

(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2009-538599

(P2009-538599A)

(43) 公表日 平成21年11月12日(2009.11.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	G O 1 N 33/53 K	
	C 1 2 Q 1/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-506882 (P2009-506882)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月27日 (2007. 4. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月26日 (2008.12.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2007/000714
 (87) 国際公開番号 W02007/124578
 (87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007.11.8)
 (31) 優先権主張番号 60/745, 761
 (32) 優先日 平成18年4月27日 (2006. 4. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

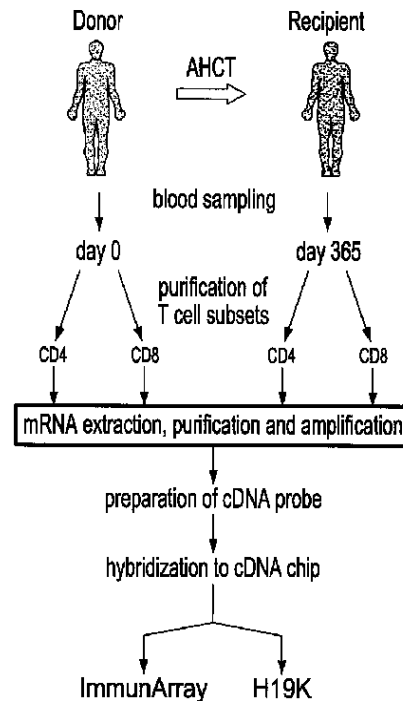
(71) 出願人 508320789
 ユニベルシテ ドゥ モントリオール
 カナダ国, ケベック アシュ3イクス 2
 アシュ9, モントリオール, プールパール
 デカリー, 5160, スイート 700
 , プロー ルシェルシェ デベロプマン
 バロリザション
 (71) 出願人 508321166
 バイオシステミックス リミティド
 カナダ国, オンタリオ ケー7エル 3ゼ
 ット2, キングストン, ビクトリア スト
 リート 313
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移植片対宿主病のリスクの評価および低減

(57) 【要約】

遺伝子発現プロファイルに基づく移植片対宿主病 (GVHD) のリスクの評価および低減方法および適切な移植ドナーの選択方法について述べる。また対応する試薬およびキットについても述べる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

候補移植ドナーの、移植レシピエント中で移植片対宿主病（GVHD）を誘発するリスクを評価する方法であって、

（a）前記候補移植ドナー由来の生体試料から得られる候補遺伝子発現プロファイルに対応する基準遺伝子発現プロファイルと比較するステップであって、ここで当該候補遺伝子発現プロファイルが、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFR C、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK81P1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子についての候補の発現値を含み、また

上記基準発現プロファイルが、前記1または複数の遺伝子についての基準発現値を含み、当該基準発現プロファイルが、以下の：

（i）移植レシピエント中でGVHDを誘発したことが分っている移植ドナーから得られた生体試料由来の1または複数の遺伝子についてのGVHD+発現値を含むGVHD+発現プロファイルを、

（ii）移植レシピエント中でGVHDを誘発しなかったことが分っている移植ドナーから得られる生体試料由来の1または複数の遺伝子についてのGVHD-発現値を含むGVHD-発現プロファイル

と比較することによって得られ、

それによって前記基準発現値を、（A）前記GVHD-発現値を含むGVHD-のクラスから前記GVHD+発現値を含むGVHD+のクラスをそれにより分離する前記GVHD+とGVHD-の発現値の間の発現の中間レベルか、または（B）判別分析に基づくGVHD+およびGVHD-のクラスへの発現値の分離として定義される前記GVHD+とGVHD-の発現値の間の発現レベルか、または（C）（A）と（B）の両方として求める、上記ステップ、および

（b）上記候補遺伝子発現プロファイルと上記基準遺伝子発現プロファイルの上記比較によって、移植レシピエント中での移植片対宿主病（GVHD）の発現の前記候補遺伝子のリスクを評価するステップ、

を含む、方法。

【請求項 2】

前記発現値が、配列番号1～206から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現のレベルを求めることによって得られる、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記基準発現値が、（a）前記GVHD+およびGVHD-の発現値間の発現の中間のレベルとして求められる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

前記GVHD + クラス内の候補の発現値が、前記候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いリスクを有することを示す、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

前記GVHD - クラス内の候補の発現値が、前記候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する低いリスクを有することを示す、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記遺伝子が、TCIRG1、SMAD3、ATBF1、AKT2、CD24、CD151、TGIF、SIL、PRF1、FNBP3、TGFB1、EP300、SH3KBP1、NMI、FURIN、およびNFAT5から選択される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項7】

前記1または複数の遺伝子の発現のレベルが、配列番号7～8、45～46、99～104、107～108、113～114、119～120、139～140、151～156、183～184、189～190、および203～206から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現のレベルを求めることによつて決まる、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記1または複数の遺伝子が、SH3KBP1、PRF1、CD151、EP300、FNBP3、NMI、SIL、TCIRG1、NFAT5、AKT2、FURIN、ATBF1、SMAD3、CD24、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

20

【請求項9】

前記1または複数の遺伝子が、(a) SH3KBP1とNFAT5、(b) PRF1とNFAT5、(c) PRF1とTCIRG1、および(d) CD151とSILからなる群から選択される1または複数の遺伝子対である、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記基準遺伝子発現プロファイルがデータベース内に収められる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項11】

前記比較がコンピュータ・アルゴリズムを用いて行われる、請求項1または10に記載の方法。

30

【請求項12】

前記方法が、少なくとも2種類の遺伝子の前記発現値を求めることを含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項13】

前記方法が、少なくとも5種類の遺伝子の前記発現値を求めることを含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項14】

前記方法が、少なくとも10種類の遺伝子の前記発現値を求めることを含む、請求項1または2に記載の方法。

40

【請求項15】

前記生体試料が、細胞、組織、および体液から選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記細胞が末梢血単核細胞(PBMC)である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記細胞が、CD4⁺およびCD8⁺T細胞から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記生体試料がCD4⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子がCD151、

50

EP300、FNBP3、NMI、SIL、TCIRG1、AKT2、FURIN、ATBF1、SMAD3、TGIF、およびTGFB1から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記生体試料がCD8⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子対が(a)SH3KBP1とNFAT5、(b)PRF1とNFAT5、および(c)PRF1とTCIRG1から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記生体試料がCD4⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子がRAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、RFXANK、SMAD3、VIM、CDC25B、TGIF、およびTGFB1から選択される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項21】

前記1または複数の遺伝子が、TCIRG1、SMAD3、ATBF1、AKT2、CD151、SIL、FNBP3、EP300、NMI、FURIN、TGIF、およびTGFB1から選択される、請求項20に記載の方法。

20

【請求項22】

前記生体試料がCD8⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子がCD3D、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、TCIRG1、PIAS4、NFAT5、BAG3、VEGF、YY1、FURIN、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、およびCDC25Bから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記1または複数の遺伝子が、CD24、NFAT5、およびTCIRG1から選択される、請求項22に記載の方法。

30

【請求項24】

前記生体試料がCD4⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子がCXCR6、SMAD1、FAF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、およびYWHAQから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項25】

前記生体試料がCD8⁺T細胞であり、かつ前記1または複数の遺伝子がFAF1、SH3KBP1、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、SOCS5、ANXA5、CD81、CKS2、MYCL1、SKP2、YWHAQ、GAPD、PIIE、およびRANから選択される、請求項1に記載の方法。

40

【請求項26】

前記1または複数の遺伝子がPRF1および/またはSH3KBP1である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記1または複数の遺伝子が、SMAD3、TGIF、PRF1、FNBP3、TGFB1、EP300、およびFURINから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

50

前記 1 または複数の遺伝子の前記発現の値が、配列番号 45 ~ 46、101 ~ 104、153 ~ 154、183 ~ 184、および 203 ~ 206 から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現のレベルを求めることによって決定される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記生体試料が CD4⁺T 細胞であり、かつ前記 1 または複数の遺伝子が SMAD3、TGIF、FNBP3、TGFB1、EP300、および FURIN から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記生体試料が CD8⁺T 細胞であり、かつ前記 1 または複数の遺伝子が PRF1 である、請求項 27 に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記発現の値が前記核酸のレベルで決まる、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記核酸がメッセンジャー RNA (mRNA) である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記発現の値が、ノーザンブロット法、逆転写 PCR、定量リアルタイム PCR、マイクロアレイ分析、および RNアーゼプロテクション法からなる群から選択される手法を用いて求められる、請求項 31 または 32 に記載の方法。

20

【請求項 34】

前記発現の値が前記ポリペプチドのレベルで決まる、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記ポリペプチドのレベルが、前記ポリペプチドと特異的に結合する試薬を用いて求められる、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記試薬が、抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記ポリペプチドのレベルが、ウェスタンブロット法、イムノブロット、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA)、免疫沈降、表面プラズモン共鳴、化学発光、蛍光偏光、燐光、免疫組織化学分析、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、マイクロサイトメトリー、マイクロアレイ、顕微鏡法、蛍光表示式細胞分取法 (FACS)、フローサイトメトリー、および抗体マイクロアレイからなる群から選択される方法を用いて求められる、請求項 34 に記載の方法。

30

【請求項 38】

CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK81P1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFX

40

50

ANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子をコードする2種類以上の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分のコレクション。

【請求項39】

2種類以上の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分のコレクションであって、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、コレクション。

10

【請求項40】

少なくとも5種類の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分を含み、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

20

【請求項41】

少なくとも10種類の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分を含み、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

30

40

【請求項42】

少なくとも25種類の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分を含み、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

50

5、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

【請求項43】

少なくとも50種類の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分を含み、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

10

【請求項44】

単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分を含み、前記核酸が配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択されるすべての核酸配列を含む、請求項39に記載のコレクション。

20

【請求項45】

前記単離核酸が基板上に固定化される、請求項38～44のいずれか一項に記載のコレクション。

【請求項46】

前記単離核酸が検出可能なマーカーに接合される、請求項38～45のいずれか一項に記載のコレクション。

30

【請求項47】

前記単離核酸がマイクロアレイ中でハイブリッド形成可能なアレイ要素である、請求項38～46のいずれか一項に記載のコレクション。

【請求項48】

請求項38～47のいずれか一項に記載の前記コレクションを、請求項1または2に記載のリスク評価方法を示す取扱説明書と共に含むキット。

【請求項49】

前記生体試料が細胞、組織、および体液から選択される、請求項48に記載のキット。

40

【請求項50】

前記生体試料が血液である、請求項49に記載のキット。

【請求項51】

前記細胞が末梢血単核細胞(PBMC)である、請求項49に記載のキット。

【請求項52】

前記細胞が免疫細胞である、請求項49または51に記載のキット。

【請求項53】

前記免疫細胞がCD4⁺およびCD8⁺T細胞から選択される、請求項52に記載のキット。

【請求項54】

50

データ解析ツールをさらに含み、前記データ解析ツールがコンピュータプログラムである、請求項 48 に記載のキット。

【請求項 55】

前記データ解析ツールが、移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いまたは低いリスクに関連する遺伝子発現プロファイルを識別ように適合させたアルゴリズムを含む、請求項 54 に記載のキット。

【請求項 56】

レシピエント中でGVHDを誘発するリスクを減らすように移植ドナーを選択する方法であって、

(a) 請求項 1 に記載の前記リスク評価方法を実施するステップ、および

(b) 前記リスク評価に従って前記ドナーを選択するステップ

を含む、方法。

10

【請求項 57】

候補移植ドナーの、レシピエント中で移植片対宿主病(GVHD)を誘発するリスクを評価する *in vitro* 法であって、

(a) 請求項 1 に記載の前記リスク評価方法を実施するステップ、および

(b) 前記リスク評価に従って前記ドナーを選択するステップ

を含む、方法。

【請求項 58】

前記発現の値が、配列番号 1 ~ 206 から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現のレベルを求めることによって得られる、請求項 69 または 70 に記載の方法。

20

【請求項 59】

候補移植ドナーの、レシピエント中で移植片対宿主病(GVHD)を誘発するリスクを評価するための請求項 49 ~ 58 のいずれか一項に記載の前記コレクションまたは請求項 59 ~ 66 のいずれか一項に記載の前記キットを使用すること。

【請求項 60】

CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子についての遺伝子発現レベルの情報を含むGVHDリスク評価用の発現プロファイルマップ。

30

40

【請求項 61】

前記マップが、コンピュータで読取り可能な媒体中に格納されたデジタル情報である、請求項 60 に記載の発現プロファイルマップ。

【請求項 62】

コンピュータで読取り可能な前記媒体が、請求項 54 または 55 で規定した前記データ解析ツールをさらに含む、請求項 60 に記載の発現プロファイルマップ。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、移植片対宿主病（GVHD）のリスクの評価および低減に関し、より具体的には移植組織レシピエント中でGVHDを誘発する可能性のある移植組織のドナーのリスクの評価に関するものであり、その結果としてリスクの小さいドナーの選択を可能にすることができる。

本願は、米国特許法第19条(e)に従って2006年4月27日出願の米国特許仮出願番号第60/745,761号に関する特典を請求し、その全体は参照により本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

機能不全および/または罹患した体の器官または細胞については、薬物による治療介入に加えて、器官または細胞の移植が患者の治療において代替の、時には最後の頼みである。具体的には末期の白血病や、腎臓、心臓、肺臓、または肝臓の機能不全を持つ患者については移植が治療においてかなり一般的に用いられる。例えば様々な種類、例えば腎臓、心臓、肺、肝臓、骨髄、膵臓、角膜、小腸、および皮膚（例えば表皮シート）の同種移植（その患者自身またはその移植片の宿主/レシピエント以外のドナーから採取された器官移植片）は現在日常的に行われている。ブタの心臓弁などの異種移植（別の種、例えばヒトレシピエントの場合は非ヒト動物ドナーから採取した器官移植片）もまた、それらの機能不全のヒトの対応する部分を交換するために臨床的に使用されている。移植の成功を確実にするには、組織適合性（不適合な組み合わせの場合、異物として認識され、免疫系によって攻撃されることがある遺伝子学的に定められる細胞マーカーの適合性）を増すために患者の一卵性双生児または患者の肉親から移植片を得ることが望ましい。これは、移植組織が宿主中で様々な免疫反応を呼びさまし、それが宿主の免疫系によるその移植片の拒絶を引き起こすか、または移植された免疫系細胞（骨髄または造血細胞移植組織）が宿主組織の攻撃と、関連する、またはしばしば重い合併症の原因となる移植片対宿主病（以後「GVHD」と呼ぶ）とを引き起こすためである。

【0003】

骨髄および/または幹細胞の移植は、臓器移植を含めた種々様々な臨床的背景において用途を有する。臓器移植の主要な目的は、他の外来抗原に対するレシピエントの免疫能を保持しながらレシピエントによって生じる移植片拒絶免疫反応なしにドナーの器官を移植することである。一般に宿主の拒絶反応を防止するためにはサイクロスポリンA、アザチオプリン、プレドニゾンを含めたコルチコステロイド類、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、およびFK506などの非特異的免疫抑制剤を用いる（Iwasakiの論文Clinical Medicine & Research 2(4): 243）。これらは毎日投与されなければならない、もし停止すると結果として普通は移植片の拒絶が起こる。しかしこれら非特異的免疫抑制剤は、免疫反応のあらゆる局面を抑制することによって働き、それによって癌を含めた感染症および疾患に対するレシピエントの罹病性を大きく増大させる。さらに、新規免疫抑制薬物の開発は患者の生存率の向上につながったが、これらの薬物は腎臓毒性および/または肝臓毒性などの副作用の高発生率と関係する。

【0004】

造血始原細胞または幹細胞の移植の目標は、結果として免疫および/または造血キメラ現象が生ずるようにレシピエント宿主内でのドナー細胞の移植を成功裡に達成することである。キメラ現象は、同種間または異種間ドナーおよびレシピエント由来の細胞集団の両方から得られる主要組織適合性複合体（MHC）分子を持つドナーの細胞集団によるレシピエントの血液免疫系の様々な区画の再形成、あるいは同種間または異種間骨髄ドナーのみから得られるMHC分子を持つ細胞集団により再形成することができるレシピエントの血液免疫系区画の再形成である。キメラ現象は、100%（同種間または異種間細胞による総交換）から、分子法によってのみ検出可能な低レベルまで変わる可能性がある。キメ

10

20

30

40

50

ラ現象は、ある期間にわたって変わる場合もあり、また恒久的または一時的である場合もある。

【 0 0 0 5 】

G V H D は、血縁または非血縁いずれかのドナー由来の幹細胞を使用する任意の造血細胞の移植の起こりうる重いまたは死を招く合併症であり、未治療 H L A (ヒト白血球組織適合性抗原) 適合骨髄移植のレシピエントの約 3 5 ~ 5 0 % (Martin 等の論文 (1985) Blood 66: 664-72) および H L A 不適合骨髄のレシピエントの 8 0 % までに起こる。一般にこのような移植は、白血病、骨髄機能不全症候群、および遺伝性疾患 (例えば、鎌状赤血球貧血、地中海貧血、免疫不全症、およびムコ多糖沈着などの代謝性蓄積症)、ならびに低悪性度リンパ腫などの疾患の治療に使用される。G V H D は、M H C に対するドナー T 細胞 (T リンパ球) の反応、またはドナー細胞を受ける個体の抗原提示細胞 (A P C) および様々な組織上に存在する主要組織適合性抗原不均衡から起こる (Schlomchik 等の論文 (1999) Science 285: 412-5)。G V H D は、レシピエントの骨髄の破壊を含めた骨髄移植前の馴化によって引き起こされる組織の損傷により悪化する恐れがある。急性 G V H D (a G V H D) は、通常は移植後最初の 3 カ月以内に起こり、皮膚、肝臓、胃、および / または腸に影響を及ぼす恐れがある。慢性 G V H D (c G V H D) は、この疾患の末期の形態であり、通常は移植の 3 か月以上後に発現する。c G V H D の症状は、狼瘡または硬皮症などの自然に起こる自己免疫疾患に似ている (Iwasaki、上記)。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

20

【 0 0 0 6 】

したがって移植片拒絶は、ヒトの移植における罹病率および死亡率の依然として主要な原因のままであり、G V H D を制御し、減らし、また治療する必要性は未だに存在する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明の記述は、それらの内容はそれらの全体が参照により本明細書中に援用される複数の文書を参照する。

【 0 0 0 8 】

本発明は、移植片対宿主病 (G V H D) のリスクの評価のための方法、使用、および対応する製品 (例えば、プローブ、コレクション、キットなど)、ならびにこのようなリスクの評価に関係のある対応する診断および治療の方法、使用、製品、およびキットに関する。

30

【 0 0 0 9 】

第一の態様において本発明は、候補移植ドナーの、移植レシピエント中で移植片対宿主病 (G V H D) を誘発するリスクの評価方法に関し、上記方法は、

(a) 上記候補移植ドナー由来の生体試料から得られる候補遺伝子発現のプロファイルを対応する基準遺伝子発現プロファイルと比較するステップにおいて、上記候補遺伝子発現プロファイルが、C X C R 6、S M A D 1、F A F 1、S H 3 K B P 1、H D A C 2、I L 1 R 1、C D C 4 2、G A D D 4 5 G、I F N A R 2、I F R D 1、I G F B P 2、I R F 3、L I G 4、M A P 2 K 1、M M E、R A S G R P 1、S T A T 1、T F R C、T R I M 2 2、T F A P 2 C、C D C 2 5 A、G S R、P R F 1、B C A P 3 1、R A N B P 2、S N R P N、S O C S 5、A N X A 5、C D 6 3、C D 8 1、C K S 2、C P E、M A D、M Y C L 1、P D C D 8、R H O A、S K P 2、Y W H A Q、G A P D、P P I E、R A N、F O S B、M A P 2 K 6、S E R P I N B 2、T L R 4、C D 3 D、G A B 2、M A P K 8 1 P 1、S M O、C D 1 5 1、E P 3 0 0、F N B P 3、I L 6 R、N M I、P D K 2、P P P 1 R 1 6 B、S I L、S N R P 7 0、S T K 3 8、T C I R G 1、C D 1 A、I L 1 5 R A、I L 2 R G、I L F 1、L A T、M G M T、T L R 1、R G S 1 3、T H B S 1、N F A T 5、P I A S 4、A D D 1、B A G 3、V E G F、Y Y 1、A K T 2、F U R I N、A T B F 1、C C N D 1、C H E R P、C S D A、D O K 2、F O X J 1、H E X A、L A M P 2、M C A M、N F K B 2、P T G E R 4、D A D 1、

40

50

I L F 3、R F X A N K、S M A D 3、T N F R S F 1 B、V I M、C D 2 4、D A P、H L A - D R B 1、H S P B 1、P R K A C A、H D A C 5、C D C 2 5 B、T G I F、および T G F B I からなる群から選択される 1 または複数の遺伝子についての候補の発現値を含み、

上記基準発現プロファイルが、上記 1 または複数の遺伝子についての基準発現値を含み、上記基準発現値が、

(i) 移植レシピエント中で G V H D を誘発したことが分っている移植ドナーから得られた生体試料由来の 1 または複数の遺伝子についての G V H D + 発現値を含む G V H D + 発現プロファイルを、

(i i) 移植レシピエント中で G V H D を誘発しなかったことが分っている移植ドナーから得られる生体試料由来の 1 または複数の遺伝子についての G V H D - 発現値を含む G V H D - 発現プロファイル

と比較することによって得られ、

それによって上記基準発現値を、上記 G V H D - 発現値を含む G V H D - のクラスから上記 G V H D + 発現値を含む G V H D + のクラスをそれにより分離する上記 G V H D + と G V H D - の発現値の間の発現の中間レベルか、または判別分析に基づく G V H D + および G V H D - のクラスへの発現値の分離として定義される上記 G V H D + と G V H D - の発現値の間の発現レベルか、またはこの両方として求める、ステップ、および

(b) 上記候補遺伝子発現プロファイルと上記基準遺伝子発現プロファイルの上記比較によって、移植レシピエント中での移植片対宿主病 (G V H D) の発現の上記候補遺伝子のリスクを評価するステップ、

を含む。

【 0 0 1 0 】

ある実施形態では前述の遺伝子の発現の値は、配列番号 1 ~ 2 0 6 から選択される配列を含む 1 または複数の核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現レベルを測定することによって求められる。

【 0 0 1 1 】

ある実施形態では上記 G V H D + クラス内の候補の発現値が、上記候補移植ドナーが移植レシピエント中で G V H D を誘発する高いリスクを有することを示す。

【 0 0 1 2 】

別の実施形態では上記 G V H D - クラス内の候補の発現値が、上記候補移植ドナーが移植レシピエント中で G V H D を誘発する低い / より少ないリスクを有することを示す。

【 0 0 1 3 】

ある実施形態では前述の 1 または複数の遺伝子は、T C I R G 1、S M A D 3、A T B F 1、A K T 2、C D 2 4、C D 1 5 1、T G I F、S I L、P R F 1、F N B P 3、T G F B I、E P 3 0 0、S H 3 K B P 1、N M I、F U R I N、および N F A T 5 から選択される。さらなる実施形態では前述の 1 または複数の遺伝子の発現値は、配列番号 7 ~ 8、4 5 ~ 4 6、9 9 ~ 1 0 4、1 0 7 ~ 1 0 8、1 1 3 ~ 1 1 4、1 1 9 ~ 1 2 0、1 3 9 ~ 1 4 0、1 5 1 ~ 1 5 6、1 8 3 ~ 1 8 4、1 8 9 ~ 1 9 0、および 2 0 3 ~ 2 0 6 から選択される配列を含む 1 または複数の核酸またはそれによってコードされるポリペ

【 0 0 1 4 】

別の実施形態では前述の 1 または複数の遺伝子は、S H 3 K B P 1、P R F 1、C D 1 5 1、E P 3 0 0、F N B P 3、N M I、S I L、T C I R G 1、N F A T 5、A K T 2、F U R I N、A T B F 1、S M A D 3、C D 2 4、T G I F、および T G F B I から選択される。

【 0 0 1 5 】

さらに別の実施形態では前述の 1 または複数の遺伝子は、(a) S H 3 K B P 1 と N F A T 5、(b) P R F 1 と N F A T 5、(c) P R F 1 と T C I R G 1、および (d) C D 1 5 1 と S I L からなる群から選択される 1 または複数の遺伝子対である。

10

20

30

40

50

【0016】

別の実施形態では前述の基準遺伝子発現プロファイルは、データベース内に収められる。

【0017】

別の実施形態では前述の比較はコンピュータ・アルゴリズムを用いて行われる。

【0018】

別の実施形態では前述の方法は、少なくとも2種類の遺伝子の発現値、別の実施形態では少なくとも5種類の遺伝子の発現値、さらに別の実施形態では少なくとも10種類の遺伝子の発現値を求めるステップを含む。

【0019】

ある実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はRAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、RFXANK、SMAD3、VIM、CDC25B、TGIF、およびTGFB1から選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子はTCIRG1、SMAD3、ATBF1、AKT2、CD151、SIL、FNBP3、EP300、NMI、FURIN、TGIF、およびTGFB1から選択される。

10

20

【0020】

別の実施形態では前述の生体試料はCD8⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はCD3D、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、TCIRG1、PIAS4、NFAT5、BAG3、VEGF、YY1、FURIN、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、およびCDC25Bから選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子はCD24、NFAT5、およびTCIRG1から選択される。

30

40

【0021】

ある実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はCD151、EP300、FNBP3、NMI、SIL、TCIRG1、AKT2、FURIN、ATBF1、SMAD3、TGIF、およびTGFB1から選択される。

【0022】

別の実施形態では前述の生体試料はCD8⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子対は、(a)SH3KBP1とNFAT5、(b)PRF1とNFAT5、および(c)PRF1とTCIRG1からなる群から選択される。

【0023】

ある実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はCXCR6、SMAD1、FAF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、およびYWHAQから選択される。

【0024】

ある実施形態では前述の生体試料はCD8⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はFAF1、SH3KBP1、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GS

50

R、PRF1、SOCS5、ANXA5、CD81、CKS2、MYCL1、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、およびRANから選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子はPRF1および/またはSH3KBP1である。

【0025】

ある実施形態では前述の1または複数の遺伝子はSMAD3、TGIF、PRF1、FNBP3、TGFB1、EP300、およびFURINから選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子の発現値は、配列番号45~46、101~104、153~154、183~184、および203~206から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現レベルを測定することによって求められる。

10

【0026】

ある実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞であり、かつ前述の1または複数の遺伝子はSMAD3、TGIF、FNBP3、TGFB1、EP300、およびFURINから選択される。

【0027】

別の実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞であり、かつ上記1または複数の遺伝子はPRF1である。

【0028】

ある実施形態では前述の発現値は核酸のレベルで決まる。さらなる実施形態では前述の核酸はメッセンジャーRNA(mRNA)である。

20

【0029】

別の実施形態では前述の発現値は、ノーザンブロット法、逆転写PCR、定量リアルタイムPCR、マイクロアレイ分析、およびRNアーゼプロテクション法からなる群から選択される手法を用いて求められる。

【0030】

ある実施形態では前述の発現値は、そのポリペプチドのレベルで決まる。さらなる実施形態では前述のポリペプチドのレベルは、そのポリペプチドと特異的に結合する試薬を用いて求められる。さらなる実施形態では前述の試薬は、抗体またはその抗原結合性フラグメントである。

【0031】

30

ある実施形態では前述のポリペプチドのレベルは、ウェスタンブロット法、イムノブロット、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、免疫沈降、表面プラズモン共鳴、化学発光、蛍光偏光、燐光、免疫組織化学分析、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、マイクロサイトメトリー、マイクロアレイ、顕微鏡法、蛍光表示式細胞分取法(FACS)、フローサイトメトリー、および抗体マイクロアレイからなる群から選択される方法を用いて求められる。

【0032】

別の態様において本発明は、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、CDC45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、D

40

50

OK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、AD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子をコードする2種類以上の単離核酸、これらの補体、またはこれらの部分のコレクションを提供する。

【0033】

別の態様において本発明は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸を含む2種類以上の単離核酸、それらの補体、またはそれらの部分のコレクションを提供する。

10

【0034】

ある実施形態では前述のコレクションは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む少なくとも5種類の単離核酸を含む。

20

【0035】

ある実施形態では前述のコレクションは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む少なくとも10種類の単離核酸を含む。

30

40

【0036】

ある実施形態では前述のコレクションは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175

50

、 177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む少なくとも25種類の単離核酸を含む。

【0037】

ある実施形態では前述のコレクションは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択される核酸配列を含む少なくとも50種類の単離核酸を含む。

10

【0038】

ある実施形態では前述のコレクションは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、および205からなる群から選択されるすべての核酸配列を含む単離核酸を含む。

20

【0039】

ある実施形態では前述の単離核酸は検出可能なマーカーに接合される。

【0040】

ある実施形態では前述の単離核酸は、マイクロアレイ中でハイブリッド形成可能なアレイ要素である。

30

【0041】

別の態様において本発明は、前述のコレクションを、前述のリスク評価方法を示す取扱説明書と共に含むキットを提供する。

【0042】

別の実施形態では前述の生体試料は、細胞、組織、および体液から選択される。さらなる実施形態では前述の細胞は末梢血単核細胞(PBMC)である。さらなる実施形態では前述の細胞はCD4⁺およびCD8⁺T細胞から選択される。

40

【0043】

ある実施形態では前述のキットはデータ解析ツールをさらに含む。さらなる実施形態では前述のデータ解析ツールは、移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いまたは低いリスクに関連する遺伝子発現プロファイルを識別するように適合させたアルゴリズムを含む。

【0044】

別の態様において本発明は、レシピエント中でGVHDを誘発するリスクを減らすように移植ドナーを選択する方法を提供し、上記方法は、

(a) 前述のリスク評価方法を実施するステップ、および

(b) 上記リスク評価に従って上記ドナーを選択するステップ

を含む。

50

【 0 0 4 5 】

別の態様において本発明は、レシピエントにおけるGVHDを誘発するリスクを減らすように移植ドナーを選択する *in vitro* 法を提供し、上記方法は、

- (a) 前述のリスク評価方法を実施するステップ、および
 - (b) 上記リスク評価に従って上記ドナーを選択するステップ
- を含む。

【 0 0 4 6 】

ある実施形態では前述の発現値は、配列番号 1 ~ 2 0 6 から選択される配列を含む核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現レベルを測定することによって求められる。

10

【 0 0 4 7 】

別の態様において本発明は、候補移植ドナーの、移植レシピエント中で移植片対宿主病 (GVHD) を誘発するリスクを評価するための前述のコレクションまたは前述のキットの使用法を提供する。

【 0 0 4 8 】

別の態様において本発明は、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子についての遺伝子発現レベルの情報を含むGVHDリスク評価用の発現プロファイルマップを提供する。

20

30

【 0 0 4 9 】

ある実施形態では前述のマップは、コンピュータで読取り可能な媒体中に格納されたデジタル情報である。

【 0 0 5 0 】

別の実施形態では前述のコンピュータで読取り可能な媒体は、前述のデータ解析ツールをさらに含む。

【 0 0 5 1 】

本発明の他の目的、利点、および特徴は、添付図面に関連して例としてのみ示されるその特定の実施形態の次の非限定的説明を読むとより明らかになるはずである。

40

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 5 2 】

本明細書中で述べた検討においてはAHC T (同種間造血細胞移植) ドナー由来のCD4⁺およびCD8⁺T細胞の遺伝子発現プロファイルを分析した。AHC T前の遺伝子発現プロファイル分析が、そのレシピエントがGVHDに罹ったドナーか、罹っていないドナーかを差別することが分かった。その「危険ドナー」の形質 (GVHD⁺レシピエント) は、多様な細胞機能を調節する各遺伝子の活性によって制御され、形づくられる。

【 0 0 5 3 】

50

したがって第一の態様において本発明は、候補移植ドナーの、移植レシピエント中で移植片対宿主病（GVHD）を誘発するリスクを評価する方法に関し、上記方法は、

(a) 上記候補移植ドナー由来の生体試料から得られる候補遺伝子の発現プロファイルを対応する基準遺伝子の発現プロファイルと比較するステップであって、上記候補遺伝子の発現プロファイルが、CXCR6(ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体6)、SMAD1(DPホモログ1に対するマザー(ショウジョウバエ))、FaF1(Fas-関連因子1)、SH3KBP1(SH3ドメインキナーゼ結合タンパク質1)、HDAC2(ヒストンデアセチラーゼ2)、IL1R1(インターロイキン1受容体、1型)、CDC42(細胞分裂周期42)、GADD45G(増殖停止及びDNA損傷誘導性、)、IFNAR2(インターフェロン(、及び)受容体2)、IFRD1(インターフェロン関連発生上のレギュレーター1)、IGFBP2(インスリン様増殖因子結合タンパク質2)、IRF3(インターフェロン調節因子3)、LIG4(リガーゼIV, DNA, ATP依存性)、MAP2K1(有糸分裂活性化プロテインキナーゼキナーゼ1)、MME(膜メタロエンドペプチダーゼ)、RASGRP1(RASグアニル遊離タンパク質1)、STAT1(シグナルトランスデューサ及び転写の活性化因子1)、TFRC(トランスフェリン受容体(p90, CD71))、TRIM22(トリパルタイトモチーフ-含有22)、TFAP2C(トランスクリプション因子アダプタータンパク質2、)、CDC25A(細胞分裂周期25ホモログA)、GSR(グルタチオン還元酵素)、PRF1(パーフォリン1)、BCAP31(B細胞受容体-関連タンパク質31)、RANBP2(RAN結合タンパク質2)、SNRPN(核内低分子リボ核タンパク質ポリペプチドN)、SOCS5(サイトカインシグナル伝達抑制因子5)、ANXA5(アネキシンA5)、CD63(CD63分子)、CD81(CD81分子)、CKS2(CDC28タンパク質リン酸化酵素調節サブユニット2)、CPE(カルボキシペプチダーゼE)、MAD(SMADファミリーメンバー2)、MYGL1(v-mycミエロサイトマトシスウイルス性癌遺伝子ホモログ1, 肺癌由来)、PDCD8(プログラム細胞死8; アポトーシス誘発因子, ミトコンドリア-関連1)、RHOA(rasホモログ遺伝子ファミリー, メンバーA)、SKP2(S期キナーゼ関連タンパク質2(p45))、YWHAQ(チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質, ポリペプチド)、GAPD(グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素)、PPIE(ペプチジルプロリル異性化酵素E(シクロフィリンE))、RAN(RAN, メンバーRAS癌遺伝子ファミリー)、FOSB(FBJマウス骨肉腫ウイルス性癌遺伝子ホモログB)、MAP2K6(マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ6)、SERPINB2(セルピンペプチダーゼ阻害薬, クレイドB(卵白アルブミン), メンバー2)、TLR4(Toll様受容体4)、CD3D(CD3d分子, (CD3-T細胞受容体複合体))、GAB2(GRB2関連結合タンパク質2)、MAPK8IP1(マイトジェン活性化プロテインキナーゼ8相互作用タンパク質1) SMO(スムーゼンホモログ(ショウジョウバエ))、CD151(CD151分子(Raph血液型))、EP300(EP300相互作用性分化阻害因子1)、FNBP3(PRP40RNA前駆体プロセシング因子40ホモログA(S. セルピシエ))、IL6R(インターロイキン6受容体)、NMI(N-myc(及びSTAT)相互作用因子)、PDK2(ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ, アイソザイム2)、PPP1R16B(プロテインホスファターゼ1, 調節性(阻害性)サブユニット16B)、SIL(SCL/TAL1中断位; STIL)、SNRP70(核内低分子リボ核タンパク質70kDaポリペプチド)、STK38(セリン/スレオニンキナーゼ38)、TCIRG1(T細胞, 免疫制御装置1, ATP分解酵素, H+輸送, リソソームV0サブユニットA3)、CD1A(CD1a分子)、IL15RA(インターロイキン15受容体、)、IL2RG(インターロイキン2受容体、)、ILF1(フォークヘッドボックスK2; FOXK2)、LAT(T細胞活性化についてのリンカー)、MGMT(O-6-メチルグアニン-DNAメチル基転移酵素)、TLR(Toll様受容体1)、RGS13(Gタンパク質シグナル伝達13のレギュレーター)、THBS1(トロンボスポンジン1)、NFAT5(活性化T細胞核内因子5, 緊張度-応答性)、PIAS4(活性化シグナル伝達性転写因子のタンパク質阻害因子, 4)、ADD1(アデュシン1())、BAG3(BCL2-関連アタノ遺伝子3)、VEGF(血管内皮増殖因子A)、YY1(YY1転写制御因子)、AKT2(v-aktマウス胸腺腫ウイルス性癌遺伝子ホモログ2)、FURIN(フェーリン(対形成した塩基性アミノ酸切断酵素))、ATBF1(AT-結合性転写制御因子1)、CCND1(サイクリンD1)、CHERP(カルシウム恒常性小胞体タンパク質)、CSDA(冷ショックドメインプロテインA)、DOK2(ドッキングタンパク質2, 56kDa)、FOXJ1(フォークヘッドボックスJ1)、HEXA(ヘキササミニダーゼA(ポリペプチド))、LAMP2(リソソーム関連膜タンパク質2)、MCAM(メラノーマ細胞接着分子)、NFKB2(B細胞2(p49/p100)における軽ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子)、PTGER4(プロスタグラン

10

20

30

40

50

ジンE受容体4(サブタイプEP4)、DAD1(細胞死に対するディフェンダー1)、ILF3(インターロイキンエンハンサー結合因子、3,90kDa)、RFXANK(X関連アンキリン含有タンパク質の調節因子)、SMAD3(SMADファミリー-3)、TNFRSF1B(腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B)、VIM(ビメンチン)、CD24(CD24分子)、DAP(死-関連タンパク質)、HLA-DRB1(主要組織適合性複合体、クラスII、DR 1)、HSPB1(熱ショック27kDaタンパク質1)、PRKACA(タンパク質リン酸化酵素、サイクリックAMP依存的、触媒作用性、)、HDAC5(ヒストンデアセチラーゼ5)、CDC25B(細胞分裂周期25ホモログB)、TGIF(TGIF-誘発性因子ホメオボックス1)、及びTGFB1(トランスフォーミング増殖因子、 β -誘導性、68kDa)からなる群から選択される1または複数の遺伝子の候補についての発現値を含み、また

上記基準発現プロファイルが、上記1または複数の遺伝子についての基準発現値を含み、上記基準発現値が、

10

(i) 移植レシピエント中でGVHDを誘発したことが分っている移植ドナーから得られた生体試料由来の1または複数の遺伝子についてのGVHD+発現値を含むGVHD+発現プロファイルを、

(ii) 移植レシピエント中でGVHDを誘発しなかったことが分っている移植ドナーから得られる生体試料由来の1または複数の遺伝子についてのGVHD-発現値を含むGVHD-発現プロファイル

と比較することによって得られ、

それによって前記基準発現値を、上記GVHD-発現値を含むGVHD-のクラスから上記GVHD+発現値を含むGVHD+のクラスをそれにより分離する上記GVHD+とGVHD-の発現値の間の発現の中間レベルか、または判別分析に基づくGVHD+およびGVHD-のクラスへの発現値の分離として定義される上記GVHD+とGVHD-の発現値の間の発現レベルか、またはその両方として求める、ステップ、および

20

(b) 上記候補遺伝子発現プロファイルを上記基準遺伝子発現プロファイルと比較することによって、移植レシピエント中での移植片対宿主病(GVHD)の発現の上記候補遺伝子発現のリスクを評価するステップ、を含む。

【0054】

ある実施形態では上記GVHD+のクラス内の候補の発現値は、上記候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いリスクを有することを示す。

30

【0055】

別の実施形態では上記GVHD-のクラス内の候補の発現値は、上記候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する低い/より少ないリスクを有することを示す。

【0056】

別の態様において本発明は、候補移植ドナーの、移植レシピエント中で移植片対宿主病(GVHD)を誘発するリスクを評価する方法(例えば*in vitro*法)に関し、上記方法は、

(a) CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、

40

50

RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-D
RB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGF
FBIからなる群から選択される1または複数の遺伝子についての発現値を含み、上記移
植ドナー由来の生体試料から得られる遺伝子の発現プロファイルを、対応する基準遺伝子
の発現プロファイルと比較するステップ、および

(b)上記比較に基づいて移植レシピエント中で上記候補移植ドナーが移植片対宿主病
(GVHD)を誘発するリスクを評価するステップ
を含む。

【0057】

ある実施形態では上記基準遺伝子の発現プロファイルは移植レシピエント中でGVHD
を誘発したことが分っている移植ドナーから得られ、発現プロファイルの差異はその候補
移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する低いリスクを有することを示す。

10

【0058】

別の実施形態では上記基準遺伝子の発現プロファイルは移植レシピエント中でGVHD
を誘発したことが分っている移植ドナーから得られ、ほぼ類似の発現プロファイルはその
候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いリスクを有することを示
す。

【0059】

別の実施形態では上記基準遺伝子の発現プロファイルは移植レシピエント中でGVHD
を誘発しなかったことが分っている移植ドナーから得られ、発現プロファイルの差異はその
候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する高いリスクを有することを示
す。

20

【0060】

別の実施形態では上記基準遺伝子の発現プロファイルは移植レシピエント中でGVHD
を誘発しなかったことが分っている移植ドナーから得られ、ほぼ類似の発現プロファイル
はその候補移植ドナーが移植レシピエント中でGVHDを誘発する低いリスクを有するこ
とを示す。

【0061】

生体試料の「遺伝子の発現プロファイル」または「発現プロファイル」という用語は、
その試料中の1または複数の遺伝子の核酸(例えばmRNA)またはポリペプチドのレベ
ルを表す一組の値を意味する。発現プロファイルは、例えば少なくとも約2種類の遺伝子
、少なくとも約5種類の遺伝子、少なくとも約10種類の遺伝子、または少なくとも約5
0種類、100種類、200種類、またはそれ以上の遺伝子の発現レベルを表す値を含む
ことができる。本発明の範囲内にある生体試料は、DNA、RNA、またはポリペプチド
(タンパク質)をそれから単離することができる細胞物質を含む任意の生体試料であるこ
とができる。遺伝子の発現レベルは、その遺伝子に符合する試料中に存在するDNA、R
NA、またはタンパク質の量によって求めることができる。したがって遺伝子発現プロフ
ァイルは、その生体試料内の特定の遺伝子と互いに関連のあるDNA、RNA、および/
またはタンパク質のレベルを含むことができる。

30

【0062】

「候補」遺伝子の発現プロファイルは、候補ドナー由来の生体試料中で求められる。本
発明の方法ではレシピエント中でGVHDを誘発するリスクを評価するために、候補遺伝
子のプロファイルを、対応する「基準」遺伝子の発現プロファイルと比較することができ
る。

40

【0063】

このような基準遺伝子発現プロファイルは、(i)レシピエント中でGVHDを誘発し
たことが分っているドナーから得られる生体試料において求めた1または複数のGVHD
+基準プロファイルを、(ii)レシピエント中でGVHDを誘発しなかったことが分っ
ているドナーから得られる生体試料において求めた1または複数のGVHD-基準プロフ
ァイルと比較することによって決定される。この基準プロファイルは、本明細書中で言及

50

した1または複数の遺伝子についての基準発現値を含む。所与の遺伝子についての「基準発現値」（あるいは「分離基準値」または「識別基準値」）はその遺伝子のGVHD+とGVHD-の基準値の間にあり、すべての発現値を2つのクラス、すなわち(1)GVHD+の基準値を含む基準値側またはゾーンにあるもの、および(2)GVHD-の基準値を含む基準値側またはゾーンにあるものに分ける。厳密な意味では発現値のGVHD+およびGVHD-のクラスは、上記1または複数の遺伝子のそれぞれについて定められ、したがって所与の候補遺伝子についての発現値がGVHD+クラスに入るか、それともGVHD-クラスに入るかがリスクの評価を可能にする。2つのクラスを分離する境界を定めるこのような基準発現値はまた、「区分線」と呼ぶこともできる。

【0064】

ある実施形態ではこの基準値は、判別分析（例えば、利用できるGVHD+およびGVHD-基準値に基づくLinear Discriminant Analysis (LDA)、Quadratic Discriminant Analysis (QDA)）によって求められる。

【0065】

ある実施形態ではこの基準値は、GVHD+とGVHD-の基準値の間の発現中間レベルである。このような場合、GVHD-の基準値よりもGVHD+の基準値の近い候補の発現値がGVHD+のクラスの中に含まれることになる。同様にGVHD+の基準値よりもGVHD-基準値の近い候補の発現値がGVHD-のクラスの中に含まれることになる。

【0066】

本発明はさらに、移植レシピエント中で候補移植ドナーが移植片対宿主病(GVHD)を誘発するリスクを評価する方法に関するものであり、この方法は上記候補ドナー由来の生体試料において、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB Iからなる群から選択される1または複数の遺伝子の核酸またはポリペプチドレベルでの発現レベルを求めるステップを含み、対応する基準発現レベルと比較した上記発現レベルの変化は移植レシピエント中で上記候補ドナーがGVHDを誘発する低いリスクを有することを示す。

【0067】

ある実施形態では上記遺伝子の発現レベルは、配列番号1~206（奇数は核酸配列を表し、偶数はポリペプチド配列を表す）から選択される配列を含む1または複数の核酸またはそれによってコードされるポリペプチドの発現レベルを求めることによって決定される。

【0068】

発現レベルは、一般に細胞由来のmRNAの検出および/またはポリペプチドやタンパク質などの発現産物の検出によって検出することができる。本明細書中で述べる核酸によ

10

20

30

40

50

ってコードされる転写物および/またはタンパク質の発現は、当業界における様々な既知の方法のいずれかによって測定することができる。一般に患者の試料中の核酸分子(例えばDNAまたはRNA)の核酸配列は、遺伝子の配列または発現を測定または検出する任意の適切な方法または手法によって検出することができる。このような方法には、これらには限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、逆転写酵素PCR(RT-PCR)、*in-situ* PCR、定量PCR(q-PCR)、*in-situ*ハイブリッド形成法、サザンブロット法、ノーザンブロット法、配列分析、マイクロアレイ分析、レポーター遺伝子の検出、または他のDNA/RNAハイブリッド形成プラットフォームが挙げられる。RNA発現についてはその好ましい方法には、これらには限定されないが、本発明の遺伝子の1または複数の全体または一部をコードする転写物とハイブリッドを形成する標識したプローブを用いた細胞mRNAの抽出およびノーザンブロット法と、本発明の遺伝子の1または複数から発現させたmRNAの遺伝子特異的プライマー、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、定量PCR(q-PCR)、および逆転写酵素PCR(RT-PCR)を用いた増幅、続いて様々な手段のいずれかによるその生成物の定量的検出と、細胞由来の全RNAの抽出(次いでそれを標識し、様々な表面のいずれかの上に配列した本発明の遺伝子の全部または一部をコードするcDNAまたはオリゴヌクレオチドをプローブするために用いる)と、*in-situ*ハイブリッド形成と、レポーター遺伝子の検出とが挙げられる。遺伝子の転写レベルの定量化の脈絡において使用する場合、用語「数量化」または「定量化」は、絶対的または相対的な数量化を意味することができる。絶対的定量化は、既知濃度の1または複数の標的核酸を介在させ、未知のもののハイブリッド形成強度をその既知の標的核酸と照合する(例えば、標準曲線の作成により)ことによって達成することができる。別法では相対的定量化は、2種類以上の遺伝子間の、または2種類以上の処理間のハイブリッド形成シグナルを比較してハイブリッド形成強度の変化を数量化することによって、また含意転写レベルによって達成することができる。

10

20

30

40

50

【0069】

発現レベルは、本明細書中で述べた方法(例えば、比較または評価)で用いるのに適した任意のデータの形態によって表わすことができる。幾つかの実施形態ではこのようなデータは、コンピュータで読取り可能な媒体上に記録することができる。

【0070】

本発明の選択された遺伝子のタンパク質発現レベルを測定する方法は、当業界でよく知られている。このような方法の例には、これらには限定されないが、ウェスタンブロット法、イムノブロット、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、免疫沈降、表面プラズモン共鳴、化学発光、蛍光偏光、燐光、免疫組織化学分析、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、マイクロサイトメトリー、マイクロアレイ、顕微鏡法、蛍光表示式細胞分取法(FACS)、フローサイトメトリー、およびこれらには限定されないがDNA結合、リガンド結合、および他のタンパク質パートナーとの相互作用を含めたタンパク質の性質に基づくアッセイが挙げられる。

【0071】

遺伝子の発現レベルを正規化するための方法は当業界でよく知られている。細胞または組織間の試料抽出効率の違いがその遺伝子発現レベルの評価を低下させるので、例えば本発明の遺伝子の発現レベルは、この遺伝子のmRNAレベルとハウスキーピング遺伝子のmRNAレベルの相対比、またはこの遺伝子によってコードされるタンパク質のタンパク質レベルとハウスキーピング遺伝子のタンパク質レベルの相対比に基づいて正規化することができる。「ハウスキーピング遺伝子」は、その発現が試料を通じて、または組織を通じて実質的に同一の遺伝子、あるいは外部刺激に応じた変化に対して比較的応じない遺伝子である。ハウスキーピング遺伝子は、試料のRNAの正規化を可能にするはずの当該遺伝子によってコードされるもの以外の任意のRNA分子、または各反応に加えられた全RNAの量を正規化するために使用することができる任意の他のマーカーであることができる。例えばGAPDH遺伝子、G6PD遺伝子、ACTIN遺伝子、リボソームRNA

、36B4 RNA、PGK1、RPLP0などをハウスキーピング遺伝子として使用することができる。

【0072】

遺伝子の発現レベルの目盛を定めるための方法は当業界でよく知られている。例えば遺伝子の発現は、市販されている基準試料を用いて目盛を定めることができる。基準試料の例には、これらには限定されないが、Stratagene(登録商標)QPCR Human Reference Total RNA、Clontech(商標)Universal Reference Total RNA、およびXpressRef(商標)Universal Reference Total RNAが挙げられる。

【0073】

さらに遺伝子発現の正規化および目盛定めは、競合的關係にある予測遺伝子対、すなわち予測遺伝子対における遺伝子2に対する遺伝子1の比率を使った予測モデルの直接的方法で行うこともでき、これは更なる基準遺伝子の必要性を回避する(実施例中のPIAモデルに関する部分参照)。個々のハウスキーピング遺伝子および/または基準試料を基準にして予測遺伝子のレベルを記録する代わりに、予測遺伝子2を基準にした予測遺伝子1のレベルは、直接的に高い情報内容をもつ相対的発現測定値の比を与える。

10

【0074】

核酸アレイは、本発明の遺伝子の発現を検出するのに特に有用である。遺伝子発現モニタリングにおける高密度アレイの作製および応用については以前に、例えば国際公開第97/10365号、国際公開第92/10588号、米国特許第6,040,138号、米国特許第5,445,934号、または国際公開第95/35505号中で開示されており、これらのすべては参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる。また、アレイの例は、Hacia等の論文Nature Genetics 14:441、Lockhart等の論文Nat. Biotechnol. 14:1675-1680、およびDe Risi等の論文Nature Genetics 14:457を参照されたい。これらのそれぞれは参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる。一般にアレイ中では既知遺伝子の一部であるオリゴヌクレオチド、cDNA、またはゲノムDNAが基板上の既知の場所を占める。核酸の標的試料は、このようなオリゴヌクレオチドのアレイとハイブリッドを形成し、次いでそのアレイ中で各プローブとハイブリッドを形成した標的核酸の量が数量化される。一つの好ましい数量化の方法は、共焦顕微鏡と蛍光標識を使用することである。Affymetrix GeneChip(商標)Array system(Affymetrix, Santa Clara, CA)およびAtlas(商標)Human cDNA Expression Array systemは、ハイブリッド形成を数量化するの

20

30

【0075】

アレイ上でのスクリーニング用の好適な核酸試料は、当該転写物または当該転写物から得られる核酸(すなわち、移植レシピエント中でGVHDを誘発する低いリスクと関連のある遺伝子から得られる本発明の転写物)を含有する。本明細書中で用いられる転写物由来の核酸とは、結局のところこのmRNA転写物またはそのサブ配列がその合成のための鋳型として働いた核酸を指す。したがって転写物から逆転写されたcDNA、そのcDNAから転写されたRNA、cDNAから増幅されたDNA、増幅DNAから転写されたRNAなどはすべてこの転写物から得られ、このような得られた産物の検出は試料中の元の転写物の存在および/または発生量を示す。したがって好適な試料には、これらには限定されないが遺伝子または複数遺伝子の転写物、転写物から逆転写されたcDNA、そのcDNAから転写されたRNA、それら遺伝子から増幅されたDNA、増幅DNAから転写されたRNAなどが挙げられる。好ましくはこのような試料は、生体試料の全RNA標本(例えば、末梢血単核細胞すなわちPBMC、免疫細胞、免疫細胞分集団)である。より好ましくは、幾つかの実施形態ではこのような核酸試料は、そのような生体試料から単離された全mRNAである。

40

50

【 0 0 7 6 】

全 mRNA を単離する方法は当業者によく知られている。一実施形態では全核酸は、例えば酸性グアニジウム - フェノール - クロロホルム (acid guanidinium-phenol-chloroform) 抽出法およびポリ A を用いて所与の試料から単離され、また mRNA は、オリゴ d T カラムクロマトグラフィーにより、または (d T) n 磁気ビーズを用いることにより単離される (例えば、Sambrook 等著 Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed.) Vol .1-3, Cold Spring Harbor Laboratory (1989)、または Current Protocols in Molecular Biology, F. Ausubel 等 ad. Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York (1987) 参照)。

【 0 0 7 7 】

ある実施形態では前述の基準遺伝子発現プロファイルはデータベース内に収められる。本明細書中で用いられる用語「データベース」または「遺伝子発現データベース」は、所与の試料型 (または複数の試料型) についての発現プロファイルを指す。複数の遺伝子発現プロファイルを用いて遺伝子発現データベースを作成することができる。これら遺伝子発現プロファイルを統計的に解析して、特定の試料型 (例えば、移植レシピエント中で GVHD を誘発する「高いリスク」または「低いリスク」に関連のある試料) を特徴づける遺伝子発現レベルを識別する。

【 0 0 7 8 】

別の実施形態では前述の比較を、コンピュータ・アルゴリズムを用いて行う。よく知られたアルゴリズムの例には、線形または非線形回帰アルゴリズムや、線形または非線形分類アルゴリズムや、ANOVA や、ニューラルネットワークアルゴリズムや、遺伝的アルゴリズムや、サポートベクターマシンアルゴリズムや、クラス解析またはクラスター化アルゴリズムや、デシジョンツリーを用いたクラスアルゴリズムや、カーネル部分最小自乗アルゴリズム、カーネルマッチング追跡アルゴリズム、カーネルフィッシャー判別解析 (kernel fisher discriminate analysis) アルゴリズム、またはカーネル主成分分析アルゴリズムなどのカーネル系マシンアルゴリズムや、ベイズ確率関数アルゴリズムや、マルコフブランケットアルゴリズムや、帰納的特徴解消 (recursive feature elimination) またはエントロピーを用いた帰納的特徴解消アルゴリズムや、委員会ネットワーク中に配置された多数のアルゴリズムや、順方向フローティングサーチ (forward floating search) または逆方向フローティングサーチ (backward floating search) アルゴリズムが挙げられる。

【 0 0 7 9 】

本発明の方法に有用な遺伝子発現プロファイル (例えば基準発現プロファイル) は、コンピュータで読取り可能な媒体などの自動的に読み取ることができる電子媒体 (磁氣的、光学的など) 上で示すことができる。この媒体は、そのような媒体中で遺伝子発現プロファイルを評価するための取扱説明書もまた含むことができるキットの一部であることができる。例えばキットは、上記遺伝子の組み合わせの遺伝子発現プロファイルを比較するためのコンピュータ取扱説明書を有する CD - ROM を含むことができる。キットはまた、被験試料 (例えば候補移植ドナー) 由来の遺伝子発現プロファイルと比較することができるようにキット中にデジタル方式で記録された遺伝子発現プロファイルを有することもできる。キットはまた、複数の遺伝子発現プロファイルの比較を可能にするデータ解析ツール (例えばコンピュータプログラム) を含むこともできる。

【 0 0 8 0 】

別の態様において本発明は、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD

10

20

30

40

50

3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子の遺伝子発現レベルの情報を含むGVHDリスク評価用の発現プロファイルマップを提供する。

10

【0081】

ある実施形態では前述の発現プロファイルマップは、コンピュータで読取り可能な媒体中に格納されたデジタル情報である。用語「コンピュータで読取り可能な媒体」とは、コンピュータ・プロセッサに情報（例えばデータおよび取扱説明書）を格納または与えるための任意の素子またはシステムを指す。コンピュータで読取り可能な媒体の例には、これらには限定されないが、DVD、CD、ハードディスクドライブ、磁気テープ、およびネットワークを通じて媒体を流すためのサーバーが挙げられる。

【0082】

用語「GVHDリスク評価用発現プロファイルマップ」とは、特定の型の移植ドナー（例えば、レシピエント中でGVHDを誘発したことが分っている移植ドナー、またはレシピエント中でGVHDを誘発しなかったことが分っている移植ドナー）由来の生体試料中の一組の遺伝子の発現レベルを提示したものを指す。このマップは、グラフによる表示（例えば紙またはコンピュータ画面上）、物理学的表示（例えば、ゲルまたはアレイ）、あるいはコンピュータで読取り可能な媒体中に格納されたデジタル方式の表示として提示することができる。各マップは、ある特定の型の移植ドナーに対応することができ、こうして候補移植ドナー試料と比較するための鋳型を提供する。実施形態ではマップは、同じ型の複数の移植ドナー由来の生体試料を含むプールされた試料から作成される。

20

【0083】

発現プロファイルのデータベースに既知の予知内容（例えば、移植レシピエント中でGVHDを発現するリスクが高いまたは低い）を尋ねることは、直接的または間接的な方法で行うことができる。「直接的」方法は、被験物（例えば、候補移植ドナー）の発現プロファイルデータベース中の他の個々の遺伝子発現プロファイルと直接比較して、どのプロファイル（それ故どの予知内容）が最善の合致を実現させるかを定める場合である。別法では質問はより「間接的」に行うことができ、例えば被験物の発現プロファイルをある特定の予知課題（例えば「悪い」、あるいは予想値または値の範囲）について単純にデータベース中の「標準」プロファイルと比較することができる。「標準」プロファイルを比較的安価なデータ記憶媒体または他のメモリ素子（例えばコンピュータシステム）上に格納することができ、次いで本発明に従ってキットの一部を形成することができる。被験物の発現プロファイルを標準プロファイルおよび予め決められた母集団の統計的変動と比較することによってその被験物の発現プロファイルが、どの程度「標準」プロファイルとび

30

40

【0084】

ある実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、FOSB、MAP2K1、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRS

50

F1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択され、上記1または複数の遺伝子は、(a)レシピエント中でGVHDを誘発する低い/より少ないリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中でのより高い発現、および/または(b)レシピエント中でGVHDを誘発する高い/より多いリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中でのより低い発現を示す。

【0085】

別の実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、およびPIE、からなる群から選択され、上記1または複数の遺伝子は、レシピエント中でGVHDを誘発する高い/より多いリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中でのより高い発現、および/またはレシピエント中でGVHDを誘発する低い/より少ないリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中でのより低い発現を示す。

10

【0086】

ある実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞を含み、かつ前述の1または複数の遺伝子が、RAN、FOSB、MAP2K1、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、RFXANK、SMAD3、VIM、CDC25B、TGIF、およびTGFB1から選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、TCIRG1、SMAD3、ATBF1、AKT2、CD151、SIL、FNBP3、EP300、NMI、FURIN、TGIF、およびTGFB1から選択される。

20

30

【0087】

別の実施形態では前述の生体試料がCD8⁺T細胞を含み、かつ前述の1または複数の遺伝子が、CD3D、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、TCIRG1、PIAS4、NFAT5、BAG3、VEGF、YY1、FURIN、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、MCAM、NFKB2、PTGER4、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、およびCDC25Bから選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、CD24、NFAT5、およびTCIRG1から選択される。

40

【0088】

別の実施形態では前述の生体試料はCD4⁺T細胞を含み、かつ前述の1または複数の遺伝子は、CXCR6、SMAD1、FAF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、およびYWHAQから選択される。

【0089】

別の実施形態では前述の生体試料がCD8⁺T細胞を含み、かつ前述の1または複数の遺伝子が、FAF1、SH3KBP1、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、G

50

S R、P R F 1、S O C S 5、A N X A 5、C D 8 1、C K S 2、M Y C L 1、S K P 2、Y W H A Q、G A P D、P P I E、およびR A Nから選択される。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、P R F 1および/またはS H 3 K B P 1である。

【0090】

別の実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、トランスフォーミング増殖因子 (T G F -) またはT G F - シグナル伝達/経路と関連している。さらなる実施形態では前述の1または複数の遺伝子は、S M A D 1、T G I F、P R F 1、F N B P 3、T G F B I、E P 3 0 0、およびF U R I Nから選択される。

【0091】

一般に典型的な生体試料には、これらに限定されないが唾液、血清、リンパ液、血液、血球 (例えば、末梢血単核細胞)、組織または細径針生検試料、尿、腹水、初乳、母乳、胎児液、涙、および胸膜液、あるいはこれら由来の細胞が挙げられる。実施形態では発現レベルの決定は、C D 4⁺およびC D 8⁺などのT細胞のような免疫細胞などの末梢血単核細胞 (P B M C) を用いて行う。

10

【0092】

ある実施形態では前述のG V H Dは急性G V H D (a G V H D) である。別の実施形態では前述のG V H Dは慢性G V H D (c G V H D) である。

【0093】

さらなる実施形態では本発明は、配列番号1~206 (奇数は核酸配列を表す) のうちの核酸配列からなる群から選択される核酸配列、その補体、またはその部分と実質的に同一または実質的に相補的な核酸 (例えばプローブ) の使用法 (例えば、適切な条件下でのハイブリッド形成のための) に関する。

20

【0094】

「相同」および「相同な」とは、2つのペプチドまたは2つの核酸分子間の配列類似性を指す。相同性は、位置合わせした配列中の各位置を比較することによって求めることができる。核酸配列間またはアミノ酸配列間の相同の度合いは、それら配列により共有される位置における同一または合致するヌクレオチドまたはアミノ酸の数の関数である。この用語が本明細書中で使用されるとき、その2つの配列が実質上同一であり、かつそれら配列の機能活性が保存されるならば、核酸またはポリペプチド配列は別の配列と「相同」である (本明細書中で用いる用語「相同な」は進化的同系性を意味しない)。2つの核酸またはポリペプチド配列は、最適に位置合わせ (間隙が容認された状態で) したときにそれらが少なくとも約50%の配列類似性または同一性を共有するならば、かつ/またそれら配列が定義された機能的モチーフを共有するならば、「実質的に同一」であるとみなされる。代替の実施形態では、最適に位置合わせされた実質上同一の配列における配列類似性は、少なくとも60%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%であることができる。本明細書中で用いられる配列間の相同の所与の割合は、最適に位置合わせされた配列における配列同一性の度合いを意味する。「無関係」または「非相同」な配列は、配列番号1~206のいずれかと40%未満の同一性を共有するが、好ましくは約25%未満の同一性を共有する。「実質上相補的な」核酸は、一方の分子の補体が他方の分子と実質上同一の核酸である。

30

40

【0095】

同一性の比較のための配列の最適な位置合わせは、SmithおよびWaterman (1981, Adv. Appl. Math 2: 482) の局所的相同アルゴリズム、NeedlemanおよびWunsch (1970, J. Mol. Biol. 48: 443) の相同位置合わせアルゴリズム、PearsonおよびLipman (1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444) の類似性検索法、およびこれらアルゴリズムのコンピュータ化インプリメンテーション (Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group, Madison, WI, U.S.A.) 中のG A P、B E S T F I T、F A S T A、およびT F A S T A等) などの様々なアルゴリズムを用いて行うことができる。配列同一性はまた、Altschul等の論文1990, J. Mol. Biol. 215: 403-10に記載のB L A S Tアルゴリズムを用いて (公開されているデフォルト設定を用いて) 求めることができる。B L A S

50

T解析を行うためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Informationを通じて (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>でインターネットを通じて) 入手することができる。BLASTアルゴリズムはまず、データベースの配列中の同じ長さのワードと位置合わせした場合、幾つかの正の値の閾値スコアTと合致またはこれを満たす質問配列中の長さWの短いワードを識別することによって高スコア配列の対(HSP)を識別するステップを伴う。Tは、近隣ワードのスコア閾値と呼ばれる。最初の近隣ワードヒットは、より長いHSPを見出すために検索を開始するための種子として働く。このワードヒットは、累積アラインメントのスコアを増すことができる限り各配列に沿って両方向に伸展する。各方向のワードヒットの伸展は、下記パラメータ、すなわち累積アラインメントのスコアがその最大獲得値からX量だけ落ち込むか、1または複数の負のスコアリング残余アラインメントの累積のせいで累積スコアがゼロ以下になるか、あるいはどちらかの配列の端に達するかのいずれかを満たすと停止する。BLASTアルゴリズムのパラメータW、T、およびXは、アラインメントの敏感度および速度を決める。BLASTプログラムは、デフォルトとして、11のワード長さ(W)、50のBLOSUM62スコアリング・マトリックス(HenikoffおよびHenikoff, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915~10919)のアラインメント(B)、10(または1または0.1または0.01または0.001または0.0001)の期待値(E)、M=5、N=4、および両鎖の比較を用いることができる。BLASTアルゴリズムを用いた2つの配列間の統計的類似性の一つの尺度は、最小和確率(smallest sum probability)(P(N))であり、これはそれによって2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の一致が偶然起こる確率の指標を与える。本発明の代替の実施形態では、これらヌクレオチドまたはアミノ酸配列は、複数の試験配列の比較において最小和確率が約1未満、好ましくは約0.1未満、より好ましくは約0.01未満、最も好ましくは約0.001未満であるならば実質上同一とみなす。

【0096】

2つの核酸配列が実質上相補的であるという代りの目安は、それら2つの核酸配列が中等度の緊縮条件または好ましくは緊縮条件下で互いにハイブリッドを形成することである。中等度の緊縮条件下でのフィルター結合配列とのハイブリッド形成は、例えば0.5M NaHPO₄、7%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、1mM EDTA中で65で行い、0.2xSSC/0.1%SDS中で42で洗浄することができる(Ausubel等編(1989)、Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1, Green Publishing Associates, Inc., and John Wiley & Sons, Inc., New York, p.2.10.3参照)。別法では緊縮条件下でのフィルター結合配列とのハイブリッド形成は、例えば0.5M NaHPO₄、7%SDS、1mM EDTA中で65で行い、0.1xSSC/0.1%SDS中で68で洗浄することができる(Ausubel等編(1989)の上記参照)。ハイブリッド形成条件は、その検討対象の配列に応じて既知の方法に従って修正することができる(Tijssen著(1993)、Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization and Nucleic Acid Probes, Part 1, Chapter 2「Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays」Elsevier, New York参照)。一般に緊縮条件は、規定のイオン強度およびpHにおいてその特定の配列の熱融点よりも約5低いように選択される。

【0097】

ある実施形態ではハイブリッド形成に先立ってその核酸試料を増幅することが望ましい。当業者は、どの増幅方法を用いるにせよ定量的結果が所望の場合は、定量増幅を達成するようにその増幅された核酸の相対頻度を維持または制御する方法が使用されることを理解するはずである。「定量」増幅の方法は、当業者にはよく知られている。例えば定量PCRは、同じプライマーを用いて既知量の制御配列を同時に共増幅することを伴う。これは、PCR反応の検量に使用することができる内部標準を与える。例えば高密度アレイは、次にその増幅された核酸の定量化用の内部標準に特異的なプローブを含むことができる。他の好適な増幅方法には、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)(Innis等著PCR Protocols. A guide to Methods and Application. Academic Press, Inc. San Diego (1990))、リ

10

20

30

40

50

ガーゼ連鎖反応 (LCR) (WuおよびWallaceの論文Genomics, 4:560、Landegren等の論文Science, 241:1077、およびBarringer等の論文Gene, 89: 117参照)、転写増幅 (Kwoh等の論文Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 1173)、および自己持続配列複製 (self-sustained sequence replication) (Guatelli等の論文Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 1874)があるがこれらには限定されない。

【0098】

本発明の別の態様は、レシピエント中でGVHDを誘発する高いまたは低いリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中の選択的に調節された遺伝子の発現を検出して遺伝子発現プロファイルを決定するための1または複数のポリヌクレオチドオリゴヌクレオチド (プローブおよび/またはプライマー)に関する。

【0099】

別の態様において本発明は、CXCR6、SMAD1、FAF1、SH3KBP1、HDAC2、IL1R1、CDC42、GADD45G、IFNAR2、IFRD1、IGFBP2、IRF3、LIG4、MAP2K1、MME、RASGRP1、STAT1、TFRC、TRIM22、TFAP2C、CDC25A、GSR、PRF1、BCAP31、RANBP2、SNRPN、SOCS5、ANXA5、CD63、CD81、CKS2、CPE、MAD、MYCL1、PDCD8、RHOA、SKP2、YWHAQ、GAPD、PPIE、RAN、FOSB、MAP2K6、SERPINB2、TLR4、CD3D、GAB2、MAPK8IP1、SMO、CD151、EP300、FNBP3、IL6R、NMI、PDK2、PPP1R16B、SIL、SNRP70、STK38、TCIRG1、CD1A、IL15RA、IL2RG、ILF1、LAT、MGMT、TLR1、RGS13、THBS1、NFAT5、PIAS4、ADD1、BAG3、VEGF、YY1、AKT2、FURIN、ATBF1、CCND1、CHERP、CSDA、DOK2、FOXJ1、HEXA、LAMP2、MCAM、NFKB2、PTGER4、DAD1、ILF3、RFXANK、SMAD3、TNFRSF1B、VIM、CD24、DAP、HLA-DRB1、HSPB1、PRKACA、HDAC5、CDC25B、TGIF、およびTGFB1からなる群から選択される1または複数の遺伝子をコードする2種類以上の単離された核酸、これらの補体、あるいはこれらの部分またはフラグメントのコレクションを提供する。

【0100】

ある実施形態では前述の核酸は、配列番号1~206 (奇数が核酸配列を表す) からなる群から選択される配列を含む。

【0101】

「オリゴヌクレオチド」とは、ハイブリッド形成を促進する条件下で核酸またはその補体中で標的配列と特異的にハイブリッドを形成し、それによって標的配列またはその増幅された核酸の検出を可能にする核酸オリゴマーを含むことを意味する。検出は、直接的 (すなわち、標的または増幅配列と直接ハイブリッドを形成するプローブからもたらされる) または間接的 (すなわち、プローブを標的または増幅配列に連結させる中間分子構造体とハイブリッドを形成するプローブからもたらされる) のどちらでもよい。一般にはプローブの「標的」とは、普通の水素結合または「塩基の対合」によってプローブ配列の少なくとも一部と特異的にハイブリッドを形成する増幅された核酸配列内の配列 (すなわち、増幅配列のサブセット) を指す。「十分相補的な」配列は、たとえ標的配列とプローブ配列が完全には相補的でないとしても、それら2つの配列の安定なハイブリッド形成を可能にする。プローブは、標識されても標識されなくてもよい。

【0102】

本発明のポリヌクレオチドプローブは、本明細書中で同定された少なくとも1種類の核酸配列のRNA転写物またはそれから得られるヌクレオチドと相補的な1または複数のポリヌクレオチドプローブまたはその補体から成り立つか、あるいは基本的にそれらから成り立っている。上記制限内の複数のポリヌクレオチドは、本明細書中で述べた少なくとも1種類の遺伝子、好ましくは少なくとも2種類またはそれ以上の遺伝子のRNA転写物ま

10

20

30

40

50

たはそれらから得られるヌクレオチドと相補的な少なくとも1個またはそれ以上のポリヌクレオチドプローブ（例えば、可能なプローブの最大数まで、全整数刻みで少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個など）を含む。このような遺伝子は、本明細書中で示す表中に列挙されている遺伝子のいずれかから選択され、全整数（例えば、1個、2個、3個、4個、）で任意の数の遺伝子を含むことができる。また複数種のプローブを使用して同一遺伝子を検出することも、また同一遺伝子の様々なスプライス変異型を検出することもできる。ある態様ではポリヌクレオチドのそれぞれは、長さが少なくともヌクレオチド5個である。ある態様ではヌクレオチドプローブは少なくとも1つのポリヌクレオチドプローブからなり、各ポリヌクレオチドプローブは長さが少なくともヌクレオチド5個であり、かつ各ポリヌクレオチドプローブは、配列番号1～206（奇数が核酸配列を表す）からなる群から選択される核酸配列を含むか、またはそれを含む転写物を発現させる遺伝子のRNA転写物またはそれから得られるヌクレオチドと相補的である。別の態様ではポリヌクレオチドプローブは、配列番号1～206（奇数が核酸配列を表す）のなかの核酸配列からなる群から選択される核酸配列を含むか、またはそれを含む転写物を発現させる少なくとも2種類の遺伝子のRNA転写物またはそれから得られるヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドを含む。別の態様ではポリヌクレオチドプローブは、配列番号1～206（奇数が核酸配列を表す）からなる群から選択される核酸配列を含むか、またはそれを含む転写物を発現させる少なくとも5種類の遺伝子、少なくとも10種類の遺伝子、少なくとも25種類の遺伝子、少なくとも50種類の遺伝子、またはこれら遺伝子の全部までのRNA転写物またはそれから得られるヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドプローブを含む。

【0103】

本発明によれば単離されたポリヌクレオチドまたは単離された核酸分子は、その自然環境から取り出された（すなわちヒトの操作を施された）核酸分子であり、その核酸分子が自然界で見出されるその自然環境はゲノムまたは染色体である。したがって「単離」とは、その核酸分子が精製された度合いを必ずしも反映しないが、その分子はその核酸分子が自然界で見出されるゲノム全体または染色体全体を含んではいないことを指す。本発明のポリヌクレオチドプローブに有用なポリヌクレオチドは、一般には所与の試料（例えば末梢血液細胞）中の完全長の遺伝子（またはその部分/フラグメント）同定用のハイブリッド形成プローブまたはPCRプライマーとして使用するのに適した本発明の遺伝子の部分/フラグメント（センスまたはナンセンス鎖）である。単離された核酸分子は、例えば本発明によるリポーター構築物を産生するように遺伝子または遺伝子の一部（例えば、調節領域またはプロモーター）を含むことができる。単離された核酸分子はまた、自然界では普通はその指定の核酸配列に隣接しない追加の核酸（すなわち非相同配列）によって隣接（すなわち、その配列の5'および/または3'末端に）された或る指定の核酸配列を含むこともできる。単離された核酸分子は、DNA、RNA（例えばmRNA）、あるいはDNAまたはRNAのいずれかの誘導體（例えばcDNA）を含むことができる。語句「核酸分子」は本来は物質的な核酸分子を指し、また語句「核酸配列」は本来はその核酸分子上のヌクレオチドの配列を指すが、これら2つの語句は、特にタンパク質をコードすることができる核酸分子または核酸配列に関しては区別なく使用することができる。好ましくは本発明の単離された核酸分子は、組換えDNA技術（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅、クローニング）または化学合成を用いて生成される。

【0104】

本発明の核酸分子またはポリヌクレオチドの最小サイズは、天然のタンパク質をコードする核酸分子の相補配列と安定なハイブリッドを形成する（例えば、中等度、高度、または非常に高度の緊縮条件下で）ことができるプローブまたはオリゴヌクレオチドプライマーを形成するのに十分な、あるいは本明細書中で考察したアッセイでまたは任意の治療法において標的として使用するのに十分なサイズである。ポリヌクレオチドがオリゴヌクレオチドプローブまたはプライマーの場合、そのポリヌクレオチドのサイズは、ハイブリッド形成条件自体（例えば、温度、塩濃度、およびホルムアミド濃度）だけでなく、核酸の

組成およびその核酸分子と或る相補配列の間の相同性または同一性のパーセントによって決まることがある。オリゴヌクレオチドプローブまたはプライマーとして使用されるポリヌクレオチドの最小サイズは、長さが少なくともヌクレオチド約5個、好ましくは約5個から約50個の範囲、または整数刻みで中間の任意の長さを含むヌクレオチド約500個以上(1000個、2000個など)(すなわち、5個、6個、7個、8個、9個、10個、33個、34個、256個、257個、500個、1000個、)、より好ましくは長さがヌクレオチド約10個から約40個、最も好ましくはヌクレオチド約15個から約40個である。本発明の核酸分子の最大サイズに関しては、その核酸分子はタンパク質をコードする配列または完全長のタンパク質をコードする核酸配列のタンパク質の一部を含むことができるから実際的な制限以外は何の制限もない。

10

【0105】

ある実施形態ではポリヌクレオチドプローブを検出マーカーと複合させる。本発明で使用するのに適した検出可能な標識には、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的、または化学的手段によって検出可能な任意の組成物が含まれる。本発明において有用な標識には、標識したストレプトアビジンまたはアビジン複合体で染色するためのビオチン、磁気ビーズ(例えばCynabeads(商標))、蛍光染料(例えばフルオレセイン、テキサスレッド、ローダミン、グリーン蛍光タンパク質など)、放射能標識(例えば、 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^{32}P)、酵素(例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、およびELISAにおいて普通に用いられる他の酵素)、および金コロイドあるいは着色ガラスまたはプラスチック(例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど)のビーズなどの比色標識が挙げられる。好ましくはポリヌクレオチドプローブは基板上に固定化される。

20

【0106】

一実施形態ではポリヌクレオチドプローブは、マイクロアレイまたは高密度アレイ中のハイブリッド形成可能な要素である。用語「マイクロアレイ」は、基板上のハイブリッド形成可能なアレイ要素の、好ましくはポリヌクレオチド/核酸プローブの定序配列を指す。核酸アレイは当業界でよく知られており、例えば米国特許第6,177,248号には当該特定の遺伝子の発現レベルの比較に用いることが記載され、この特許はその全体が参照により本明細書に援用される。核酸アレイは、異種核酸の大きな集団の存在下での遺伝子の発現レベルの小さな変動を数量化するのに適している。本発明により示された遺伝子のアイデンティティを知れば、基板上での新たな合成によって、または基板の特定の場所へ核酸配列を点在させるかまたは移動させることによって核酸アレイを作り出すことができる。これら核酸は、当該配列のクローンセグメントを含有する細菌プラスミドなどの生物材料から精製かつ/または単離される。本明細書中で述べたすべての遺伝子は、このような核酸の同定に適したオリゴヌクレオチドを産生することができるように少なくとも部分的には以前に配列決定されていることに気付く。本明細書中で述べた遺伝子のそれぞれについてのデータベース受託番号は、本明細書中の表の中で示される。好適な核酸はまた、ポリメラーゼ連鎖反応または*in vitro*転写によるなど、鑄型の増幅によっても生成される。

30

40

【0107】

当業者は、莫大な数のアレイ設計物が本発明の実施に適していることを理解するはずである。一般にアレイは、当該配列と特異的にハイブリッドを形成する複数のプローブを含むはずである。さらにアレイはまた、1または複数の制御プローブおよび/または「試験プローブ」を含むこともできる。試験プローブは、例えば、他のオリゴヌクレオチドについてさきに述べたような最小または最大長さを有するオリゴヌクレオチドであることができる。試験プローブは、二本鎖または一本鎖DNA配列であることができる。DNA配列は、天然源から単離またはクローン化するか、あるいは鑄型として天然の核酸を用いて天然源から増幅するか、あるいは合成的に生成する。これらのプローブは、その発現を検出するように設計されている遺伝子の特定のサブ配列と相補的な配列を有する。したがって

50

試験プローブは、検出すべき標的核酸と特異的にハイブリッドを形成することができる。

【0108】

マイクロアレイ手法の例においてはcDNAクローンのPCR増幅された挿入断片を稠密なアレイの状態に基板に塗布する。マイクロチップ上に固定化されたマイクロアレイ遺伝子は、緊縮条件下でのハイブリッド形成に適している。蛍光標識cDNAプローブは、考察の対象の組織から抽出したRNAの逆転写による蛍光ヌクレオチドの取込みにより作製することができる。チップに塗布された標識cDNAプローブは、そのアレイ上のDNAのそれぞれの箇所と特異的にハイブリッドを形成する。非特異的に結合したプローブを除去するために緊縮洗浄した後、チップを共焦レーザー顕微鏡法か、またはCCDカメラなどの別の検出法によって走査する。それぞれのアレイ要素のハイブリッド形成の定量化により対応するmRNAの存在量の評価が可能になる。二色蛍光の場合、RNAの2つの供給源から作製された別々に標識したcDNAプローブを、二つ一組でアレイとハイブリッド形成させる。したがって、各指定遺伝子に対応するそれら二つの供給源からの転写物の相対的存在量が同時に求められる。この小型化した規模のハイブリッド形成は、大量の遺伝子の発現パターンの便利かつ迅速な評価を可能にする。このような方法は、細胞当たりわずかなコピーの状態が発現する希少転写物を検出するために必要な感度を有し、かつ発現レベルの少なくとも約2倍の差を再現可能に検出することが示されている(Schena等の論文Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2): 106-149 (1996))。マイクロアレイ分析は、Affymetrix GenChipの技術またはIncyteのマイクロアレイ技術を用いるなど、製造業者のプロトコルに従って市販の設備により行うことができる。

10

20

【0109】

本発明の別の実施形態は、例えばレシピエント中でGVHDを誘発する低いまたは高いリスクを有する移植ドナー由来の生体試料中の調節された遺伝子の発現を検出するための、ポリペプチドと特異的に結合する化学試薬などの試薬、または天然の産物、または抗体、またはその抗原結合フラグメントに関する。実施形態において試薬は、移植ドナー由来の生体試料中で調節された遺伝子によってコードされるタンパク質と選択的に結合し、かつ抗体を用いてタンパク質産物として検出することができる化学試薬、または天然の産物、または抗体、またはその抗原結合フラグメントを含む。さらに試薬は、配列番号1~206(偶数がポリペプチド配列を表す)から選択される1または複数の遺伝子によってコードされるタンパク質またはその部分(ペプチド)と選択的に結合する化学試薬、または天然の産物、または抗体、またはその抗原結合フラグメントを含む。ある態様において試薬は、そのそれぞれが、配列番号1~206からなる群から選択される核酸配列を含む遺伝子、またはその核酸配列を含む転写物を発現させる遺伝子によってコードされるタンパク質と選択的に結合する1または複数の抗体、その抗原結合フラグメント、または抗原結合ペプチドからなる。

30

【0110】

本発明によれば語句「選択的に結合する」とは、指定されたタンパク質と優先的に結合する化学試薬、天然の産物、抗体、抗原結合フラグメント、または結合相手(抗原結合ペプチド)の能力を指す。より具体的には語句「選択的に結合する」とは、或るタンパク質の別の分子(例えば、化学試薬、天然の産物、抗体、そのフラグメント、または抗原と結合する相手)との特異的結合において、任意の標準的アッセイ(例えば、イムノアッセイ、蛍光)により測定されるその結合のレベルがそのアッセイのための背景対照よりも統計的に有意に高い結合を指す。例えば、イムノアッセイを行う場合、それら対照は一般に化学試薬、天然の産物、抗体、または抗原結合フラグメントのみを含有する(すなわち抗原が存在しない)反応ウェル/管を含み、抗原不在下でのその化学試薬、天然の産物、抗体、またはその抗原結合フラグメントによる反応性(例えば、そのウェルとの非特異的結合)の量は背景とみなされる。結合は、酵素イムノアッセイ(例えば、蛍光、ELISA、イムノプロット法など)を含めた当業界において標準的な様々な方法を用いて測定することができる。

40

【0111】

50

本発明の単離抗体には、このような抗体または様々な度合いに精製した抗体を含有する血清を挙げることができる。本発明の全抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナルであることができる。別法では1または複数の抗体ドメインが端を切り取られるか、または不在の抗原結合フラグメント（例えば、Fv、Fab、Fab₂、またはF(ab)₂フラグメント）などの全抗体の機能的等価物、ならびに一本鎖抗体または2種類以上のエピトープと結合することができる抗体（例えば、二重特異性抗体）あるいは1または複数の異なる抗原と結合することができる抗体（例えば、二重または多重特異性抗体）を含めた遺伝子工学により生成された抗体またはその抗原結合フラグメントもまた、本発明において利用することができる。

【0112】

一般に抗体の生成においては、適切な実験動物、例えばこれらには限定されないがウサギ、ヒツジ、ハムスター、テンジクネズミ、マウス、ラット、またはニワトリを含めた動物を、それに対する抗体が望まれる抗原と触れさせる。一般には動物は、その動物に注入される有効量の抗原で免疫にされる。有効量の抗原とは、その動物による抗体の産生を引き起こすのに必要な量を指す。次いで所定の期間にわたってその動物の免疫系が反応するに任せる。この免疫化過程は、免疫系が抗原に対する抗体を生みだすことが分かるまで繰り返すことができる。その抗原に対して特異的なポリクローナル抗体を得るには血清をその所望の抗体を含有する動物から回収する（または、ニワトリの場合は抗体を卵から回収することができる）。このような血清は試薬として有用である。ポリクローナル抗体は、血清（または卵）から、例えばその血清を硫酸アンモニウムで処理することによってさらに精製することができる。

【0113】

診断またはリスク評価の用途の場合、試薬（すなわち、抗体またはその抗原結合フラグメント）は、そのままの状態であるか、あるいは管、ビーズ、マイクロアレイ、またはこの分野で使用される任意の他の都合のよい支持体などの固体支持体上に固定化される。固定化は、直接的または間接的手段を用いて達成される。直接的手段には、受動的吸着（非共有結合）、または支持体と試薬の間の共有結合が挙げられる。「間接的手段」とは、試薬と相互作用する抗試薬化合物を最初に固体支持体に付着させることを意味する。間接的手段はまた、例えばビタミンなどの分子を試薬上にグラフトし、その対応する受容体を固相上に固定化する配位子-受容体系を使用することもできる。これはビオチン-スプレプトアビジン系によって例示される。別法ではペプチド尾部を化学的または遺伝子操作によって試薬に加え、そのグラフトまたは融合生成物をそのペプチド尾部の受動的吸着または共有結合によって固定化する。

【0114】

このような診断薬は、その取扱説明書もまた含むキット中に含めることができる。試薬は、それがその標的と結合したときに試薬の検出を可能にする検出手段により標識される。標識手段は、フルオレセインイソシアネートまたはフルオレセインイソチオシアネート、などの蛍光剤、あるいは西洋ワサビペルオキシダーゼまたはルシフェラーゼまたはアルカリ性ホスファターゼなどの酵素、あるいは¹²⁵Iまたは⁵¹Crなどの放射性元素であることができる。

【0115】

本発明はまた、移植後の合併症についての（例えばGVHDの発現についての）患者のリスクを評価するためのキットを特徴とする。このキットは、成功裡に移植されるのを助けるまたは移植を阻む過程で役割を演じる遺伝子（核酸（例えばmRNA）またはタンパク質）の発現または活性を評価するための試薬を含むことができる。これら核酸の発現を評価するためのキットは、例えば当該核酸（例えば、その発現が移植後の合併症の高いリスクと相関関係を示す核酸）と特異的に結合するプローブまたはプライマーを含むことができる。核酸の発現評価用のこのキットは、基準（例えば試験結果をそれと比較することができ、それにより酵素活性または結合条件の変動などの診断試験の読出しを変える可能性のある要因を評価することができる既知量の核酸を含有する試料）として有用な物質を

10

20

30

40

50

提供することができる。核酸の発現を評価するためのキットは、核酸の発現レベルを評価する際に役立つ他の試薬（例えば、PCR反応を行うための、または核酸とのプローブの結合を検出するための緩衝液および他の試薬）をさらに含むことができる。これに加えてまたはその代りとしてキットは、タンパク質（例えば抗体）を検出するための試薬を含むことができる。このキットは、遺伝子の発現を評価するために使用されるアッセイを実施するための取扱説明書およびそのアッセイの結果に基づいてリスクを決定するための取扱説明書を提供することができる。例えばこれら取扱説明書は、当該遺伝子の発現レベル（例えば基準または対照と比較した）が、移植による不都合な結末の高いリスクと相関関係があることを示すことができる。キットはまた、取扱説明書、容器、コンピュータで読取り可能な媒体（例えば、データ解析プログラム、基準遺伝子発現プロファイルなどを含む）、対照試料、および分析用の試料を入手し処理するための他の試薬を提供することもできる。

10

【0116】

本発明はさらに、個別の治療計画の作成方法を提供する。上記方法を通じて得られる情報を用いて移植レシピエント用の個別の治療計画を作成することができる。したがって本発明はさらに、移植レシピエント用の個別の治療計画の作成方法を提供する。この方法は、例えば上記遺伝子分析方法のいずれかを使用し、得られた結果を考慮して移植レシピエント用の治療計画を立案することによって行うことができる。レシピエントが望ましくない臨床的結末（例えばGVHDの発現）のリスクがあることをそれら遺伝子発現のレベルが示す場合、そのレシピエントは有効量の拒絶反応抑制剤による治療の候補である。遺伝子発現レベルまたはその遺伝子発現プロファイルに応じて、そのレシピエントが程度の差はあれ標準的養生法よりも積極的な治療法を必要とすることもあり、またそのレシピエントが標準的養生法に最も合っていると決定することもある。このように治療した場合、GVHDなどの移植に関連した合併症を治療または予防することができる。逆に、異なる結果（すなわち幾つかの遺伝子の異なるレベルの発現）は、その患者が望ましくない臨床的結末を多分経験しないことを示している可能性がある。その場合には患者は拒絶反応抑制剤を避け（またはより積極的でない養生法を必要とし）、かつそれらの関連する副作用を避けることができる。

20

【0117】

当を得ていると思われる場合、この拒絶反応抑制療法を現在使用されている治療薬のいずれかと併用して行うことができる。一般にこれらの薬剤は、担体/医薬品添加物（生理食塩水）中に懸濁され、経口的にあるいは吸入または静脈内注射により投与されるか、あるいは様々な方法で注入または移植される（筋外または筋内に）。標準用量は、遺伝子発現分析の結果に応じて増減することができる。例えば用量は、患者が通常服用するはずの用量の少なくとも2倍、3倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、50倍、100倍、または150倍程度であることができる。

30

【0118】

本発明の様々な実施形態を本明細書中で開示するが、多くの改変および修正を当業者の共通の一般知識に従って本発明の範囲内で行うことができる。このような修正には、実質的に同一の方法で同一の結果を達成するために本発明の任意の態様の代わりに既知の等価物を用いることが含まれる。数値の範囲には、その範囲を限定する数値が含まれる。特許請求の範囲において単語「含む（comprising）」は範囲を設定しない用語として用いられ、実質的には語句「含む（including）」がこれらには限定されない」と同等である。下記の実施例は本発明の様々な態様を例示するものであり、本明細書中で開示される本発明の広い態様を限定するものではない。

40

【実施例】**【0119】**

材料および方法：

（患者）

血液の悪性腫瘍をもつ患者と、それらの健康な、HLA遺伝子型の一致する同胞ドナー

50

のみがこの検討に関係した。このA H C T 骨髄機能廃絶療法は、シクロホスファミド (1 2 0 m g / k g) と全身放射線照射 (1 2 G Y) か、またはブスルファン (1 6 m g / k g) とシクロホスファミド (2 0 0 m g / k g) から成り立つ。すべての患者が、操作されていない末梢血幹細胞移植片 (G - C S F で動員した) を受け、またサイクロスポリン A および短期間メトトレキセートからなる G V H D 予防薬を与えられた (von Buelzings loewen等の論文Blood 81: 849)。ドナー血液試料は、G - C S F による末梢血前駆細胞の動員の1日前に得た。a G V H D および c G V H D の診断は、臨床的評価および以前に記録された判断基準による組織学的確認の後に行った (Vogelsang等の論文 (2003) Annu. Rev. Med 54:29、Poulin等の論文 (2003) Blood 102:4600、Przepiorka等の論文 (1995) Bone Marrow Transplant. 15:825)。悪性度 0 および悪性度 I - I V の a G V H D の患者をそれぞれ a G V H D - および a G V H D + とみなした (Przepiorka等、上記)。c G V H D のすべての被験者は臨床的に拡張性 G V H D を示した (Vogelsang等の論文、上記)。

【 0 1 2 0 】

(R N A の単離、増幅、およびマイクロアレイハイブリッド形成)

R N A 抽出キット (Qiagen) を用いて試料 R N A を抽出し、次いでMessageAmp^(商標) R N A キット (Ambion) を用いて製造業者の取扱説明書に従って増幅した。u n i v e r s a l h u m a n R N A (Stratagene) を同じ方法で調製した。試料プローブは a R N A C y - 5 (R 値) 蛍光染料 3 μ g による直接標識によって調製し、一方、u n i v e r s a l R N A プローブは C y - 3 (G 値) による u n i v e r s a l a R N A の直接標識によって調製した。すべての患者の試料を、37 °C で18時間マイクロアレイ上で増幅した u n i v e r s a l a R N A とハイブリッドを形成させた。マイクロアレイ上の詳細な情報、ならびに標識およびハイブリッド形成の手順は<http://www.microarrays.ca/>で得ることができ、またJansova等の論文 (2006) Clin. Genet. 69:218およびBosinger等の論文 (2004) J Immunol. 173(11):6858に記載されている。

【 0 1 2 1 】

(マイクロアレイデータの前処理)

マイクロアレイは、ScanArray Express Scanner^(商標) (Packard Bioscience) を用いて c y - 5 および c y - 3 についてそれぞれ波長 6 3 5 (R) および 5 3 2 (G) n m で分解能 1 0 μ m で 1 6 ビットで走査して、Genepix Pro^(商標) 6.0 画像解析ソフトウェア (Molecular Devices Corporation) を用いて数量化される画像 (t i f f) ファイルを作成した。不良個所にそれらの形態に従って手で目印を付ける。結果をQuantarray^(商標) ファイル (Q A F) として残す。その強度値は 0 ~ 2¹⁶ - 1 (6 5 5 3 5) 単位の範囲に及ぶ。t i f f および Q A F ファイルを永久保存および更なる解析のために圧縮し、アーカイブ保存する。次いでこれらマイクロアレイを、まず質の劣る個所の目印のあるアレイを目視検査によって、次に数量化された出力ファイルを走査し、各チャンネル上の全強度分布および目印を付けた箇所の数を測定する自動化スクリプトによって質をスクリーニングした。箱型図、M A 図、および強度分布図を描き、調べた。数量化した各出力ファイルを、R 言語および環境 (<http://www.r-project.org>、Wit等著 (2004) Statistics for Microarrays: Design, Analysis and Inference (John Wiley and Sons Ltd, England, p1~265)、Dalgaard著 (2002) Introductory Statistics with R (Springer, p1~288)、Maindonald等著 (2003) Data Analysis and Graphics Using R (Cambridge University Press, Cambridge p1~362)、Everitt等著 (2006) A Handbook of Statistical Analysis using R (Chapman & Hall / CRC, Boca Raton, FL. p1~304))、およびLimmaパッケージ (Smyth (2005) Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor, 397~420) を下記の前処理のステップを通過させた。最低強度フィルタリングについては R および G 値を、閾値以下の値を予測するための代用置換手段で処理した。アレイ内の正規化については未処理の併合 R および G チャンネルを l o w e s s で正規化 (p r i n t - t i p によるグループ化) して l o g 2 比に変換した (Smyth (上記)、および Fukunaga著 Introduction to Statistical Pattern Recognition (2nd edition), Academic

10

20

30

40

50

Press, New York, 1990, p1~592)。次いでアレイのプールのアレイ間の平均輝度の通約性を \log 分布正規化のゼロセントリングを用いて保証した。クローン（遺伝子）の複製箇所の両方が品質管理に合格した場合、それら複製クローンの平均プロファイルを計算し、そのクローンを代表するプロファイルとして使用した。クローンの複製箇所の一方のみが品質管理に合格した場合、そのプロファイルのみを川下の解析において使用した。次いですべてのデータを更なる解析用に \log_{10} (Red / Green) 発現比として表わした。

【0122】

(qRT - PCR)

全RNAは、High Capacity cDNA Archive Kit^(商標)をその製造業者により記載されているランダムプライマーと共に使用 (Applied Biosystems) して逆転写し、最終体積 $50 \mu\text{l}$ にした。逆転写試料を分光光度計の測定値を用いて数量化し、濃度 $5 \text{ ng} / \mu\text{l}$ に希釈し、 -20 で保管した。基準RNA (Human reference total RNA, Stratagene, Ca) もまたcDNAに転写し、標準物質として使用した。遺伝子発現レベルは、Applied Biosystems (ABI Assays on Demand^(商標)、<http://www.appliedbiosystems.com/>) から得られる市販の下記のプライマーとプローブのセット、すなわちAKT2 (Hs00609846__m1)、ATBF1 (Hs00199344__m1)、CD151 (Hs00170407__m1)、EP300 (Hs00230938__m1)、FAF1 (Hs00169544__m1)、FURIN (Hs00159829__m1)、IL1R1 (Hs00991001__m1)、IL6R (Hs00794121__m1)、MYCL1 (Hs00607136__g1)、NMI (Hs00190768__m1)、PDCD8 (Hs00377585__m1)、RAN (Hs00741099__g1)、SH3KBP1 (Hs00230414__m1)、SIL (Hs00161700__m1)、SMAD3 (Hs00706299__s1)、SKT38 (Hs00179367__m1)、TCIRG1 (Hs00246039__m1)、TGFB1 (Hs00165908__m1)、TGIF (Hs00820148__g1)、FNBP3 (Hs00215465__m1)、NFAT5 (Hs00232437__m1)、PRF1 (Hs00169473__m1)、CD24 (Hs02379687__s1)を用いて測定した。ヒトGAPDH (グリセルアルデヒド - 3 - リン酸脱水素酵素) のpre-developed TaqMan^(商標) assay (PN4326317E) を内在性対照として用いた。PCR反応は、総体積 $10 \mu\text{l}$ 中のcDNA試料 $4 \mu\text{l}$ (20 ng)、TaqMan Universal PCR Master Mix^(商標) (Applied Biosystems) $5 \mu\text{l}$ 、およびTaqMan^(商標) Gene Expression Assays ($20 \times$) $0.5 \mu\text{l}$ を用いて行った。増幅レベルを検出するにはABI PRISM^(商標) 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) を使用し、最初の95 で10分間のステップ、続いて95 で15秒間および60 で1分間の40サイクルにプログラムを組んだ。すべての反応は3回行い、その平均値を数量化のために使用した。標的遺伝子の相対的数量化は、CT法を用いて求めた。手短に言えば標的遺伝子のCt (閾値サイクル) の値を内在性対照遺伝子 (GAPDH) に正規化 ($CT = Ct_{\text{標的}} - Ct_{\text{GAPDH}}$) し、標準物質 (Human reference RNA) と比較 ($CT = Ct_{\text{試料}} - Ct_{\text{標準物質}}$) する。相対的発現量 (RQ) は、Sequence Detection System (SDS) 2.2.2ソフトウェア (Applied Biosystems) および式 $RQ = 2^{-CT}$ を用いて計算した。

【0123】

(予測的相互作用分析 (PIA))

PIAは、GVHDを個々に予測する15種類の遺伝子により形成される105種類の遺伝子対上で、マイクロアレイおよびqRT - PCRの実験の両方で行った。遺伝子対および単一遺伝子は、下記に概略を述べる統計的方法に従ってGVHD + 試料をGVHD - と区別するそれらの能力に関して比較された。

【0124】

1) 2クラス判別分析: LDA (線形判別分析) の基本式 (Fukunaga, 上記) を、単一遺伝子または2つの遺伝子の存在量に基づき2つのクラス (GVHD + 対GVHD -) の

10

20

30

40

50

分離点を求めるために使用した。列ベクトル：

【数 1】

\bar{x}

は、遺伝子対の log 10 存在量を表す。T は転置行列を示す。c 1 は或る既知のクラス（例えば G V H D +）を示し、また c 2 は第二の既知のクラス（例えば G V H D -）を示す。その 2 クラス一般線形判別式は、

【数 2】

10

$$(式 1) f(\bar{x}) = (\bar{\mu}_{c2} - \bar{\mu}_{c1})^T \Sigma^{-1} \bar{x} + (\bar{\mu}_{c1}^T \Sigma^{-1} \bar{\mu}_{c1} - \bar{\mu}_{c2}^T \Sigma^{-1} \bar{\mu}_{c2}) / 2 + \ln(P_{c2} / P_{c1})$$

であり、式中の遺伝子対のベクトル

【数 3】

$\bar{\mu}_{c1}$ 及び $\bar{\mu}_{c2}$

20

は、それぞれのクラスの平均値であり、 Σ^{-1} は、遺伝子対のデータから得られるプールされた共分散行列による遺伝子対の逆数であり、この共分散行列はそのデータから得られる級内共分散行列の試料数で重みづけした和である。P_{c1} および P_{c2} は、これら 2 つのクラスの事前確率である。式 1 中の $\ln(P_{c2} / P_{c1})$ 項は、この場合には P_{c2} = P_{c1} に設定するのでゼロである。LDA においてデータ中のクラス 1 試料と比較したクラス 2 試料の比率には密接な関係はない。LDA において密接な関係のあるものは、個々の試料のデータ値、クラスの平均値、および級内変動であり、事前確率自体ではない。式 1 をゼロに設定することにより区分線 L :

30

【数 4】

$$(式 2) \bar{a}^T \cdot \bar{x} + c = 0$$

の一般式の範囲が定まる。式中、

【数 5】

40

$$\text{パラメーターベクトル } \bar{a}^T = (\bar{\mu}_{c2} - \bar{\mu}_{c1})^T \Sigma^{-1} \text{ 及びスカラー } c = (\bar{\mu}_{c1}^T \Sigma^{-1} \bar{\mu}_{c1} - \bar{\mu}_{c2}^T \Sigma^{-1} \bar{\mu}_{c2}) / 2$$

は、データ依存性定数である。次いで一般 L を、

【数 6】

$$(式 3) x_2 = -(a_1/a_2)x_1 - c/a_2 \text{ (式中、} [a_1, a_2] = \bar{a}^T \text{)}$$

50

として勾配 / 切片形式で直接書くことができる。しかし下記で述べることになる P I A においては、式 3 の特別な、慎重に条件付けした形式が用いられる。すなわち区分線 L は、勾配が - 1 (S P I A) または + 1 (C P I A) を有し、2 つのクラスの平均値：

【数 7】

$$\bar{\mu}_{c1} \text{ 及び } \bar{\mu}_{c2}$$

の間の弦を二等分する。

10

【0125】

2) 予測的競合および相乗相互作用分析 (S P I A および C P I A) : さきに述べたように遺伝子 X と遺伝子 Y の積 $X \times Y$ は現象論的遺伝子 - 遺伝子相乗相互作用 (S P I A) を、また遺伝子 X と遺伝子 Y の存在比 X / Y (または Y / X) は現象論的遺伝子 - 遺伝子競合相互作用 (C P I A) を表す。ここで $x = \log_{10}(X)$ 、 $y = \log_{10}(Y)$ 、また新しい座標または軸 $u = x + y$ および $v = x - y$ と定義する。u に関して (x, y) にクラスを分離することを S P I A と呼び、また v に関してクラスを分離することを C P I A と呼ぶ。P I A は、S P I A または C P I A のいずれかを指す。したがって S P I A における良いクラス分離は、区分線 $u = x + y = \text{定数}$ ($y = -x + \text{定数}$ 、すなわち勾配は - 1 と同値) によって (x, y) にうまく分離することによって実証され、また C P I A における良いクラス分離は、区分線 $v = x - y = \text{定数}$ ($y = x - \text{定数}$ 、すなわち勾配は + 1 と同値) によって (x, y) にうまく分離することによって実証される。したがって、ここではその勾配を - 1 または + 1 に慎重に条件付けしたモデル下で L D A を適用する。

20

【0126】

3) 分類能力の測定 : 直接抜取り法 (straightforward sampling statistics) を用いて、p 値によって、また分類される試料の総数に対する正確に分類された試料の数 (精度) によってクラス分離を特徴づけた。S P I A または C P I A における遺伝子対 (X, Y) のクラス分離能力を、単一軸 x, y, u, v 上で容易に評価することができる。 (x, y) 中の試料を、例えば x 軸上へ投影する場合、分類能力は、 H_0 、すなわち $\mu_{xc1} = \mu_{xc2}$ 下での 2 つの平均値の差に関する単純 t 検定によって生じた p 値により評価される。これは、y, u, v 軸についても同様に別々に計算される。本発明者等は、クラスが「単一変数」の u 軸または v 軸に沿って、x 軸上だけよりもうまく、また y 軸上だけよりもうまく分離する遺伝子対 (X, Y) を探し求める。

30

【0127】

実施例 2

実験モデル :

G V H D 予測符号について本明細書中で述べた検討において本発明者等は、A H C T ドナー T 細胞の広域遺伝子発現プロファイル分析をレシピエント中での G V H D の発現と相互に関連づけることを望んだ。第二の目的は、ドナーの遺伝子発現プロファイルがレシピエント中で長期間続くかどうかを評価することであった。末梢血を、移植前の 50 体の A H C T ドナー (0 日と呼ぶ) から、また 365 日目に 40 体のレシピエントから得た (図 1)。これらドナーおよびレシピエントは H L A 遺伝子が一致する同胞である。G V H D を示すことなく少なくとも 100 日間生存した場合、それらレシピエントは急性 G V H D (a G V H D) に対して陰性とみなされた。A H C T 後 365 日間慢性 G V H D (c G V H D) なしのままであった場合、それらレシピエントは c G V H D に対して陰性とみなした。C D 4⁺ および C D 8⁺ の T 細胞サブセットはマイクロビーズで精製した。全 R N A を、上記で述べたように精製し、増幅し、逆転写し、ヒト H 19 K アレイ (19, 008 個の E S T) 上でハイブリッドを形成させ、T 細胞 R N A もまた ImmunArray (免疫関連遺伝子由来の 3, 411 個の E S T) 上でハイブリッドを形成させた。ImmunArray は、免疫反応のより良いカバー範囲のための追加の遺伝子を与えて H 19 K アレイを補完する (Jans

40

50

ova等（上記）およびBosinger等（上記））。

【0128】

したがってこの研究設計は、生物学的ノイズをできるだけ小さくするために4つの特徴を含んでいる。第一に必然的に器官の機能不全（例えば、腎不全）を与える臓器移植片とは異なり、AHCトドナーは健康な被験体である。これは、油断のならない慢性的な病気（およびそれらの治療）が、正常な遺伝子発現の背景変動よりも著しく大きい広域遺伝子発現の変化を引き起こす恐れがあるため重要である（Whitney等の論文（2003）Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.100:1896）。第二に本発明者等の検討は、精製したCD4⁺およびCD8⁺T細胞上で行われた。第三にCD4⁺およびCD8⁺T細胞は、この検討の臨床的終点である抗MiHA GVHDの誘発にとって必要かつ十分である（Korngold等の論文（1983）Immunol. Rev. 71:5 - Perreault等の論文Immunol. Today 19:69）。第四にAHCトレシピエントは、標準化された治療法とGVHDの診断用の一律の基準とを使用する単一の総合施設において治療された。

【0129】

マイクロアレイを用いたドナーT細胞遺伝子発現プロファイル分析：

本出願者は、2つの方法、すなわちF検定と特別な条件を付けた線形判別解析（LDA）、および4クラス分けを用いて8回の検索を行った。クラス分けは、CD4⁺およびCD8⁺T細胞について、i)GVHDに罹ったレシピエント対aGVHDに罹っていないレシピエント（cGVHDの有無にかかわらず）、およびii)GVHDに罹っていないレシピエント対cGVHDに罹ったレシピエント（aGVHDの有無にかかわらず）である。レシピエントは、AHCトの後、最低1年の追跡調査後にGVHDの徴候をまったく示さない場合、GVHD-とみなした。GVHDを予測するLDA精度（そのレシピエントがGVHDを示すドナーかそうでないドナーかを区別する能力）65%およびクラス分類F検定のp値0.05（図2A）を示す遺伝子を選択した。さらにaGVHDを予測する遺伝子の多くはcGVHDもまた予測することが分かった（図2B）。これらGVHDを予測する遺伝子の実質的な割合は、CD4⁺とCD8⁺ドナーT細胞の両方に共通であった（図2C）。多くのGVHD関連遺伝子はCD4⁺またはCD8⁺T細胞にのみ見出されたので、実施形態においてはT細胞のサブセットを独立して分析した（図2C）。ImmunArrayとH19Kのデータセットから現れる遺伝子のなかでは注記を付けられるものおよびT細胞生物学において実証済みまたは推定上の機能を有するものを表I中に列挙する。全体的にGVHD-と比べてGVHD+のドナーにおいて発現が調節（上向け調節/下向け調節）された遺伝子の数は、CD4⁺T細胞については22/42、またCD8⁺T細胞については31/40であった。これら遺伝子の約60%が、細胞増殖、シグナル伝達、または遺伝子転写に参与している。

【0130】

実施例4

GVHD予測遺伝子の数量的リアルタイムRT-PCR（QRT-PCR）分析：

単一遺伝子の予測値：マイクロアレイで同定した予測遺伝子の妥当性を評価するためにQRT-PCR分析をドナーCD4⁺（n=33）およびCD8⁺（n=35）T細胞から抽出した新鮮なmRNAアリコート上で行った。分析は、cGVHD予測遺伝子に焦点を合わせ、表I中に存在する24種類の遺伝子を含めた26種類の遺伝子の全体を試験した。この24種類の遺伝子は2つの基準に基づいて選択された。すなわち、それらは細胞増殖および/またはサイトカインのシグナル伝達に参与し、かつcGVHD-と比べてcGVHD+ドナーでは違った風に発現した。表Iの予備的な分析は、少なくとも5種類のcGVHD予測遺伝子がトランスフォーミング増殖因子（TGF-）シグナル伝達経路の成分であることを示した。これらの5種類の遺伝子は、定量PCR検討用を選択された。TGF-経路のあり得る役割をさらに評価するために、本発明者等は、トランスフォーミング増殖誘導型因子（TGIF）およびトランスフォーミング増殖因子、-誘導型、68kDa（TGFBI）（これらはマイクロアレイ上には存在しない）の発現もまた、それらがTGF-の転写の標的であるために試験した。個々の遺伝子の能力は、分散

分析 (ANOVA) および LDA を用いて評価した。統計的有意性は ANOVA の p 値に対応しており、一方、分類能力 (総合精度、敏感度、および特異度) は LDA から得られた。敏感度は真陽性 / (真陽性 + 偽陰性) を表し、特異度は真陰性 / (真陰性 + 偽陽性) を示す。

【0131】

試験された 26 種類の遺伝子のうち 17 種類、すなわち表 I から拾い上げた 15 種類の遺伝子 (これらはマイクロアレイおよび qRT-PCR において一致した変換指向性 (change-directionality) を示した) プラス 2 種類の追加の遺伝子は、cGVHD+ と cGVHD- ドナーでは違った風に発現した (表 II)。個々の cGVHD 予測遺伝子の統計的有意性 (ANOVA の p 値) は 0.046 から 0.0008 の範囲にあり、またそれらの GVHD 予測精度 (LDA) は 64 から 80% の範囲にあった (表 II)。注目すべきことに 17 種類の遺伝子の特異度と敏感度の間には逆相関 ($r = -0.53$, $p = 0.03$) があった。したがって幾種類かの遺伝子は GVHD の発現の予測においてそれが存在しないよりは良く、また他の遺伝子については逆であった。PRF1 は最も良い特異度を示した (表 II、図 3)。PRF1 は、CD8⁺T 細胞中でのその高い発現が GVHD の発現と関連があるパーフォリンをコードする。SMAD3、すなわち TGF-β 結合後に活性化される転写因子は、最も高い敏感度を示した (表 II、図 3)。CD4⁺T 細胞中での高レベルの SMAD3 転写は、GVHD が存在しないことと相関する。LDA で得られたクラス区分線に基づいて SMAD3 の特異度および敏感度は 53% および 89%、総合精度は 73% であった。本発明者等は、すべての cGVHD+ ドナーを区分線の片側に配列するために区分線を再配置した (以降、100% cGVHD+ 区分線と呼ぶ)。定義により敏感度を 100% まで増大させたこの新しい区分線は、また特異度を変えることなく総合精度を 79% まで増大させた (図 3)。したがって低レベルの SMAD3 はすべての GVHD+ および一部の GVHD- ドナー中に見出され、一方、高レベルの SMAD3 を発現させるすべてのドナーは GVHD- であった (図 3)。これは機械論的には、高レベルの SMAD3 は GVHD の防止には十分 (だが必要ではない) であり、一方、低レベルが GVHD の発現には必要 (だが十分ではない) であることを示唆する。

【0132】

本明細書中で述べた検討において、qRT-PCR により試験された TGF-β 経路のすべての成分および標的は GVHD- と比較して GVHD+ ドナー中では違った風に発現することが分かった (表 II)。GVHD+ ドナーと比較して GVHD- ドナーは、EP300、FURIN、FNBP3、SMAD3、TGFB1、および TGIF の上向け調節と、PRF1 の抑制とを示した。その発現差異が qRT-PCR により確認された 10 種類の他の GVHD 予測遺伝子 (AKT2、ATBF1、CD24、CD151、MYCL1、NFAT5、NMI、SIL、SH3KBP1、および TCIRG1) が、細胞の成長および増殖の調節に関与している (Woodgett 等の論文 (2005) Curr. Opin. Cell Biol. 17:150、Jung 等の論文 (2005) Development 132:5157、Li 等の論文 (2004) J. Exp Med. 200:1083、Wright 等の論文 (2004) Mol. Cell Biol 24:5978、Ingvarsson の論文 (1990) Semin. Cancer Biol. 1:359、Go 等の論文 (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:10673、Zhu 等の論文 (1999) Cell 96:121、Aplan 等の論文 (1991) Mol. Cell Biol. 11:5462、Soubeyran 等の論文 (2002) Nature 416:183、Utku 等の論文 (2004) J. Immunol. 173:2342)。

【0133】

ペアワイズ相互作用モデルを用いた予測的相互作用分析：最も単純な形では遺伝子 / 遺伝子相互作用は、現象学的には競合的または相乗的であることができる。本発明者等は、このような相互作用を特定の遺伝子対の発現パターンに反映させることができると仮定した。例えば遺伝子 X および遺伝子 Y が競合的相互作用を示す場合、遺伝子 X / Y の発現比が GVHD の結末を決めるはずである。すなわち GVHD の存在または不在は、それぞれ高いまたは低い X / Y 比と相関関係があるはずである。あるいは相乗的相互作用については GVHD の発現は、それら遺伝子の積 $X \times Y$ によって調節されるはずである。したがっ

て本発明者等は、競合または相乗モデルの脈絡内で遺伝子対の発現比および積を調べた。この目的を達成するために本発明者等は、マイクロアレイおよびqRT-PCRの両実験で検証された15種類のGVHD予測遺伝子によって形成される遺伝子対を評価した(表IおよびII)。分析された遺伝子対の総数は、 $N(N-1)/2$ 、すなわち105に一致する。本発明者等は予測のための競合的および相乗的相互作用分析(CPIAおよびSPIA)が、そのcGVHD予測のためのp値が構成遺伝子のp値の少なくとも10分の1である遺伝子対を目立たせるかどうかを問うた。4種類の遺伝子対は、このかなり厳しい基準を満たした(図4)。これらPIAは、CBL(Soubeyran等、上記)(免疫シグナル伝達の負の調節因子)と相互作用し、かつCD8⁺T細胞顆粒開口放出細胞毒性経路(Barry等の論文(2002)Nat. Rev. Immunol. 2:401)の精髓成分であるPRF1と相互作用するNFAT5、すなわち浸透ストレスによって誘発される遺伝子発現を調節する転写因子(Go等、上記)が、SH3KBP1(別名CIN85)との競合的相互作用を示すことを示唆する。同様にこれらPIAは、T細胞活性化およびサイトカイン反応の負の調節因子であるTCIRG1(別名TIRC7)(Utku等、上記)との競合的相互作用を示すこと、およびAg誘導型T細胞増殖の負の調節因子であるCD151(Wright等、上記)が、SIL、すなわちその発現が細胞増殖と関連している遺伝子(Erez等の論文(2004)Onco gene 23:5371)と相乗的に共同して働くことを示唆する。

10

20

30

40

50

【0134】

PIAによって発見された遺伝子対は、予測精度の点で構成単一遺伝子よりもすぐれた能力を与えることができる。能力向上は、LDAと、2本のクラス区分線、すなわちLDAで得られた区分線および100% cGVHD + 区分線(敏感度を最大にするように設計された)とを用いたSH3KBP1/NFAT5遺伝子対の更なる分析によって例示される(図4)。LDAで得られた区分線と比べて、100% cGVHD + 区分線は、総合精度を損なうことなく敏感度を22~39%増加させた(図4)。LDAで得られた区分線を用いた場合、SH3KBP1/NFAT5遺伝子対は、単一遺伝子と比べて敏感度において6%の増加および総合精度において3%の増加をもたらした。100% cGVHD + 区分線(定義により100%敏感度を与える)の場合、総合精度の増加は8%であった。臨床的見地からはこれらデータは、PIAが、構成遺伝子と比較してきわめて高い予測精度およびp値を有する遺伝子対を同定できることを示唆する。さらにこれらは、より多数の被験体を含めた更なる検討において、より高次の組合せ検索により遺伝子発現プロファイル分析の予測能力を顕著に改善することができることを暗示する(Baranzini等の論文(2005)PloS. Biol. 3:e2)。

【0135】

多重学習 検査データセット分割クロスバリデーション: 試料の完全なセットに関して良好なcGVHD + およびcGVHD - 分別t検定p値を有する遺伝子は、これらクラス間の相違を見分ける統計的に有意な能力を有する(等平均帰無仮説を棄却する点で)。各遺伝子の多くの独立に得られた検査データセットに関するロバスト平均精度を、通常のカロスバリデーション手順を用いた各遺伝子の学習データセットの様々な選択(Baranzini等、上記)に基づいて求めた(Duda RO等(2001)Linear discriminant functions. In: Pattern classification New York: John Wiley & Sons, Inc. p215-281)。これらの解析は、cGVHDの発現を予測する17種類の単一遺伝子(表I)上および4種類の遺伝子対を代表するPIA変数(図4A)上で行った。具体的には各遺伝子について、500回の相異なる学習試料60%および検査試料40%のデータセット分割は、それぞれのcGVHD + およびcGVHD - 試料の60%を学習データセットにランダムに割り付け、また試料の残りの40%をそれぞれの検査データセットに割り付ける(それぞれのデータ分割について)ことによって行われた。CD4⁺細胞については11種類のcGVHD + および9種類のcGVHD - 試料が学習データセット用にランダムに選択され、一方、残りの7種類のcGVHD + および6種類のcGVHD - の試料が検査データセットにおいて使用された。CD8⁺細胞については11種類のcGVHD + および10種類のcGVHD - 試料が学習データセット用にランダムに選択され、一方、残りの7種類のcGVHD

+ および 7 種類の c G V H D - の試料が検査データセットにおいて使用された。検査データセットの精度は、対応する学習データセット由来の L D A 予測モデル区分線を使用することによって 5 0 0 回の学習 / 検査ランダム抽出分割のそれぞれについて別々に求められた。各遺伝子の各検査データセットの精度の確定は、ランダムに選択されたデータセット分割に関して毎回それまでその検査データに触れなかった予測モデルを用いて別々に 5 0 0 回行った。

【 0 1 3 6 】

各遺伝子についてロバストクロスバリデーション集合平均検査セット精度およびその標準偏差と、10%精度を増すごとの指定精度の実現値を描いた棒グラフとを図5に示す。平均検査セットクロスバリデーション精度は $71\% \pm 10\%$ であること、C D 4⁺細胞の場合には C D 1 5 1 などの遺伝子は精度 $77\% \pm 9\%$ を達成すること、また C D 8⁺細胞の場合には P R F 1 は $76\% \pm 10\%$ を達成することが分かった。特に P I A によって判定される遺伝子対の検査セットクロスバリデーション精度は、しばしばそれら単一遺伝子の精度を凌ぐ。例えば C D 1 5 1 - S I L 遺伝子対は $80\% \pm 9\%$ を達成し、一方、その構成遺伝子 C D 1 5 1 および S I L はそれぞれ精度 $77\% \pm 9\%$ および $69\% \pm 10\%$ を与えた。さらに図5は、構成遺伝子の場合の70%および80%の柱状グラフピンから遺伝子対の場合の90%および100%のピンへの明白な移動を示す。これらのデータは、これら本明細書中に記録した17種類の遺伝子および4種類の遺伝子対が c G V H D + および c G V H D - ドナー間で統計的に有意な違いを示すだけでなく、これらの違いがかなりの大きさであり、かつ全体的には確実に70%を超える精度を与えることを実証する。したがってこれらの遺伝子および遺伝子対は、c G V H D の予測にとって特に臨床的な価値がある。

【 0 1 3 7 】

実施例 5

マイクロアレイに基づくドナー遺伝子プロファイルはレシピント中で長期間存続する：

ドナー遺伝子発現プロファイルの生物学的有意差を解析するために本発明者等は、レシピエント中にそれらの差が存続するかどうかを評価した。したがって本発明者等は、0日目 (t 0) のドナー遺伝子プロファイルと 3 6 5 日目 (t 3) のレシピエントのプロファイルの関係を調べた。処理しやすく、それにもかかわらず広範な解析用基盤を得るために本発明者等は、試験される2組の遺伝子のセット、すなわち 3 6 5 日目に c G V H D + 対 c G V H D - ドナーで発現差異を示す最上位 4 0 0 種類の遺伝子と組み合わせて、0日目に c G V H D + 対 c G V H D - ドナーで発現差異を示す最上位 4 0 0 種類の遺伝子を H 1 9 K チップ上に閉じ込めた (表 V) 。 2 組の遺伝子のセット間の重なりのために合計 7 1 1 の遺伝子が分析された。アレイの全域でほとんど変動を示さなかった遺伝子は、標本の相違を見分けるための有用な情報に寄与しないので排除した (Miller 等の論文 Cancer Cell 2:353) 。 本発明者等の分析の基礎をなす基本的前提条件は、ドナーのプロファイルがレシピエントに大部分移される場合、0日目のドナーと 3 6 5 日目のそのレシピエントの間の相関 (t 0 i - t 3 i) が、 a) 0 日目のそのドナーと他のドナーの相関 (t 0 i - t 0) 、 および b) 3 6 5 日目のそのレシピエントと他のレシピエントの相関 (t 3 i - t 3) よりも強いはずであるというものであった。その逆もまた当てはまるはずであり、そのドナー特異的な特性は、レシピエントにおける適応変化が強支配的な場合、「洗い落とされる」べきである。対応するドナー - レシピエントペア間の平均の遺伝子発現プロファイルの相関 (t 0 i - t 3 i) は、ドナー間の平均相関 (t 0 i - t 0) よりも一貫して高く ($p < 10^{-6}$) 、 またレシピエント間の平均相関 (t 3 i - t 3) よりも一貫して高い ($p < 10^{-6}$) ことが分かった。これは、C D 4⁺ および C D 8⁺ T 細胞の両方に当てはまる (図 6) 。 したがってドナー遺伝子プロファイルは、A H C T の 1 年後に調べられるレシピエントのプロファイルに強い影響を与える。

【 0 1 3 8 】

【表 1】

表 1 : GVHD⁺ 及びGVHD⁻ ドナーにおける遺伝子発現の差違

イムノアレイ		H19K		
CD4	CD8	CD4	CD8	
aGVHD		aGVHD		
NM_006564	<i>CXCR6</i>	NM_005745	<i>BCAP31</i>	
NM_005900	<i>SMAD1</i>	NM_001119	<i>ADD1</i>	
NM_006732	<i>FOSB</i>	NM_004281	<i>BAG3</i>	
NM_002758	<i>MAP2K6</i>	NM_015897	<i>PIAS4</i>	
NM_002575	<i>SERPINB2</i>	NM_003376	<i>VEGF</i>	
NM_003266	<i>TLR4</i>	NM_003403	<i>YY1</i>	
cGVHD		cGVHD		
NM_007051	<i>FAF1</i>	NM_000877	<i>ILIR1</i>	
NM_031892	<i>SH3KBP1</i>	NM_006267	<i>RANBP2</i>	
NM_000732	<i>CD3D</i>	NM_022807	<i>SNRPN</i>	
NM_012296	<i>GAB2</i>	NM_144949	<i>SOCS5</i>	
NM_005456	<i>MAPK8IP1</i>	NM_001626	<i>AKT2</i>	
NM_005631	<i>SMO</i>	NM_002569	<i>FURIN</i>	
aGVHD & cGVHD		aGVHD & cGVHD		
NM_001527	<i>HDAC2</i>	NM_001154	<i>ANXA5</i>	
NM_000877	<i>ILIR1</i>	NM_001780	<i>CD63</i>	
NM_004357	<i>CD151</i>	NM_004356	<i>CD81</i>	
NM_001429	<i>EP300</i>	NM_001827	<i>CKS2</i>	
NM_371575	<i>FNBP3</i>	NM_001873	<i>CPE</i>	
NM_000565	<i>IL6R</i>	NM_002357	<i>MAD</i>	
NM_004688	<i>NMI</i>	NM_005376	<i>MYCL1</i>	
NM_002611	<i>PKD2</i>	NM_004208	<i>PDCD8</i>	
NM_015568	<i>PPP1R16B</i>	NM_001664	<i>RHOA</i>	
NM_003035	<i>SIL</i>	NM_005983	<i>SKP2</i>	
NM_003089	<i>SNRPN</i>	NM_006826	<i>YWHAQ</i>	
NM_007271	<i>STK38</i>	NM_006885	<i>ATBF1</i>	
NM_006019	<i>TCIRG1</i>	NM_053056	<i>CCND1</i>	
		NM_021874	<i>CDC25B</i>	
		NM_006387	<i>CHERP</i>	
		NM_003651	<i>CSDA</i>	
		NM_003974	<i>DOK2</i>	
		NM_001454	<i>FOXJ1</i>	
		NM_000520	<i>HEXA</i>	
		NM_013995	<i>LAMP2</i>	
		NM_006500	<i>MCAM</i>	
		NM_002502	<i>NFKB2</i>	
		NM_000958	<i>PTGER4</i>	
		NM_006325	<i>RAN</i>	
		NM_003721	<i>RFKANK</i>	
		NM_005902	<i>SMAD3</i>	
		NM_003380	<i>VIM</i>	
			cGVHD	
			NM_001344	<i>DAD1</i>
			NM_003974	<i>DOK2</i>
			NM_012218	<i>ILF3</i>
			NM_006500	<i>MCAM</i>
			NM_003721	<i>RFKANK</i>
			NM_005902	<i>SMAD3</i>
			NM_001066	<i>TNFRSF1B</i>
			NM_003376	<i>VEGF</i>
			NM_003380	<i>VIM</i>
			NM_003403	<i>YY1</i>
			NM_001154	<i>ANXA5</i>
			NM_004356	<i>CD81</i>
			NM_001827	<i>CKS2</i>
			NM_002046	<i>GAPD</i>
			NM_000877	<i>ILIR1</i>
			NM_005376	<i>MYCL1</i>
			NM_005983	<i>SKP2</i>
			NM_144949	<i>SOCS5</i>
				aGVHD & cGVHD
			NM_006112	<i>PPIE</i>
			NM_006325	<i>RAN</i>
			NM_006826	<i>YWHAQ</i>
			NM_004281	<i>BAG3</i>
			NM_053056	<i>CCND1</i>
			NM_013230	<i>CD24</i>
			NM_021874	<i>CDC25B</i>
			NM_006387	<i>CHERP</i>
			NM_003651	<i>CSDA</i>
			NM_004394	<i>DAP</i>
			NM_001454	<i>FOXJ1</i>
			NM_002569	<i>FURIN</i>
			NM_002124	<i>HLA-DRB3</i>
			NM_001540	<i>HSPB1</i>
			NM_013995	<i>LAMP2</i>
			NM_002502	<i>NFKB2</i>
			NM_002730	<i>PRKACA</i>
			NM_000958	<i>PTGER4</i>

10

20

30

イムノアレイおよびH19Kのチップ由来のデータの一元配置分析により識別されたGVHD予測遺伝子。F検定p値≤0.05およびLDA精度≥65%を有する遺伝子(図2)から、本発明者等は、注記を付けたものおよびT細胞生物学において実証済みまたは推定上の機能を有するものを列挙した。GVHD⁻に比べてGVHD⁺ドナー中で過剰に発現した遺伝子および抑制された遺伝子は、それぞれ太字および普通の字体になっている。

40

【表 2】

表 11 : GVHD-予測遺伝子のqRT-PCR分析

遺伝子	細胞型	qRT-PCR		対 特異性	感受性	精度
		cGVHD+	cGVHD- p 値			
<i>TCIRG1</i>	CD4	0.0008		73%	78%	76%
<i>SMAD3</i>	CD4	0.0012		53%	89%	73%
<i>ATBF1</i>	CD4	0.0018		67%	83%	76%
<i>AKT2</i>	CD4	0.0023		67%	72%	70%
<i>CD24</i>	CD8	0.0027		65%	72%	69%
<i>CD151</i>	CD4	0.0030		73%	78%	76%
<i>TGIF*</i>	CD4	0.0031		60%	83%	73%
<i>SIL</i>	CD4	0.0036		60%	83%	73%
<i>PRF1</i>	CD8	0.0039		88%	72%	80%
<i>FNBP3</i>	CD4	0.0045		60%	83%	73%
<i>TGFB1*</i>	CD4	0.0048		67%	61%	64%
<i>EP300</i>	CD4	0.0061		47%	78%	64%
<i>SH3KBP1</i>	CD8	0.0067		65%	61%	63%
<i>NMI</i>	CD4	0.0092		60%	67%	64%
<i>FURIN</i>	CD4	0.0105		73%	56%	64%
<i>NFAT5</i>	CD8	0.0222		71%	72%	71%
<i>TCIRG1</i>	CD8	0.0460		76%	56%	66%
<i>STK38, IL1R1</i>	CD4	NS				
<i>PDCD8, FAF1</i>						
<i>IL6R, MYCL1</i>						
<i>SH3KBP1, RAN</i>						
<i>RAN</i>	CD8	NS				

GVHD-に比べてGVHD+ドナー中で過剰に発現した遺伝子および抑制された遺伝子は、それぞれ太字および普通の字体になっている。下線を引いた7種類の遺伝子はTGF- β シグナル伝達経路の成分および標的である。マイクロアレイ上に表わされなかった2種類のTGF- β 標的遺伝子は*で標識されている。NSは、qRT-PCRにより有意でない。特異性=真陰性/(真陰性+偽陽性)、感受性=真陽性/(真陽性+偽陰性)。

10

20

30

【 0 1 4 0 】

【表3】

表111：本明細書に記載した配列の配列番号の対応

受託番号	遺伝子名	配列番号 (ヌクレオチド)	配列番号 (ホリペプチド)	受託番号	遺伝子名	配列番号 (ヌクレオチド)	配列番号 (ホリペプチド)
NM 006564	CXCR6	1	2	NM 000565	IL6R	105	106
NM 005900	SMAD1	3	4	NM 004688	NMI	107	108
NM 007051	FAF1	5	6	NM 002611	PDK2	109	110
NM 031892	SH3KBP1	7	8	NM 015568	PPP1R16B	111	112
NM 001527	HDAC2	9	10	NM 003035	SIL	113	114
NM 000877	IL1R1	11	12	NM 003089	SNRP70	115	116
NM 003240	CDC42	13	14	NM 007271	STK38	117	118
NM 006705	GADD45G	15	16	NM 006019	TCIRG1	119	120
NM 207585	IFNAR2	17	18	NM 001763	CD1A	121	122
NM 001550	IFRD1	19	20	NM 172200	IL15RA	123	124
NM 000597	IGFBP2	21	22	NM 000206	IL2RG	125	126
NM 001571	IRF3	23	24	NM 181430	ILF1	127	128
NM 002312	LIG4	25	26	NM 014387	LAT	129	130
NM 002755	MAP2K1	27	28	NM 002412	MGMT	131	132
NM 007289	MME	29	30	NM 003263	TLR1	133	134
NM 005739	RASGRP1	31	32	NM 002927	RGS13	135	136
NM 007315	STAT1	33	34	NM 003246	THBS1	137	138
NM 003234	TFRC	35	36	NM 138714	NFAT5	139	140
NM 006074	TRIM22	37	38	NM 015897	PIAS4	141	142
NM 003222	TFAP2C	39	40	NM 001119	ADD1	143	144
NM 001789	CDC25A	41	42	NM 004281	BAG3	145	146
NM 000637	GSR	43	44	NM 003376	VEGF	147	148
NM 005041	PRF1	45	46	NM 003403	YY1	149	150
NM 005745	BCAP31	47	48	NM 001626	AKT2	151	152
NM 006267	RANBP2	49	50	NM 002569	FURIN	153	154
NM 022807	SNRPN	51	52	NM 006885	ATBF1	155	156
NM 144949	SOC55	53	54	NM 053056	CCND1	157	158
NM 001154	ANXA5	55	56	NM 006387	CHERP	159	160
NM 001780	CD63	57	58	NM 003651	CSDA	161	162
NM 004356	CD81	59	60	NM 003974	DOK2	163	164
NM 001827	CKS2	61	62	NM 001454	FOXJ1	165	166
NM 001873	CPE	63	64	NM 000520	HEXA	167	168
NM 002357	MAD	65	66	NM 013995	LAMP2	169	170
NM 005376	MYCL1	67	68	NM 006500	MCAM	171	172
NM 004208	PDCD8	69	70	NM 002502	NFKB2	173	174
NM 001664	RHOA	71	72	NM 000958	PTGER4	175	176
NM 005983	SKP2	73	74	NM 001344	DAD1	177	178
NM 006826	YWHAQ	75	76	NM 012218	ILF3	179	180
NM 002046	GAPD	77	78	NM 003721	RFXANK	181	182
NM 006112	PPIE	79	80	NM 005902	SMAD3	183	184
NM 006325	RAN	81	82	NM 001066	TNFRSF1B	185	186
NM 006732	FOSB	83	84	NM 003380	VIM	187	188
NM 002758	MAP2K6	85	86	NM 013230	CD24	189	190
NM 002575	SERPINB2	87	88	NM 004394	DAP	191	192
NM 003266	TLR4	89	90	NM 002124	HLA-DRB1	193	194
NM 000732	CD3D	91	92	NM 001540	IISPBI	195	196
NM 012296	GAB2	93	94	NM 002730	PRKAC4	197	198
NM 005456	MAPK8IP1	95	96	NM 139205	HDAC5	199	200
NM 005631	SMO	97	98	NM 021874	CDC25B	201	202
NM 004357	CD151	99	100	NM 003244	TGIF	203	204
NM 001429	EP300	101	102	NM 000358	TGFBI	205	206
XM 371575	FNBP3	103	104				

10

20

30

40

【表 4】

表IV：GVHD+及びGVHD-サンプルにおける発現分析の結果

遺伝子	細胞形	qRT-PCR cGVHD 閾値	良好なドナー ならば相対発現 レベル/閾値
<i>TCIRG1</i>	CD4	114.28	高い
<i>SMAD3</i>	CD4	3.98	高い
<i>ATBF1</i>	CD4	0.34	高い
<i>AKT2</i>	CD4	38.79	高い
<i>CD24</i>	CD8	2.25	高い
<i>CD151</i>	CD4	0.55	高い
<i>TGIF*</i>	CD4	2.03	高い
<i>SIL</i>	CD4	0.15	高い
<i>PRF1</i>	CD8	1.26	低い
<i>FBNP3</i>	CD4	1.86	高い
<i>TGFBI*</i>	CD4	5.56	高い
<i>EP300</i>	CD4	9.37	高い
<i>SH3KBP1</i>	CD8	1.17	低い
<i>NMI</i>	CD4	4.44	高い
<i>FURIN</i>	CD4	0.30	高い
<i>NFAT5</i>	CD8	1.03	高い
<i>TCIRG1</i>	CD8	2.85	高い

10

20

GVHD-に比べてGVHD+ドナー中で過剰に発現した遺伝子および抑制された遺伝子は、それぞれ太字および普通の字体になっている。下線を引いた7種類の遺伝子はTGF- β シグナル伝達経路の成分および標的である。マイクロアレイ上に表わされなかった2種類のTGF- β 標的遺伝子は*で標識されている。標的遺伝子の相対的数量比は、 $\Delta\Delta$ CT法を用いることにより求めた。相対的発現(RQ)は、CD4⁺およびCD8⁺についてそれぞれ基準RNAおよび正常な個体を用いて計算した。

30

【 0 1 4 2 】

【表 5】

表V：ドナーとレシピエントの遺伝子発現プロファイルとの間の相関を評価するために使用された遺伝子セット。これらの遺伝子セットには365日目にGVHD+対GVHD-レシピエントにおける発現差違を示す上位400の遺伝子と組みあわせて0日目におけるGVHD+対GVHD-ドナーにおける発現差違を示す上位400の遺伝子を含めた。

0日目
00018-EPHB2-EphB2
00055-API5-アポトーシス阻害因子5
00078-RAN-RAN. メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
00126-RAB25-RAB25. メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
00144-GNG13-グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (Gタンパク質), γ 13
00148-MGC35285-仮定上のタンパク質MGC35285
00248-FMNL1-フォーミン様1
00288-PSMA5-プロテアソーム(プロソーム, マクロパイン)サブユニット, α 型, 5

40

【 0 1 4 3 】

【表 6】

00346-BAG3-BCL2-関連アタノ遺伝子3 [associated athanogene 3]
00504-SOCS5-サイトカインシグナル伝達のサブレッサー5
00551-AKT2-v-akt マウスの胸腺腫ウイルス性癌遺伝子ホモログ2
00565-GAB1-GAB2-関連結合タンパク質1
00606-MT1G-メタロチオネイン1G
00666-TSBF1-腫瘍抑制因子TSBF1
00671-FLJ12985-仮定上のタンパク質FLJ12985
00692-SMAD3-MAD, マザーズアダグインストデカペンタプレジックホモログ3 (ショウジョウバエ)
00734-XP07-エキスポルチン7
00918-GULP1-GULP, 貪食アダプタPTBドメイン含有1
00942-マウス遺伝子リッチクラスターのGRCA様相同分子種, A遺伝子
00956-FBLP1-フィラミン結合LIMタンパク質-1
00983-CKS2-CDC28 タンパク質リン酸化酵素調節サブユニット2
01070-ANXA5-アネキシンA5
01100-TPM4-トロポミオシン4
01157-ATP6V1G1-ATP分解酵素, H ⁺ 輸送, リソソームの13kDa, V1サブユニットGアイソフォーム1
01193-RPS28-リボソームタンパク質S28
01210-SPARC-分泌タンパク質, 酸性, システインリッチ (オステオネクチン)
01213-TFEB-転写制御因子EB
01278-SSB-シェーグレン症候群抗原B (自己抗原La)
01306-DLX4-遠位-レス ホメオボックス4
01307-ST18-腫瘍原性の抑制18 (乳癌) [ジंकフィンガータンパク質]
01386-PSMC4-プロテアソーム (プロソーム, マクロバイン) 26SサブユニットATP分解酵素4
01431-FES-ネコの肉腫癌遺伝子
01434-SIPA1-シグナル誘導性増殖関連遺伝子1
01483-CCT6A-シャペロニン含有TCP1, サブユニット6A (ε1)
01499-CCNB2-サイクリンB2
01515-RPE-リブロース-5-リン酸-3-エピメラーゼ
01715-RECK-カザールモチーフを有するリバージョン誘導性システインリッチタンパク質
01721-IFITM1-インターフェロン誘導性貫通タンパク質1 (9-27)
01723-CD79A-CD79A 抗原 (イムノグロブリン関連 α)
01817--PHEMX-全血球増殖性の発現
01839-MAD-MAX-二量化タンパク質1
01913-RHBDL2-ロンボイド ベインレット, 様2 (ショウジョウバエ)
02007-GTPBP5- (推定上の) GTP 結合タンパク質5
02043-NH1RAS2-NFKB 阻害因子相互作用性Ras-様タンパク質2
02091-PDCD8-プログラムされた細胞死8 (アポトーシス誘導因子)
02094-PSG9-妊娠特異的 β-1糖タンパク質9
02186-GRWD1-グルタミン酸リッチWD反復含有1
02193-KRT8-ケラチン8
02240-CSNK2B-カゼインキナーゼ2, βポリペプチド
02358-ITGB4-インテグリン, β4
02368-MYCL1-v-骨髄球腫ウイルス性癌遺伝子ホモログ1肺癌由来 (トリ)
02410-RGN-レグカルシン (老化マーカータンパク質-30)
02412-TLN2-タリン2
02484-PILRB-対となった免疫グロブリン様2型受容体β
02502-ANK3-アンキリン3, ランビエのノード (アンキリンG)
02509-HDGF-肝細胞腫由来増殖因子 (高移動度タンパク質1-様)
02567-P1GT-ホスファチジルイノシトールグリカン, クラス1
02580-RHO-ロドプシン (オプシン2, 桿体色素) (網膜色素変性症4, 常染色体優性)
02628-SENPT-SUMO1/セントリン特異的タンパク質分解酵素7
02662-HBB-ヘモグロビンβ
02666-SPUVE-プロテアーゼ, セリン, 23
02720-DHCR24-24-デヒドロコレステロール還元酵素
02752-KDEL1-KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 小胞体タンパク質保持受容体1
02760-KA11-カンガイ1 (腫瘍形成能抑制6, 前立腺; CD82抗原 (R2白血球抗原, モノクローナル抗体及び抗体IA4により検出される抗原))
02786-ATP50-ATP 合成酵素, H ⁺ 輸送, ミトコンドリアF1複合体, 0サブユニット (オリゴマイシン感受性授与タンパク質)
02844-COG7-オリゴマーゴルジ複合体7の成分
02901-M6PRBP1-マンノース6リン酸受容体結合タンパク質1
02935-MBD3-メチル-CpG結合領域タンパク質3
02993-ELP3-伸長タンパク質3ホモログ (S, セルピシエ)
03007-MT2A-メタロチオネイン2A
03031-GSR-グルタチオン還元酵素
03077-MTPN-ミトロフィン
03256-ZNF291-ジंकフィンガータンパク質291
03262-SEC24A-SEC24 関連遺伝子ファミリー, メンバーA (S, セルピシエ)
03330-PIASY-活性化STATタンパク質のタンパク質阻害因子PIASy
03343-MGAT3-TAF13 RNA マンノシル (β-1, 4)-グリコプロテインβ-1, 4-N-アセチルグルコサミンニルトランスフェラーゼ
03430-TAF13-TAF13 RNA ポリメラーゼII, TATAボックス結合タンパク質 (TBP)-関連因子, 18KPa
03443-TRIM32-トリバルタイトモチーフ含有32
03467-ANXA4-アネキシンA4

10

20

30

40

【表7】

03481-GFAP-グリア線維性酸性タンパク質
03484-MARS-メチオニンtRNAシントラーゼ
03560-RA13-レチノン酸誘導3
03604-MYOHD1-ミオシン頭部ドメイン含有1
03676-CALM2-カルモジュリン2(ホスホリラーゼキナーゼ, δ)
03705-ZNF-カイン-カイン
03759-COX5A-シトクロームCオキシダーゼサブユニットVa
03770-ILF3-インターロイキンエンハンサー結合因子3, 90kDa
03808-ACADSB-アシル-CoエンザイムA脱水素酵素, 短い/分枝鎖
03825-RAB13-RAB13, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
03896-DNASE2-デオキシリボヌクレアーゼII, リソソーム
03898-PRDX4-ペルオキシレドキシニン4
03917-TNFRSF7-腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー7
03927-ATF6-活性化転写制御因子6
03928-PP1E-ペプチジルプロリルイソメラーゼE(シクロフィリンE)
03945-TNFRSF1B-腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー1B
04012-LAMP2-リソソーム関連膜タンパク質2
04072-COL6A1-コラーゲンIV型, $\alpha 1$
04131-ANXA5-アネキシンA5
04145-SLC6A1-溶質キャリアファミリー6(神経伝達物質受容体, GABA), メンバー1
04151-CD24-CD24 抗原(小細胞肺癌クラスター4抗原)
04209-RAB26-RAB26, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
04296-GPSN2-糖タンパク質, シナプス2
04354-THRAP6-甲状腺ホルモン受容体関連タンパク質6
04370-MPG-N-メチルプリンDNAグリコシラーゼ
04418-GRP58-グルコース制御タンパク質, 58kDa
04434-CENTA1-セントアウリン $\alpha 1$
04550-ATBF1-AT-結合性転写制御因子1
04601-APEX2-APEX ヌクレアーゼ(プリン/ピリミジン塩基のないエンドヌクレアーゼ)2
04721-ASMTL-アセチルセロトニンO-メチルトランスフェラーゼ様
04842-NDRG3-NDRG ファミリーメンバー3
04924-RNH-リボヌクレアーゼ/アンジオゲニン阻害因子
04941-TRPV6-一過性受容体電位力チオンチャンネル, サブファミリーV, メンバー6
04993-ROCK1-Rho-関連コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ1
05008-GMNN-グミニン, DNA複製阻害因子
05138-PRKAR1B-タンパク質リン酸化酵素, cAMP-依存的調節性, I型, β
05195-EBI2-エプステイン-バーウイルス誘発性遺伝子2(リンパ球-特異的Gタンパク質共役受容体)
05232-CD63-CD63 抗原(メラノーマ1抗原)
05314-SNAP23-シナプトソーム関連タンパク質, 23kDa
05407-MPHOSPH1-M期リン酸化タンパク質
05484-CGRP2-システイン及びグリシンリッチタンパク質2
05506-AHSG- $\alpha 2$ -HS-糖タンパク質
05554-HSD11B1-水酸化ステロイド(11- β)脱水素酵素1
05587-EPLIN-新生物 β において失われた上皮性タンパク質
05652-TM6SF1-膜貫通6スーパーファミリーメンバー1
05664-TOMM20-ミトコンドリア外膜転移酵素20ホモログ(酵母)
05666-RAD23B-RAD23 ホモログB(S, セルピシエ)
05674-CKLF-ケモカイン様因子
05721-GPX3-グルタチオンペルオキシダーゼ3(血漿)
05763-BST1-骨髄ストローマ細胞抗原1
05823-FER1L3-ファー1様3ミオフィリン(線虫)
06001-GTF3C4-基本転写因子IIICポリペプチド4, 90kDa
06060-TMEM8-膜貫通タンパク質8(5個の膜貫通ドメイン)
06080-ATP13A-ATP分解酵素13A型
06148-RAB9P40-Rab0 エフェクターp40
06149-CD81-CD81 抗原(抗増殖抗体1の標的)
06177-SNRPN-核内低分子リボヌクレオプロテインポリペプチドN
06315-KPTN-ケプチン(アクチン結合タンパク質)
06352-PDE7B-ホスホジエステラーゼ7B
06380-GAPD-グリセルアルデヒド-3-ホスフェート脱水素酵素
06412-USP28-ユビキチン特異的タンパク質分解酵素28
06465-APOC1-アポリポ蛋白C-1
06497-PGPEP1-ポリグルタミル-ペプチダーゼI
06549-CEP2-セントロソームタンパク質2
06560-PEPD-ペプチダーゼD
06565-SAE1-SUMO-1 活性化酵素サブユニット1
06568-TMEM1-膜貫通タンパク質1
06593-ROCK1-Rho-関連コイルドコイル含有タンパク質リン酸化酵素1
06608-GMNN-グミニン, DNA複製阻害因子
06664-MGC13138-推定上のタンパク質MGC13138
06818-XPR1-異種栄養性及びポリトロピックレトロウイルス受容体
06879-NEOL1-HECT HECT型E3ユビキチンリガーゼ

10

20

30

40

【表 8】

07003-PRKACA-タンパク質リン酸化酵素, cAMP-依存性触媒作用性, α
07028-PRKAA1-タンパク質リン酸化酵素, AMP-活性化, α 1触媒作用サブユニット
07129-HLA-DRB3-主要組織適合抗原, クラスII, DR β 3
07151-IL1R1-インターロイキン1受容体, I型
07211-NCOR1-核内受容体コリプレッサー1
07346-RAB6A-RAB6A, -メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
07357-TCF7L1-転写制御因子7様1 (T細胞特異的, HMG-ボックス)
07359-NUMA1-核の有糸分裂装置タンパク質1
07366-CAMKK1-カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼキナーゼ1, α
07408-AGMAT-アグマチンウレオヒドロラーゼ (アマチナーゼ)
07469-VIM-ビメンチン
07508-NR2F2-核内受容体サブファミリー2, グループF, メンバー2
07520-ACTR1B-ARPI アクチン関連タンパク質1ホモログB, セントラクチン β (酵母)
07568-SC4MOL-ステロール-C4-メチル酸化酵素様
07569-SAS-サルコマ増幅配列
07598-DHCR24-24-デヒドロコレステロール還元酵素
07599-RAB2-RAB2, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
07602-YWHAQ-チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質, θ ポリペプチド
07704-HQXB5-ホメオボックスB5
07776-NFKB2-B細胞2における κ 軽ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核内因子 (P49/P100)
07781-CD68-CD68 抗原
07812-DAP-死-関連タンパク質
07828-PTGER4-プロスタグランジンE受容体4 (サブタイプEP4)
07835-PSMB4-プロテアソーム (プロソーム, マクロバイン) サブユニット β 4型
07926-MINK-ミスハベン/NIK関連キナーゼ
07950-SSRP1-構造特異的認識タンパク質1
08141-EPB49-赤血球膜タンパク質バンド4, 9 (デマチン)
08197-CYP39A1-シトクロームP450, ファミリー-39, サブファミリーA, ポリペプチド1
08257-QRSL1-グルタミンール-tRNA合成酵素 (グルタミン加水分解) 様1
08346-POLR2J-重合酵素 (RNA) β 1 (DNA方向性) ポリペプチドJ, 13, 3kDa
08417-TAGLN2-トランスゲリン
08434-MORF4L1-死亡因子4様1
08512-TREX1-3-末端修復エキソヌクレアーゼ
08568-LOC124245-仮定上のタンパク質BC001584
08778-TBCD-チューブリン-特異的シャペロンド
08877-RNPEPL1-アルギニルアミノペプチダーゼ (アミノペプチダーゼB)-様1
08942-DNMT1-ダイナミン
08974-UAP1-UDP-N-アセチルグルコサミンピロホスホリラーゼ1
09016-TGFBRAP1-トランスフォーミング増殖因子, β 受容体関連タンパク質1
09069-VIM-ビメンチン
09112-SEL1L-Linのsel-1抑制因子-12-様 (線虫)
09117-ADHG-アルコール脱水素酵素6 (クラスV)
09132-RPL31-リボソームタンパク質L31
09137-EIF4G2-真核生物翻訳開始因子4 γ 2
09159-VRK3-ワクシニア関連キナーゼ3
09177-C6orf69-6番染色体オープンリーディングフレーム69
09206-MOBP-ミエリン関連オリゴデンドロサイト塩基性タンパク質
09232-CD63-CD63 抗原 (メラノーマ1抗原)
09278-PGPL-偽常染色体GTP結合タンパク質-様
09291-ZNF205-ジンクフィンガータンパク質205
09304-RAB40C-RAB40C, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
09397-PDE2A-ホスホジエステラーゼ2A, cGMP-刺激性
09488-TGOLN2-トランス-ゴルジネットワークタンパク質2
09497-FOXJ1-フォークヘッドボックスJ1
09503-KNS2-キネシン2 60/70kDa
09571-TPM1-トロポミオシン1 (α)
09678-ITMEM9-膜貫通タンパク質9
09878-VEGF-血管内皮増殖因子
09911-CYP4F12-シトクロームP450, ファミリー-4, サブファミリーF, ポリペプチド12
10053-JPH3-ジャンクトフィリン3
10071-FKSG44-仮定上のタンパク質
10114-TCEB3BP1-転写伸長因子Bポリペプチド3結合タンパク質1
10164-LOC132241-仮定上のタンパク質LOC132241
10213-受容体 (カルシトニン) 活性修飾タンパク質3
10260-BCAP31-B細胞受容体-関連タンパク質31
10266-APOB-アポリポ蛋白 (Ag (x) 抗原を含む)
10272-RPAGD-Ras関連GTP結合D
10295-IGFBP6-インスリン様増殖因子結合タンパク質6
10461-SNRPD3-核内低分子リボ核タンパク質D3ポリペプチド18kDa
10542-SY15-シナプトタグミンV
10564-SCML1-セックスコムミッドレグ様1 (ショウジョウバエ) 1
10597-MCM3AP-MCM3 ミニクロモソーム維持欠損3 (S. セルピシエ) 関連タンパク質

10

20

30

40

【表9】

10600-SOX12-SRY (性決定領域Y)-ボックス121
10630-PPARD-ベルオキシソーム増殖活性化受容体, δ
10650-MBNL2-筋肉プラインド様2(ショウジョウバエ)
10832-CAPN10-カルパイン10
10874-CARD14-カスパーゼ動員ドメインファミリー, メンバー14
10877-CBFA2T2-コア結合因子, runt領域, α サブユニット2, 転位2
10987-PRG2-プロテオグリカン2, 骨髄(ナチュラルキラー細胞活性化因子, 好酸球顆粒主要塩基性タンパク質)
11001-C20orf121-20番染色体オープンリーディングフレーム121
11023-RFXANK-制御因子X-関連アンキリン含有タンパク質
11029-DKFZP566E144-小フラグメントヌクレアーゼ
11091-HEXA-ヘキソサミニダーゼA(α ポリペプチド)
11107-UBE2H-ユビキチン-コンジュゲート酵素E2H(UBC8ホモログ, 酵母)
11126-DDX54-DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド54
11127-GGTLA1-γ-グルタミルトランスフェラーゼ様活性1
11154-TEAD1-TEAドメインファミリーメンバー1(SV40転写性エンハンサー因子)
11162-HS3ST4-ヘパリンサルフェート(グルコサミン)3-O-硫酸基転移酵素4
11200-HCRT1-ハイポセルチン(オレキシン)受容体1
11243-TIPARP-TCDD-誘導性ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ
11263-MASP1-マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ1(Ra反応性因子のC4/C2活性化因子)
11332-FLJ11856-推定上のGタンパク質共役受容体GPCR41
11333-RGS12-Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12
11352-NEUROD6-神経原性分化6
11381-RHOT1-rasホモログ遺伝子ファミリー, メンバー11
11409-MYL4-ミオシン, 軽ポリペプチド4, アルカリ:心房性, 胚性
11467-SPUVE-タンパク質分解酵素, セリン, 23
11484-HSPB1-熱ショック27kDaタンパク質1
11539-CSTB-シスタチンB(ステフィンB)
11554-SLC2A10-溶質キャリアファミリー2(促進性グルコース輸送体), メンバー10
11742-CHERP-カルシウム恒常性小胞体タンパク質
11784-ZF-HCF 結合性転写因子Zhangfei
11787-F2-凝固因子II(トロンピン)
11796-HEL308-DNAヘリカーゼHEL308
11807-DUSP22-二重特異性脱リン酸化酵素22
11824-CSDA-冷ショックドメインタンパク質A
11826-SNX15-ソーティングネキシン15
11902-CDH11-カドヘリン11, 2型, OB-カドヘリン(骨芽細胞)
11928-IL1R1-インターロイキン1受容体1型
12071-TM4SF8-膜貫通4スーパーファミリーメンバー8
12121-SLC27A1-溶質キャリアファミリー-27(脂肪酸輸送体), メンバー1
12155-DNB5-除去神経芽細胞腫5
12188-TERE1-移行上皮応答タンパク質
12210-RANBP2-RAN結合タンパク質2
12221-APOE-アポリポタンパク質E
12282-RFC4-複製因子C(活性化因子II)4, 37kDa
12350-PAOSS1-3'-ホスホアデノシン5'-ホスホサルフェートシンターゼ1
12355-COL18A1-コラーゲン, XVI型, $\alpha 1$
12357-CAV1-カベオリン1カベオラタンパク質, 22kDa
12378-ARGBP2-Arg/Abl-相互作用タンパク質ArgBP2
12425-IMPA2-イノシトール(ミオ)-1(又は4)モノホスファターゼ2
12493-GABARAP-GABA(A)受容体-関連タンパク質
12569-ZAK-ステロイド α モチーフ及びロイシンジッパー含有キナーゼAK
12599-SULT1E1-硫酸基転移酵素ファミリー1E, エストロゲン-嗜好, メンバー1
12624-P2RX7-プリン作動性受容体P2X, リガンド開閉イオンチャネル, 7
12627-SOX4-SRY (性決定領域Y)ボックス4
12629-LASPI-LIM及びSH3タンパク質1
12639-CSNK2B-カゼインキナーゼ2, β ポリペプチド
12729-SCARB1-スカベンジャー受容体クラスB, メンバー1
12799-TNX8-テネイシンXB
12859-Cbx5-クロモボックスホモログ5(ショウジョウバエHP1a)
12881-MK167IP-MK167 (FHA領域)相互作用核小体のリン酸化タンパク質
12988-ERCC1-除去修復交差補足げっ歯類修復欠乏, 相補性グループ1(オーバーラップアンチセンス配列を含む)
13035-MCC-直腸結腸癌の変異
13350-NPC2-ニーマン・ピック病, C2型
13393-PARG-ポリ(ADPリボース)グリコヒドrolラーゼ
13547-TRIM29-トリパルタイトモチーフ-含有29
13552-DAD1-細胞死に対するディフェンダー1
13617-YY1-YY1 転写制御因子
13709-PCBP1-ポリ(rC)結合タンパク質1
13750-LOC221955-KCCR13L
13757-RALB-v-ral サル白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログB(ras関連:GTP結合タンパク質)
13771-QSCN6L1-キエシンQ6-様1

10

20

30

40

【表 10】

13866-FN1-フィブロネクチン1
14005-MGC24039-仮定上タンパク質MGC24039
14042-RBM8A-RNA結合モチーフタンパク質8A
14177-LONP-ペルオキシソームイオンタンパク質分解酵素
14178-DPP6-ジペプチジルペプチダーゼ6
14291-NSEP1-ヌクレアーゼ感受性エレメント結合タンパク質1
14296-PLTP-リン脂質伝達タンパク質
14300-PLRB-対となる免疫グロブリン様2型受容体β
14356-POU2F1-POUドメイン, クラス2, 転写制御因子1
14486-SLC4A5-溶質キャリアファミリー4, 炭酸水素ナトリウム共輸送体, メンバー5
14528-DUSP1-二重特異性ホスファターゼ1
14549-EV15-エコトロピックウイルス性組込み部位5
14623-ATP5G3-ATP ATP合成酵素, H ⁺ 輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットc (サブユニットg) アイソフォーム3
14628-MAN2A2-マンノシダーゼαクラス2A, メンバー2
14665-PNUTL2-ピーナッツ様2 (ショウジョウバエ)
14696-BSPRY-B-ボックス及びSPRY領域含有
14825-NME1-非転移性細胞1, タンパク質 (NM23A) 発現
14941-RPS28-リボソームタンパク質S28
14944-CELSR2-カドヘリン, EGF LAG7回貫通G型受容体2 (フラミンゴホモログ, ショウジョウバエ)
15027-CCND1-サイクリンD1 (PRAD1: 副甲状腺腫症1)
15028-CIA01-WD40タンパク質Ciao1
15079-ARPP-19-サイクリックAMPリン酸化タンパク質, 19kD
15148-SLC25A5-溶質キャリアファミリー25 (ミトコンドリアキャリア; アデニンヌクレオチドトランスロケーター) メンバー5
15216-UNC5A-unc-5 ホモログA (線虫)
15229-NUP155-ヌクレオポリン155kDa
15313-SKP2-S期キナーゼ-関連タンパク質2 (p45)
15322-CD79B-CD79B抗原 (免疫グロブリン関連β)
15341-ADORA1-アデノシンA1受容体
15346-ID5-イズロネート2-スルファターゼ (ハンターシンドローム)
15363-CTSE-カテプシンE
15416-ADD1-アデュシン1 (α)
15440-SQRDL-スルフィドキノンレダクターゼ様 (酵母)
15461-DOK2-ドッキングタンパク質2, 56kDa
15562-CDC25B-細胞分裂周期25B
15656-CRTAC1-軟骨酸性タンパク質1
15678-CALM2-カルモジュリン2 (ホスホリラーゼキナーゼ, δ)
15719-ACOX1-アシル補酵素A酸化酵素1, パルミトイル
15753-EEF1E1-真核生物の翻訳伸長因子1ε1
15799-UXS1-UDP-グルクロン酸塩脱炭酸酵素1
15824-LOC51619-ユビキチンコンジュゲート酵素HBUCE1
15864-TGM3-トランスグルタミナーゼ3 (Eボリペプチド, タンパク質-グルタミン-γグルタミルトランスフェラーゼ)
15985-NUCB1-ヌクレオペンジン1
16065-KNTC2-動物体付随2
16118-FCRH1-Fc受容体様タンパク質1
16152-SELS-セレン含有タンパク質S
16163-USP34-ユビキチン特異的タンパク質分解酵素34
16196-Oxa11-酸化酵素アッセンブリ様
16249-NPOC1-神経増殖, 分化及び制御1
16299-SLC17A5-溶質キャリアファミリー17 (アニオン/糖トランスポーター) メンバー5
16403-APPBP2-アミロイドβ前駆体タンパク質 (細胞質側末端) 結合タンパク質2
16538-SLC16A4-溶質キャリアファミリー16 (モノカルボン酸輸送体), メンバー4
16549-ARHGEF6-Rac/Cdc42 グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 6
16566-TRIM6-トリパルタイトモチーフ含有6
16592-ASGR2-アシアロ糖タンパク質受容体2
16780-CAPS-カルシホシン
16786-CPB1-カルボキシペプチダーゼB1 (組織)
16850-PLXND1-プレキシニンD1
16898-TPD52L1-腫瘍タンパク質D52-様1
16918-TUBG1-チューブリン, γ1
16947-HPCA-ヒポカルシン
16997-CPE-カルボキシペプチダーゼE
17216-ARG2-アルギナーゼ, II型
17304-QPRT-キノリネートホスホリボシルトランスフェラーゼ (ニコチネート-ヌクレオチドピロホスホリラーゼ (カルボキシル化))
17312-8D6A-8D6 抗原
17349-MGAT4A-マンノシル (α1, 3)-糖タンパク質β-1, 4-N-アセチルグルコサミンルトランスフェラーゼイソエンザイムA
17352-JFC1-NAOPH オキシダーゼ-関連C2ドメイン含有タンパク質
17426-DAG1-ジストログリカンI (ジストロフィン-関連グリコプロテインI)
17464-FLJ30092-AF1特異的プロテインホスファターゼ
17485-RHOA-rasホモログ遺伝子ファミリー, メンバーA
17608-ZIC4-Zic ファミリーメンバー4
17620-E124-エトポシド誘発性2, 4mRNA
17668-PSME2-プロテアソーム (プロソーム, マクロバイン) 活性化因子サブユニット2 (PA28β)

10

20

30

40

【表 1 1】

17745-LHPP-ホスホリジンホスホヒスチジン無機ピロリン酸脱リン酸酵素
17754-PLCG2-ホスホリパーゼC, γ 2(ホスファチジルイノシトール-特異的)
17790-GLEC2-C型レグチン-様受容体-2
17800-P4HB-プロコラーゲン-プロリン, 2-オキシグルタレート4-ジオキシゲナーゼ (プロリン4-水酸化酵素), β ポリペプチド(タンパク質ジスルフィド異性化酵素; 甲状腺ホルモン結合タンパク質p55)
17836-MCAM-メラノーマ細胞接着分子
17862-BBS2-バルデット-ピエデルシンドローム2
17882-ATP5F1-ATP合成酵素, H ⁺ 輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットb, イソ型1
17924-SLC35E1-溶質キャリアファミリー-35, メンバーE1
17934-NTAN1-N-末端アスパラギンアミダーゼ
17948-hIANG6-ヒト免疫関連ヌクレオチド6
17971-LOXL1-リジル酸化酵素様1
18072-MEF2B-MADS ボックス転写エンハンサー因子2, ポリペプチドB(筋細胞エンハンサー因子2B)
18162-PTGS1-プロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素1(プロスタグランジンG/H合成酵素及びシクロオキシゲナーゼ)
18170-RPA3-複製タンパク質A3, 14kDa
18225-CFL1-コフィリン1(非筋肉)
18228-FBN1-フィブリリン1(マルファン症候群)
18389-SOX7-SRY (性決定領域Y)-ボックス7
18443-STK25-セリン/スレオニンキナーゼ35
18464-ZFYVE20-ジンクフィンガー, FYVE領域含有20
18544-PACSGIN1-ニューロン1におけるタンパク質キナーゼC及びカゼインキナーゼ基質
18565-GNB5-グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質), β 5
18594-USP37-ユビキチン特異的タンパク質分解酵素37
18623-SOX10-SRY (性決定領域Y) ボックス10
18648-CL640-仮定上のタンパク質CL640
18686-SET-SET 転位置(骨髄性白血病関連)
18751-MCCC1-メチルクロトノイル-コエンザイムAカルボキシラーゼ1(α)
18798-AMT-アミノメチルトランスフェラーゼ(グリシン切断システムタンパク質I)
18913-SKP2-S-S期キナーゼ-関連タンパク質2(p45)
18916-SERPINE1-セリン(又はシステイン)プロテアーゼ阻害因子, クレイドE(ネキシン, プラスミノゲン活性化因子阻害因子1型), メンバー1
18950-ACTA2-アクチン, α 2, 平滑筋, 大動脈
18986-CDC42EP1-CDC42 エフェクタータンパク質(Rho GTPase結合)1
19008-ECH1-エノイルコエンザイムA水和酵素1, ヘルオキシゾーム
19191-IGJ-イムノグロブリンJポリペプチド, 免疫グロブリン α 及び μ ポリペプチドのリンカータンパク質
19199-FURIN-フェュリン(対の塩基性アミノ酸切断酵素)
365日目
00012-ZNF224-ジンクフィンガータンパク質224
00015-DAPK1-死関連タンパク質リン酸化酵素1
00018-EPHB2-EphB2
00059-PAOX-ポリアミン酸化酵素(エキソ-N4-アミノ)
00063-PDCD11-プログラム細胞死11
00100-NCQA3-核内受容体共役因子3
00248-FMNL1-フォーミン様1
00386-SERTAD1-SERTA ドメイン含有1
00390-GNAS-GNAS 複合体位
00393-NOS2A-一酸化窒素合成酵素2A(誘導性, 肝細胞)
00402-SCG2-セクレトグラニンII(クロモグラニンC)
00408-JRK-ジャーキーホモログ(マウス)
00435-MAPT-微小管結合タンパク質 τ
00436-DGCR14-ディジョージ症候群決定領域遺伝子14
00549-FY-ダッフィー血液群
00564-PLCB4-ホスホリパーゼC, β 4
00566-SGK-血清/グルココルチコイド制御キナーゼ
00595-FRAP1-FK506 結合タンパク質12-ラバマイシン関連タンパク質1
00692-MADH3-MAD, 母に対するデカベンタプレジックホモログ3(ショウジョウバエ)
00941-COX4I1-シトクロムc酸化酵素サブユニットIVイソ型1
00974-DYRK4-二重特異性チロシン(Y)-リン酸化制御キナーゼ4
01042-GAB1-GRB2-関連結合タンパク質
01152-KDEL1-KDEL(Lys-Asp-Glu-Leu) 小胞体タンパク質保持受容体1
01170-SAT1-スベミジン/スベルミンN1-アセチルトランスフェラーゼ
01193-RPS28-リボソームタンパク質S28
01213-TFEB-転写制御因子EB
01266-GSN-ゲルソリン(アミロイドシス末期型)
01336-SLC2A4RC-SLC2A4 レギュレーター
01354-KIAA1285-KIAA1285 タンパク質
01418-SULT1A1-スルホトランスフェラーゼファミリー, 細胞質1A, フェノール選択メンバー1
01438-MRPL22-ミトコンドリアリボソームタンパク質L22
01463-ELAC1-eLaC ホモログ1(E.coli)
01521-ASMTL-アセチルセロトニンO-メチル基転移酵素-様
01527-UBE2A-ユビキチンコンジュゲート酵素E2A(RAD6ホモログ)

10

20

30

40

【表 1 2】

01528-BTBD14B-BTB (POZ) ドメイン含有14B
01715-RECK-カザールモチーフを有する復帰変異誘発性システインリッチタンパク質
01757-ICAM3-細胞内接着分子3
01819-PTPRE-タンパク質子ロシホスファターゼ受容体E型
01839-MAD-MAX 二量体タンパク質1
01857-ASB8-アンキリンリピート及びSOC3SWボックス含有8
01888-ANKRD17-アンキリンリピートドメイン17
02017-TTN-タイチン
02027-MAST2-微小管関連セリン/スレオニンキナーゼ?
02031-DP1-ポリオシス座位タンパク質1
02080-PHLLN1-ペリフェリン1
02174-HLADR83-主要組織適合抗原, クラスII, DRβ3
02175-PCMI-中心小体の物質1
02225-ASH1L-ash1 (非存在性, 小又はホメオティック様 (ショウジョウバエ))
02277-DELGEF-聴覚消失座位関連の推定上クアニンヌクレオチド交換因子
02358-ITGB4-インテグリンβ4
02393-NR1P1-核内受容体相互作用タンパク質1
02485-GEMIN4-ジェム (核の小器官) 関連タンパク質4
02522-TRIM41-トリパルタイトモチーフ含有41
02554-RANGAP1-Ran GTPase 活性化タンパク質1
02601-SULF2-スルファターゼ?
02612-TP53I111-腫瘍タンパク質p53誘導性タンパク質11
02615-PFC-プロバージンP因子, 補体
02665-PRSS16-タンパク質分解酵素, セリン, 16 (胸腺)
02750-HQX11-ホメオボックスA11
02752-KDEL1-KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 小胞体タンパク質保持受容体1
02760-KA11-カンガイ1 (腫瘍形成能6の抑制, 前立腺; CD82抗原 (R2白血球抗原, モノクローナル及び抗体IA4により検出される抗体))
02786-ATP50-ATP合成酵素, H ⁺ 形質転換, ミトコンドリアF1複合体, 0サブユニット (オリゴマイシン感受性付与タンパク質)
02935-MBD3-メチル-CpG結合領域タンパク質3
03239-FLJ21128-仮定上のタンパク質FLJ21128
03260-SCYL1-SCY-様1 (S, セルピシエ)
03262-SEC24A-SEC24 関連遺伝子ファミリー, メンバーA (S, セルピシエ)
03279-MKRN2-マコリンリングフィンガータンパク質, ?
03394-PIP5K1B-ホスファチジルイノシトール-4-リン酸5-キナーゼ, I型, β
03427-SIGIRR-単一IgIL-1R-関連分子
03431-PHCA-フィトセラミダーゼ, アルカリ性
03437-COLQ-非対称性アセチルコリンエステラーゼのコラーゲン様尾サブユニット (-本鎖ホモトリマー)
03443-TRIM32-トリパルタイト・モチーフ含有32
03484-MARS-メチオニン-tRNA合成酵素
03485-BAP1-BRCA1 関連タンパク質-I (ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼ)
03490-TGFA-TGFAトランスフォーミング増殖因子α
03545-SLC30A5-溶質キャリアファミリー-30 (ジントランスポーター), メンバー5
03560-RA13-レチオニン酸誘発性3
03586-EPB41L4B-赤血球膜タンパク質バンド4, 1様4B
03590-ZNF75A-ジンクフィンガータンパク質75a
03678-PNUTL1-ピーナッツ様1 (ショウジョウバエ)
03683-RPL31-リボソームタンパク質L31
03770-ILF3-インターロイキンエンハンサー結合因子3, 90kDa
03793-MGC5178-仮定上のタンパク質MGC5178
03824-ACTR1A-ARPI アクチン関連タンパク質1ホモログA, セントラクチンα (酵母)
03825-RAB13-RAB13, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
03865-CLOCK-時計ホモログ (マウス)
03898-PRDX4-ペルオキシレドキシン4
03927-ATF6-活性化転写制御因子6
03954-CLTB-クラスリン軽ポリペプチド (Lcb)
04006-CKAP4-細胞骨格関連のタンパク質4
04045-STAU-スタウフェン, リボ核酸結合タンパク質 (ショウジョウバエ)
04119-AF5Q31-5q31由来のALL1融合遺伝子
04145-SLC6A1-溶質キャリアファミリー-6 (ニューロトランスミッタートランスポーター-GABA) 膜1
04209-RAB26-RAB26, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
04268-H6PD-ヘキサース-6-リン酸脱水素酵素 (グルコース1脱水素酵素)
04556-VPS28-空胞タンパク質選別28 (酵母)
04606-STRN4-ストリアチン, カルモジュリン結合タンパク質4
04616-ECMT-細胞外マトリックスタンパク質1
04668-FBXL10-Fボックス及びロイシンリッチリピートタンパク質10
04721-ASMTL-アセチルセロトニン-O-メチルトランスフェラーゼ様
04742-NDUF51-NADH 脱水素酵素 [ユビキノ]Fe-Sタンパク質1, 75kDa (NADH-補酵素Q還元酵素)
04745-FLJ13352-仮定上のタンパク質FLJ13352
05016-E1F3S4-真核細胞翻訳開始因子3, サブユニット4δ, 44kDa
05071-GNA14-グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (Gタンパク質), α14
05093-RPS3A-リボソームタンパク質S3A

10

20

30

40

【表 1 3】

05200-SILV-シルバーホモログ(マウス)
05373-ZFP36L1-ジンクフィンガータンパク質36, C3H型-様1
05463-CDW52-CDW52 抗原(CAMPATH-1抗原)
05553-CDC34-細胞分裂周期34
05601-CABIN1-カルシネウリン結合タンパク質1
05623-SPOCK2-スバルク/オステオネクチンcwcv及びカザル様ドメインプロテオグリカン(テスチカン)2
05629-ILF3-インターロイキンエンハンサー結合因子3, 90kDa
05666-RAD23B-RAD23 ホモログB(S, セルピシエ)
05674-CKLF-ケモカイン様因子
05680-HIRA-HIR ヒストン細胞周期制御欠損のホモログA(S, セルピシエ)
05731-C21orf63-染色体21オープンリーディングフレーム63
05761-GALT-ガラクトース-1リン酸ウリジリルトランスフェラーゼ
05775-GLUL-グルタメート-アンモニアリガーゼ(グルタミンシンターゼ)
05811-FTH1-フェリチン, 重ポリペプチド1
05823-FER1L3-fer-1-様3, ミオフェリリン(線虫)
05827-SRP14-シグナル識別粒子14kDa(相対的AluRNA結合タンパク質)
05889-ERP70-タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連タンパク質(カルシウム結合タンパク質, 腸-関連)
05897-IL11RA-インターロイキン11受容体, α
05936-C10orf9-10番染色体オープンリーディングフレーム9
05943-SHARP-SMART/HDAC1 関連リプレッサータンパク質
05969-DDX5-DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド5
05999-NEDD8-発生上の下方制御される神経の前駆細胞発現タンパク質 8
06080-ATP13A-ATP分解酵素13A型
06092-ZNF384-ジンクフィンガータンパク質384
06186-RCN3-レチコカルカルピン3, EFハンドカルシウム結合ドメイン
06196-HLA-B-主要組織適合複合体クラスI, B
06217-PTGS1-プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素1(プロスタグランジンG/H合成酵素及びシクロオキシゲナーゼ)
06257-SU11-推定上の翻訳開始因子
06277-DustyPK-ダスティタンパク質リン酸化酵素
06286-AFP36L2-ジンクフィンガータンパク質36, C3H型-様2
06320-SF3B2-スプライシング因子3b, サブユニットU2, 145kDa
06345-LMOD1-レイオモチン1(平滑筋)
06466-GTL3-マウス遺伝子トラップ位3のオルソログ
06497-PGPEP1-ピログルタミル-ペプチダーゼ1
06521-COL5A3-コラーゲンV型 $\alpha 3$
06554-TRAPP1-輸送タンパク質粒子複合体1
06608-GMNN-ジェミニン, DNA複製阻害因子
06636-NR4A3-核内受容体サブファミリー4, グループA, メンバー3
06672-RPS3A-リボソームタンパク質S3A
06726-ZNF219-ジンクフィンガータンパク質219
06842-TOB2-ERBB2, 2のトランスドューサ
06891-LQC57019-仮定上のタンパク質LQC57019
06925-KDEL1-KDEL(Lys-Asp-Glu-Leu) 小胞体タンパク質保持受容体1
07001-DSC2-デスモコリン2
07008-URKL1-ウリジンキナーゼ-様1
07018-RPS6-リボソームタンパク質S6
07119-RPS27L-リボソームタンパク質S27様
07129-HLA-DRB3-主要組織適合抗原, クラスII, DR $\beta 3$
07142-HK3-ヘキソキナーゼ3(白血球)
07211-NCOR1-核内受容体コリプレッサー1
07264-SLC9A5-溶質キャリアファミリー9(ナトリウム/水素交換体), アイソフォーム5
07274-CKLF-ケモカイン様因子
07322-TLE2-スプリット2(E(sp1)ホモログ, ショウジョウバエ)のトランスドューシン様エンハンサー
07344-FLJ23469-仮定上のタンパク質FLJ23469
07346-RAB6A-RAB6A, RAS癌遺伝子ファミリーのメンバー
07366-CAMKK1-カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼキナーゼ1, α
07469-YIM-ビメンチン
07496-FMN2-フォルミン2
07520-ACTR1B-ARPI アクチン関連タンパク質1ホモログB, セントラクチン β (酵母)
07526-TLE2-スプリット 2(E(sp1)ホモログ, ショウジョウバエ)のトランスドューシン様エンハンサー
07602-YWHAQ-チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質 θ ポリペプチド
07657-PLOD-プロコラーゲン-リジン, 2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ(リジン水酸化酵素, エーレルスーダンロシンドロームVI型)
07701-GNS-グルコサミン(N-アセチル)-6-サルフェート(サンフィリッポ病III型)
07750-NBL1-神経芽細胞腫の腫瘍原性の抑制 1
07759-NDMT-ミトコンドリア内膜タンパク質((ミトフィリン)
07781-CD68-CD68 抗原
07788-DPE2-D4, ジンク及びダブルPHDフィンガーファミリー2
07789-PPP2R5C-タンパク質ホスファターゼ2, 調節サブユニットB(B56), γ イソ型
07809-SLC9A1-溶質キャリアファミリー9(ナトリウム/水素交換体), イソ型1(対向輸送体, Na ⁺ /H ⁺ , アミロライド感受性)
07827-ANXA11-アネキシンA11
07898-IF130-インターフェロン γ -誘導性タンパク質30
07913-C5-相補成分5

10

20

30

40

【表 1 4】

07950-SSRP1-構造特異的認識タンパク質1
08041-NRG1-ニューレグリン1
08125-FN1-フィブロネクチン1
08141-EPB49-赤血球膜タンパク質バンド4.9(デマチン)
08150-JAK1-ヤヌスキナーゼ1(aタンパク質チロシキナーゼ)
08163-IL16-インターロイキン16(リンフォサイト化学誘引物質因子)
08230-PPP2CB-タンパク質ホスファターゼ2(従来は2A),触媒作用サブユニットベータ型
08265-BENE-BENE タンパク質
08272-RPS3A-リボソームタンパク質S3A
08329-TBXA2R-トロンボキサンA2受容体
08343-UBE2V2-ユビキチン抱合体酵素E2変異体2
08417-TAGLN2-トランスグリン2
08433-NTRK3-神経栄養性チロシキナーゼ,受容体,3型
08543-FLJ22021-仮定上のタンパク質FLJ22021
08654-DAZAP1-DAZ 関連タンパク質1
08657-RQCD1-RCD1 細胞分化1ホモログ(S.ポンペ)に必要なとされるRCD1
08692-TA-PP2C-T細胞活性化プロテインホスファターゼ2C
08696-ENG-エンドグリン(オスラー-レンデュール-ウェーバー症候群1)
08747-UBE2V2-ユビキチンコンジュゲート酵素E2変異体2
08786-IL8-インターロイキン8
08850-PFN2-プロフィリン?
08938-GTF3A-基本転写因子IIIA
08942-DNM1-ダイナミン1
08974-UAP1-UDP-N-アセチルグルコサミンピロホスホリラーゼ1
09002-GSTA3-グルタチオンS-転移酵素A3
09069-VIM-ビメンチン
09086-RPL41-リボソームタンパク質L41
09132-RPL31-リボソームタンパク質L31
09206-MOBP-ミエリン-付随オリゴデンドロサイト塩基性タンパク質
09298-USP7-ユビキチン特異的タンパク質分解酵素7(ヘルペスウイルス関連)
09397-PDE2A-ホスホジエステラーゼ2A, cGMP-模倣
09429-LASP1-LIM及びSH3タンパク質1
09599-EGFL3-EGF-様ドメイン,複数3
09641-C16orf40-16番染色体オープンリーディングフレーム40
09760-NDUFS7-NAOH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)Fe-Sタンパク質7,20kDa(NADHコエンザイムQレダクターゼ)
09872-SEMA3F-Semaドメイン,免疫グロブリン領域(Ig),短い塩基領域,分泌性,(セマフォリン)3F
09887-DPT-ダーマトポンチン
09996-TADA3L-転写アダプター3(NGG1ホモログ酵母)-様
09997-MDS028-特徴づけられていない造血幹細胞/前駆細胞タンパク質MDS028
10011-DDOST-DDOST-ドリチル・ジホスホオリゴ糖-タンパク質糖転移酵素
10104-ZNF444-ジンクフィンガータンパク質444
10170-MGC16943-RIKENcDNA 4933424N09遺伝子の類似体
10172-RPL23A-リボソームタンパク質L23a
10177-FY-ダフィ血液群
10261-BBS1-バルデー・ピートル症候群1
10295-IGFBP6-インスリン様増殖因子結合タンパク質6
10344-1SG20-インターフェロン刺激遺伝子20kDa
10454-PPP2R4-タンパク質脱リン酸酵素2A,調節サブユニットB'(PR53)
10457-PRKCG-プロテインキナーゼC,γ
10542-SYT5-シナプトタグミンV
10597-MCM3AP-MCM3 ミニコモソーム維持欠乏性3(S.セルピシエ)関連タンパク質
10688-LQC134147-仮定上のタンパク質BC001573
10755-COL18A1-コラーゲン, XVIII型, α1
10832-CAPN10-カルパイン10
10850-DRPLA-歯状核赤核淡着球ルイ体萎縮症(アトロフィン-1)
10853-NBEA-ニューロビアクチン
10874-CARD14-カスパーゼ動員ドメインファミリー,メンバー14
10888-BRD2-プロモドメイン含有2
10994-RBM10-RNA結合モチーフタンパク質10
11000-DGAT1-ジアシルグリセロール0-アシル基転移酵素ホモログ1(マウス)
11001-C20orf121-クロモソーム20オープンリーディングフレーム121
11029-DKFZP566E144-小断片ヌクレアーゼ
11122-PTTG1IP-下垂体腫瘍トランスフォーミング1相互作用タンパク質
11142-DSIP1-δ睡眠誘導ペプチド,免疫リアクター
11202-RGS19-Gタンパク質シグナル伝達19のレギュレーター
11275-C17-サイトカイン様タンパク質C17
11276-FOSL1-FOS-様抗原1
11332-FLJ11856-推定上のGタンパク質共役受容体GPCR41
11348-IFITM1-インターフェロン誘発性膜貫通タンパク質1(9-27)
11381-RHOT1-rasホモログ遺伝子ファミリー,メンバー11
11451-RPS3A-リボソームタンパク質S3A
11552-C2orf3-2番染色体オープンリーディングフレーム

10

20

30

40

【表 1 5】

11557-DHRS10-脱水素酵素/還元酵素 (SDRファミリー) メンバー10
11573-DnaJ4-DnaJ (Hsp40) ホモログ, サブファミリーA, メンバー4
11578-FN1-フィブロンネクチン1
11586-SMARCE1-SWI/SNF 関連マトリックス付随, アクチン依存性の染色体レギュレーターサブファミリーe, メンバー1
11605-ALDH2-アルデヒド脱水素酵素2ファミリー (ミトコンドリア)
11741-RPL41-リボソームタンパク質L41
11742-CHERP-カルシウム恒常性小胞体タンパク質
11777-TUBB4-チューブリン, β 4
11796-HEL308-DNAヘリカーゼHEL308
11824-CSDA-冷ショックドメインタンパク質A
11826-SNX15-ソーティングネキシン15
11830-CD44-CD44抗原 (ホーミング機能及びインディアン血液型システム)
11880-NR1D1-核内受容体サブファミリー1, グループD, メンバー1
11925-ZNF606-ジンクフィンガータンパク質606
11929-EHD2-EH-ドメイン含有2
12046-DDOST1-ドリチル-ジホスホオリゴ糖タンパク質グリコシルトランスフェラーゼ
12071-TM4SF8-膜貫通4スーパーファミリーメンバー8
12175-FLJ14360-仮定上のタンパク質FLJ14360
12188-TERE1-遷移上皮応答タンパク質
12199-BDH-3-ヒドロキシ酪酸塩デヒドロゲナーゼ (心臓, ミトコンドリア)
12204-GSTO1-グルタチオンS-転移酵素 ω 1
12214-NS-ヌクレオステミン
12225-B3GALT4-UDP-Gal: β 1, 3-ガラクトシル基転移酵素, ポリペプチド4
12286-CHAF1A-クロマチン構築因子1, サブユニットA (p150)
12288-MLF1-ミエロイド白血病因子1
12378-ARGBP2-Arg/Abl-相互作用タンパク質ArgBP2
12425-IMPA2-イノシトール (ミオ)-1 (又は4)-モノホスファターゼ2
12426-FNBP2-フォニン結合タンパク質2
12503-DDX3X-DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド3, X連鎖
12599-SULT1E1-硫酸基転移酵素ファミリー1E, エストロゲン-選択メンバー1
12620-HLA-DRB3-主要組織適合性複合体, クラスII, DR β 3
12625-MCM4-MCM4 ミニクロモソーム維持欠損性4 (S, セルピシエ)
12626-RAB39B-RAB39B, メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー
12720-ATP6V1B2-ATPase, H+ATP分解酵素, H+輸送, リソソーム56/58kDa, V1サブユニットBイソ型2
12723-GLI4-GLI-クルッペルファミリーメンバー-GLI4
12785-DDX48-DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド48
12859-Cbx5-クロモボックスホモログ5 (ショウジョウバエHP1a)
12881-MK167IP-MK167 (FHAドメイン) 相互作用性核小体のリン酸化タンパク質
13010-MAT1A-メチオニアダノシルトランスフェラーゼ1 α
13018-CBFA2T3-核心-結合因子, runtドメイン, α サブユニット2;3位転位
13024-SP100-核内抗原Sp100
13094-RPL31-リボソームタンパク質L31
13204-PIP3-E-ホスホイノシチド結合タンパク質PIP3-E
13316-CGA-糖タンパク質ホルモン, α ポリペプチド
13356-HLA-E-主要組織適合性複合体, クラスI, E
13373-KIAA0420-KIAA0420 遺伝子産物
13380-CLSTN3-カルシントニン3
13393-PARG-ポリ (ADP-リボース) グリコハイドロラーゼ
13419-GTPBP1-GTP GTP結合タンパク質
13423-ESD-エステラーゼD/ホルミルグルタチオン・加水分解
13547-TRIM29-トリパラタイトモチーフ含有29
13562-ACMSD-アミノカルボキシムコン酸セミアルデヒドデカルボキシラーゼ
13671-RHCE-Rh式血液型, CcEe抗原
13718-FXR2-脆弱なX精神遅滞, 常染色体性ホモログ2
13798-KIF12-キネシンファミリーメンバー12
13837-DUSP1-二重特異性ホスファターゼ1
13915-REV1L-REV1-様 (酵母)
13949-PCSK7-タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型
13988-WRN-ウェルナー症候群
14016-MYH10-ミオシン重ポリペプチド10, 非筋肉
14018-KIF2-キネシン重鎖メンバー2
14042-RBM8A-RNA結合モチーフタンパク質8A
14068-IGHMBP2-免疫グロブリン μ 結合タンパク質2
14129-TMF1-TATAエレメント調節因子1
14156-PER1-ペリオドホモログ1 (ショウジョウバエ)
14203-ZNF562-ジンクフィンガータンパク質562
14208-LSS-ラノステロール合成酵素 (2, 3-オキシスクアレン-ラノステロールシクラーゼ)
14224-PTK9-PTK9タンパク質チロシンキナーゼ9
14328-COPS8-COP9 恒常的なフォトモルフォジェニックホモログサブユニット8 (アラブドプシス)
14429-MGC45419-カルシウム/カルモジュリン-依存性タンパク質キナーゼ β の類似体
14462-WAS-ウィスコットアルドリッチ症候群 (エクゼマトロンホストベニア)
14521-HLA-DQB1-主要組織適合抗原, クラスII, DQ β 1

10

20

30

40

【表 16】

14524-NCOA6IP-核内受容体共役因子6相互作用タンパク質
14529-TCL1A-T細胞白血病/リンフォーマ1A
14536-ZYX-サイキシン
14633-DIA1-ジアフォラーゼ (NADH) (シトクロームb-5還元酵素)
14688-EVPL-エンポブラキン
14798-RPL41-リボソームタンパク質L41
14826-CASC3-癌感受性候補3
14897-BG1-リピドシン
14906-PGR1-T細胞活性化タンパク質
14926-CHST5-炭水化物 (N-アセチルグルコサミン6-O) 硫酸基転移酵素5
14941-RPS28-リボソームタンパク質S28
14944-CELSR2-カドヘリン, EGF LAG7回貫通G型受容体2 (フラミンゴホモログ, ショウジョウバエ)
14952-FXYD5-FXYDドメイン含有イオン輸送制御装置5
14957-CT5-シャペロニン含有TCP1, サブユニット5 (ε)
15023-INHBA-インヒピン, βA (アクチピンA, アクチピンABαポリペプチド)
15027-CCND1-サイクリンD1 (PRAD1: 副甲状腺腫症1)
15028-CIAO1-WD40プロテインシアオ1
15180-AKSP8L-Aキナーゼ (PKA) アンカータンパク質8様
15229-NUP155-ヌクレオポリン155kDa
15235-MDH2-マレイン酸脱水素酵素2, NAD (ミトコンドリア)
15307-BIRC4-バキュロウイルスIPAリピート含有物4
15325-DLG5-ディスクス大ホモログ5 (ショウジョウバエ)
15341-ADORA1-アデノシンA1受容体
15354-GRIN1-グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, N-メチルD-アスパラギン酸1
15363-CTSE-カテプシンE
15416-ADD1-アデュシン1 (α)
15422-PFN2-プロフィリン2
15435-PLKHA4-プレクストリン相同領域含有ファミリーA (ホスホイノシチド結合特異的) メンバー4
15440-SQRDL-硫化物キノン還元酵素-様 (酵母)
15454-CHST5-炭水化物 (N-アセチルグルコサミン6-O) スルホトランスフェラーゼ5
15461-DOK2-ドッキングタンパク質2, 56kDa
15488-MGC4083-チューブリンβ MGC4083
15562-CDC25B-細胞分裂周期25B
15677-SYNT1-シナプシン1
15699-PES1-ペスカジロホモログ1, 含有BRCTドメイン (ゼブラフィッシュ)
15753-EEF1E1-真核生物の翻訳伸長因子1ε1
15754-ZFP91-ジンクフィンガータンパク質91ホモログ (マウス)
15822-UBA52-ユビキチンA-52残基リボソームタンパク質融合産物1
15824-LQC51619-ユビキチン-コンジュゲート酵素HBUCE1
15828-FBXO32-Fボックスのみタンパク質32
15862-SDHB-スクシネート脱水素酵素複合体, サブユニットB, 鉄イオウ (IIP)
16074-HLA-DPB1-主要組織適合性複合体, クラスII, DPβ1
16083-CCNK-サイクリンK
16166-RHAG-Rh式血液型-関連糖タンパク質
16350-PSMD3-プロテアソーム (プロソーム, マクロバイン) 26Sサブユニット, 非-ATP分解酵素3
16399-DNAJB12-DnaJ (Hsp40) ホモログ, サブファミリーB, メンバー12
16469-NFKB1-B細胞1中の核内因子κ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサー (p105)
16860-API5-アポトーシス阻害因子5
16872-NOTCH4-ノッチホモログ4 (ショウジョウバエ)
16947-HPCA-ヒポカルシン
17093-HLA-DRB3-主要組織適合性複合体, クラスII, DRβ3
17283-FGG-フィブリノーゲンαポリペプチド
17426-DAG1-ジストログリカン1 (ジストロフィン関連糖タンパク質1)
17496-MSR1-マクロファージスカベンジャー受容体1
17524-TIMP3-メタロプロテイナーゼの組織阻害因子3 (ソースビー眼底変性症, 偽炎症)
17631-TFR2-トランスフェリン受容体2
17662-SUI1-推定上の翻訳開始因子
17679-RELB-v-re1 細網内皮症ウイルス性癌遺伝子ホモログB, (トリ) B細胞における核内因子κ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサー3
17936-FADS1-脂肪酸不飽和化酵素1
17948-hIANG-ヒト免疫関連ヌクレオチド6
17963-RAF1-v-raf-1 マウスの白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ1
18072-MEF2B-MADS MADSボックス転写エンハンサー因子2, ポリペプチドB (筋細胞エンハンサー因子2B)
18210-FCGR2B-Fc IgのFc断片, 低分子IIb, CD32に対する受容体
18212-CENPF-セントロメアタンパク質F, 350/400ka (マイトシン)
18228-FBN1-フィブリリン1 (マルファン症候群)
18470-KRT13-ケラチン13
18482-DLC1-肝臓癌1における欠乏
18509-SIAT7D-シアリルトランスフェラーゼ7D ((α-N-アセチルニューラミン-2, 3-β-ガラクトシル-1, 3)-N-アセチルガラクトサミニドα2, 6-シアリルトランスフェラーゼ)
18648-CL640-仮定上のタンパク質CL640
18758-MACF1-微小管-アクチン架橋因子

10

20

30

40

【表 17】

18761-ch-TOG-KIAA0097 遺伝子産物
18850-SNTA1-シントロフィン, $\alpha 1$ (ジストロフィン-関連タンパク質A1, 59kDa, 酸性成分)
18851-TRAF2-TNF受容体関連因子2
19017-JAZF1-別のジungkフィンガー-遺伝子1と対比させられる
19142-PRKAR2A-タンパク質キナーゼ, cAMP-依存性, 調節II型 α
19154-TRIAD3-TRIAD3 タンパク質
19171-C1S-相補成分1sサブコンポーネント
19190-HLA-DRB3-主要組織適合抗原, クラスII, DR β 3
19199-FURIN-フェュリン (対の塩基性アミノ酸切断酵素)

10

【0155】

本発明を上記本明細書中でその特定の実施形態として述べてきたが、これは別添の特許請求の範囲の精神および本質から逸脱することなく変更することができる。

【図面の簡単な説明】

【0156】

【図1】研究設計において、0および365日目にそれぞれ得られたドナーおよびレシピエントT細胞の図である。精製したCD4⁺およびCD8⁺T細胞由来の全RNAを逆転写し、ヒトH19Kアレイ(ドナーおよびレシピエントT細胞)およびThe Microarray Centre of The Toronto University Health Networkから得たImmunArray^(商標)(ドナーT細胞)上でハイブリッドを形成させた。

20

【図2A-C】一元分析により識別されたGVHD予測遺伝子を示す図である。探索は二つの方法、すなわち統計的F検定および線形判別解析に基づくシステムを用いて行った。(A)GVHD予測精度65%およびp値0.05を示す遺伝子の数。(B、C)H19KおよびImmunArrayからのデータをプールした。GVHD予測遺伝子のなかでベン図は、aGVHD対cGVHD予測遺伝子とCD4⁺対CD8⁺T細胞遺伝子のプロファイル間の数の関係を表す。(B)において左=aGVHDの予測、右=cGVHDの予測、中央=aGVHDおよびcGVHDの予測。(C)において左=CD4⁺の予測、右=CD8⁺の予測、中央=aGVHDおよびcGVHDの予測。

【図3A-B】SMAD3およびPRF1のqRT-PCRデータのLDAに基づく散布図である。SMAD3およびPRF1転写物のレベルを、それぞれCD4⁺およびCD8⁺T細胞で評価した。qRT-PCRによって試験されたすべてのドナーについてデータを相対的遺伝子発現レベルに従って並べた。太い水平な黒の点線は、LDA(線形判別解析)区分線(異なるクラス由来の試料のグループを分離する線)に対応する。SMAD3については100%GVHD+判別のためにコンピュータで位置を変えた区分線を示す(パネルA中の実線)。

30

【図4A-C】GVHD予測遺伝子間の競合的および相乗的相互作用を示す図である。(A)PIA(予測的相互作用分析)は、cGVHD予測用のp値が構成遺伝子のp値の少なくとも10分の1(すなわち、より有効な)である4つの遺伝子対を同定した。(B)NFAT5、(C)SH3KBP1、および(D)NFAT5/SH3KBP1遺伝子対に対するqRT-PCRデータのLDAに基づく散布図。点線はLDAで得られた区分線を表す。実線は100%cGVHD+区分線(感度を最大にするように設計された)に対応する。

40

【図4D】GVHD予測遺伝子間の競合的および相乗的相互作用を示す図である。(D)NFAT5/SH3KBP1遺伝子対に対するqRT-PCRデータのLDAに基づく散布図。点線はLDAで得られた区分線を表す。実線は100%cGVHD+区分線(感度を最大にするように設計された)に対応する。

【図5】多重学習-検査データセット分割クロスバリデーションを示す図である。各単一遺伝子(n=17、パネル1~17)および遺伝子対(n=4、パネル18~21)について、それぞれのcGVHD+およびcGVHD-試料の60%を学習データセットにランダムに割り付け、また試料の残りの40%をそれぞれの検査データセットに割り付ける

50

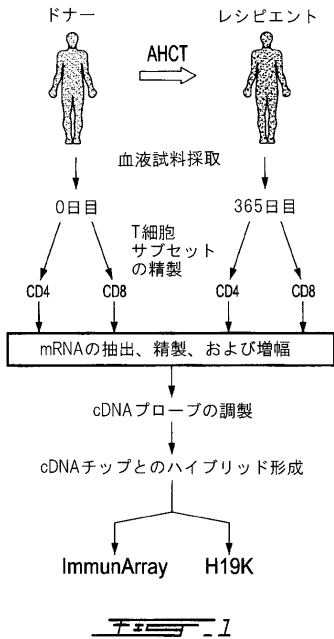
ことによって500回の相異なる60%学習試料および40%検査試料のデータセット分割を行った。検査データセットの精度は、その対応する学習データセット由来のLDA予測モデルの区分線を用いることによって500回の学習-検査ランダム抽出分割のそれぞれについて別々に求めた。棒グラフは、10%精度きざみで特定の精度の発生を示す。各グラフ内の数は、平均検査セット精度(%)±標準偏差を表す。

【0157】

【図6】ドナー遺伝子のプロファイルがAHC Tの1年後に調べたレシピエントのプロファイルに強い影響を与えることを示す図である。柱状グラフは、個々のドナーとそれらのレシピエントの発現プロファイル(情報を与える711種類の遺伝子)の間(t_{0i}-t_{3i}、左のバー)の、0日目の個々のドナーと他のドナーの間(t_{0i}-t₀、中央のバー)の、また365日目の個々のレシピエントと他のレシピエントの間(t_{3i}~t₃、右のバー)の平均の相関を示す。*は(t_{0i}-t_{3i})に関するp<10⁻⁶。データは40種類のドナー-レシピエント対から得たものである。

10

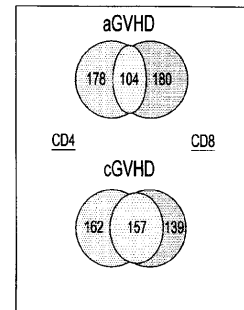
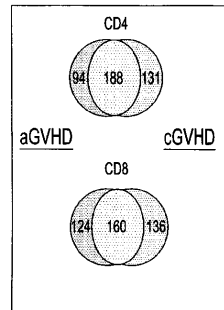
【図1】



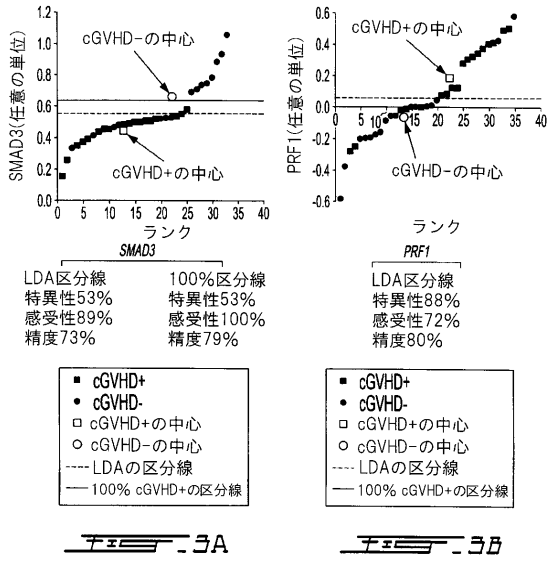
【図2A-C】

DNAチップ	CD4		CD8	
	aGVHD	cGVHD	aGVHD	cGVHD
ImmunArray	88	76	110	69
H19K	194	243	174	227

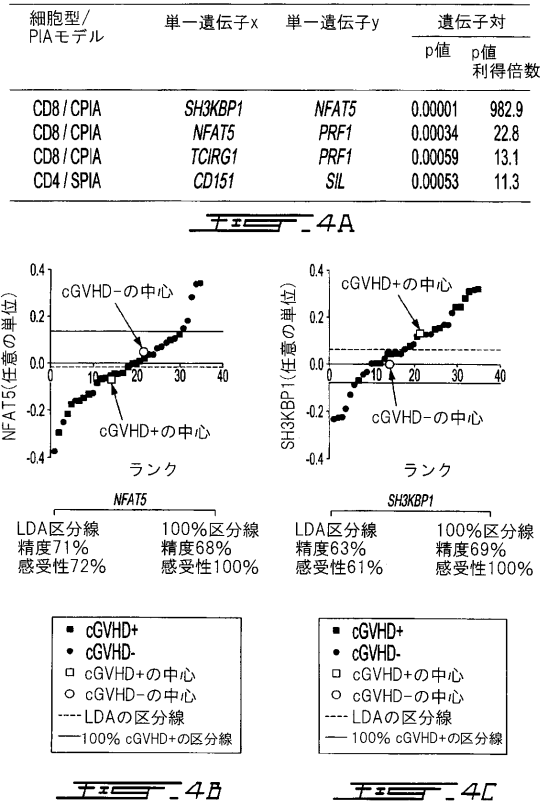
F&S-2A



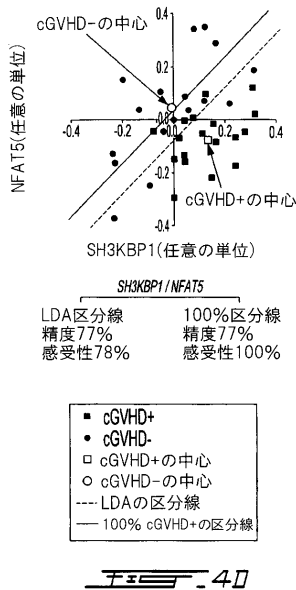
【 図 3 A - B 】



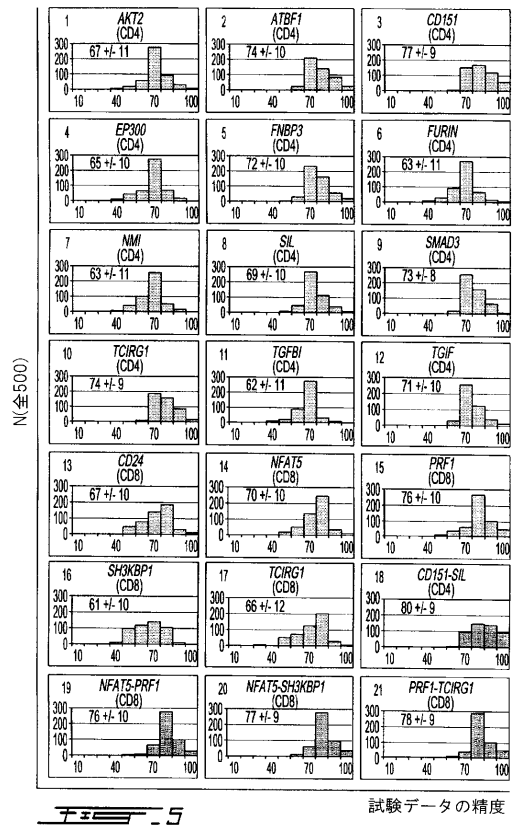
【 図 4 A - C 】



【 図 4 D 】

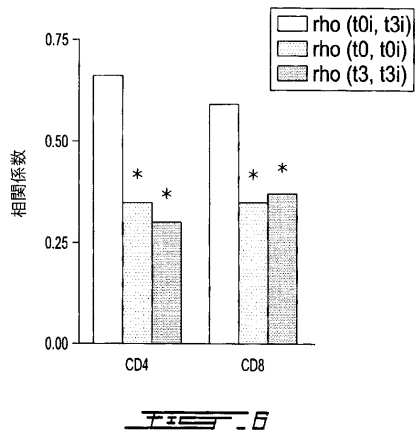


【 図 5 】



試験データの精度

【 図 6 】



【 配列表 】

2009538599000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2007/000714		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C40B 40/08</i> (2006.01), <i>C12Q 1/68</i> (2006.01), <i>G01N 33/50</i> (2006.01), <i>G01N 33/53</i> (2006.01), <i>G01N 33/68</i> (2006.01) 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: <i>C40B 40/08</i> (2006.01), <i>C12Q 1/68</i> (2006.01), <i>G01N 33/50</i> (2006.01), <i>G01N 33/53</i> (2006.01), <i>G01N 33/68</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
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) Databases: CANADIAN PATENT DATABASE, DELPHION, USPTO, ESPACENET, STN / BIOSIS, PUBMED; Keywords: graft versus host disease, GVHD, transplant, donor, expression profile, gene chip, DNA microarray, TCIRG1, SMAD3, ATBF1, AKT2, CD24, CD151, TGIF, SIL, PRF1, FNBP3, TGFB1, EP300, SH3KBP1, NMI, FURIN and NFAT5. Sequences: SEQ ID NOs 1-205 (odd numbers).				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2004/042346 A2 (WOHLGEMUTH, J. et al.) 21 May 2004.	1-8, 9(partial, P), 10-18, 19 (P), 20-23, 25-28 and 30-59.		
Y		9(P) and 19(P).		
X	WO 2005/074540 A2 (CAPPOLA, T., and EPSTEIN, J.A.) 18 August 2005.	1-8, 10-17, 22, 23, 31-37 and 56-58.		
Y		9(P) and 19(P).		
X	WO 02/057414 A2 (WOHLGEMUTH, J. et al.) 25 July 2002.	1-8, 10-17, 22, 23, 31-37 and 56-58		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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 </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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 18 July 2007 (18-07-2007)		Date of mailing of the international search report 20 August 2007 (20-08-2007)		
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.: 001-819-953-2476		Authorized officer Qianfa Chen 819-994-1374		

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CA2007/000714**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. : 60-62
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Claims 60-62, are directed to mere presentations of information which the International Search Authority is not required to search under Rule 39.1 (v) of the PCT.
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 dependant 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 :

Claims 38-55 comprise multitudinous numbers of individual embodiments encompassing a near-limitless number of polynucleotide or gene combinations. Because the genes of Table III are known in the art, and both the genes and polynucleotides are structurally dissimilar from one another, there is no significant structural element essential to the common property, namely their use in a graft versus host disease (GVHD) profiling system. Thus, these claims are considered to potentially comprise a near-limitless number of individual inventions.

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. :

- 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/CA2007/000714

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date		
WO 2004042346 A2	21-05-2004	AU 2003231132A1	10-11-2003		
		AU 2003231132A8	10-11-2003		
		AU 2003299465A1	07-06-2004		
		AU 2003299465B2	15-02-2007		
		AU 2003299465B9	07-06-2004		
		CA 2426540A1	25-07-2002		
		CA 2483481A1	21-05-2004		
		EP 1334113A2	13-08-2003		
		EP 1334113A4	08-08-2007		
		EP 1585972A2	19-10-2005		
		IL 155450D0	23-11-2003		
		IL 164804D0	18-12-2005		
		JP 2005523038T	04-08-2005		
		JP 2005536230T	02-12-2005		
		NZ 525336A	31-03-2006		
		US 6905827B2	14-06-2005		
		US 7026121B1	11-04-2006		
		US 7235358B2	26-06-2007		
		US 2004009479A1	15-01-2004		
		US 2006088836A1	27-04-2006		
		US 2007031890A1	08-02-2007		
		US 2007037144A1	15-02-2007		
		US 2007037166A1	15-02-2007		
		US 2007037167A1	15-02-2007		
		WO 02057414A2	25-07-2002		
		WO 02057414A3	26-09-2002		
		WO 02057414A9	12-09-2003		
		WO 03090694A2	06-11-2003		
		WO 03090694A3	18-11-2004		
		WO 2004042346A3	24-11-2005		
		ZA 200303132A	23-09-2004		
		WO 2005074540 A2	18-08-2005	WO 2005074540A3	10-08-2006
		WO 02057414 A2	25-07-2002	AU 2003231132A1	10-11-2003
AU 2003231132A8	10-11-2003				
AU 2003299465A1	07-06-2004				
AU 2003299465B2	15-02-2007				
AU 2003299465B9	07-06-2004				
CA 2426540A1	25-07-2002				
CA 2483481A1	21-05-2004				
EP 1334113A2	13-08-2003				
EP 1334113A4	08-08-2007				
EP 1585972A2	19-10-2005				
IL 155450D0	23-11-2003				
IL 164804D0	18-12-2005				
JP 2005523038T	04-08-2005				
JP 2005536230T	02-12-2005				
NZ 525336A	31-03-2006				
US 6905827B2	14-06-2005				
US 7026121B1	11-04-2006				
US 7235358B2	26-06-2007				
US 2004009479A1	15-01-2004				
US 2006088836A1	27-04-2006				
US 2007031890A1	08-02-2007				
US 2007037144A1	15-02-2007				
US 2007037166A1	15-02-2007				
US 2007037167A1	15-02-2007				
WO 02057414A3	26-09-2002				
WO 02057414A9	12-09-2003				
WO 03090694A2	06-11-2003				
WO 03090694A3	18-11-2004				
WO 2004042346A2	21-05-2004				
WO 2004042346A3	24-11-2005				
ZA 200303132A	23-09-2004				

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/00 A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100077517
弁理士 石田 敬

(74)代理人 100087871
弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ペロール, クロード
カナダ国, ケベック アシュ 2 ベ 2 イクス 1, モントリオール, クロード シャンパーニュ 7
0

(72)発明者 パロン, シャンタル
カナダ国, ケベック アシュ 1 ベ 3 ウ 1, モントリオール リュ デ ボワ フランク, 3 0

(72)発明者 ソモギー, ローランド
カナダ国, オンタリオ ケー 0 エイチ 2 ティー 0, シデナム, クリフサイド ラ 1 0 9 0

(72)発明者 グレラー, ラリー ディー .
カナダ国, オンタリオ ケー 7 エル 3 ゼット 2, キングストン, ビクトリア ストリート 3 1
3

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA80 CA04 CA12 HA14
4B063 QA13 QA19 QQ08 QQ53 QR36 QR55 QR62 QS25 QS34

专利名称(译)	评估并降低移植物抗宿主病的风险		
公开(公告)号	JP2009538599A	公开(公告)日	2009-11-12
申请号	JP2009506882	申请日	2007-04-27
[标]申请(专利权)人(译)	蒙特利尔大学 生物制糝有限公司三通德		
申请(专利权)人(译)	Yuniberushite蒙特利尔 生物制糝Rimitido		
[标]发明人	ペロールクロード バロンシャンタル ソモギーローランド グレラーラリーディー		
发明人	ペロール,クロード バロン,シャンタル ソモギー,ローランド グレラー,ラリー ディー.		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/53 C12Q1/02 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6876 C12Q1/6881 C12Q1/6883 C12Q2600/158 G01N33/6863 G01N2800/245		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A G01N33/53.M G01N33/53.D G01N33/53.K C12Q1/02 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/CA12 4B024/HA14 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR36 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 中村弘 渡边洋一 武井良太郎		
优先权	60/745761 2006-04-27 US		
其他公开文献	JP2009538599A5 JP5171812B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

我们描述了一种基于基因表达谱评估和降低移植物抗宿主病 (GVHD) 风险并选择合适的移植供体的方法。还描述了相应的试剂和试剂盒。

