA	血小板糖タンパク質 i b アルファ鎖前駆体。	0.7
IPI00382606	F7	v i i 因子活性部位突然変異体免疫結合体。	0.7
IPI00007634	LIMS1	l i m および老化細胞抗原様含有ドメインタンパク質 1。	0.7
IPI00004798	CRISP3	システインリッチ分泌性タンパク質 3 前駆体。	0.7
IPI00657788	LAIR1	3 0 k d a タンパク質。	0.7
IPI00655676	PRG4	プロテオグリカン-4 前駆体のアイソフォーム d。	0.7
IPI00220644	PKM2	ピルビン酸キナーゼアイソザイム m 1 / m 2 のアイソフォーム m 1。	0.7
IPI00001611	IGF2	インスリン様成長因子 i i 前駆体のアイソフォーム 1。	0.7
IPI00432707	CASP12	カスパーゼ-1 2。	0.7
IPI00021854	APOA2	アポリポタンパク質 a-ii 前駆体。	0.7
IPI00294250	EPHA1	エフリン a 型受容体 1 前駆体。	0.7
IPI00168459	PHLDB2	プレクストリンホモロジー様ドメインファミリー b メンバー 2 のアイソフォーム 2。	0.7

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

IPI00294004	PROS1	ビタミンk依存性タンパク質s前駆体。	0.7
IPI00021817	PROC	ビタミンk依存性タンパク質c前駆体。	0.7
IPI00217405	UBR1	e3ユビキチン-タンパク質リガーゼubrlのアイソフォーム1。	0.7
IPI00005439	FETUB	フェチュイン- b前駆体。	0.6
IPI00012011	CFL1	コフィリン-1。	0.6
IPI00170692	VAPA	小囊関連膜タンパク質関連タンパク質a。	0.6
IPI00018305	IGFBP3	インスリン様成長因子結合タンパク質3前駆体。	0.6
IPI00002714	DKK3	dickkopf関連タンパク質3前駆体。	0.6
IPI00220257	TTL1	推定チューブリンポリグルタミラーゼアイソフォーム3。	0.6
IPI00296713	GRN	グラニュリン前駆体のアイソフォーム1。	0.6
IPI00220901	TBC1D4	tbc1ドメインファミリーメンバー4。	0.6
IPI00027255	MYL6B	ミオシン軽ポリペプチド6b。	0.6
IPI00168262	GLT25D1	cdna psec0241fis、クローンnt2rp3000234、ホモサピエンス大脳細胞接着分子mrnaに中程度に類似。	0.6
IPI00011194	FGFBP2	繊維芽細胞成長因子結合タンパク質2前駆体。	0.6
IPI00001610	IGF1	インスリン様成長因子ia前駆体。	0.6
IPI00011832	SPP2	分泌リンタンパク質24前駆体。	0.5
IPI00008603	ACTA2	アクチン、大動脈平滑筋。	0.5
IPI00232895	DGAT2L6	ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2様タンパク質6。	0.5
IPI00550363	TAGLN2	トランスゲリン-2。	0.5
IPI00020996	IGFALS	インスリン様成長因子結合タンパク質複合体酸不安定性鎖前駆体。	0.5
IPI00550533	MLLT11	未同定タンパク質clorf56。	0.5
IPI00292532	CAMP	抗菌タンパク質fall-39前駆体。	0.5
IPI00019581	F12	凝固因子xii前駆体。	0.5
IPI00017530	FCN2	フィコリン-2前駆体またはLフィコリン	0.5
IPI00385595	TMPRSS12	膜貫通型プロテアーゼ、セリン12。	0.5
IPI00395667	IFRD2	インターフェロン関連ifrd2(pc4-b)タンパク質。	0.5
IPI00027843	PROZ	ビタミンk依存性タンパク質z前駆体のアイソフォーム1。	0.5
IPI00655976	PRG4	プロテオグリカン-4前駆体のアイソフォームc。	0.4
IPI00301058	VASP	血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質。	0.4
IPI00328748	ARMET	armetタンパク質前駆体。	0.4
IPI00477597	HPR	ハプトグロビン関連タンパク質前駆体のアイソフォーム1。	0.4
IPI00473014	DSTN	デストリン。	0.4
IPI00102923	FAM108A1	タンパク質fam108a1。	0.4
IPI00060181	EFHD2	efハンドドメイン含有タンパク質2、swiprosin-1。	0.4

10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

IPI00302592	FLNA	フィラミン a、アルファ。	0.4
IPI00401283	MEGF9	複数上皮成長因子様ドメイン 9 前駆体。	0.4
IPI00019848	HCFC1	宿主細胞因子のアイソフォーム 1。	0.4
IPI00022445	PPBP	血小板塩基性タンパク質前駆体。	0.4
IPI00007750	TUBA4A	チューブリンアルファ 1 鎖。	0.4
IPI00335280	RPE	リブローソリン酸 3-エピメラーゼのアイソフォーム 1。	0.4
IPI00010414	PDLIM1	p d z および l i m ドメインタンパク質 1。	0.4
IPI00022731	APOC4	アポリポタンパク質 c - i v 前駆体。	0.4
IPI00022295	PF4V1	血小板第 4 因子変異体前駆体。	0.4
IPI00289876	STX7	シンタキシン 7 のアイソフォーム 1。	0.3
IPI00017891	APC2	大腸腺腫症 2 タンパク質。	0.3
IPI00009309	CCL5	小誘導性サイトカイン a 5 前駆体。	0.3
IPI00253323	ANKRD57	アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 5 7。	0.3
IPI00790010	GULP1	g u l p、貪食アダプター p t b ドメイン含有 1。	0.3
IPI00168877	HELB	ヘリカーゼ (d n a) b。	0.3
IPI00022446	PF4	血小板第 4 因子前駆体。	0.3
IPI00217537	ASXL1	推定ポリコム群タンパク質 a s x l 1 のアイソフォーム 1。	0.3
IPI00029193	HGFAC	肝細胞成長因子活性化因子前駆体。	0.3
IPI00746107	TRIM35	3 要素モチーフ含有タンパク質 3 5 のアイソフォーム 2。	0.3
IPI00786924	MFSD7	b 0 4 1 6 . 5 a に類似。	0.3
IPI00641826	THOC6	複合体サブユニット 6 ホモログのアイソフォーム 2。	0.3
IPI00179589	MTPN	ミオトロフィン。	0.3
IPI00185326	FBXL10	j m j c ドメイン含有ヒストン脱メチル化タンパク質 1 b のアイソフォーム 1。	0.3
IPI00010164	C21orf91	タンパク質 e u r l ホモログ。	0.3
IPI00298994	TLN1	2 7 1 k d a タンパク質。	0.3
IPI00794328	TPD52	8 k d a タンパク質。	0.3
IPI00554497	NHS	ナンスホーラン症候群タンパク質のアイソフォーム 3。	0.3
IPI00552243	TMEM1/TRA PPC1	推定タンパク質 d k f z p 6 6 7 i 0 3 2 1 (フラグメント)。	0.3
IPI00386763	ADAMTS9	a d a m t s - 9 前駆体のアイソフォーム 1。	0.3
IPI00008453	CORO1C	コロニン 1 c。	0.2
IPI00155729	PLXNB3	プレキシニン b 3 前駆体。	0.2
IPI00334190	STOML2	ストマチン様タンパク質 2。	0.2
IPI00292056	PIK3C2B	ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 3-キナーゼ c 2 ドメイン含有ベータポリペプチド。	0.2
IPI00656092	PRG4	プロテオグリカン 4 前駆体のアイソフォーム f。	0.2
IPI00017921	BICC1	タンパク質バイコード c ホモログ 1 のアイ	0.2

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

		ソフォーム 2。	
IPI00008274	CAP1	アデニルシクラーゼ関連タンパク質 1。	0.2
IPI00292817	KIAA1462	新規タンパク質。	0.2
IPI00022432	TTR	トランスチレチン前駆体。	0.2
IPI00550276	PNCK	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ 1 b k i ベータ型 (妊娠上方調節非遍在的発現 c a m キナーゼホモログ (p r e g n a n c y u p r e g u l a t e d n o n - u b i q u i t o u s l y e x p r e s s e d c a m k i n a s e h o m o l o g)) に類似。スプライシングアイソフォーム 2。	0.2
IPI00164719	KIAA1432	タンパク質 k i a a 1 4 3 2 。	0.2
IPI00329345	SPATS2	s p a t s 2 タンパク質。	0.2
IPI00647939	C6orf148	c d n a f l j 3 0 3 2 9 f i s、クローン b r a c e 2 0 0 7 2 0 1 。	0.2
IPI00783169	F12	凝固因子 x i i 。	0.2
IPI00019383	GALK1	ガラクトキナーゼ。	0.1
IPI00298347	PTPN11	チロシン-タンパク質ホスファターゼ非受容体 1 1 型のアイソフォーム 2。	0.1
IPI00299608	PSMD1	2 6 s プロテアソーム非 a t p アーゼ調節サブユニット 1 のアイソフォーム 1。	0.1
IPI00015983	EDG3	スフィンゴシン-1-リン酸受容体 e d g - 3 。	0.1
IPI00442264	ZNF195	c d n a f l j 1 6 2 5 8 f i s、クローン h s y r a 2 0 0 5 6 2 8、ジンクフィンガータンパク質 1 9 5 に中程度に類似。	0.1
IPI00642639	LAMA3	5 k d a タンパク質。	0.1
IPI00168627	CXorf20	未同定タンパク質 c x o r f 2 0 。	0.1
IPI00023456	CHRM3	ムスカリン性アセチルコリン受容体 m 3 。	0.1
IPI00480027	KIAA0649	1 a 6 / d r i m (d o w n - r e g u l a t e d i n m e t a s t a s i s) 相互作用タンパク質。	0.1
IPI00646555	ZNF452	タンパク質 z n f 4 5 2 。	0.1
IPI00027193	CLIC5	塩化物細胞内経路タンパク質 5 のアイソフォーム 2。	0.1
IPI00014287	FOLR3	葉酸受容体 3 前駆体。	0.0
IPI00747210	NBPF1	保存推定タンパク質。	0.0
IPI00032534	GTPBP2	2 1 k d a タンパク質。	0.0
IPI00106882	ZNF692	亜鉛フィンガータンパク質 6 9 2 のアイソフォーム 1 。	0.0

【 0 0 7 1 】

実施例 2

本実施例では、実施例 1 において特定したバイオマーカーを、45 人の患者の検証セット (疾患発症時の 32 人の SOS 患者 (HSC T 後 + 14 から + 21 日)) からおよび 13 回一致した対照からシーケンシャル ELISA (s e q u e n t i a l E L I S A) を用いて血漿においてさらに分析した。

10

20

30

40

50

【0072】

本検証セットにおける患者の臨床特性を、表1に記載する。さらに、SOS発症の時に採取したSOS+患者からの診断試料を用いかつSOS-患者からの試料を、両方の試料の群が取得の時間に従って均衡するように選択した。本訓練コホートにおける患者の臨床特性を、表1に記載する。SOS-およびSOS+群は、年齢、原発性疾患、ドナーの種類(血縁対非血縁)、ドナーの一致、および前処置レジメンの強度(全て、ほとんどが最高の16mg/kgのブスルファンを4日間または全身照射を受ける最大強度)について均衡した。患者の90%より多くは、標準継続時間のメトトレキサートおよびタクロリムス(またはシクロスポリン)のGVHD予防法を受けた。SOSの診断バイオマーカーとしてのこれらのタンパク質の値を、2標本T検定を用いてかつマーカーの全ての可能なレベルについての偽陽性率および真陽性率を表すROCのAUCを計算することによって分析した。

10

【0073】

ST2、ANG2、L-フィコリン、HA、VCAM1、TIMP1、sCD141、ICAM1、およびPAI-1を、 < 0.001 から 0.04 の範囲のp値および 0.91 から 0.70 のAUCを有するSOSの診断バイオマーカーとして特定した(図2A~2H)。マーカーST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1の複合物ROCは、 0.98 のAUCを有した(95%信頼区間、 $0.94 \sim 1.00$ 、図3)。バイオマーカーパネルへのTIMP1、トロンプモジュリン、およびICAM1の追加は、このAUC値を改善しなかった(データは示さず)。ST2は、急性GVHDの発病と関係があることが示されているので、訓練および独立コホートにおけるその予後値を評価した。これらの2つのコホートにおいて、SOS患者の約45%が後日GVHDを発病した(それぞれ、訓練および独立コホートにおけるSOSについて33および21対11および9の発症までの日数の中心値)。HCTの14日後(この時ほぼ全てのSOS患者が既にSOSの臨床的兆候が発生している)におけるST2血漿濃度は、SOS+GVHD-群とSOS+GVHD+群との間で違いが無く、SOS症例に関しては、ST2がSOSの診断マーカーでありかつこれは将来のGVHDに関するその予後値よりも重要であることを意味する。

20

【0074】

実施例3

本実施例では、実施例2において特定されたバイオマーカーの予後的意義を、臨床的兆候の提示前(HSCT後0日および+7日)に測定したタンパク質レベルのウィルコクソンの順位和分析を用いて分析した。3つの診断バイオマーカーも、臨床的兆候が現れる前の予後徴候であることを判定し(L-フィコリン、HA、およびVCAM1; AUC: $0.83 \sim 0.69$)、かつHCT当日のバイオマーカー値に対応するAUC値は、 0.84 から 0.70 の間であった(図4A~4C)。これらのバイオマーカーの軌道のモデリングは、SOS-群とSOS+群との間で有意差を示した(図5A~5C)。これらの結果は、先天性免疫応答、ミトコンドリアのクリアランス、および肝臓の類洞内皮細胞における白血球-内皮細胞接着のバイオマーカーが、SOSの臨床的兆候より前に変更されかつHSCT当日(0日)に早くも検出され得ることを示した。

30

40

【0075】

実施例4

本実施例では、実施例3において予後バイオマーカーとして特定された3つのバイオマーカー(L-フィコリン、HA、およびVCAM1)を、インディアナ大学HSCTバイオバンクからの35人の患者(13人のSOSを有する患者、22人のSOSを有さない患者)の独立セットにおける予後バイオマーカーとして検証した。これらのバイオマーカーの予後的意義を、臨床的兆候の前(0日、HSCT後+7日、およびHSCT後+14日)に測定したそれらの血漿レベルのウィルコクソンの順位和分析を用いて分析した。さらに、移植前に測定したこれらのマーカーの血漿レベルは、差異を示さず前処置レジメン(すなわち、その移植片のために対象を調製するための強化化学療法+/-全身照射)が

50

0日目に見られるレベルを説明することを示唆する。具体的には、前処置レジメンは、-7日（前試料（すなわち、前処置レジメンの前に採取された試料））から-1日までに行われる。0日目に、ドナー細胞を、移植片を注入する前に注入した。したがって、-7日の試料と0日目の試料との間の唯一の差異は、前処置レジメンである。

【0076】

このより小さいセットにおいて、L-フィコリンは早くも移植当日に0.88のAUCを有する強い予後マーカーを残した。注目すべきことに、3つのマーカーが、14日目（発症の中間の日）において高度に有意であった（図6A~6Cを参照）。

【0077】

L-フィコリン、HA、およびVCAM1を、次いでSOSの予後マーカーとしてSOSの臨床的兆候の出現前に採取した試料で試験した。L-フィコリンおよびHAは、本独立コホートにおいてHCT当日に早くもSOSに関する危険性で患者の層別化もした（図6A~6C）。これらのバイオマーカー軌道のモデリングは、L-フィコリンおよびHAについてSOS+群とSOS-群との間の有意差を示したがVCAM1については示さなかった（図7A~7C）。特に、本コホートにおけるほとんどの患者について、0日目および7日目の試料に加えて、前処置前に収集した試料が含まれ、かつ移植前に測定したL-フィコリン、およびHAの血漿レベルは、SOS-群とSOS+群との間で差がなかった。したがって、これらの結果は、これらのバイオマーカーのレベルが、それらがHCT当日に早くも検出され得るので、前処置レジメンの間およびSOSの臨床的兆候の出現前に変更されたことを強く示唆する。

【0078】

実施例5

本実施例では、Waikato Environment for Knowledge Analysis (WEKA) に実装された単純ベイズ分類器を、24人の患者（11人のSOS-、13人のSOS+）の均衡したサブセットに基づくSOS予後のために開発した。分類器性能を、10倍交差検証を行うことによって評価した。

【0079】

単純ベイズは、確率のベイズの規則に基づいたアルゴリズムである。単純ベイズは、結果の正確な予測の確率を最大化するために全ての属性を組み合わせる。単純ベイズは、それぞれの属性の確率を計算し次いでそれらを掛けることによって機能する。

【0080】

Infogainは、それぞれの属性を、結果に関してのそれらの情報利得を計算することによって別個に評価する属性選択アルゴリズムである。

【0081】

10倍交差検証：データセットを10倍に分割する手法。それぞれの倍数（fold）はモデルを試験または検証するために提供され余りはモデルを学習または構築するために使用される。

【0082】

両方のモデルで用いられているモデリング戦略（図8を参照）：

1) 最も有益な属性の選択をもたらす10倍交差検証でのinfogainアルゴリズム。

2) 最終予測の生成をもたらす10倍交差検証での単純ベイズモデル。

【0083】

試験した属性は、

- 1) VCAM-1、L-フィコリン、HA（0日目および勾配）
- 2) SOS発症時の年齢
- 3) 性別
- 4) ドナーの種類（血縁（RD）、非血縁（URD））
- 5) 一致（はい、いいえ）
- 6) 移植期間（ $2005 = 0$ 、 $> 2005 = 1$ ）

10

20

30

40

50

7) 総移植中の移植数 (1 = 0、2 以上 = 1)

8) 前処置レジメン:

- a. TBI 包含
- b. プスルファン 包含
- c. シクロホスファミド 包含

であった。

【0084】

患者の3つの異なる群を評価した。

1) サブセット1は、一部の0日目バイオマーカー情報が欠けている物を含む不均衡なデータセット(8人のSOS-対20人のSOS+)であった、

2) サブセット2は、完全な臨床およびバイオマーカー情報を含む均衡したデータセット(11人のSOS-対13人のSOS+)であった、および

3) サブセット3は、一部の0日目バイオマーカー情報が欠けている物を含む均衡したデータセット(21人のSOS-対20人のSOS+)であった。

【0085】

欠けている属性情報がない均衡したサブセット2を、予後モデルを構築するために選択した。この選択は、試験した3つのサブセットとそれらの対応するROC AUCとの間で正確な予後と比較する結果に基づいた(表4)。

【0086】

【表4】

表4: 10倍交差検証によって層別化した単純ベイズ分類器の結果(サブセット比較)

	サブセット1* (n=28)	サブセット2** (n=24)	サブセット1*** (N=42)
正確な予測	71.43%	83.33%	73.17%
ROC AUC (はい)	0.856	0.902	0.831
偽陽性	1	1	2
偽陰性	7	3	9

*データセットは不均衡化した(8人のSOS-対20人のSOS+)。一部0日目のバイオマーカー血漿濃度が欠けている物が含まれる。

**データセットは均衡化した(11人のSOS-対13人のSOS+)。属性情報は完全である(すなわち、どの属性のデータも欠けていない)。

【0087】

このセットにおける患者の臨床特性を、表5に示す。

【0088】

【表 5】

表 5 : ベイジアンモデル発病セットにおける患者の臨床特性

特徴		SOS- (n=11)	SOS+ (n=13)
年齢、年	中心値	49	14
	範囲	3-55	2-58
性別	男性	5(45)	10(77)
	女性	6(55)	3(23)
移植期間、n (%)	2005年以前	8(73)	9(69)
	2005年より後	3(27)	4(31)
移植数、n (%)	1	10(91)	11(85)
	> 1	1(9)	2(15)
ドナーの種類、n (%)	血縁/自己	10(91)	8(62)
	非血縁	1(9)	5(38)
ドナーの一致、n (%)	一致/自己	11(100)	9(69)
	不一致	0(0)	4(31)
前処置レジメン種類、n (%)	化学療法のみ	9(82)	11(85)
	化学療法+TBI	2(18)	2(15)
前処置レジメンにおけるブスルファン、n (%)	はい	9(82)	10(77)
	いいえ	2(18)	3(23)
前処置レジメンにおけるシクロホスファミド、n (%)	はい	9(82)	11(85)
	いいえ	2(18)	2(15)

10

20

【0089】

モデルを、臨床特性の追加ありおよびなしで0日目のバイオマーカーの血漿濃度を用いて評価した。表6は、選択したデータサブセットを用いるモデル構築の結果（正確な予後ならびに偽陰性および陽性）を示す。正確な予後は、臨床属性（ROC AUC = 0.90）に加えて0日目の血漿バイオマーカー濃度を用いて患者の83.3%において達成された。

30

【0090】

【表 6】

表 6 : 10倍交差検証によって層別化した単純ベイズ分類器の結果

	臨床特性+バイオマーカー	バイオマーカー	臨床特性
正確な予後	83.3%	70.8%	58.3%
ROC AUC (はい)	.90	.83	.61
偽陽性	1	1	4
偽陰性	3	6	6

40

【0091】

infogainの結果（表7）は、全ての群において0日目のバイオマーカーまたはバイオマーカー勾配が最良のinfogainを提供したことを示した。

【0092】

【表 7】

表 7 : I n f o g a i n

<p>不均衡 (欠損値あり、検証セットのみ) 0日目に帰属する L-フィコリン L-フィコリン 0日目</p> <p>VCAM-1 0日目 HA 勾配 0日目に帰属するHA HA 0日目</p> <p>一致 CONREGにおけるBU 移植数 ドナーの種類 性別 CONREG CONREGにおけるCY 移植期間</p>	<p>均衡 (欠損値なし、検証セットのみ) HA 勾配 HA 0日目</p> <p>VCAM-1 0日目 L-フィコリン 0日目 VCAM-1 勾配</p> <p>一致 ドナーの種類 性別 移植数 CONREGにおけるBU CONREGにおけるCY CONREG 移植期間</p>	<p>均衡 (検証および独立セット) HA 勾配 0日目に帰属する L-フィコリン HA 0日目 L-フィコリン 0日目 VCAM-1 0日目</p> <p>一致 ドナーの種類 CONREG CONREGにおけるBU 移植期間 性別 移植数 CONREGにおけるCY BMT時の年齢</p>
---	--	---

10

20

【 0 0 9 3 】

実施例 6

本実施例では、バイオマーカーの診断および予後値を、インディアナ大学H S C Tバイオバンクからの16人の患者(6人のSOSを有する患者、10人のSOSを有さない患者)の独立前向きセットにおいて分析した。この独立セットにおける患者の基本および臨床特性を、表8に示す。小さい試料サイズにもかかわらず、結果はさらにSOSの診断マーカー(それぞれ、AUC: 0.83および0.75)および予後マーカーとしてL-フィコリンおよびHAを検証した。

30

【 0 0 9 4 】

【表 8】

表 8：独立セットにおける患者の臨床特性

特徴		SOS- (N=10)	SOS+ (N=6)	P	
年齢、年	中心値	37	5	0.06	
	範囲	1-66	1-19		
疾患、n (%)	悪性*	10 (100)	6 (100)	ns	10
	非悪性 [§]	0 (0)	0 (0)		
ドナーの種類、n (%)	血縁/自己	8 (80)	3 (50)	ns	
	非血縁/臍帯	2 (20)	3 (50)		
ドナーの一致、n (%)	一致/自己	10 (100)	4 (66)	ns	
	不一致	0 (0)	2 (34)		
前処置レジメン強度、n (%)	最大 [†]	10 (100)	6 (100)	ns	
	ブスルファン使用	0 (0)	2 (34)		20
	TBI使用	0 (0)	2 (34)		
SOS発症日	中心値	na	11	na	
	範囲	na	7-23		
HSCT後の試料の日	中心値	14	11	ns	
	範囲	na	7-23		

na：該当せず、ns：有意差なし、

*悪性疾患には、急性白血病/MDS (n=7)、リンパ腫 (n=1)、慢性白血病 (n=1)、神経芽細胞腫 (n=3)、ラブドイド腫瘍 (n=1) およびカルチノイド腫瘍 (n=1) が含まれる。

[†]最大強度前処置レジメンには、BuCy (n=1)、BAC (n=15)、CyTBI (n=2)、FluBu (n=1)、フルダラビン/メルファラン (n=1)、カルボプラチン/エトポシド/メルファラン (n=4)、カルボプラチン/チオテパ (n=2)、CyFlu (n=4)、およびCyThiotepa (n=2) が含まれる。

【0095】

前述の実施例に基づいて、初めて、同種のHSCTを受けている患者からの血漿試料におけるSOSのバイオマーカーが特定された。SOS診断に(すなわち、信頼できる、SOSの非侵襲的診断のためのバイオマーカーパネルを表す(AUC=0.98))ST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1と共に)使用できるバイオマーカーのパネルを特定することに加えて、早ければHSCT当日にでも、臨床的兆候が出現する前にSOSを発病する危険性を評価するために使用できる3つのバイオマーカーのパネル(L-フィコリン、HA、およびVCAM1)を特定した。L-フィコリン、HA、およびVCAM1は、早ければHSCT当日にSOSの危険性で患者を層別化することができ、これは可能性のある先制介入を含めた治療の意義を有する。L-フィコリンの作用の反応機構は、鬱血および内皮損傷に関連するもの以外のSOSにおける経路に影響を与える。

【0096】

これらの結果は、SOSが血漿におけるバイオマーカーのパネルに基づいて診断されかつ早ければ患者におけるHSC注入当日に予測され得ることを実証する。特定されたマーカーは、鬱血および内皮損傷に關与することが疑われる経路、ならびに先天性免疫性およびミトコンドリアの恒常的クリアランスに關連した新規の経路を含めた、いくつかの経路を表す。バイオマーカーパネルを用いる分析は、SOS臨床症状の発病率および重症度を最小化するための先制介入を提供し、かつそれによって生存期間を増加する。

【0097】

ベイジアンモデリングの考察

ベイジアンモデリングは、多数の可能性があるネットワークモデルを無作為に生成することとデータに最も良く適合する合意モデルを選択するために統計的手法を用いることとによる分子相互作用の間の因果関係を推論する。したがって、これらの方法は、先行知識とデータとの間のトレードオフの均衡を取る。ベイジアンモデルは、より公平なアプローチで患者をSOSについて危険性で層別化するために予後バイオマーカーパネルの値を裏付けるために開発された。本開示において特定されたバイオマーカーの高感受性および特異性は、それらをリアルタイム臨床試験および早期臨床介入のために有用なものにする。

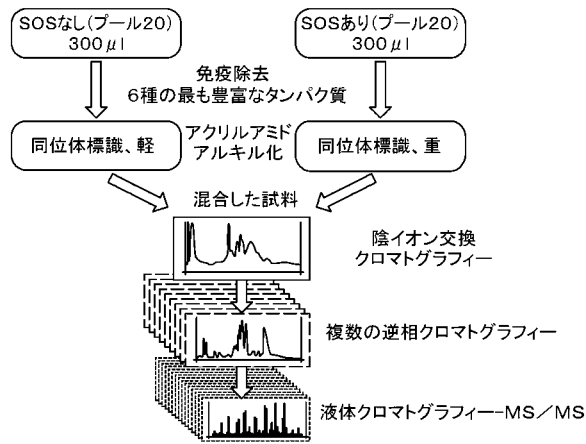
10

【0098】

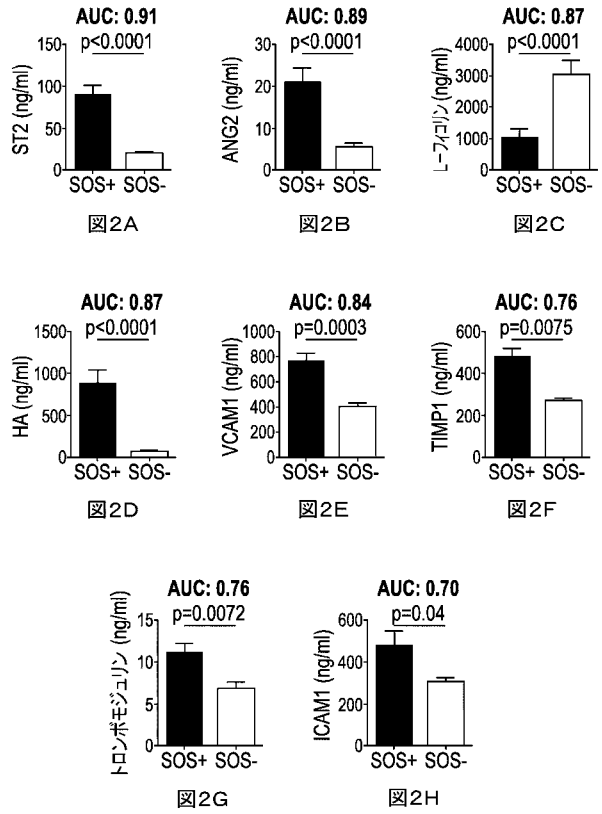
提案されるSOS先制臨床研究を、図9に示す。バイオマーカー中断は、臨床的兆候の提示前にSOSを発病することについての低危険性または高危険性において患者を危険性で層別化するために用いてよい。低危険性患者は、先制介入を受けないが、一方で高危険性患者は、標準のSOS介入(デフィブロタイド)を受けるかまたは介入を受けないことが無作為化されるであろう。無作為化した高危険性群からの結果の比較は、先制介入が、開発されたバイオマーカーパネルに従って特定された高危険性患者におけるSOSの発病率を低下させるかどうかを示すであろう。期待されるのは、無症状のSOSが早期治療によって効果的に管理され得ることである。

20

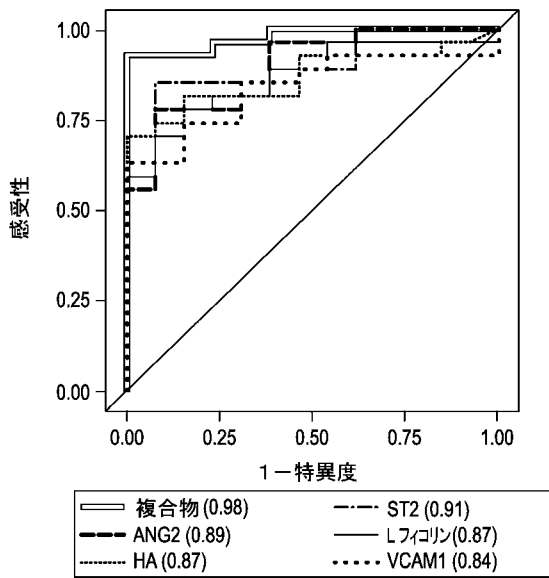
【 図 1 】



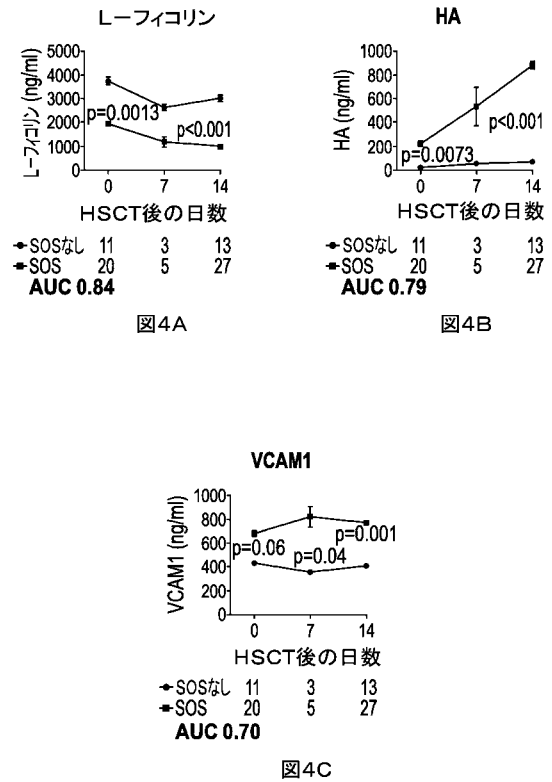
【 図 2 】



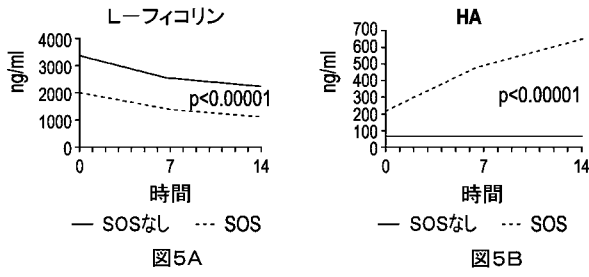
【 図 3 】



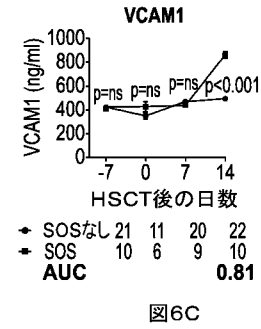
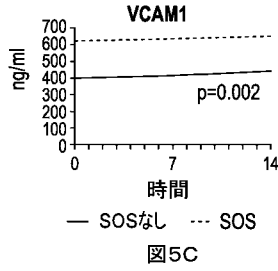
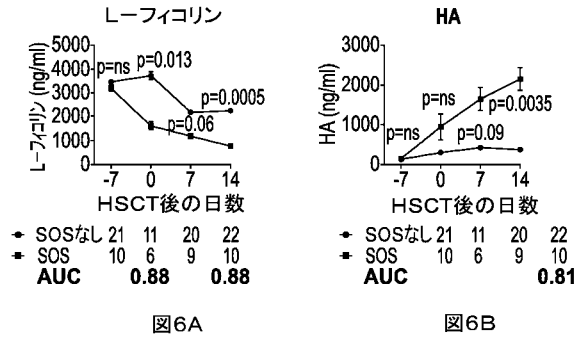
【 図 4 】



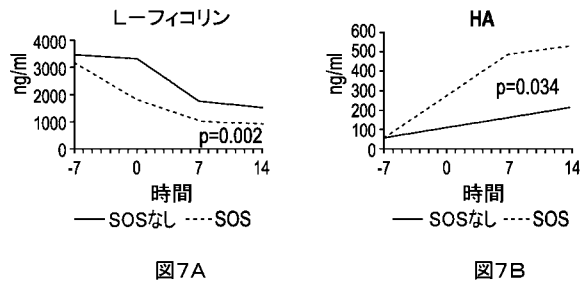
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】

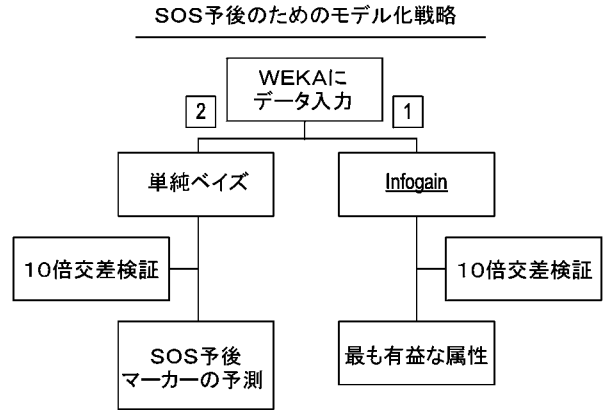
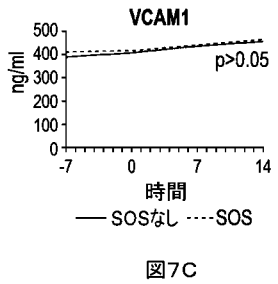
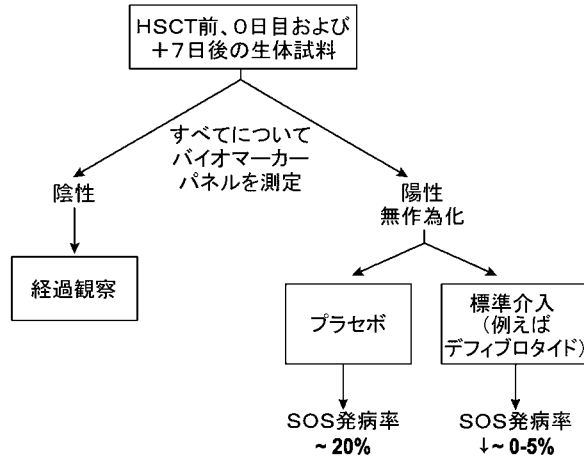


図7C

【図 9】



【手続補正書】

【提出日】平成29年6月20日(2017.6.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それらの全体が参照により明確に本明細書に援用される、2014年10月28日に出願された米国仮特許出願第62/069,394号の優先権を主張する、2015年10月26日に出願された国際特許出願番号PCT/US2015/057393の優先権を主張する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

【図1】下記の実施例において用いられるプロテオミクス解析のフロー図を描く。

【図2】図2A~2Hは、最高AUC(0.91~0.70)によるSOSの8つの診断バイオマーカーを描く。

【図3】5つの最良SOS診断マーカー(ST2、ANG2、L-フィコリン、HA、およびVCAM1)に関する個々のROC曲線と比較した複合物ROC曲線を描く。

【図4】図4A～4Cは、HSC T後の異なる時間（0日、7日、およびSOS発症）において測定したSOSマーカーの曲線を描く。

【図5】図5A～5Cは、実施例3において分析されたような母集団混合効果（population mixed effect）アプローチによってモデル化されたような訓練セットにおけるL-フィコリン、HA、およびVCAM1の軌道を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図6】図6A～6Cは、HSC T前および後の異なる時間（-7日、0日、7日、および14日）において測定したSOSマーカーの曲線を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図7】図7A～7Cは、実施例4において分析されたような母集団混合効果（population mixed effect）アプローチによってモデル化されたような独立セットにおけるL-フィコリン、HA、およびVCAM1の軌道を描く。2つの群の軌道と比較したp値を有する各バイオマーカーの母集団中心値が示される。

【図8】実施例5において用いられるようなSOS予後のためのモデル化戦略を描く。

【図9】予後バイオマーカーモデルに基づいた先制的SOS試行を描く。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/57393
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - G01N 33/53, G01N 30/72, A61B 5/00 (2015.01) CPC - G01N 33/50, G01N 2800/245, C12Q 2600/112 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(B): G01N 33/53, G01N 30/72, A61B 5/00 (2015.01) CPC: G01N 33/50, G01N 2800/245, C12Q 2600/112 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 435/7.1, 435/7.2 (keyword limited; terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest, PatBase, Google Scholar, Google Patents: hematopoietic stem cell transplantation, sinusoidal obstructive syndrome, veno-occlusive disease, sinusoidal obstruction syndrome, marker, biomarker, suppressor of tumorigenicity 2, ST2, angiotensin 2, ANG2, L-Ficolin, Ficolin-2, hyaluronic acid, HA, vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1, micro		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RICHARDSON et al., Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions. <i>Biology Blood Marrow Transplant</i> , January 2013, Vol 19, Suppl 1, Pages S88-S90; page S88, col 1, para 1; page S88, col 2, para 2-3	1-20
Y	US 2011/0287964 A1 (BONVENTRE et al.) 24 November 2011 (24.11.2011); para [0003], [0009], [0013], [0023]	3-20
Y	BECERRA et al., Elevated levels of soluble ST2 protein in dengue virus infected patients. <i>Cytokine</i> , February 2008, Vol. 41, No 2, pages 114-120; page 118, col 1, para 1	1, 11
Y	HU et al., Early increased Ficolin-2 Concentrations are Associated with Severity of Liver Inflammation and Efficacy of anti-Viral Therapy in Chronic Hepatitis C Patients, <i>Scandinavian Journal of Immunology</i> , February 2013, Vol. 77, No. 2, pp 144-150; Abstract	1-2, 11, 20
Y	RAHBARI et al., Hyaluronic Acid as a Marker of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Oxaliplatin-based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Don't Forget the Tumor. <i>Annals of Surgical Oncology</i> , May 2013, Vol. 20, No 5, pages 1405-1407; page 1406, col 1, para 2	1-2, 11, 20
Y	UEDA et al., Predictive Value of Circulating Angiotensin-2 for Endothelial Damage-Related Complications in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , September 2014, Vol. 20, No 9, Pages 1335-1340; abstract	1, 11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 December 2015		Date of mailing of the international search report 29 JAN 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 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, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 パチェスニー ソフィー

アメリカ合衆国、インディアナ州 46202、インディアナポリス、ウェスト テンス ストリート 351 インディアナ・ユニバーシティ・リサーチ・アンド・テクノロジー・コーポレーション内

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ03 QR32 QR35

专利名称(译)	检测正弦阻塞综合征 (SOS) 的方法		
公开(公告)号	JP2017534870A	公开(公告)日	2017-11-24
申请号	JP2017521225	申请日	2015-10-26
[标]申请(专利权)人(译)	美国印第安纳大学的研究和技术公司 印第安纳UNIV RES TECH		
申请(专利权)人(译)	美国印第安纳大学的研究和技术公司		
[标]发明人	パチェスニーソフィー		
发明人	パチェスニー ソフィー		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/566 C12Q1/68		
CPC分类号	A61B5/14546 G01N33/6893 G01N2800/245 G01N2800/52 G01N30/72 G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.M G01N33/53.D G01N33/53.S G01N33/566 C12Q1/68.Z		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QR32 4B063/QR35		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	62/069394 2014-10-28 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)	(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公表特許公報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2017-534870 (P2017-534870A)
	(43) 公表日 平成29年11月24日 (2017. 11. 24)		
公开了用于评估在造血干细胞移植 (HSCT) 后具有早期窦状阻塞综合征 (SOS) 风险的受试者的生物标志物组。特别地, 本公开涉及ST2, ANG2, L-纤维胶凝蛋白, HA和VCAM1中的一种或多种用于SOS的预后确定, 诊断和/或治疗的用途。 【选择图】无	(51) Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01) G01N 33/566 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)	F I G01N 33/53 G01N 33/53 G01N 33/53 G01N 33/566 C12Q 1/68	テーマコード (参考) 4B063 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)
(21) 出願番号	特願2017-521225 (P2017-521225)	(71) 出願人	507277642 インディアナ ユニバーシティ リサーチ アンド テクノロジー コーポレーシ ョン INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNO LOGY CORPORATION アメリカ合衆国 46202 インディア ナ州 インディアナポリス インディアナ アベニュー 518
(86) (22) 出願日	平成27年10月26日 (2015.10.26)	(74) 代理人	100106002 弁理士 正林 真之
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月16日 (2017. 6. 16)	(74) 代理人	100120891 弁理士 林 一好
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/057393		
(87) 国際公開番号	W02016/069483		
(87) 国際公開日	平成28年5月6日 (2016.5.6)		
(31) 優先権主張番号	62/069, 394		
(32) 優先日	平成26年10月28日 (2014.10.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 類洞閉塞症候群 (SOS) を検出するための方法

最終頁に続く