

(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2016-518589

(P2016-518589A)

(43) 公表日 平成28年6月23日(2016.6.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68 Z N A	2 G O 4 1
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	2 G O 4 5
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62 V	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	GO 1 N 27/62 X	
	GO 1 N 27/62 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502779 (P2016-502779)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月12日 (2015. 11. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/028412
 (87) 国際公開番号 W02014/144129
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/919, 586
 (32) 優先日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/798, 504
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515258974
 セラ プログノスティックス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ユタ 84109, ソルトレイク シティ, イー. パーリーズ ウェイ 2749, スイート 200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

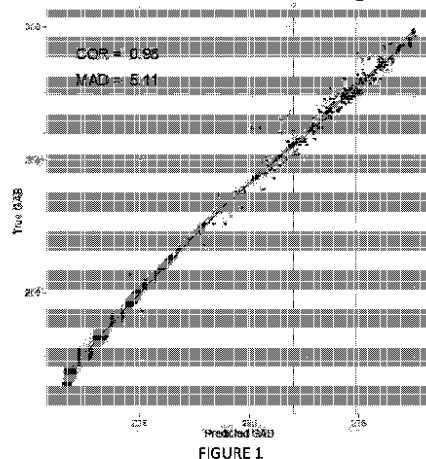
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 早産を予測するためのバイオマーカーおよび方法

(57) 【要約】

本開示は、妊娠女性において早産についての確率を決定するためのバイオマーカーパネル、方法、およびキットを提供する。本開示は、妊娠女性から得られた生物学的試料中のある特定のタンパク質およびペプチドが、対照対照と比べて、将来、早産を発症する、または現在、早産に罹患しているリスクが増加した妊娠女性において異なって発現されるという発見に一部基づいている。本開示は、さらに、これらのタンパク質およびペプチドの1つまたは複数を組み合わせたパネルを、比較的高い感度および特異性を伴う妊娠女性において早産についての確率を決定する方法において利用することができるとの予想外の発見に一部基づいている。

Predicted vs. Actual Gestational Age at Birth



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーのうちの N 個を含む単離されたバイオマーカーのパネル。

【請求項 2】

N が、2 から 2 4 からなる群から選択される数である、請求項 1 に記載のパネル。

【請求項 3】

A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、I T L P D F T G D L R、表 5 0 に示すバイオマーカー、および表 5 2 に示すバイオマーカーからなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 2 に記載のパネル。

10

【請求項 4】

リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) を含む、請求項 2 に記載のパネル。

【請求項 5】

リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーを含む、請求項 2 に記載のパネル。

20

【請求項 6】

リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G)、補体成分 1、q サブコンポーネント、B 鎖 (C 1 Q B)、フィブリノゲンベータ鎖 (F I B B または F I B)、C 反応性タンパク質 (C R P)、インター - アルファ - トリプシンインヒビター重鎖 H 4 (I T I H 4)、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン (C S H)、アンジオテンシノゲン (A N G または A N G T)、表 5 1 に示すバイオマーカー、および表 5 3 に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーを含む、請求項 2 に記載のパネル。

【請求項 7】

妊娠女性において早産についての確率を決定する方法であって、該妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および該測定可能な特徴を分析して該妊娠女性において早産についての該確率を決定することを含む方法。

30

【請求項 8】

前記測定可能な特徴が、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される前記 N 個のバイオマーカーの各々の断片または誘導体を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

測定可能な特徴を前記検出することが、前記妊娠女性から得られた生物学的試料において、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカー、それらの組合せまたは部分および / または誘導体の各々の量を定量化することを含む、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 10】

表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の前記定量化された量に基づいて、前記妊娠女性において早産についての前記確率を算出することをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーのうちの N 個を含むバイオマーカーパネルを用意する最初のステップをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記妊娠女性からの生物学的試料を用意する最初のステップをさらに含む、請求項 7 に

50

記載の方法。

【請求項 1 3】

医療提供者に前記確率を連絡することをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記連絡によって、前記妊娠女性のために、その後の処置の決定を通知する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

N が、2 から 2 4 からなる群から選択される数である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 N 個のバイオマーカが、A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、I T L P D F T G D L R、表 5 0 に示すバイオマーカ、および表 5 2 に示すバイオマーカからなる群から選択される単離されたバイオマーカの少なくとも 2 個を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記分析が、予測モデルの使用を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記分析が、前記測定可能な特徴を参照特徴と比較することを含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記分析が、線形判別分析モデル、サポートベクターマシン分類アルゴリズム、再帰的特徴排除モデル、マイクロアレイモデルの予測分析、ロジスティック回帰モデル、重回帰モデル、生存モデル、C A R T アルゴリズム、フレックスツリーアルゴリズム、L A R T アルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、M A R T アルゴリズム、機械学習アルゴリズム、罰則付き回帰法、およびこれらの組合せからなる群から選択される 1 つまたは複数を使用することを含む、請求項 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

前記分析がロジスティック回帰を含む、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記確率がリスクスコアとして表される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記生物学的試料が、全血、血漿、および血清からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

前記生物学的試料が血清である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記定量化することが質量分析 (M S) を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 M S が液体クロマトグラフィー質量分析 (L C - M S) を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 M S が多重反応モニタリング (M R M) または選択反応モニタリング (S R M) を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

40

【請求項 2 7】

前記 M R M (または S R M) がスケジュールされた M R M (S R M) を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記定量化することが、捕捉剤を利用したアッセイを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記捕捉剤が、抗体、抗体断片、核酸ベースのタンパク質結合試薬、小分子、またはそれらの変異体からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の方法。

50

【請求項 30】

前記アッセイが、酵素免疫測定法（EIA）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、およびラジオイムノアッセイ（RIA）からなる群から選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記定量化することが質量分析（MS）をさらに含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記定量化することが共免疫沈降 - 質量分析（co-IP MS）を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

1 つまたは複数のリスク兆候についての測定可能な特徴を検出することをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 34】

前記測定可能な特徴を前記分析することが、早産についての前記確率を前記決定することの前に、出生時の妊娠期間（GAB）の予測を最初を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 GAB の前記予測を使用して、早産についての前記確率を決定する、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 1 つまたは複数のリスク兆候が、年齢、以前の妊娠、以前の低出生体重歴または早期出産歴、複数の妊娠第 2 期自然流産、以前の妊娠第 1 期人工流産、家族性および世代間要因、不妊歴、未産、胎盤異常、子宮頸部および子宮の異常、妊娠出血、子宮内発育制限、子宮内ジエチルスチルベストロール曝露、多胎妊娠、幼児の性別、低身長、低い妊娠前体重 / 低ボディ・マス・インデックス、糖尿病、高血圧、甲状腺機能低下症、喘息、教育レベル、タバコ使用、および泌尿生殖器感染症からなる群から選択される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

妊娠女性において早産についての確率を決定する方法であって、（a）該妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；（b）該量に所定の係数を乗じること、（c）該個々の積を加えて、該確率に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、該妊娠女性において早産についての該確率を決定することを含む方法。

【請求項 38】

GAB を予測する方法であって、妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および該測定可能な特徴を分析して GAB を予測することを含む、方法。

【請求項 39】

前記測定可能な特徴が、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される前記 N 個のバイオマーカーの各々の断片または誘導体を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

測定可能な特徴を前記検出することが、前記妊娠女性から得られた生物学的試料において、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカー、それらの組合せまたは部分および / または誘導体の各々の量を定量化することを含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の前記定量化された量に基づいて、前記妊娠女性において早産についての確率を算出することをさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

10

20

30

40

50

表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーのうちの N 個を含むバイオマーカーパネルを用意する初期ステップをさらに含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記妊娠女性からの生物学的試料を用意する初期ステップをさらに含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 4】

医療提供者に前記確率を連絡することをさらに含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記連絡によって、前記妊娠女性のために、その後の処置の決定を通知する、請求項 4 4 に記載の方法。

10

【請求項 4 6】

N が、2 から 2 4 からなる群から選択される数である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 N 個のバイオマーカーが、A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、I T L P D F T G D L R、表 5 0 に示すバイオマーカー、および表 5 2 に示すバイオマーカーからなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記分析が、予測モデルの使用を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記分析が、前記測定可能な特徴を参照特徴と比較することを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

20

【請求項 5 0】

前記分析が、線形判別分析モデル、サポートベクターマシン分類アルゴリズム、再帰的特徴排除モデル、マイクロアレイモデルの予測分析、ロジスティック回帰モデル、重回帰モデル、生存モデル、C A R T アルゴリズム、フレックスツリーアルゴリズム、L A R T アルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、M A R T アルゴリズム、機械学習アルゴリズム、罰則付き回帰法、およびこれらの組合せからなる群から選択される 1 つまたは複数を使用することを含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記分析がランダムフォレストアルゴリズムを含む、請求項 5 0 に記載の方法。

30

【請求項 5 2】

前記確率がリスクスコアとして表される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記生物学的試料が、全血、血漿、および血清からなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記生物学的試料が血清である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記定量化することが質量分析 (M S) を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

40

【請求項 5 6】

前記 M S が液体クロマトグラフィー質量分析 (L C - M S) を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記 M S が多重反応モニタリング (M R M) または選択反応モニタリング (S R M) を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 M R M (または S R M) がスケジュールされた M R M (S R M) を含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

50

前記定量化することが、捕捉剤を利用したアッセイを含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 60】

前記捕捉剤が、抗体、抗体断片、核酸ベースのタンパク質結合試薬、小分子、またはそれらの変異体からなる群から選択される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記アッセイが、酵素免疫測定法 (EIA)、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、およびラジオイムノアッセイ (RIA) からなる群から選択される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

前記定量化することが質量分析 (MS) をさらに含む、請求項 61 に記載の方法。

10

【請求項 63】

前記定量化することが共免疫沈降 - 質量分析 (co-IP MS) を含む、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

1 つまたは複数のリスク兆候についての測定可能な特徴を検出することをさらに含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 65】

前記 1 つまたは複数のリスク兆候が、年齢、以前の妊娠、以前の低出生体重歴または早期出産歴、複数の妊娠第 2 期自然流産、以前の妊娠第 1 期人工流産、家族性および世代間要因、不妊歴、未産、胎盤異常、子宮頸部および子宮の異常、妊娠出血、子宮内発育制限、子宮内ジエチルスチルベストロール曝露、多胎妊娠、幼児の性別、低身長、低い妊娠前体重 / 低ボディ・マス・インデックス、糖尿病、高血圧、甲状腺機能低下症、喘息、教育レベル、タバコ使用、および泌尿生殖器感染症からなる群から選択される、請求項 64 に記載の方法。

20

【請求項 66】

GAB を予測する方法であって、(a) 妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(b) 該量に所定の係数を乗じることおよび / または閾値化すること、(c) 該個々の積を加えて、予測された該 GAB に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、該妊娠女性において予測された該 GAB 出産を決定することを含む、方法。

30

【請求項 67】

妊娠女性において出産までの時間を予測する方法であって、(a) 該妊娠女性から生物学的試料を得ること；(b) 該生物学的試料中で、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(c) 該量を所定の係数により乗じることおよび / または閾値化すること、(d) 該個々の積を加えて、予測された GAB に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、該妊娠女性において予測された該 GAB を決定すること；および (e) 生物学的試料が得られた時点での推定された該 GA を、予測された該 GAB から減算して、該妊娠女性における出産までの時間を予測することを含む、方法。

【請求項 68】

40

妊娠女性において満期出産についての確率を決定する方法であって、該妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 63 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および該測定可能な特徴を分析して前記妊娠女性において満期出産についての該確率を決定することを含む、方法。

【請求項 69】

FLNWI K、FGFGGSTD SGPIR、LLELTGP K、VEHSDLSFS K、IEGNLIFDPNNYL PK、ALVLELAK、TQILEWAAER、DVL L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、SEPRPGVLLR、ITQDAQLK、ALDLSLK、WWGGQPLWITATK、および LSETNR からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 2 に記載のパネル。

50

【請求項 7 0】

アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) を含む、請求項 2 に記載のパネル。

10

【請求項 7 1】

アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーを含む、請求項 2 に記載のパネル。

20

【請求項 7 2】

前記バイオマーカーが、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記バイオマーカーが、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 6 6 に記載の方法。

30

【請求項 7 4】

前記バイオマーカーが、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

40

【請求項 7 5】

前記バイオマーカーが、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも 2 個を含む、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記バイオマーカーが、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグ

50

リンおよびメタロプロテインゼドメイン含有タンパク質12 (ADA12)、アポリポタンパク質B-100 (APOB)、ベータ-2-ミクログロブリン (B2MG)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ (HP8ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (CBG)、補体成分C6、エンドグリン (EGLN)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2 (ENPP2)、凝固因子VII (FA7)、ヒアルロナン結合タンパク質2 (HABP2)、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9 (PSG9)、インヒピンベータE鎖 (INHBE) からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも2個を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項77】

前記バイオマーカーが、アルファ-1B-糖タンパク質 (A1BG)、ディスインテグリンおよびメタロプロテインゼドメイン含有タンパク質12 (ADA12)、アポリポタンパク質B-100 (APOB)、ベータ-2-ミクログロブリン (B2MG)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ (HP8ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (CBG)、補体成分C6、エンドグリン (EGLN)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2 (ENPP2)、凝固因子VII (FA7)、ヒアルロナン結合タンパク質2 (HABP2)、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9 (PSG9)、インヒピンベータE鎖 (INHBE) からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも2個を含む、請求項66に記載の方法。

【請求項78】

前記バイオマーカーが、アルファ-1B-糖タンパク質 (A1BG)、ディスインテグリンおよびメタロプロテインゼドメイン含有タンパク質12 (ADA12)、アポリポタンパク質B-100 (APOB)、ベータ-2-ミクログロブリン (B2MG)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ (HP8ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (CBG)、補体成分C6、エンドグリン (EGLN)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2 (ENPP2)、凝固因子VII (FA7)、ヒアルロナン結合タンパク質2 (HABP2)、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9 (PSG9)、インヒピンベータE鎖 (INHBE) からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも2個を含む、請求項67に記載の方法。

【請求項79】

前記バイオマーカーが、アルファ-1B-糖タンパク質 (A1BG)、ディスインテグリンおよびメタロプロテインゼドメイン含有タンパク質12 (ADA12)、アポリポタンパク質B-100 (APOB)、ベータ-2-ミクログロブリン (B2MG)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ (HP8ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (CBG)、補体成分C6、エンドグリン (EGLN)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2 (ENPP2)、凝固因子VII (FA7)、ヒアルロナン結合タンパク質2 (HABP2)、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9 (PSG9)、インヒピンベータE鎖 (INHBE) からなる群から選択される単離された前記バイオマーカーの少なくとも2個を含む、請求項68に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2013年12月20日に出願された米国仮特許出願第61/919,586号、および2013年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/798,504号の利益を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

10

20

30

40

50

【0002】

本発明は、一般的に、オーダーメイド医療の分野に、より具体的には、妊娠女性において早産についての確率を決定するための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

世界保健機関によると、推定1500万人の乳児が毎年（妊娠満37週前）早産で生まれる。信頼性の高いデータを伴うほぼ全ての国において早産率が増加している。世界保健機関；March of Dimes；The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health；Save the Children, Born too soon: the global action report on preterm birth、ISBN9789241503433（2012年）を参照のこと。推定100万人の乳児が早産の合併症により毎年死亡している。世界的には、早産が、新生児の第1の死亡原因（生後4週間内の乳児）および5歳未満の小児における肺炎に続く第2の死亡原因である。多くの生存者は、学習障害ならびに視覚および聴覚の問題を含む、障害の人生に直面する。

10

【0004】

信頼性の高いデータを伴う184カ国にわたり、早産率は、生まれた乳児の5%~18%の範囲である。Blencoweら、「National, regional and worldwide estimates of preterm birth.」、The Lancet、9；379巻（9832号）：2162~72頁（2012年）。早産の60%超がアフリカおよび南アジアで発生しており、早産は、それにもかかわらず、世界的な問題である。最多数を伴う国は、ブラジル、インド、ナイジェリア、および米国を含む。15%を上回る早産率を伴う11カ国の内、2カ国を除く全てが、サハラ以南アフリカである。最貧国においては、高所得国における9%と比較して、平均で、乳児の12%が、あまりにも早く生まれている。国内では、貧困家庭でリスクが高い。未熟児の4分の3超が、実施可能な、費用対効果の高いケア、例えば、乳児の肺を強化するための、早期陣痛のリスクのある妊娠女性に与えられる出生前ステロイド注射で助けることができる。

20

【0005】

早産で生まれた幼児には、死亡ならびに種々の健康および発達の問題について、満期で生まれた幼児よりも大きなリスクがある。合併症は、急性呼吸器、消化器、免疫、中枢神経系、聴覚、および視覚の問題、ならびに長期的な運動、認知、視覚、聴覚、行動、社会的情緒、健康、および成長の問題を含む。早産児の誕生はまた、家族にかなりの感情的および経済的コストをもたらし、公的サービス、例えば健康保険、教育、および他の社会的支援のシステムなどについての意味を有しうる。死亡および罹患の最大のリスクは、最も初期の妊娠期間に生まれた幼児についてのものである。しかし、満期により近くで生まれた幼児が、早産で生まれた幼児の最多数を代表しており、満期で生まれた幼児よりも多くの合併症を経験する。

30

【0006】

超音波で子宮頸管開口部を示す妊娠24週未満の女性において早産を防止するために、子宮頸部を強力な縫合糸で縫合閉鎖する頸管縫縮術として公知である外科的手技を用いることができる。妊娠34週未満および能動的な早期陣痛中の女性については、入院、ならびに早期陣痛を一時的に停止するおよび/または胎児の肺発達を促進するための医薬の投与が必要となりうる。妊娠女性で早産のリスクがあると判断された場合、医療提供者は、予防内服、例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン（Makena）注射および/または膈プロゲステロンジェル、子宮頸ペッサリーなど、性的活動および/または他の身体活動に対する制限、ならびに早期陣痛のリスクを増加させる慢性状態、例えば糖尿病および高血圧などのための処置の変更を含みうる、種々の臨床戦略を実施することができる。

40

【0007】

50

早産のリスクがある女性を特定し、適した産前ケアを提供する必要性は高い。ハイリスクとして特定された女性では、より集中的な出生前サーベイランスおよび予防的介入について計画を立てることができる。リスク評価のための現在の戦略は、産科歴ならびに病歴および臨床検査に基づいているが、これらの戦略では、早期出産のリスクがある女性のわずかなパーセンテージを特定することしかできない。早産についてのリスクの信頼できる早期特定は、早期出産を防止するための適当なモニタリングおよび臨床管理の計画を可能にするであろう。そのようなモニタリングおよび管理は、より頻繁な胎教来診、連続的な子宮頸管長の測定、早期早産の徴候および症状に関する教育の強化、変更可能なリスク行動のためのライフスタイル介入、子宮頸部ベッサリーおよびプロゲステロン処置を含みうる。最後に、早産についてのリスクの信頼できる出生前特定も、モニタリングリソースの費用対効果の配分に決定的である。

10

本発明では、妊娠女性に早産のリスクがあるか否かを決定するための組成物および方法を提供することにより、この必要性に対処する。関連する利点も提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Blencoweら、「National, regional and worldwide estimates of preterm birth.」、The Lancet、9;379巻(9832号):2162~72頁(2012年)

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、妊娠女性において早産の確率を予測するための組成物および方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

要旨

一態様において、本発明は、表1から63に列挙するバイオマーカーのうちのN個を含む、単離されたバイオマーカーのパネルを提供する。一部の実施形態において、Nは、2から24からなる群から選択される数である。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、AFTECCVVASQLR、ELLESYIDGR、およびITLPDFTGDLRからなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、FLNWIK、FGFGGSTDSGPIR、LLELTGPK、VEHSDLSFSK、IEGNLIFDPNNYL PK、ALVLELAK、TQILEWAAER、DVL L LVHNL P QNL P G Y F W Y K、SEPRPGVLLR、ITQDAQLK、ALDLSLK、WWGGQPLWITATK、およびLSETNRからなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

30

【0011】

さらなる実施形態において、バイオマーカーパネルは、表50に示すバイオマーカーおよび表52に示すバイオマーカーからなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

40

【0012】

さらなる態様において、本発明は、表1から63に列挙するバイオマーカーのうちのN個を含む、単離されたバイオマーカーのパネルを提供する。一部の実施形態において、Nは、2から24からなる群から選択される数である。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、表50に示すバイオマーカーおよび表52に示すバイオマーカーからなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

【0013】

50

一部の実施形態において、本発明は、リボ多糖結合タンパク質（LBP）、プロトロンビン（THRB）、補体成分C5（C5またはCO5）、プラスミノゲン（PLMN）、および補体成分C8ガンマ鎖（C8GまたはCO8G）からなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含むバイオマーカーパネルを提供する。

【0014】

一部の実施形態において、本発明は、アルファ-1B-糖タンパク質（A1BG）、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12（ADA12）、アポリポタンパク質B-100（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2MG）、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ（HP8ペプチド）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、補体成分C6、エンドグリン（EGLN）、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2（ENPP2）、凝固因子VII（FA7）、ヒアルロナン結合タンパク質2（HABP2）、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9（PSG9）、インヒピンベータE鎖（INHBE）からなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含むバイオマーカーパネルを提供する。

10

【0015】

他の実施形態において、本発明は、リボ多糖結合タンパク質（LBP）、プロトロンビン（THRB）、補体成分C5（C5またはCO5）、プラスミノゲン（PLMN）、補体成分C8ガンマ鎖（C8GまたはCO8G）、補体成分1、qサブコンポーネント、B鎖（C1QB）、フィブリノゲンベータ鎖（FIBBまたはFIB）、C反応性タンパク質（CRP）、インター-アルファ-トリプシンインヒビター重鎖H4（ITH4）、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン（CSH）、およびアンギオテンシノゲン（ANGまたはANGT）を含むバイオマーカーパネルを提供する。

20

【0016】

他の実施形態において、本発明は、アルファ-1B-糖タンパク質（A1BG）、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12（ADA12）、アポリポタンパク質B-100（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2MG）、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ（HP8ペプチド）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、補体成分C6、エンドグリン（EGLN）、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2（ENPP2）、凝固因子VII（FA7）、ヒアルロナン結合タンパク質2（HABP2）、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9（PSG9）、インヒピンベータE鎖（INHBE）を含むバイオマーカーパネルを提供する。

30

【0017】

追加の実施形態において、本発明は、表5-1に示すバイオマーカーおよび表5-3に示すバイオマーカーからなる群から選択される単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含むバイオマーカーパネルを提供する。

【0018】

また、本発明により、妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表1から6-3に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および測定可能な特徴を分析して妊娠女性において早産についての確率を決定することを含む、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法も提供される。一部の実施形態において、本発明は、GABを予測する方法であって、妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表1から6-3に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および前記測定可能な特徴を分析してGABを予測することを包含する、方法を提供する。

40

【0019】

一部の実施形態において、測定可能な特徴は、表1から6-3に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の断片または誘導体を含む。開示する方法の一部の実施形態において、測定可能な特徴を検出することは、妊娠女性から得られた生物

50

学的試料において、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカー、それらの組合せまたは部分および / または誘導体の各々の量を定量化することを含む。追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、早産に関連する 1 つまたは複数のリスク兆候について、測定可能な特徴を検出することをさらに包含する。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、N 個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含み、N は、2 から 2 4 からなる群から選択される。さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、および I T L P D F T G D L R からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、表 5 0 に示すバイオマーカーおよび表 5 2 に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

10

20

【 0 0 2 1 】

他の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【 0 0 2 2 】

他の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロンタン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

30

40

【 0 0 2 3 】

他の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G)、補体成分 1、q サブコンポーネント、B 鎖 (C 1 Q B)、フィブリノゲンベータ鎖 (F I B B または F I B)、C 反応性タンパク質 (C R P)、インター - アルファ - トリプシンインヒビター重鎖 H 4 (I T I H 4)、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン (C S H)、およびアンジオテンシノゲン (A N G または A N G T) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出するこ

50

とを含む。

【0024】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、表51に示すバイオマーカーおよび表53に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【0025】

妊娠女性において早産についての確率を決定する方法の一部の実施形態において、妊娠女性における早産の確率は、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の定量化された量に基づいて算出される。一部の実施形態において、早産の確率を決定するための開示方法は、質量分析(mass spectrometry)、捕捉剤、またはそれらの組合せを使用して、1個または複数のバイオマーカーを検出および/または定量化することを包含する。

10

【0026】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、表1から63に列挙するバイオマーカーのうちN個を含むバイオマーカーパネルを用意する最初のステップを包含する。追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、妊娠女性からの生物学的試料を用意する最初のステップを包含する。

【0027】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、医療提供者に確率を連絡することを包含する。追加の実施形態において、連絡によって、妊娠女性のために、その後の処置の決定を通知する。さらなる実施形態において、1つまたは複数の処置の決定は、より頻繁な胎教来診、連続的な子宮頸管長の測定、早期早産の徴候および症状に関する教育の強化、変更可能なリスク行動のためのライフスタイル介入、およびプロゲステロン処置からなる群から選択される。

20

【0028】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、予測モデルを使用して1個または複数の単離されたバイオマーカーの測定可能な特徴を分析することを包含する。開示方法の一部の実施形態において、1個または複数の単離されたバイオマーカーの測定可能な特徴を、参照特徴と比較する。

30

【0029】

追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、線形判別分析モデル、サポートベクターマシン分類アルゴリズム、再帰的特徴排除モデル(recursive feature elimination model)、マイクロアレイモデルの予測分析、ロジスティック回帰モデル、CARTアルゴリズム、フレックスツリーアルゴリズム(flex tree algorithm)、LARTアルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、MARTアルゴリズム、機械学習アルゴリズム、罰則付き回帰法、およびこれらの組合せから選択される1つまたは複数の分析を使用することを包含する。一実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、ロジスティック回帰を包含する。

40

【0030】

一部の実施形態において、本発明は、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法であって、妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること、その量に所定の係数を乗じること、および個々の積を加えて、確率に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、妊娠女性において早産についての確率を決定することを包含する、方法を提供する。

【0031】

追加の実施形態において、本発明は、GABを予測する方法であって、(a)前記妊娠

50

女性から得られた生物学的試料中で、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(b) 前記量に所定の係数を乗じることまたは閾値化すること、(c) 前記個々の積を加えて、予測された G A B に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、前記妊娠女性において予測された前記 G A B 出産を決定することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

さらなる実施態様において、本発明は、妊娠女性において出産までの時間を予測する方法であって、(a) 前記妊娠女性から生物学的試料を得ること；(b) 前記生物学的試料中で、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(c) 前記量を所定の係数により乗じるまたは閾値化すること、(d) 前記個々の積を加えて、予測された G A B に対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、前記妊娠女性において予測された前記 G A B を決定すること；および(e) 生物学的試料が得られた時点での推定された妊娠期間(G A)を、予測された G A B から減算して、前記妊娠女性における出産までの時間を予測することを含む、方法を提供する。

10

【 0 0 3 3 】

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

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 4 】

【 図 1 】 図 1 は、出生時の実際の妊娠期間対ランダムフォレスト回帰モデルからの予測された妊娠期間の散布図である。

20

【 0 0 3 5 】

【 図 2 】 図 2 は、ランダムフォレスト回帰モデルからの予測された妊娠期間対出生時の実際の妊娠期間(G A B)の分布であり、ここで、実際の G A B を、(i i) 3 7 週未満、(i i i) 3 7 から 3 9 週、および(i i i i) 4 0 週またはそれ超のカテゴリに与える(ピークはそれぞれ左から右へ)。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 6 】

詳細な説明

本開示は、妊娠女性から得られた生物学的試料中のある特定のタンパク質およびペプチドが、対照と比べて、早産のリスクが増加した妊娠女性において異なって発現されるという発見に一部基づいている。本開示は、さらに、これらのタンパク質およびペプチドの 1 つまたは複数を組み合わせたパネルを、高い感度および特異性を伴う妊娠女性において早産についての確率を決定する方法において利用することができるとの予想外の発見に一部基づいている。本明細書において開示されるこれらのタンパク質およびペプチドは、テスト試料を分類し、早産の確率を予測し、満期出産の確率を予測し、出生時の妊娠期間(G A B)を予測し、出産までの時間を予測し、および/または、妊娠女性における予防的治療の進行を、個々にまたはバイオマーカーのパネル中のいずれかでモニタリングするためのバイオマーカーとしての役割を果たす。

30

40

【 0 0 3 7 】

本開示は、妊娠女性において早産についての確率を決定するためのバイオマーカーパネル、方法、およびキットを提供する。本開示の 1 つの主要な利点は、早産の発症リスクを妊娠初期に評価することができることであり、早期出産を防止するための適当なモニタリングおよび臨床管理を適宜開始することができる。本発明は、早産についての任意のリスク因子を欠いており、本来ならば、特定および処置されない女性に特に有益である。

【 0 0 3 8 】

一例として、本開示は、試料に関連付けられたデータセットを得ることにより、妊娠女性において早産についての確率を決定する際に有用な結果を生成し(ここで、データセットは、早産の予測因子として特定された、バイオマーカーおよびバイオマーカーのパネル

50

に関する定量的データを少なくとも含む)、妊娠女性において早産についての確率を決定する際に有用な結果を生成するためのデータセットを使用した分析プロセス中にデータセットを入力するための方法を含む。以下にさらに記載する通り、この定量的データは、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、ヌクレオチド、核酸、ヌクレオシド、糖、脂肪酸、ステロイド、代謝物、炭水化物、脂質、ホルモン、抗体、生物学的高分子のためのサロゲートとしての役割を果たす目的の領域、およびそれらの組合せを含むことができる。

【0039】

例えば、公共のデータベース、配列、または参考文献における受託番号により、本開示において特定された特定のバイオマーカーに加えて、本発明では、また、現在公知である、または後に発見される、本発明の方法のための有用性を有する例示の配列と少なくとも90%または少なくとも95%または少なくとも97%同一であるバイオマーカー変異体の使用が検討される。これらの変異体は、多型、スプライス変異体、突然変異などを示しうる。この点において、本明細書は、本発明の文脈において、複数の当技術分野において公知のタンパク質を開示し、1つまたは複数の公的データベースならびにこれらの当技術分野において公知のタンパク質に関連する公開された雑誌論文への例示的な参考文献に関連付けられた例示的な受託番号を提供する。しかし、当業者は、開示されたバイオマーカーの追加の特徴を提供できる、追加の受託番号および雑誌記事を簡単に特定でき、例示の参照は、開示されたバイオマーカーに関して決して限定的ではないことを理解する。本明細書に記載される通り、種々の技術および試薬では、本発明の方法における使用が見出される。本発明の文脈における適切な試料は、例えば、血液、血漿、血清、羊水、腔分泌物、唾液、および尿を含む。一部の実施形態において、生物学的試料は、全血、血漿、および血清からなる群から選択される。特定の実施形態において、生物学的試料は血清である。本明細書において記載する通り、バイオマーカーは、当技術分野において公知の種々のアッセイおよび技術を介して検出することができる。本明細書においてさらに記載される通り、そのようなアッセイは、非限定的に、質量分析(MS)ベースのアッセイ、抗体ベースのアッセイならびに両者の側面を組み合わせたアッセイを含む。

【0040】

妊娠女性における早産についての確率に関連付けられるタンパク質バイオマーカーは、表1から63に列挙される単離されたバイオマーカーの1個または複数を含むが、これらに限定されない。特定のバイオマーカーに加えて、本開示は、さらに、例示の配列と約90%、約95%、または約97%同一であるバイオマーカー変異体を含む。変異体は、本明細書において使用される通り、多型、スプライス変異体、突然変異などを含む。

【0041】

追加のマーカーは、母体の特徴、病歴、過去の妊娠歴、および産科歴を含むが、これらに限定されない1つまたは複数のリスク兆候から選択することができる。そのような追加のマーカーは、例えば、以前の低出生体重または早期出産、複数の妊娠第2期自然流産、以前の妊娠第1期人工流産、家族性および世代間要因、不妊歴、未産、胎盤異常、子宮頸部および子宮の異常、短い子宮頸長の測定値、妊娠出血、子宮内発育制限、子宮内ジエチルstilbestrol曝露、多胎妊娠、幼児の性別、低身長、低い妊娠前体重、低または高ボディ・マス・インデックス、糖尿病、高血圧、泌尿生殖器感染症(即ち、尿路感染症)、喘息、不安および抑うつ、喘息、高血圧、甲状腺機能低下症を含みうる。早産についての人口統計学的なリスク兆候は、例えば、母体年齢、人種/民族、単一婚姻状況、低い社会経済的地位、母体年齢、雇用関連の身体活動、職業曝露および環境曝露、ならびにストレスを含みうる。さらなるリスク兆候は、不適切な胎教、喫煙、マリファナおよび他の違法薬物の使用、コカイン使用、アルコール消費、カフェイン摂取、母体の体重増加、食事摂取、妊娠後期の間での性的活動、および余暇の身体活動を含みうる(Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention, Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and A

10

20

30

40

50

ssuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS編 Washington (DC): National Academies Press (US); 2007年)。マーカーとして有用な追加のリスク兆候は、当技術分野において公知の学習アルゴリズム、例えば線形判別分析、サポートベクターマシン分類、再帰的特徴排除、マイクロアレイの予測分析、ロジスティック回帰、CART、FlexTree、LART、ランダムフォレスト、MART、および/または生存分析回帰を使用して特定することができ、それらは、当業者に公知であり、本明細書にさらに記載されている。

【0042】

表1から63に列挙される群から選択されるバイオマーカーのうちのN個を含む単離されたバイオマーカーのパネルを本明細書において提供する。開示されたバイオマーカーのパネルにおいて、Nは2から24からなる群から選択される数でありうる。開示された方法において、検出され、そのレベルが決定されるバイオマーカーの数は、1または1を上回り、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、12、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25またはそれ超でありうる。ある特定の実施形態において、検出され、そのレベルが決定されるバイオマーカーの数は、1または1を上回り、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ超でありうる。本開示の方法は、妊娠女性において早産についての確率を決定するために有用である。

10

【0043】

表1から63に列挙するバイオマーカーの一部が、妊娠女性において早産についての確率を決定するためだけに有用であるが、方法は、また、3個またはそれ超のバイオマーカーのパネルとして各々有用であるバイオマーカーの複数のサブセットのグループ化のために本明細書において記載される。一部の実施形態において、本発明は、N個のバイオマーカーを含むパネルであって、Nが、少なくとも3個のバイオマーカーであるパネルを提供する。他の実施形態において、Nは、3~23個のバイオマーカーからの任意の数であるように選択される。

20

【0044】

さらに他の実施形態において、Nは、2~5、2~10、2~15、2~20、または2~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、3~5、3~10、3~15、3~20、または3~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、4~5、4~10、4~15、4~20、または4~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、5~10、5~15、5~20、または5~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、6~10、6~15、6~20、または6~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、7~10、7~15、7~20、または7~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、8~10、8~15、8~20、または8~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、9~10、9~15、9~20、または9~23からの任意の数であるように選択される。他の実施形態において、Nは、10~15、10~20、または10~23からの任意の数であるように選択される。Nは、類似であるが、より高次の範囲を包含するように選択されることが理解されるであろう。

30

40

【0045】

ある特定の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、AFTECCVVASQLR、ELLESYIDGR、ITLPDFTGDLR、TDAPDLPEENQAR、およびSFRPFVPRから選択されるアミノ酸配列を含む、1個もしくは複数の、2個もしくはそれ超の、3個もしくはそれ超の、4個もしくはそれ超の、または5個の単離されたバイオマーカーを含む。一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、FLNWK、FGFGGSTDSGPIR、LLELTGPK、VEHSDLSFSK、IEGNLIFDPNNYLPK、ALVLELAK、TQILEWA

50

A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R から選択されるアミノ酸配列を含む、1個もしくは複数の、2個もしくはそれ超の、3個もしくはそれ超の、4個もしくはそれ超の、または5個の単離されたバイオマーカーを含む。

【0046】

一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、および I T L P D F T G D L R から選択されるアミノ酸配列からなる、単離されたバイオマーカーの1個もしくは複数、2個もしくはそれ超、または3個を含む。一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、および L S E T N R から選択されるアミノ酸配列からなる、単離されたバイオマーカーの1個もしくは複数、2個もしくはそれ超、または3個を含む。

10

【0047】

一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、表50に示すバイオマーカーおよび表52に示すバイオマーカーから選択されるアミノ酸配列からなる単離されたバイオマーカーの1個もしくは複数、2個もしくはそれ超、または3個を含む。

【0048】

一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、リポ多糖結合タンパク質(LBP)、Schumannら、Science 249巻(4975号)、1429~1431頁(1990年)(UniProtKB/Swiss-Prot:P18428.3);プロトンピン(THR B)、Walzら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74巻(5号)、1969~1972頁(1977年)(NCBI Reference Sequence:NP_000497.1);補体成分C5(C5またはCO5)Haviland、J. Immunol. 146巻(1号)、362~368頁(1991年)(GenBank:AAA51925.1);プラスミノゲン(PLMN)Petersenら、J. Biol. Chem. 265巻(11号)、6104~6111頁(1990年)(NCBI Reference Sequences:NP_000292.1 NP_001161810.1);および補体成分C8ガンマ鎖(C8GまたはCO8G)、Haefligerら、Mol. Immunol. 28巻(1-2号)、123~131頁(1991年)(NCBI Reference Sequence:NP_000597.2)からの断片を含む1つまたは複数のペプチドを含む。

20

30

【0049】

一部の実施形態において、単離されたバイオマーカーのパネルは、補体成分1、qサブ成分B鎖(C1QB)との相動性を伴う細胞接着分子、Reid、Biochem. J. 179巻(2号)、367~371頁(1979年)(NCBI Reference Sequence:NP_000482.3);フィブリノゲンベータ鎖(FIBBまたはFIB);Wattら、Biochemistry 18巻(1号)、68~76頁(1979年)(NCBI Reference Sequences:NP_001171670.1およびNP_005132.2);C反応性タンパク質(CRP)、Oliveiraら、J. Biol. Chem. 254巻(2号)、489~502頁(1979年)(NCBI Reference Sequence:NP_000558.2);インター-アルファ-トリプシンインヒビター重鎖H4(ITIH4)Kimら、Mol. Biosyst. 7巻(5号)、1430~1440頁(2011年)(NCBI Reference Sequences:NP_001159921.1およびNP_002209.2);絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン(CSH)Selbyら、J. Biol. Chem. 259巻(21号)、13131~13138頁(

40

50

1984年)(NCBI Reference Sequence: NP_001308.1); およびアングオテンシノゲン(ANGまたはANGT) Underwoodら、Metabolism 60巻(8号): 1150~7頁(2011年)(NCBI Reference Sequence: NP_000020.1)からの断片を含む1つまたは複数のペプチドを含む。

【0050】

追加の実施形態において、本発明は、表1から63に列挙するバイオマーカーのうちのN個を含む、単離されたバイオマーカーのパネルを提供する。一部の実施形態において、Nは、2から24からなる群から選択される数である。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、AFTECCVVASQLR、ELLESYIDGR、およびITLPDFTGDLRからなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、AFTECCVVASQLR、ELLESYIDGR、ITLPDFTGDLR、TDAPDLPEENQAR、およびSFRPFVPRからなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、FLNWIK、FGFGGSTDSGPIR、LLELTGPK、VEHSDLSFSK、IEGNLIFDPNNYLPK、ALVLELAK、TQILEWAAER、DVL L LVHNL PQNLPGYFWYK、SEPRPGVLLR、ITQDAQLK、ALDLSLK、WVGQPLWITATK、およびLSETNRからなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

10

20

【0051】

追加の実施形態において、バイオマーカーパネルは、表50に示すバイオマーカーおよび表52に示すバイオマーカーからなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

【0052】

さらなる実施形態において、バイオマーカーパネルは、リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンビン(THRB)、補体成分C5(C5またはCO5)、プラスミノゲン(PLMN)、および補体成分C8ガンマ鎖(C8GまたはCO8G)からなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。別の実施形態において、本発明は、リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンビン(THRB)、補体成分C5(C5またはCO5)、プラスミノゲン(PLMN)、および補体成分C8ガンマ鎖(C8GまたはCO8G)からなる群から選択される、少なくとも3個の単離されたバイオマーカーを含むバイオマーカーパネルを提供する。

30

【0053】

さらなる実施形態において、バイオマーカーパネルは、アルファ-1B-糖タンパク質(A1BG)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12(ADA12)、アポリポタンパク質B-100(APOB)、ベータ-2-ミクログロブリン(B2MG)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ(HP8ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン(CBG)、補体成分C6、エンドグリン(EGLN)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2(ENPP2)、凝固因子VII(FA7)、ヒアルロナン結合タンパク質2(HABP2)、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9(PSG9)、インヒピンベータE鎖(INHBE)からなる群から選択される、単離されたバイオマーカーの少なくとも2個を含む。

40

【0054】

一部の実施形態において、本発明は、リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンビン(THRB)、補体成分C5(C5またはCO5)、プラスミノゲン(PLMN)、補体成分C8ガンマ鎖(C8GまたはCO8G)、補体成分1、qサブコンポーネント、B鎖(C1QB)、フィブリノゲンベータ鎖(FIBBまたはFIB)、C反応性タンパク質(CRP)、インター-アルファ-トリプシンインヒビター重鎖H4(ITIH4)

50

、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン（CSH）、およびアンギオテンシノゲン（ANGまたはANGT）を含むバイオマーカーパネルを提供する。一部の実施形態において、本発明は、アルファ-1B-糖タンパク質（A1BG）、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12（ADA12）、アポリポタンパク質B-100（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2MG）、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ（HP8ペプチド）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、補体成分C6、エンドグリン（EGLN）、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2（ENPP2）、凝固因子VII（FA7）、ヒアルロナン結合タンパク質2（HABP2）、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9（PSG9）、インヒピンベータE鎖（INHBE）を含むバイオマーカーパネルを提供する。

10

【0055】

別の態様において、本発明は、リポ多糖結合タンパク質（LBP）、プロトロンビン（THRB）、補体成分C5（C5またはCO5）、プラスミノゲン（PLMN）、補体成分C8ガンマ鎖（C8GまたはCO8G）、補体成分1、qサブコンポーネント、B鎖（C1QB）、フィブリノゲンベータ鎖（FIBBまたはFIB）、C反応性タンパク質（CRP）、インター-アルファ-トリプシンインヒビター重鎖H4（ITIH4）、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン（CSH）、およびアンギオテンシノゲン（ANGまたはANGT）ならびに表51および53に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーを含むバイオマーカーパネルを提供する。

20

【0056】

別の態様において、本発明は、アルファ-1B-糖タンパク質（A1BG）、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12（ADA12）、アポリポタンパク質B-100（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2MG）、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ/ベータ（HP8ペプチド）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、補体成分C6、エンドグリン（EGLN）、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2（ENPP2）、凝固因子VII（FA7）、ヒアルロナン結合タンパク質2（HABP2）、妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9（PSG9）、インヒピンベータE鎖（INHBE）からなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーを含むバイオマーカーパネルを提供する。

30

【0057】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、「the」は、その内容が他に明確に指示しない限り、複数の参照対象を含むことに留意しなければならない。このように、例えば、「バイオマーカー」への参照は、2個またはそれ超のバイオマーカーの混合物などを含む。

【0058】

用語「約」は、特に所与の量を参照して、プラスまたはマイナス5パーセントの逸脱を包含することを意味する。

【0059】

添付の特許請求の範囲を含めた本願において使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容が他に明確に指示しない限り、複数の参照対象を含み、「少なくとも1つ」および「1つまたは複数」と互換的に使用される。

40

【0060】

本明細書において使用する場合、用語「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「含む（includes）」、「含む（including）」、「含有する（contains）」、「含有する（containing）」およびそれらの任意の変化形は、非排他的な包含を対象とすることを意図しており、エレメントまたはエレメントのリストを含む（comprises）、含む（includes）、または含む（contains）プロセス、方法、プロダクト・バイ・プロセス、または

50

組成物は、それらのエレメントのみを含むわけではなく、そのようなプロセス、方法、プロダクト・バイ・プロセス、または組成物に明らかに列挙されていない、またはそれらに固有ではない他のエレメントを含みうる。

【0061】

本明細書において使用する場合、用語「パネル」は、1個または複数のバイオマーカーを含む組成物、例えばアレイまたはコレクションなどを指す。この用語は、また、本明細書において記載する1個または複数のバイオマーカーの発現パターンのプロファイルまたは指標を指しうる。バイオマーカーパネルのために有用なバイオマーカーの数は、バイオマーカー値の特定の組合せについての感度および特異度の値に基づく。

【0062】

本明細書において使用する場合、および、他に特定されない限り、用語「単離された」および「精製された」は、一般的に、その天然の環境（例えば、それが天然に存在する場合、自然環境）から取り出されており、したがってその天然の状態から人の手により変えられる組成物を表す。単離されたタンパク質または核酸は、それが天然に存在する形とは異なる。

【0063】

用語「バイオマーカー」は、生物学的分子、または生物学的分子の断片を指し、その変化および/または検出は、特定の身体条件または状態と相関しうる。用語「マーカー」および「バイオマーカー」は、本開示を通して互換的に使用される。例えば、本発明のバイオマーカーは、早産の増加した可能性と相関する。そのようなバイオマーカーは、ヌクレオチド、核酸、ヌクレオシド、アミノ酸、糖、脂肪酸、ステロイド、代謝産物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、炭水化物、脂質、ホルモン、抗体、生物学的高分子のためのサロゲートとしての役割を果たす目的の領域、およびそれらの組合せ（例えば、糖タンパク質、リボ核タンパク質、リボタンパク質）を含む生物学的分子を含むが、これらに限定されない。この用語は、また、生物学的分子の部分または断片、例えば、少なくとも5個の連続アミノ酸残基、少なくとも6個の連続アミノ酸残基、少なくとも7個の連続アミノ酸残基、少なくとも8個の連続アミノ酸残基、少なくとも9個の連続アミノ酸残基、少なくとも10個の連続アミノ酸残基、少なくとも11個の連続アミノ酸残基、少なくとも12個の連続アミノ酸残基、少なくとも13個の連続アミノ酸残基、少なくとも14個の連続アミノ酸残基、少なくとも15個の連続アミノ酸残基、少なくとも5個の連続アミノ酸残基、少なくとも16個の連続アミノ酸残基、少なくとも17個の連続アミノ酸残基、少なくとも18個の連続アミノ酸残基、少なくとも19個の連続アミノ酸残基、少なくとも20個の連続アミノ酸残基、少なくとも21個の連続アミノ酸残基、少なくとも22個の連続アミノ酸残基、少なくとも23個の連続アミノ酸残基、少なくとも24個の連続アミノ酸残基、少なくとも25個の連続アミノ酸残基、またはそれ超の連続アミノ酸残基を含むタンパク質またはポリペプチドのペプチド断片を包含する。

【0064】

本発明は、また、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法であって、妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出すること、および測定可能な特徴を分析して妊娠女性において早産についての確率を決定することを含む、方法を提供する。本明細書において開示されるように、測定可能な特徴は、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択される前記N個のバイオマーカーの各々の断片または誘導体を含む。開示する方法の一部の実施形態において、測定可能な特徴を検出することは、前記妊娠女性から得られた生物学的試料において、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカー、それらの組合せまたは部分および/または誘導体の各々の量を定量化することを含む。

【0065】

本発明は、さらに、GABを予測する方法であって、妊娠女性から得られた生物学的試料において、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカー

10

20

30

40

50

一の各々の測定可能な特徴を検出すること、および測定可能な特徴を分析してG A Bを予測することを包含する、方法を提供する。

【0066】

本発明は、また、G A Bを予測する方法であって、(a) 妊娠女性から得られた生物学的試料中で、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(b) その量に所定の係数を乗じる、または閾値化すること、(c) 個々の積を加えて、予測されたG A Bに対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、妊娠女性において予測されたG A B出産を決定することを含む、方法を提供する。

【0067】

本発明は、さらに、妊娠女性において出産までの時間を予測する方法であって、(a) 妊娠女性から生物学的試料を得ること；(b) 生物学的試料中で、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の量を定量化すること；(c) その量を所定の係数により乗じるまたは閾値化すること、(d) 個々の積を加えて、予測されたG A Bに対応するトータルリスクスコアを得ることを含む、妊娠女性において予測されたG A Bを決定すること；および(e) 生物学的試料が得られた時点での推定された妊娠期間(G A)を、予測されたG A Bから減算して、前記妊娠女性における出産までの時間を予測することを含む、方法を提供する。出産までの時間を予測することに向けられる方法については、「出産、出生」は、破水を伴うまたは伴わない、陣痛の自然発症に続く出産を意味すると理解される。

【0068】

妊娠女性において早産についての確率を決定する方法を参照して記載および例示したが、本開示は、G A Bを予測する方法、満期出産を予測するための方法、妊娠女性において満期出産の確率を決定するための方法、ならびに妊娠女性において出産までの時間を予測する方法に、同様に適用可能である。上記方法の各々が、母体-胎児の健康上の考慮事項に関する特定の実質的な有用性および利益を有することが、当業者には明らかであろう。

【0069】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法および本明細書において開示する関連方法は、N個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含み、Nは、2から24からなる群から選択される。さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、A F T E C C V V A S Q L R、E L L E S Y I D G R、およびI T L P D F T G D L Rからなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、F L N W I K、F G F G G S T D S G P I R、L L E L T G P K、V E H S D L S F S K、I E G N L I F D P N N Y L P K、A L V L E L A K、T Q I L E W A A E R、D V L L L V H N L P Q N L P G Y F W Y K、S E P R P G V L L R、I T Q D A Q L K、A L D L S L K、W W G G Q P L W I T A T K、およびL S E T N Rからなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【0070】

追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、表50に示すバイオマーカーおよび表52に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも2個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【0071】

追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法および本明細書において開示する関連方法は、リポ多糖結合タンパク質(L B P)、プロトロンビン(T H R B)、補体成分C5(C5またはC O5)、プラスミノゲン(P L M N)、

10

20

30

40

50

および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【 0 0 7 2 】

追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法および本明細書において開示する関連方法は、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

10

【 0 0 7 3 】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、リポ多糖結合タンパク質 (L B P)、プロトロンビン (T H R B)、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5)、プラスミノゲン (P L M N)、補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G)、補体成分 1、q サブコンポーネント、B 鎖 (C 1 Q B)、フィブリノゲンベータ鎖 (F I B B または F I B)、C 反応性タンパク質 (C R P)、インター - アルファ - トリプシンインヒビター重鎖 H 4 (I T I H 4)、絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン (C S H)、およびアンギオテンシノゲン (A N G または A N G T) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

20

【 0 0 7 4 】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

30

【 0 0 7 5 】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法および本明細書において開示する関連方法は、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

40

【 0 0 7 6 】

さらなる実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法

50

および本明細書において開示する関連方法は、表 5 1 に示すバイオマーカーおよび表 5 3 に示すバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも 2 個の単離されたバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を検出することを含む。

【0077】

追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法は、さらに、早産に関連する 1 つまたは複数のリスク兆候についての測定可能な特徴を検出することを包含する。追加の実施形態において、リスク兆候は、以前の低出生体重または早期出産、複数の妊娠第 2 期自然流産、以前の妊娠第 1 期人工流産、家族性および世代間要因、不妊歴、未産、胎盤異常、子宮頸部および子宮の異常、妊娠出血、子宮内発育制限、子宮内ジエチルスチルベストロール曝露、多胎妊娠、幼児の性別、低身長、低い妊娠前体重、低または高ボディ・マス・インデックス、糖尿病、高血圧、および泌尿生殖器感染症からなる群から選択される。

10

【0078】

「測定可能な特徴」は、対象において早産についての確率で決定することができ、それと相関させることができる任意の特徴、特徴、または態様である。この用語は、さらに、妊娠女性における G A B の予測、満期出産の予測、または出産までの時間の予測との関連において決定することができ、それと相関させることができる任意の特徴、特徴、または態様を包含する。バイオマーカーについては、そのような測定可能な特徴は、例えば、生物学的試料におけるバイオマーカーまたはその断片の存在、非存在、もしくは濃度、変化した構造、例えば、翻訳後修飾の存在もしくは量、例えばバイオマーカーのアミノ酸配列上の 1 つまたは複数の位置での酸化など、または、例えば、正常な対照対象におけるバイオマーカーの立体構造と比較して変化した立体構造の存在、および / または、1 個を上回るバイオマーカーのプロファイルの一部としてのバイオマーカーの存在、量、もしくは変化した構造などを含みうる。バイオマーカーに加えて、測定可能な特徴は、さらに、例えば、母体の特徴、年齢、人種、民族、病歴、過去の妊娠歴、産科歴を含む、リスク兆候を含みうる。リスク兆候については、測定可能な特徴は、例えば、以前の低出生体重または早期出産、複数の妊娠第 2 期自然流産、以前の妊娠第 1 期人工流産、家族性および世代間要因、不妊歴、未産、胎盤異常、子宮頸部および子宮の異常、短い子宮頸長の測定値、妊娠出血、子宮内発育制限、子宮内ジエチルスチルベストロール曝露、多胎妊娠、幼児の性別、低身長、低い妊娠前体重 / 低ボディ・マス・インデックス、糖尿病、高血圧、泌尿生殖器感染症、甲状腺機能低下症、喘息、低学業成績、喫煙、薬物使用、およびアルコール消費を含みうる。

20

30

【0079】

妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法の一部の実施形態において、妊娠女性における早産についての確率は、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーから選択される N 個のバイオマーカーの各々の定量化された量に基づいて算出される。一部の実施形態において、早産の確率を決定するための開示方法は、質量分析、捕捉剤、またはそれらの組合せを使用して 1 個または複数のバイオマーカーを検出および / または定量化することを包含する。

【0080】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、表 1 から 6 3 に列挙するバイオマーカーのうち N 個を含むバイオマーカーパネルを用意する最初のステップを包含する。追加の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、妊娠女性からの生物学的試料を用意する最初のステップを包含する。

40

【0081】

一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する開示方法は、医療提供者に確率を連絡することを包含する。G A B を予測する開示方法、満期出産を予測するための方法、妊娠女性において満期出産の確率を決定するための方法、ならびに妊娠女性において出産までの時間を予測する方法は、同様に、医療提供者に確率を連絡す

50

ることを包含する。上記の通り、妊娠女性において早産についての確率を決定することを参照して記載および例示したが、本開示を通して記載した全ての実施形態は、G A Bを予測する方法、満期出産を予測するための方法、妊娠女性において満期出産の確率を決定するための方法、ならびに妊娠女性において出産までの時間を予測する方法に、同様に適用可能である。具体的には、早産についての方法を明らかに参照した、本願を通して挙げられるバイオマーカーおよびパネルは、G A Bを予測するための方法、満期出産を予測するための方法、妊娠女性において満期出産の確率を決定するための方法、ならびに妊娠女性において出産までの時間を予測する方法において使用することもできる。上記方法の各々が、母体 - 胎児の健康上の考慮事項に関する特定の実質的な有用性および利益を有することが、当業者には明らかであろう。

10

【0082】

追加の実施形態において、連絡によって、妊娠女性のために、その後の処置の決定を通知する。一部の実施形態において、妊娠女性において早産についての確率を決定する方法は、リスクスコアとして確率を表現する追加の特徴を包含する。

【0083】

本明細書において使用する場合、用語「リスクスコア」は、妊娠女性から得られた生物学的試料中の1個または複数のバイオマーカーの量を、妊娠女性のランダムプールから得られた生物学的試料から算出された1個または複数のバイオマーカーの平均量を表す標準スコアまたは基準スコアと比較することに基づいて割り当てることができるスコアを指す。バイオマーカーのレベルは妊娠を通して静的ではない可能性があるため、標準スコアまたは基準スコアは、試料が採取された時に妊娠女性のそれに対応する、妊娠時点について得られている必要がある。標準スコアまたは基準スコアを事前に決定し、予測モデル中に組み込むことができ、比較が、確率が対象について決定される毎に実際に実施するのではなく、間接的であるようにする。リスクスコアは、標準（例えば、番号）または閾値（例えば、グラフ上のライン）でありうる。リスクスコアの値は、妊娠女性のランダムプールから得られた生物学的試料から算出された1個または複数のバイオマーカーの平均量から上方または下方への逸脱と相関する。ある特定の実施形態において、リスクスコアが標準リスクスコアまたは基準リスクスコアよりも大きい場合、妊娠女性は、早産の増加した可能性を有する可能性がある。一部の実施形態において、妊娠女性のリスクスコアの大きさ、または基準リスクスコアを超える量は、その妊娠女性のリスクのレベルを示しうる、またはそれと相関しうる。

20

30

【0084】

本発明の文脈において、用語「生物学的試料」は、妊娠女性から採取された任意の試料を包含し、表1から63に列挙するバイオマーカーの1個または複数を含む。本発明の文脈において適切な試料は、例えば、血液、血漿、血清、羊水、腔分泌物、唾液、および尿を含む。一部の実施形態において、生物学的試料は、全血、血漿、および血清からなる群から選択される。特定の実施形態において、生物学的試料は血清である。当業者により理解される通り、生物学的試料は、血液の任意の画分または成分、非限定的に、T細胞、単球、好中球、赤血球、血小板、および微小胞、例えばエキソソームおよびエキソソーム様小胞などを含みうる。特定の実施形態において、生物学的試料は血清である。

40

【0085】

早産は、妊娠期間満37週未満での出産または出産を指す。早産の他の一般に使用されるサブカテゴリが確立されており、中等度の早産（妊娠33～36週での出生）、非常に早産（妊娠<33週で出生）、および極めて早産（妊娠28週で出生）を線引きする。本明細書において開示される方法に関して、当業者は、早産と満期出産を線引きするカットオフならびに早産のサブカテゴリを線引きするカットオフを、本明細書に開示する方法を実施する際に調整し、例えば、特定の健康上の利益を最大化できることを理解する。そのような調整は、当業者の技能の範囲内に十分にあり、本明細書において開示する本発明の範囲内に包含されることがさらに理解される。妊娠期間は、胎児の発育の程度および出産のために胎児の準備についての代用物である。妊娠期間は、典型的には、最後の正常な

50

月経の日から出産日までの時間の長さとして定義されている。しかし、産科対策および超音波推定値は、また、妊娠期間を推定する際に助けとなりうる。早産は、一般的に、2つの別々のサブグループに分類されている。1つは、自発早産が、その後の陣痛増強または帝王切開にかかわらず、早期陣痛または早期破水の自然発症に続いて生じるものである。2つは、示された早産が、女性の介護者が母親および/または胎児の健康または生命を脅かすことを決定する1つまたは複数の状態についての誘導または帝王切開に続いて生じるものである。一部の実施形態において、本明細書において開示する方法は、自然早産についての確率を決定することに向けられる。追加の実施形態において、本明細書において開示する方法は、妊娠出産の予測に向けられる。

【0086】

本明細書において使用する場合、用語「推定された妊娠期間」または「推定されたG A」は、最後の正常な月経の日付および追加の産科対策、超音波推定値、または非限定的に、前項において記載されるものを含む他の臨床パラメータに基づいて決定されるG Aを指す。対照的に、用語「予測される出生時の妊娠期間」または「予測されたG A B」は、本明細書において開示する本発明の方法に基づいて決定されたG A Bを指す。本明細書において使用する場合、「満期出産」は妊娠期間満37週に等しいまたはそれを過ぎた出生を指す。

【0087】

一部の実施形態において、妊娠女性は、生物学的試料が採取された時点で、妊娠17~28週の間である。他の実施形態において、妊娠女性は、生物学的試料が採取された時点で、妊娠16~29週の間、妊娠17~28週の間、妊娠18~27週の間、妊娠19~26週の間、妊娠20~25週の間、妊娠21~24週の間、または妊娠22~23週の間である。さらなる実施形態において、妊娠女性は、生物学的試料が採取された時点で、妊娠約17~22週の間、妊娠約16~22週の間、妊娠約22~25週の間、妊娠約13~25週の間、妊娠約26~28週の間、または妊娠約26~29週の間である。したがって、生物学的試料が採取された時点での妊娠女性の妊娠期間は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30週でありうる。

【0088】

請求する方法の一部の実施形態において、測定可能な特徴は、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の断片または誘導体を含む。請求する方法の追加の実施形態において、測定可能な特徴を検出することは、前記妊娠女性から得られた生物学的試料において、表1から63に列挙するバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカー、それらの組合せまたは部分および/または誘導体の各々の量を定量化することを含む。

【0089】

用語「量」または「レベル」は、本明細書において使用される場合、生物学的試料および/または対照中での検出可能または測定可能であるバイオマーカーの量を指す。バイオマーカーの量は、例えば、ポリペプチドの量、核酸の量、または断片もしくはサロゲートの量でありうる。この用語は、代わりに、それらの組合せを含みうる。バイオマーカーの用語「量」または「レベル」は、そのバイオマーカーの測定可能な特徴である。

【0090】

一部の実施形態において、妊娠女性における早産についての確率を算出することは、表1から63に列挙されたバイオマーカーから選択されるN個のバイオマーカーの各々の定量化された量に基づく。任意の既存の、入手可能な、または従来からの分離、検出、および定量化の方法を本明細書において使用して、試料中のバイオマーカー、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、および/またはそれら断片の、ならびに、任意選択で、1個または複数の他のバイオマーカーまたはそれらの断片の存在もしくは非存在(例えば、読み出しが存在対非存在;または検出可能な量対検出不可能な量)および/または量(例えば、読み出しが絶対量または相対量、例えば、絶対濃度または相対濃度など)を測定することがで

10

20

30

40

50

きる。一部の実施形態において、1個または複数のバイオマーカーの検出および/または定量化は、捕捉剤を利用するアッセイを含む。さらなる実施形態において、捕捉剤は、抗体、抗体断片、核酸ベースのタンパク質結合試薬、小分子、またはそれらの変異体である。追加の実施形態において、アッセイは、酵素免疫測定法(EIA)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、およびラジオイムノアッセイ(RIA)である。一部の実施形態において、1個または複数のバイオマーカーの検出および/または定量化は、質量分析(MS)をさらに含む。またさらなる実施形態において、質量分析は共免疫沈降-質量分析(co-IP MS)であり、全タンパク質複合体の単離のために適切な技術である共免疫沈降に質量分光分析が続く。

【0091】

本明細書で使用する場合、用語「質量分析計」は、分析物を揮発/イオン化し、気相イオンを形成し、それらの絶対または相対分子量を決定することができるデバイスを指す。揮発/イオン化の適切な方法は、マトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)、エレクトロスプレー、レーザー/光、熱、電気、霧化/噴霧など、またはそれらの組合せである。質量分析法の適切な形態は、イオントラップ機器、四重極機器、静電磁場セクター機器、飛行時間機器、飛行時間タンデム質量分析計(TOF MS/MS)、フーリエ変換質量分析計、Orbitrap、およびこれらの型の質量分析器の種々の組合せで構成されるハイブリッド機器を含むが、これらに限定されない。これらの機器は、次に、試料を分画する(例えば、液体クロマトグラフィーまたは化学的もしくは生物学的特徴に基づく固相吸着技術)、および質量分析計に導入するための試料をイオン化する(マトリックス支援レーザー脱離(MALDI)、エレクトロスプレー、もしくはナノスプレーイオン化(ESI)、またはそれらの組合せを含む)他の種々の機器と適合させることができる。

【0092】

一般的に、ペプチドの質量に関する、好ましくは、また、選択されたペプチドの断片化および/または(部分的)アミノ酸配列に関する正確な情報を提供することができる任意の質量分析(MS)技術(例えば、タンデム質量分析、MS/MS;または、ポストソース分解、TOF MS)は、本明細書において開示する方法において使用することができる。適切なペプチドのMSおよびMS/MS技術ならびにシステムは、それ自体が周知であり(例えば、Methods in Molecular Biology、146巻:「Mass Spectrometry of Proteins and Peptides」、Chapman編、Humana Press 2000年;Bieman 1990年 Methods Enzymol 193巻:455~79頁;またはMethods in Enzymology、402巻:「Biological Mass Spectrometry」Burlingame編、Academic Press 2005年を参照のこと)、本明細書において開示する方法を実行する際に使用することができる。したがって、一部の実施形態において、開示する方法は、1個または複数のバイオマーカーを測定するために定量的MSを実施することを含む。そのような定量的方法は、自動(Villanuevaら、Nature Protocols(2006年)1巻(2号):880~891頁)または半自動化フォーマットにおいて実施することができる。特定の実施形態において、MSは、液体クロマトグラフィーデバイス(LC-MS/MSまたはLC-MS)、またはガスクロマトグラフィーデバイス(GC-MSまたはGC-MS/MS)に動作可能に連結することができる。この文脈において有用な他の方法は、同位体コード親和性タグ(ICAT)、タンデム質量タグ(TMT)、または細胞培養中のアミノ酸による安定同位体標識(SILAC)を含み、クロマトグラフィーおよびMS/MSが続く。

【0093】

本明細書で使用する場合、用語「多重反応モニタリング(MRM)」または「選択反応モニタリング(SRM)」は、少量である分析物を定量化するために特に有用であるMSベースの定量方法を指す。SRM実験において、事前に定義された前駆体イオンおよびそ

10

20

30

40

50

の断片の1つまたは複数は、三連四重極機器の2つの質量フィルタにより選択され、正確な定量化のために経時的にモニターされる。複数のSRM前駆体および断片イオン対は、MRM実験を実施するために異なる前駆体/断片対の間で迅速にトグルさせることにより、クロマトグラフタイムスケールで同じ実験内で測定することができる。標的分析物(例えば、ペプチドまたは小分子、例えば化学物質、ステロイド、ホルモンなど)の保持時間と組み合わせた一連のトランジション(前駆体/断片イオン対)は、最終的なアッセイを構成することができる。多数の分析物は、単一のLC-MS実験の間に定量化することができる。MRMまたはSRMへの参照における用語「スケジュール」または「ダイナミック」は、アッセイのパリエーションを指し、特定の分析物についてのトランジションが、予想保持時間の周囲の時間ウィンドウにおいてだけ取得され、単一のLC-MS実験において検出および定量化することができる分析物の数を有意に増加させ、テストの選択性に寄与する。なぜなら、保持時間は、分析物の物理的性質に依存した特徴であるからである。単一の分析物を、また、1を上回るトランジションを用いてモニターすることができる。最後に、目的の分析物(例えば、同じアミノ酸配列)に対応するが、安定同位体の包含により異なる標準がアッセイに含まれる。安定同位体標準(SIS)は、正確なレベルでのアッセイ中に組み入れられ、対応する未知の分析物を定量化するために使用することができる。追加レベルの特異性が、未知の分析物およびその対応するSISの共溶出ならびにそれらのトランジションの特徴(例えば、未知の2つのトランジションのレベルの比率およびその対応するSISの2つのトランジションの比率における類似性)により寄与される。

10

20

【0094】

バイオマーカーペプチド分析のために適切な質量分析アッセイ、機器、およびシステムは、非限定的に、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)MS; MALDI-TOFポストソース分解(PSD); MALDI-TOF/TOF; 表面増強レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析(SELDI-TOF)MS; エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS); ESI-MS/MS; ESI-MS/(MS)_n(nはゼロよりも大きい整数である); ESI 3Dまたは線形(2D)イオントラップMS; ESI三重四重極MS; ESI四重極直交TOF(Q-TOF); ESIフーリエ変換MSシステム; シリコン上での脱離/イオン化(DIOS); 二次イオン質量分析(SIMS); 大気圧化学イオン化質量分析(APCI-MS); APCI-MS/MS; APCI-(MS)_n; イオン移動度分光分析(IMS); 誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS); 大気圧光イオン化質量分析(APPI-MS); APPI-MS/MS、およびAPPI-(MS)_nを含みうる。タンデムMS(MS/MS)配置におけるペプチドイオンの断片化は、当技術分野において確立された様式、例えば衝突誘起解離(CID)などを使用して達成することができる。本明細書に記載する通り、質量分析によるバイオマーカーの検出および定量化は、例えば、とりわけ、Kuhnら、Proteomics 4巻: 1175~86頁(2004年)により記載される多重反応モニタリング(MRM)を含みうる。LC-MS/MS分析の間のスケジュールされた多重反応モニタリング(スケジュールされたMRM)モード取得によって、ペプチド定量化の感度および精度が増強される。AndersonおよびHunter、Molecular and Cellular Proteomics 5巻(4号): 573頁(2006年)。本明細書に記載する通り、質量分析ベースのアッセイは、有利には、上流ペプチドまたはタンパク質の分離または分画方法、例えば、クロマトグラフィーおよび本明細書において以下に記載する他の方法などと組み合わせることができる。本明細書においてさらに記載する通り、ショットガン定量的プロテオミクスを、ハイスループット同定および早産の予後バイオマーカーの検証のためのSRM/MRMベースのアッセイと組み合わせることができる。

30

40

【0095】

当業者は、いくつかの方法を、バイオマーカーの量を決定するために使用することができることを理解するであろう(質量分析アプローチ、例えばMS/MS、LC-MS/M

50

S、多重反応モニタリング(MRM)、またはSRM、および産物イオンモニタリング(PIM)などを含む、ならびに、また、抗体ベースの方法、例えばイムノアッセイなど、例えばウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、免疫沈降(immunoprecipitation)、免疫組織化学、免疫蛍光、ラジオイムノアッセイ、ドットブロッキング、およびFACSなどを含む)。したがって、一部の実施形態において、少なくとも1個のバイオマーカのレベルを決定することは、イムノアッセイおよび/または質量分析法を使用することを含む。追加の実施形態において、質量分析法は、MS、MS/MS、LC-MS/MS、SRM、PIM、および当技術分野において公知の他のそのような方法から選択される。他の実施形態において、LC-MS/MSは、さらに、1D LC-MS/MS、2D LC-MS/MS、または3D LC-MS/MSを含む。イムノアッセイ技術およびプロトコルは、一般的に、当業者に公知である(PriceおよびNewman、Principles and Practice of Immunoassay、第2版、Grove's Dictionaries、1997年およびGosling、Immunoassays: A Practical Approach、Oxford University Press、2000年)。競合的および非競合的イムノアッセイを含む種々のイムノアッセイ技術を使用することができる(Selfら、Curr. Opin. Biotechnol.、7巻: 60~65頁(1996年))。

【0096】

さらなる実施形態において、イムノアッセイは、ウェスタンブロット、ELISA、免疫沈降、免疫組織化学、免疫蛍光、ラジオイムノアッセイ(RIA)、ドットブロッキング、およびFACSから選択される。ある特定の実施形態において、イムノアッセイはELISAである。またさらなる実施形態において、ELISAは、直接ELISA(酵素結合免疫吸着アッセイ)、間接ELISA、サンドイッチELISA、競合的ELISA、多重ELISA、ELISPOT技術、および当技術分野において公知の他の同様の技術である。これらのイムノアッセイ法の原理は、当技術分野において公知である(例えば、John R. Crowther、The ELISA Guidebook、第1版、Humana Press 2000年、ISBN 0896037282)。典型的には、ELISAは抗体を用いて実施されるが、それらは、本発明の1個または複数のバイオマーカに特異的に結合し、検出することができる任意の捕捉剤を用いて実施することができる。多重ELISAによって、通常は複数のアレイアドレスで、単一の区画(例えば、マイクロプレートウェル)内での2つまたはそれ超の分析物の同時検出が可能になる(NielsenおよびGeierstanger 2004年、J Immunol Methods 290巻: 107~20頁(2004年)およびLingら、2007年、Expert Rev Mol Diagn 7巻: 87~98頁(2007年))。

【0097】

一部の実施形態において、ラジオイムノアッセイ(RIA)を使用して、本発明の方法において1個または複数のバイオマーカを検出することができる。RIAは、当技術分野において周知である競合ベースのアッセイであり、放射活性標識(例えば、 ^{125}I または ^{131}I 標識)標的分析物の既知量と分析物に特異的な抗体を混合すること、次に試料からの非標識分析物を添加すること、および置換された標識分析物の量を測定することを含む(例えば、ガイダンスについては、An Introduction to Radioimmunoassay and Related Techniques、Chard T編、Elsevier Science 1995年、ISBN 0444821198を参照のこと)。

【0098】

検出可能な標識は、本発明の方法におけるバイオマーカの直接的または間接的な検出のために、本明細書において記載するアッセイにおいて使用することができる。多様な検出可能な標識を使用することができ、標識の選択は、要求される感度、抗体とのコンジュ

ゲーションの容易さ、安定性要件、ならびに利用可能な機器および廃棄規定に依存する。当業者は、本発明の方法におけるバイオマーカのアクセイ検出に基づいて、適切な検出可能な標識の選択に精通している。適切な検出可能な標識は、蛍光色素（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、Oregon Green（商標）、ローダミン、テキサスレッド、テトラローダミンイソチオシアネート（tetrarhodimine isothiocynate）（TRITC）、Cy3、Cy5など）、蛍光マーカー（例えば、緑色蛍光タンパク質（GFP）、フィコエリトリンなど）、酵素（例えば、ルシフェラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなど）、ナノ粒子、ピオチン、ジゴキシゲニン、金属などを含むが、これらに限定されない。

10

【0099】

質量分析（mass-spectrometry）ベースの分析のために、同位体試薬を用いた異なるタグ付け（例えば、同位体コード親和性タグ（ICAT）または同重体タグ付け試薬、iTRAQ（Applied Biosystems、Foster City、Calif.）を使用したより最近のバリエーション、またはタンデム質量タグ、TMT（Thermo Scientific、Rockford、IL）（多次元液体クロマトグラフィー（LC）およびタンデム質量分析（MS/MS）分析が続く）は、本発明の方法を実行する際にさらなる方法論を提供することができる。

【0100】

化学発光抗体を使用した化学発光アクセイは、タンパク質レベルの高感度非放射性検出のために使用することができる。蛍光色素で標識された抗体も、適切でありうる。蛍光色素の例は、非限定的に、DAPI、フルオレセイン、ヘキスト33258、Rフィコシアニン、Bフィコエリトリン、Rフィコエリトリン、ローダミン、テキサスレッド、およびリサミンを含む。間接標識は、当技術分野において周知の種々の酵素、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ（AP）、ベータ-ガラクトシダーゼ、ウレアーゼなどを含む。西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ-ガラクトシダーゼのための適切な基質を使用した検出システムが、当技術分野において周知である。

20

【0101】

直接または間接標識からのシグナルは、例えば、発色性基質からの色を検出するために分光光度計；放射線を検出するための放射線カウンター、例えば¹²⁵Iの検出用のガンマカウンターなど；または、ある特定の波長の光の存在下で蛍光を検出する蛍光光度計を使用して分析することができる。酵素結合抗体の検出のために、定量的な分析は、分光光度計、例えばEMAX Microplate Reader（Molecular Devices；Menlo Park、Calif.）などを製造業者の指示に従って使用して行うことができる。所望の場合、本発明を実行するために使用されるアクセイは、自動化する、またはロボットで実施することができ、複数の試料からのシグナルを同時に検出することができる。

30

【0102】

一部の実施形態において、本明細書において記載する方法は、質量分析（MS）を使用したバイオマーカの定量化を包含する。さらなる実施形態において、質量分析は、液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）、多重反応モニタリング（MRM）、または選択反応モニタリング（SRM）でありうる。追加の実施形態において、MRMまたはSRMは、さらに、スケジュールされたMRMまたはスケジュールされたSRMを包含しうる。

40

【0103】

上記の通り、クロマトグラフィーは、また、本発明の方法を実行するために使用することができる。クロマトグラフィーは、化学物質を分離するための方法を包含し、一般的に、分析物の混合物が、液体または気体の移動流（「移動相」）により運ばれ、それらが固定液体または固体相（「固定相」）の周囲またはその上を流れる際、移動相と前記固定相の

50

間で、分析物の異なる分布の結果として成分に分離される、プロセスを含む。固定相は、通常、細かく分割された固体、フィルタ材料のシート、または固体の表面上の液体の薄膜などでありうる。クロマトグラフィーは、生物学的由来の化学的化合物、例えば、アミノ酸、タンパク質、タンパク質の断片、またはペプチドなどの分離のために適用可能な技術として当業者に十分に理解されている。

【0104】

クロマトグラフィーは、柱状（即ち、固定相がカラム中に沈着または充填されている）、好ましくは液体クロマトグラフィー、さらにより好ましくは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、または超高速/高圧液体クロマトグラフィー（UHPLC）でありうる。クロマトグラフィーの細部は、当技術分野において周知である（Bidl ingmey er、Practical HPLC Methodology and Applications、John Wiley & Sons Inc.、1993年）。クロマトグラフィーの例示的な型は、非限定的に、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、UHPLC、順相HPLC（NP-HPLC）、逆相HPLC（RP-HPLC）、イオン交換クロマトグラフィー（IEC）（例えば陽イオンまたは陰イオン交換クロマトグラフィーなど）、親水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）（ゲル濾過クロマトグラフィーまたはゲル浸透クロマトグラフィーを含む）、クロマトフォーカシング、親和性クロマトグラフィー（例えば免疫親和性、固定化金属親和性クロマトグラフィーなど）などを含む。単一、二、またはそれ超の次元のクロマトグラフィーを含むクロマトグラフィーを、さらなるペプチド分析方法、例えば、本明細書の他の箇所に記載する下流の質量分析と併せたペプチド分画方法として使用することができる。

10

20

【0105】

さらなるペプチドまたはポリペプチド分離、同定、または定量方法を、任意選択で、上に記載する分析方法のいずれかと併せて、本開示におけるバイオマーカーを測定するために使用してもよい。そのような方法は、非限定的に、化学的抽出分割、等電点電気泳動（IEF）（キャピラリー等電点電気泳動（CIEF）、キャピラリー等速電気泳動（CITP）、キャピラリー電気クロマトグラフィー（CEC）などを含む）、一次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動（PAGE）、二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動（2D-PAGE）、キャピラリーゲル電気泳動（CGE）、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、ミセル動電クロマトグラフィー（MEKC）、フリーフロー電気泳動（FFE）などを含む。

30

【0106】

本発明の文脈において、用語「捕捉剤」は、標的、特にバイオマーカーに特異的に結合することができる化合物を指す。この用語は、抗体、抗体断片、核酸ベースのタンパク質結合試薬（例えば、アプタマー、Slow Off-rate Modified Aptamer（SOMAmer（商標））、タンパク質捕捉剤、天然リガンド（即ち、その受容体のためのホルモンまたはその逆）、小分子またはそれらの変異体を含む。

【0107】

捕捉剤は、標的、特にバイオマーカーに特異的に結合するように構成することができる。捕捉剤は、有機分子、例えばポリペプチド、ポリヌクレオチド、および当業者に同定可能である他の非ポリマー分子などを含みうるが、これらに限定されない。本明細書において開示する実施形態において、捕捉剤は、標的、特にバイオマーカーを検出、精製、単離、または富化するために使用することができる任意の薬剤を含む。任意の当技術分野で公知の親和性捕捉技術を使用して、開示方法における使用のための生物学的培地の複雑な混合物の成分であるバイオマーカーを選択的に単離および富化/濃縮することができる。

40

【0108】

バイオマーカーに特異的に結合する抗体捕捉剤は、当技術分野において公知の任意の適切な方法を使用して調製することができる。例えば、Coligan、Current Protocols in Immunology（1991年）；Harlow &

50

Lane、Antibodies: A Laboratory Manual (1988年); Goding、Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (第2版、1986年)を参照のこと。抗体捕捉剤は、天然の、または全体的もしくは部分的に合成的に産生されたかを問わず、任意の免疫グロブリンまたはその誘導体でありうる。特異的結合能力を維持する全てのその誘導体もこの用語に含まれる。抗体捕捉剤は、免疫グロブリン結合ドメインに相同である、または大部分が相同である結合ドメインを有し、天然供給源から誘導することができる、または部分的もしくは全体的に合成的に産生することができる。抗体捕捉剤は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体でありうる。一部の実施形態において、抗体は一本鎖抗体である。当業者は、抗体が、例えば、ヒト化、部分的ヒト化、キメラ、キメラヒト化などを含む種々の形態のいずれかで提供することができることを理解するであろう。抗体捕捉剤は、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、dsFvダイアボディ、およびFd断片を含むが、これらに限定されない抗体断片でありうる。抗体捕捉剤は、任意の手段により産生することができる。例えば、抗体捕捉剤は、インタクトな抗体の断片化により酵素的または化学的に産生することができ、および/または、それは、部分的な抗体配列をコードする遺伝子から組換え的に産生することができる。抗体捕捉剤は、一本鎖抗体断片を含むことができる。あるいは、または加えて、抗体捕捉剤は、例えば、ジスルフィド結合により一緒に連結された複数の鎖; および、そのような分子から得られる任意の機能的断片(それにおいて、そのような断片は、親抗体分子の特異的結合特徴を保持する)を含むことができる。分子全体の機能性成分としてのそれらのより小さなサイズのため、抗体断片は、ある特定の免疫化学的技術および実験的適用における使用のためのインタクトな抗体を上回る利点を提供することができる。

10

20

30

40

50

【0109】

本発明の実行のために有用な適切な捕捉剤は、アプタマーも含む。アプタマーは、固有の三次元(3-D)構造を介して特異的にその標的に結合することができるオリゴヌクレオチド配列である。アプタマーは、任意の適切な数のヌクレオチドを含むことができ、異なるアプタマーは、同じまたは異なる数のヌクレオチドを有することができる。アプタマーは、DNAもしくはRNAまたは化学的に修飾された核酸でありえ、一本鎖、二本鎖でありうる、または二本鎖領域を含み、より高次元な構造を含みうる。アプタマーは、また、光反応性または化学的に反応性の官能基が、それが共有結合的にその対応する標的に結合することができるように、アプタマーに含まれる、フォトアプタマーでありうる。アプタマー捕捉剤の使用は、同じバイオマーカーに特異的に結合する2つまたはそれ超のアプタマーの使用を含みうる。アプタマーは、タグを含みうる。アプタマーは、SELEX(指数関数的富化によるリガンドの系統的進化)プロセスを含む任意の公知の方法を使用して同定することができる。一度、同定された場合、アプタマーを、化学的合成法および酵素的合成法を含む、任意の公知の方法に従って調製または合成し、バイオマーカー検出のための種々の適用において使用することができる。Liuら、Curr Med Chem. 18巻(27号): 4117~25頁(2011年)。本発明の方法を実行する際に有用な捕捉剤は、また、当技術分野において公知のSOMAmer(Slow Off-Rate Modified Aptamer)を含み、改善されたオフレート特徴を有する。Brodyら、J Mol Biol. 422巻(5号): 595~606頁(2012年)。SOMAmerは、SELEX法を含む任意の公知の方法を使用して生成することができる。

【0110】

バイオマーカーを分析前に修飾して、それらの解像度を改善する、またはそれらの同一性を決定することができることが当業者により理解される。例えば、バイオマーカーは、分析前に、タンパク質分解消化に供することができる。任意のプロテアーゼを使用することができる。バイオマーカーを別個の数の断片に切断する可能性のあるプロテアーゼ、例えばトリプシンなどは特に有用である。消化に起因する断片は、バイオマーカーのためのフィンガープリントとして機能し、それにより、それらの検出を間接的に可能にする。こ

れは、問題のバイオマーカーについて混同されうる、同様の分子量を伴うバイオマーカーがある場合に特に有用である。また、タンパク質分解断片化は、高分子量のバイオマーカーのために有用である。なぜなら、より小さなバイオマーカーは、質量分析により、より簡単に分解されるためである。別の例において、バイオマーカーを修飾して、検出分解能を改善することができる。例えば、ノイラミニダーゼを使用して糖タンパク質から末端シアル酸残基を除去し、アニオン性吸着剤への結合を改善し、検出分解能を改善させることができる。別の例において、バイオマーカーは、分子バイオマーカーに特異的に結合する、特定の分子量のタグの付着により修飾することができ、それらをさらに区別する。任意選択で、そのような修飾されたバイオマーカーを検出した後、バイオマーカーの同一性は、さらに、タンパク質データベース（例えば、SwissProt）において修飾バイオマーカーの物理的および化学的特徴をマッチングさせることにより決定することができる。

10

【0111】

試料中のバイオマーカーを、検出用に基質上で捕捉することができることが、当技術分野においてさらに理解されている。伝統的な基質は、タンパク質の存在についてその後プロブされる抗体コーティング96ウェルプレートまたはニトロセルロース膜を含む。あるいは、マイクロスフェア、マイクロ粒子、マイクロビーズ、ビーズ、または他の粒子に付着されたタンパク質結合分子をバイオマーカーの捕捉および検出のために使用することができる。タンパク質結合分子は、抗体、ペプチド、ペプトイド、アプタマー、小分子リガンド、または粒子の表面に付着した他のタンパク質結合捕捉剤でありうる。各々のタンパク質結合分子は、コードされる固有の検出可能な標識を含むことができ、他のタンパク質結合分子に付着した他の検出可能な標識と区別し、多重アッセイにおいてバイオマーカーの検出を可能にすることができる。例は、公知の蛍光強度を伴うカラーコードマイクロスフェア（例えば、Luminex（Austin, Tex.）により産生されたxMAP技術を用いたマイクロスフェアを参照のこと）；量子ドットナノ結晶を含む、例えば、量子ドットカラーの異なる比率および組合せを有するマイクロスフェア（例えば、Life Technologies（Carlsbad, Calif.）により産生されたQdotナノ結晶）；ガラスコート金属ナノ粒子（例えば、Nanoplex Technologies, Inc.（Mountain View, Calif.）により産生されたSERSナノタグを参照のこと）；バーコード材料（例えば、サブマイクロンサイズのストライプ金属ロッド、例えばNanoplex Technologies, Inc.により産生されたNanobarcodesなどを参照のこと）、カラーバーコードを伴うコード微粒子（例えば、Vitro Bioscience, vitrabio.comにより産生されたCellCardを参照のこと）、デジタルホログラフィックコードイメージを伴うガラス微粒子（例えば、Illumina（San Diego, Calif.）により産生されたCyVeramicrobeadsを参照のこと）；化学発光色素、色素化合物の組合せ；および検出可能な異なるサイズのビーズを含むが、これらに限定されない。

20

30

【0112】

別の態様において、バイオチップを、本発明のバイオマーカーの捕捉および検出のために使用することができる。多くのタンパク質バイオチップが、当技術分野において公知である。これらは、例えば、Packard Bioscience Company（Meriden Conn.）、Zyomyx（Hayward, Calif.）、およびPhyllos（Lexington, Mass.）により産生されるタンパク質バイオチップを含む。一般的に、タンパク質バイオチップは、表面を有する基質を含む。捕捉試薬または吸着剤は、基質の表面に付着される。頻繁には、表面は、複数のアドレス可能な位置を含み、その各々の位置が、そこに結合した捕捉剤を有する。捕捉剤は、生物学的分子、例えばポリペプチドまたは核酸などでありうるが、それらは、他のバイオマーカーを特異的に捕捉する。あるいは、捕捉剤は、クロマトグラフィー材料、例えば陰イオン交換物質または親水性物質などでありうる。タンパク質バイオチップの例は、当技術分野におい

40

50

て周知である。

【0113】

生物学的試料中の mRNA の測定は、生物学的試料中の対応するタンパク質バイオマーカーのレベルを検出するための代用として使用することができる。このように、本明細書に記載するバイオマーカーまたはバイオマーカーパネルのいずれかを、適当な RNA を検出することにより検出することもできる。mRNA レベルを、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR、qPCR が続く) により測定することができる。RT-PCR を使用して、mRNA から cDNA を作製する。cDNA を qPCR アッセイにおいて使用して、DNA 増幅プロセスが進行するにつれて蛍光を産生することができる。標準曲線との比較により、qPCR は、絶対測定値、例えば細胞 1 個当たりの mRNA コピー数などを産生することができる。ノーザンブロット、マイクロアレイ、インベーターアッセイ、およびキャピラリー電気泳動と組み合わせた RT-PCR の全てを使用して、試料中の mRNA の発現レベルが測定されてきた。Gene Expression Profiling: Methods and Protocols, Richard A. Shinkets 編、Humana Press、2004 年を参照のこと。

10

【0114】

本明細書で開示される一部の実施形態は、妊娠女性において早産についての確率を決定する診断方法および予後診断方法に関する。1 個または複数のバイオマーカーの発現レベルの検出および/またはバイオマーカーの比率の決定を使用して、妊娠女性における早産についての確率を決定することができる。そのような検出方法は、例えば、状態の早期診断のために使用することができ、対象に早産の素因があるか否かを判断する、早産の進行または処置プロトコルの進行をモニターする、早産の重症度を評価する、早産の転帰および/または回復もしくは満期出産の見通しを予測する、または早産のための適切な処置の決定を助ける。

20

【0115】

生物学的試料中でのバイオマーカーの定量化は、非限定的に、上に記載する方法ならびに当技術分野において公知の任意の他の方法により決定することができる。このようにして得られた定量的データは、次に分析的な分類プロセスに供する。そのようなプロセスにおいて、例えば、本明細書において提供する実施例において記載する通り、生データを、データのトレーニングセットにより事前に定義されているアルゴリズムに従って操作される。アルゴリズムでは、本明細書において提供するデータのトレーニングセットを利用することができる、または、本明細書において提供するガイドラインを利用して、データの異なるセットを用いてアルゴリズムを生成することができる。

30

【0116】

一部の実施形態において、測定可能な特徴を分析して妊娠女性において早産についての確率を決定することは、予測モデルの使用を包含する。さらなる実施形態において、測定可能な特徴を分析して妊娠女性において早産についての確率を決定することは、前記測定可能な特徴を、参照特徴と比較することを包含する。当業者が理解できる通り、そのような比較は、参照特徴との直接的な比較または参照特徴が予測モデル中に組み入れられている間接的な比較でありうる。さらなる実施形態において、測定可能な特徴を分析して妊娠女性において早産についての確率を決定することは、線形判別分析モデル、サポートベクターマシン分類アルゴリズム、再帰的特徴排除モデル、マイクロアレイモデルの予測分析、ロジスティック回帰モデル、CART アルゴリズム、フレックスツリーアルゴリズム、LART アルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、MART アルゴリズム、機械学習アルゴリズム、罰則付き回帰法の 1 つもしくは複数、またはそれらの組合せを包含する。特定の実施形態において、分析はロジスティック回帰を含む。

40

【0117】

分析的な分類プロセスでは、種々の統計的分析方法のいずれか 1 つを使用して、定量的データを操作し、試料の分類を提供することができる。有用な方法の例は、線形判別分析、再帰的特徴排除、マイクロアレイの予測分析、ロジスティック回帰、CART アルゴリ

50

ズム、FlexTreeアルゴリズム、LARTアルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、MARTアルゴリズム、機械学習アルゴリズムなどを含む。

【0118】

GABの予測のためのランダムフォレストを作成するために、当業者は、出生時の妊娠期間(GAB)が公知であり、N個の分析物(トランジション)が、出産の数週間前に採取された血液検体中で測定されているk名の対象(妊娠女性)の組を考慮することができる。回帰ツリーは、全ての対象を含むルートノードから開始する。全ての対象についての平均GABは、ルートノードにおいて算出することができる。ルートノード内のGABの分散は高くなる。なぜなら、異なるGABを伴う女性の混合があるからである。ルートノードを、次に、2つのブランチに分割し(パーティション)、各ブランチが、類似のGABを伴う女性を含むようにする。各ブランチにおける対象についての平均GABを再び算出する。各ブランチ内のGABの分散は、ルートノードより低くなる。なぜなら、各ブランチ内の女性のサブセットは、ルートノード中のものより、比較的類似したGABを有するからである。2つのブランチを、分析物、および類似のGABを伴うブランチを作成する分析物についての閾値を選択することにより作成する。分析物および閾値は、全ての分析物および閾値の組の間から選ばれ、通常、各ノードで分析物のランダムなサブセットを伴う。手順は、ブランチを再帰的に産生し続け、対象が非常に類似したGABを有するリーフ(末端ノード)を作成する。各末端ノードにおける予測されたGABは、その末端ノードにおける対象についての平均GABである。この手順によって、単一の回帰ツリーが作成される。ランダムフォレストは、数百または数千のそのようなツリーからなりうる。

10

20

【0119】

分類は、試料が所与のクラスに属する確率を決定するための閾値を設定する予測モデル方法に従って行うことができる。確率は、好ましくは、少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%またはそれより高い。分類は、また、得られたデータセットと参照データセットの間での比較によって、統計的な有意差がもたらされるか否かを決定することにより行うことができる。もしそうである場合、次にデータセットが得られた試料は、参照データセットのクラスに属さないとして分類される。逆に、そのような比較が、参照データセットと統計的に有意に異なる場合、そのデータセットが得られた試料は、参照データセットのクラスに属するとして分類される。

30

【0120】

モデルの予測能力は、品質メトリックを提供するその能力に従って評価することができる(例えば、特定の値、または値の範囲のAUROC(ROC曲線下面積)または精度)。曲線下面積の測定値は、完全なデータ範囲にわたり分類器の精度を比較するために有用である。より大きなAUCを伴う分類器は、目的の2群間で未知数を正確に分類するより大きな能力を有する。一部の実施形態において、所望の品質閾値は、少なくとも約0.5、少なくとも約0.55、少なくとも約0.6、少なくとも約0.7、少なくとも約0.75、少なくとも約0.8、少なくとも約0.85、少なくとも約0.9、少なくとも約0.95、またはそれより高い精度を伴い試料を分類する予測モデルである。代替測定値として、所望の品質閾値は、少なくとも約0.7、少なくとも約0.75、少なくとも約0.8、少なくとも約0.85、少なくとも約0.9、またはそれより高いAUCを伴う試料を分類する予測モデルを指しうる。

40

【0121】

当技術分野において公知の通り、予測モデルの相対的な感度および特異性は、選択メトリックまたは感度メトリックのいずれかを優先するように調整することができ、ここで、2つのメトリックは反比例関係を有する。上に記載するモデルにおける制限は、実施されているテストの特定の要件に依存して、選択された感度または特異性のレベルを提供するように調整することができる。感度および特異性の1つまたは両方が、少なくとも約0.7、少なくとも約0.75、少なくとも約0.8、少なくとも約0.85、少なくとも約0.9、またはそれより高くなりうる。

50

【0122】

生データは、最初は、通常3回または複数の3回で、各バイオマーカーについて値を測定することにより分析することができる。データは、操作することができ、例えば、生データは、標準曲線、ならびに各患者について平均値および標準偏差を算出するために使用される3回の測定の平均値を使用して変換することができる。これらの値は、モデルにおいて使用される前に変換することができる（例えば、対数変換、Box-Cox変換）（Box and Cox, Royal Stat. Soc., Series B, 26巻: 211~246頁(1964年)）。データは、次に、状態に従って試料を分類する予測モデルに入力される。結果として得られた情報は、患者または医療提供者に連絡することができる。

10

【0123】

早産についての予測モデルを生成するために、公知の対照試料および目的の早産分類に対応する試料を含む、頑強なデータセットが、トレーニングセットにおいて使用される。試料サイズは、一般的に受け入れられている基準を使用して選択することができる。上で考察する通り、異なる統計的方法を使用して、高度に正確な予測モデルを得ることができる。そのような分析の例を、実施例2に提供する。

【0124】

一実施形態において、階層的クラスタリングが、予測モデルの誘導において実施され、そこでは、ピアソン相関がクラスタリングメトリックとして用いられる。1つのアプローチは、「教師あり学習」の問題において「学習試料」として早産データセットを検討することである。CARTは、医療への適用における標準であり（Singer, Recursive Partitioning in the Health Sciences, Springer (1999年)）、任意の定性的特徴を定量的特徴に変換すること；ホテリング T^2 統計について試料再利用方法により評価された、達成された有意水準によりそれらを選別すること；および投げ縄方法の適切な適用により改変することができる。予測における問題は、回帰の品質を評価する際の分類のためのジニ基準の適切な使用を実際に行うことにより、予測の視力喪失を伴わず、回帰における問題になる。

20

【0125】

このアプローチは、FlexTreeと呼ばれるものに導いた（Huang, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101巻: 10529~10534頁(2004年)）。FlexTreeは、シミュレーションにおいて、および複数の形態のデータに適用された場合、非常に上手く実施され、請求する方法を実行するのに有用である。FlexTreeを自動化するソフトウェアが開発されている。あるいは、LARTreeまたはLARTを使用することができる（Turnbull (2005年) Classification Trees with Subset Analysis Selection by the Lasso, Stanford University)。この名称は、CARTおよびFlexTreeと同様に、バイナリツリー；記載されている投げ縄；および、Efronら(2004年) Annals of Statistics 32巻: 407~451頁(2004年)によりLARSと呼ばれるものを通じた投げ縄の実施を反映する。また、Huangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101巻(29号): 10529~34頁(2004年)を参照のこと。使用することができる他の分析方法は、論理回帰を含む。論理回帰の1つの方法：Ruczinski, Journal of Computational and Graphical Statistics 12巻: 475~512頁(2003年)。論理回帰は、その分類器をバイナリツリーとして表示することができる点でCARTと似ている。それは、各ノードが、CARTにより産生される単純な「and」記述よりも一般的である、特徴に関するプール記述を有する点で異なる。

30

40

【0126】

別のアプローチは、最も近い収縮重心のアプローチである（Tibshirani, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99巻: 6567~72頁

50

(2002年))。この技術は、k-means様であるが、クラスター中心を収縮させることにより、投げ縄の場合と同様に、自動的に特徴を選択し、情報価値のある少数のものに注意を集中するという利点を有する。このアプローチは、PAMソフトウェアとして利用可能であり、広く使用されている。使用することができるアルゴリズムの2つのさらなる組は、ランダムフォレスト(Breiman, Machine Learning 45巻: 5~32頁(2001年))およびMART(Hastie, The Elements of Statistical Learning, Springer(2001年))である。これらの2つの方法は、転帰に「投票」する予測因子を含む「コミティ方法」として当技術分野において公知である。

【0127】

有意な順序を提供するために、偽発見率(FDR)を決定することができる。最初に、相違値のヌル分布のセットが生成される。一実施形態において、観察されたプロファイルの値は、順序を変え、偶然に得られる一連の相関係数の分布を作成し、それにより相関係数のヌル分布の適切なセットを作成する(Tusherら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 98巻、5116~21頁(2001年))。ヌル分布のセットは、全ての利用可能なプロファイルの各プロファイルの値の順序を変え;全てのプロファイルについてペアワイズ相関係数を算出し;この並べ替えについて相関係数の確率密度関数を算出し;この手順をN回(ここで、Nは大きな数、通常は300である)にわたり繰り返すことにより得られる。N分布を使用して、それらの値が、所与の有意水準での実験的に観察された相似値の分布から得られる(相似の)値を超える、相関係数値のカウントの適当な測定値(平均値、中央値など)を算出する。

【0128】

FDRは、予想される偽有意相関の数(ランダム化データセットにおける、この選択されたピアソン相関よりも大きい相関から推定される)と、経験的データにおける、この選択されたピアソン相関(有意な相関)よりも大きい相関の数の比率である。このカットオフ相関値は、実験プロファイル間の相関に適用することができる。上記の分布を使用して、信頼性の水準を有意性について選ぶ。これを使用して、偶然により得られたであろう結果を超える相関係数の最小値を決定する。この方法を使用して、正相関、負相関、またはその両方の閾値を得る。この閾値を使用して、使用者は、ペアワイズ相関係数の観測値をフィルタリングし、閾値を超えないものを排除することができる。さらに、偽陽性率の推定値を、所与の閾値について得ることができる。個々の「ランダム相関」分布の各々について、どれだけ多くの観察が閾値範囲外にあるのか見出すことができる。この手順は、一連のカウントを提供する。シーケンスの平均値および標準偏差は、潜在的な偽陽性の平均数およびその標準偏差を提供する。

【0129】

代替の分析アプローチにおいて、断面分析において選ばれた変数は、時間事象分析(生存分析)における予測因子として別々に用いられ、そこでは、事象は早産の発生であり、事象を伴わない対象は、出産時に打ち切られたと見なされる。特定の妊娠転帰(早産事象または無事象)を仮定し、各患者が観察されるランダムな時間長、ならびにプロテオミクスおよび他の特徴の選択、生存を分析するパラメトリックアプローチが、広く適用されるセミパラメトリックCoxモデルよりも良好でありうる。生存のワイブルパラメトリック適合は、ハザード比が、単調に増加する、減少する、または一定であることを可能にし、また、比例ハザード表現(Coxモデルの場合と同様)および加速故障時間表現を有する。回帰係数のおおよそその最尤推定量および対応する関数を得る際に利用可能な全ての標準的なツールは、このモデルにおいて利用可能である。

【0130】

加えて、Coxモデルを使用することができる。特に、なぜなら、投げ縄で管理可能なサイズまでの共変量数の低下によって、分析が有意に簡素化され、早産までの時間の予測に対するノンパラメトリックまたはセミパラメトリックなアプローチの可能性を与える。これらの統計ツールは、当技術分野において公知であり、プロテオミクスデータの全ての

10

20

30

40

50

様式に適用可能である。簡単に決定することができ、前記妊娠女性における早産についての確率および早産事象までの予測時間に関して高度に情報価値があるバイオマーカー、臨床データ、および遺伝子データの組が提供される。また、アルゴリズムは、妊娠女性における早産についての確率に関する情報を提供する。

【0131】

したがって、当業者は、本発明に従った早産についての確率を、量的またはカテゴリ変数のいずれかを使用して決定することができることを理解する。例えば、本発明の方法を実行する際、N個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を、カテゴリデータ分析に供し、バイナリカテゴリ転帰として早産についての確率を決定することができる。あるいは、本発明の方法は、量的変数、特に予測される出生時の妊娠期間を最初に算出することにより、N個のバイオマーカーの各々の測定可能な特徴を分析しうる。予測される出生時の妊娠期間を、その後、早産のリスクを予測するための基礎として使用することができる。最初に、量的変数を使用し、その後、量的変数をカテゴリ変数に変換することにより、本発明の方法では、測定可能な特徴について検出された測定値の連続を考慮に入れる。例えば、早産対満期出産のバイナリ予測を行うよりもむしろ、出生時の妊娠期間を予測することにより、処置を妊娠女性に合わせて個別化することが可能である。例えば、より早期の予測される出生時の妊娠期間は、満期に近づく予測された妊娠期間よりも、集中的な出生前介入、即ち、モニタリングおよび処置をもたらすであろう。

10

【0132】

j日間プラスまたはマイナスk日間の予測されたGABを伴う女性の間で、p(PTB)を、実際に37週の妊娠期間前に出産する、j日間プラスまたはマイナスk日間の予測されたGABを伴う、PAPR臨床試験における女性の割合として推定することができる(実施例1を参照のこと)。より一般的には、j日間プラスまたはマイナスk日間の予測されたGABを伴う女性については、出生時の実際の妊娠期間が指定された妊娠期間未満である確率p(実際のGAB < 指定されたGAB)を、実際に指定された妊娠期間前に出産する、j日間プラスまたはマイナスk日間の予測されたGABを伴う、PAPR臨床試験における女性の割合として推定した。

20

【0133】

予測モデルの開発においては、マーカーの完全なセットまで、マーカーのサブセット、即ち、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6を選択することが望ましいことがある。通常、精度の高い予測モデルを維持しながら、定量的な試料分析に必要なもの、例えば、試薬の可用性、定量の便宜などを提供するマーカーのサブセットを選ぶ。分類モデルを構築するためのいくつかの情報価値のあるマーカーの選択では、性能メトリックの定義および、このメトリックに基づく有用な予測能力を伴うモデルを生成するための、使用者が定義する閾値が要求される。例えば、性能メトリックは、AUC、予測の感度および/または特異性、ならびに予測モデルの全体的な精度でありうる。

30

【0134】

当業者により理解される通り、分析的な分類プロセスでは、定量的データを操作し、試料の分類を提供するための、種々の統計分析方法のいずれか1つを使用することができる。有用な方法の例は、非限定的に、線形判別分析、再帰的特徴排除、マイクロアレイの予測分析、ロジスティック回帰、CARTアルゴリズム、FlexTreeアルゴリズム、LARTアルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、MARTアルゴリズム、および機械学習アルゴリズムを含む。

40

【0135】

実施例2に記載する通り、種々の方法が訓練モデルにおいて使用される。マーカーのサブセットの選択は、マーカーサブセットの前進選択または後方選択についてでありうる。全てのマーカーを使用することなくモデルの性能を最適化するマーカーの数を選択することができる。最適数の項目を定義するための1つの方法は、所与のアルゴリズムについて使用される項目の任意の組合せおよび数を使用して、このメトリックについて得られた最大値からの1以下の標準誤差がある、所望の予測能力(例えば、 $AUC > 0.75$ 、また

50

は感度 / 特異性の等価の測定値) を伴うモデルを産生する項目数を選ぶことである。

【 0 1 3 6 】

表 1 . 出生時の妊娠期間を予測するための単変量 C o x 比例ハザード分析における 0 . 0 5 未満の p 値を伴うトランジション

【表 1】

トランジション	タンパク質	p値Cox単変量
ITLPDFTGDLR_624.34_920.4	LBP_HUMAN	0.006
ELLESYIDGR_597.8_710.3	THRB_HUMAN	0.006
TDAPDLPEENQAR_728.34_613.3	CO5_HUMAN	0.007
AFTECCVVASQLR_770.87_574.3	CO5_HUMAN	0.009
SFRPFVPR_335.86_272.2	LBP_HUMAN	0.011
ITLPDFTGDLR_624.34_288.2	LBP_HUMAN	0.012
SFRPFVPR_335.86_635.3	LBP_HUMAN	0.015
ELLESYIDGR_597.8_839.4	THRB_HUMAN	0.018
LEQGENVFLQATDK_796.4_822.4	C1QB_HUMAN	0.019
ETAASLLQAGYK_626.33_679.4	THRB_HUMAN	0.021
VTGWGNLK_437.74_617.3	THRB_HUMAN	0.021
EAQLPVIENK_570.82_699.4	PLMN_HUMAN	0.023
EAQLPVIENK_570.82_329.1	PLMN_HUMAN	0.023
FLQEQGHR_338.84_497.3	CO8G_HUMAN	0.025
IRPFFPQQ_516.79_661.4	FIBB_HUMAN	0.028
ETAASLLQAGYK_626.33_879.5	THRB_HUMAN	0.029
AFTECCVVASQLR_770.87_673.4	CO5_HUMAN	0.030
TLLPVSKEPEIR_418.26_288.2	CO5_HUMAN	0.030
LSSPAVITDK_515.79_743.4	PLMN_HUMAN	0.033
YEVQGEVFTKPQLWP_910.96_392.2	CRP_HUMAN	0.036
LQGTLPVEAR_542.31_571.3	CO5_HUMAN	0.036
VRPQQLVK_484.31_609.3	ITIH4_HUMAN	0.036
IEEIAAK_387.22_531.3	CO5_HUMAN	0.041
TLLPVSKEPEIR_418.26_514.3	CO5_HUMAN	0.042
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.66_701.4	CO8G_HUMAN	0.047
ISLLIESWLEPVR_834.49_371.2	CSH_HUMAN	0.048
ALQDQLVLVAAK_634.88_289.2	ANGT_HUMAN	0.048
YEFLNGR_449.72_293.1	PLMN_HUMAN	0.049

10

20

30

【 0 1 3 7 】

表 2 . C o x 段階的 A I C 分析により選択されたトランジション

【表 2】

トランジション	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Collection.Window.GA.in.Days	1.28E-01	1.14E+00	2.44E-02	5.26	1.40E-07
ITLPDFTGDLR_624.34_920.4	2.02E+00	7.52E+00	1.14E+00	1.77	0.07667
TPSAAYLWVGTGASEAEK_9 19.45_849.4	2.85E+01	2.44E+12	3.06E+00	9.31	< 2e-16
TATSEYQTFNPR_781.37_38 6.2	5.14E+00	1.70E+02	6.26E-01	8.21	2.20E-16
TASDFITK_441.73_781.4	-1.25E+00	2.86E-01	1.58E+00	-0.79	0.42856
IITGLLEFEVYLEYLQNR_738. 4_530.3	1.30E+01	4.49E+05	1.45E+00	9	< 2e-16
IIGGSDADIK_494.77_762.4	-6.43E+01	1.16E-28	6.64E+00	-9.68	< 2e-16
YTTEIHK_434.25_603.4	6.96E+01	1.75E+30	7.06E+00	9.86	< 2e-16
EDTPNSVWEPK_686.82_315 .2	7.91E+00	2.73E+03	2.66E+00	2.98	0.00293
LYYGDDEK_501.72_726.3	8.74E+00	6.23E+03	1.57E+00	5.57	2.50E-08
VRPQQLVK_484.31_609.3	4.64E+01	1.36E+20	3.97E+00	11.66	< 2e-16
GGEIEGFR_432.71_379.2	-3.33E+00	3.57E-02	2.19E+00	-1.52	0.12792
DGSPDVTTADIGANTPDATK _973.45_844.4	-1.52E+01	2.51E-07	1.41E+00	-10.8	< 2e-16
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.6 6_391.2	-2.02E+01	1.77E-09	2.45E+00	-8.22	2.20E-16
VEIDTK_352.7_476.3	7.06E+00	1.17E+03	1.45E+00	4.86	1.20E-06
AVLTIDEK_444.76_605.3	7.85E+00	2.56E+03	9.46E-01	8.29	< 2e-16
FSVVYAK_407.23_579.4	-2.44E+01	2.42E-11	3.08E+00	-7.93	2.20E-15
YYLQGAK_421.72_516.3	-1.82E+01	1.22E-08	2.45E+00	-7.44	1.00E-13
EENFYVDETTVVK_786.88_2 59.1	-1.90E+01	5.36E-09	2.71E+00	-7.03	2.00E-12
YGFYTHVFR_397.2_421.3	1.90E+01	1.71E+08	2.73E+00	6.93	4.20E-12
HTLNQIDEVK_598.82_951.5	1.03E+01	3.04E+04	2.11E+00	4.89	9.90E-07
AFIQLWAFDAVK_704.89_836 .4	1.08E+01	4.72E+04	2.59E+00	4.16	3.20E-05
SGFSFGFK_438.72_585.3	1.35E+01	7.32E+05	2.56E+00	5.27	1.40E-07
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	-3.12E+00	4.42E-02	9.16E-01	-3.4	0.00066
ITENDIQIALDDAK_779.9_63 2.3	1.91E+00	6.78E+00	1.36E+00	1.4	0.16036

10

20

30

【 0 1 3 8 】

表 3 . C o x 投げ縄モデルにより選択されたトランジション

【表 3】

トランジション	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Collection.Window.GA.in.Days	0.0233	1.02357	0.00928	2.51	0.012
AFTECCVVASQLR_770.87_574.3	1.07568	2.93198	0.84554	1.27	0.203
ELLESYIDGR_597.8_710.3	1.3847	3.99365	0.70784	1.96	0.05
ITLPDFTGDLR_624.34_920.4	0.814	2.25691	0.40652	2	0.045

40

【 0 1 3 9 】

表 4 . 非早産対象から早産対象を識別する個々の分析物についての R O C 曲線下面積 (A U R O C) 。最高 A U R O C 面積を伴う 7 7 のトランジションを示す。

【表 4 - 1】

トランジション	AUROC
ELLESYIDGR_597.8_710.3	0.71
AFTECCVVASQLR_770.87_574.3	0.70
ITLPDFTGDLR_624.34_920.4	0.70
IRPFFPQQ_516.79_661.4	0.68
TDAPDLPEENQAR_728.34_613.3	0.67
ITLPDFTGDLR_624.34_288.2	0.67
ELLESYIDGR_597.8_839.4	0.67
SFRPFVPR_335.86_635.3	0.67
ETAASLLQAGYK_626.33_879.5	0.67
TLLPVSKPEIR_418.26_288.2	0.66
ETAASLLQAGYK_626.33_679.4	0.66
SFRPFVPR_335.86_272.2	0.66
LQGTLPVEAR_542.31_571.3	0.66
VEPLYELVTATDFAYSSTVR_754.38_712.4	0.66
DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER_796.39_328.1	0.66
VTGWGNLK_437.74_617.3	0.65
ALQDQLVLVAAK_634.88_289.2	0.65
EAQLPVIENK_570.82_329.1	0.65
VRPQQLVK_484.31_609.3	0.65
AFTECCVVASQLR_770.87_673.4	0.65
YEFLNGR_449.72_293.1	0.65
VGEYSLYIGR_578.8_871.5	0.64
EAQLPVIENK_570.82_699.4	0.64
TLLPVSKPEIR_418.26_514.3	0.64
IEEIAAK_387.22_531.3	0.64
LEQGENVFLQATDK_796.4_822.4	0.64
LQGTLPVEAR_542.31_842.5	0.64
FLQEQGHR_338.84_497.3	0.63
ISLLLIESWLEPVR_834.49_371.2	0.63
IITGLLEFEVYLEYLQNR_738.4_530.3	0.63
LSSPAVITDK_515.79_743.4	0.63
VRPQQLVK_484.31_722.4	0.63
SLPVSDSVLSGFQR_810.92_723.3	0.63
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.66_701.4	0.63
NADYSYSVWK_616.78_333.2	0.63
DAQYAPGYDK_564.25_813.4	0.62
FQLPGQK_409.23_276.1	0.62
TASDFITK_441.73_781.4	0.62
YGLVTYATYPK_638.33_334.2	0.62
GSFALSFVVEDVAPIAR_931.99_363.2	0.62
TLLIANETLR_572.34_703.4	0.62

10

20

30

40

【表 4 - 2】

トランジション	AUROC
VILGAHQEVNLEPHVQEIEVSR_832.78_860.4	0.62
TATSEYQTFNPR_781.37_386.2	0.62
YEVQGEVFTKPQLWP_910.96_392.2	0.62
DISEVVTPR_508.27_472.3	0.62
GSFALSFVSDVAPIAR_931.99_456.3	0.62
YGFYTHVFR_397.2_421.3	0.62
TLEAQLTPR_514.79_685.4	0.62
YGFYTHVFR_397.2_659.4	0.62
AVGYLITGYQR_620.84_737.4	0.61
DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER_796.39_456.2	0.61
FNAVLTPNQGDYDTSTGK_964.46_262.1	0.61
SPEQQETVLDGNLIIR_906.48_685.4	0.61
ALNHLPLEYNALYSR_620.99_538.3	0.61
GGEIEGFR_432.71_508.3	0.61
GIVECCFR_585.26_900.3	0.61
DAQYAPGYDK_564.25_315.1	0.61
FAFNLYR_465.75_712.4	0.61
YTTEIHK_434.25_603.4	0.61
AVLTIDEK_444.76_605.3	0.61
AITPPHPASQANIIFDITEGNLR_825.77_459.3	0.60
EPGLCTWQSLR_673.83_790.4	0.60
AVYEAVLR_460.76_587.4	0.60
ALQDQLVLVAAK_634.88_956.6	0.60
AWVAWR_394.71_531.3	0.60
TNLESILSYPK_632.84_807.5	0.60
HLSLLTTLSNR_418.91_376.2	0.60
FTFTLHLETPKPSISSNLNPR_829.44_787.4	0.60
AVGYLITGYQR_620.84_523.3	0.60
FQLPGQK_409.23_429.2	0.60
YGLVTYATYPK_638.33_843.4	0.60
TELRPGETLNVNFLLR_624.68_662.4	0.60
LSSPAVITDK_515.79_830.5	0.60
TATSEYQTFNPR_781.37_272.2	0.60
LPTAVVPLR_483.31_385.3	0.60
APLTKPLK_289.86_260.2	0.60

10

20

30

【 0 1 4 0 】

表 5 . 1 0 0 ラウンドのブートストラップリサンプリングにより推定される、モデルにおいて許可された特定数のトランジションについてのランダムフォレスト、ブースティング、投げ縄、およびロジスティック回帰モデルの A U R O C 。

40

【表 5】

トランジション数	rf	ブースティング	ロジット	投げ縄
1	0.59	0.67	0.64	0.69
2	0.66	0.70	0.63	0.68
3	0.69	0.70	0.58	0.71
4	0.68	0.72	0.58	0.71
5	0.73	0.71	0.58	0.68
6	0.72	0.72	0.56	0.68
7	0.74	0.70	0.60	0.67
8	0.73	0.72	0.62	0.67
9	0.72	0.72	0.60	0.67
10	0.74	0.71	0.62	0.66
11	0.73	0.69	0.58	0.67
12	0.73	0.69	0.59	0.66
13	0.74	0.71	0.57	0.66
14	0.73	0.70	0.57	0.65
15	0.72	0.70	0.55	0.64

10

【 0 1 4 1 】

表 6 . その方法についての重要度によりランク付けされた、各多変量方法により選択された上位 15 のトランジション。

20

【表 6】

	rf	ブースティング	投げ縄	ロジット
1	ELLESYIDGR_5 97.8_710.3	AFTECCVVASQLR _770.87_574.3	AFTECCVVASQLR_7 70.87_574.3	ALQDQLVLVAAK_6 34.88_289.2
2	TATSEYQTFN PR_781.37_386.2	DPDQTDGLGLSYL SSHIANVER_796.3 9_328.1	ISLLIESWLEPVR_8 34.49_371.2	AVLTIDEK_444.76_6 05.3
3	ITLPDFTGDLR_ 624.34_920.4	ELLESYIDGR_597. 8_710.3	LPTAVVPLR_483.31_ 385.3	Collection.Window.G A.in.Days
4	AFTECCVVASQ LR_770.87_574.3	TATSEYQTFNPR_ 781.37_386.2	ALQDQLVLVAAK_6 34.88_289.2	AHYDLR_387.7_566. 3
5	VEPLYELVTAT DFAYSSTVR_75 4.38_712.4	ITLPDFTGDLR_624 .34_920.4	ETAASLLQAGYK_62 6.33_679.4	AEAQAQYSAAVAK_ 654.33_908.5
6	GSFALSFPVES DVAPIAR_931.9 9_363.2	GGEIEGFR_432.71_ 379.2	IITGLLEFEVYLEYL QNR_738.4_530.3	AEAQAQYSAAVAK_ 654.33_709.4
7	VGEYSLYIGR_ 578.8_871.5	ALQDQLVLVAAK_ 634.88_289.2	ADSQAQLLLSTVVG VFTAPGLHLK_822.4 6_983.6	ADSQAQLLLSTVVG VFTAPGLHLK_822.4 6_983.6
8	SFRPFVPR_335. 86_635.3	VGEYSLYIGR_578. 8_871.5	SLPVSDSVLSGFEQR _810.92_723.3	AITPPHPASQANIIFD ITEGNLR_825.77_459 .3
9	ALQDQLVLVA AK_634.88_289. 2	VEPLYELVTATDF AYSSTVR_754.38_7 12.4	SFRPFVPR_335.86_2 72.2	ADSQAQLLLSTVVG VFTAPGLHLK_822.4 6_664.4
10	EDTPNSVWEPA K_686.82_315.2	SPEQQETVLDGNLI IR_906.48_685.4	IIGGSDADIK_494.77 _260.2	AYSDSLRSR_406.2_375. 2
11	YGFYTHVFR_3 97.2_421.3	YEFLNGR_449.72_ 293.1	NADYSYSVWK_616. 78_333.2	DALSSVQESQVAQQ AR_572.96_672.4
12	DPDQTDGLGLS YLSSHIANVER _796.39_328.1	LEQGENVFLQATD K_796.4_822.4	GSFALSFPVESDVAP IAR_931.99_456.3	ANRPFLVFIR_411.58 _435.3
13	LEQGENVFLQA TDK_796.4_822. 4	LQGTLPVEAR_542. 31_571.3	LSSPAVITDK_515.79 _743.4	DALSSVQESQVAQQ AR_572.96_502.3
14	LQGTLPVEAR_ 542.31_571.3	ISLLIESWLEPVR_ 834.49_371.2	ELPEHTVK_476.76_3 47.2	ALEQDLVPNIK_620. 35_570.4
15	SFRPFVPR_335. 86_272.2	TASDFITK_441.73_ 781.4	EAQLPVIENK_570.82 _699.4	AVLTIDEK_444.76_7 18.4

10

20

30

【0142】

さらに別の態様において、本発明は、早産についての確率を決定するためのキットを提供し、キットを使用して、表1から63に列挙する単離されたバイオマーカのN個を検出することができる。例えば、キットを使用して、AFTECCVVASQLR、ELLESYIDGR、およびITLPDFTGDLRからなる群から選択される単離されたバイオマーカの1個もしくは複数、2個もしくはそれ超、または3個を検出することができる。例えば、キットを使用して、FLNWIK、FGFGGSTDSGPIR、LLELTGPK、VEHSDLSFSK、IEGNLIFDPNNYLPK、ALVLELAK、TQILEWAAER、DVLVHNLPLQNLPGYFWYK、SEPRPGVLLR、ITQDAQLK、ALDLSLK、WWGGQPLWITATK、およびLSETNRからなる群から選択される単離されたバイオマーカの1個もしくは複数、2個もしくはそれ超、または3個を検出することができる。

40

【0143】

別の態様において、キットを使用して、リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンビン(THR B)、補体成分C5(C5またはCO5)、プラスミノゲン(PLMN)

50

、および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) からなる群から選択される単離されたバイオマーカーの 1 個もしくは複数、2 個もしくはそれ超、3 個もしくはそれ超、4 個もしくはそれ超、5 個もしくはそれ超、6 個もしくはそれ超、7 個もしくはそれ超、または 8 個を検出することができる。

【 0 1 4 4 】

別の態様において、キットを使用して、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) からなる群から選択される単離されたバイオマーカーの 1 個もしくは複数、2 個もしくはそれ超、3 個もしくはそれ超、4 個もしくはそれ超、5 個もしくはそれ超、6 個もしくはそれ超、7 個もしくはそれ超、または 8 個を検出することができる。

10

【 0 1 4 5 】

キットは、バイオマーカーの検出のための 1 つまたは複数の薬剤、妊娠女性から単離された生物学的試料を保持するための容器；および、生物学的試料中の単離されたバイオマーカーの存在または量を検出するために、生物学的試料または生物学的試料の一部と薬剤を反応させるための印刷された指示を含むことができる。薬剤は、別々の容器に包装することができる。キットは、さらに、イムノアッセイを実施するための 1 つまたは複数の対照参照試料および試薬を含むことができる。

20

【 0 1 4 6 】

一実施形態において、キットは、表 1 から 6 3 に列挙する単離されたバイオマーカーの少なくとも N 個のレベルを測定するための薬剤を含む。キットは、これらのバイオマーカーに特異的に結合する抗体を含むことができ、例えば、キットは、リポ多糖結合タンパク質 (L B P) に特異的に結合する抗体、プロトロンビン (T H R B) に特異的に結合する抗体、補体成分 C 5 (C 5 または C O 5) に特異的に結合する抗体、プラスミノゲン (P L M N) に特異的に結合する抗体、および補体成分 C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G) に特異的に結合する抗体の少なくとも 1 つを含むことができる。

30

【 0 1 4 7 】

一実施形態において、キットは、表 1 から 6 3 に列挙する単離されたバイオマーカーの少なくとも N 個のレベルを測定するための薬剤を含む。キットは、これらのバイオマーカーに特異的に結合する抗体を含むことができ、例えば、キットは、アルファ - 1 B - 糖タンパク質 (A 1 B G)、ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質 1 2 (A D A 1 2)、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 (A P O B)、ベータ - 2 - ミクログロブリン (B 2 M G)、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質アルファ / ベータ (H P 8 ペプチド)、コルチコステロイド結合グロブリン (C B G)、補体成分 C 6、エンドグリン (E G L N)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 2 (E N P P 2)、凝固因子 V I I (F A 7)、ヒアルロナン結合タンパク質 2 (H A B P 2)、妊娠特異的ベータ - 1 - 糖タンパク質 9 (P S G 9)、インヒピンベータ E 鎖 (I N H B E) に特異的に結合する抗体の少なくとも 1 つを含むことができる。

40

【 0 1 4 8 】

キットは、キットに含まれる組成物のための 1 つまたは複数の容器を含むことができる。組成物は、液体形態でありうる、または凍結乾燥することができる。組成物のための適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックを含む、種々の材料から形成することができる。キットは、また、早産の確率を決定する方法についての指示書を含む添付文書を含みうる。

50

【0149】

以上の記載から、変形形態および改変形態を、種々の使用法および条件に採用するために、本明細書に記載する本発明に対して作製することができることは明らかであろう。そのような実施形態も以下の特許請求の範囲内である。

【0150】

本明細書における変数の任意の定義におけるエレメントのリストの列挙は、任意の単一エレメントまたは列挙されたエレメントの組合せ（またはサブコンビネーション）としてのその変数の定義を含む。本明細書における実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはそれらの部分との組合せで、その実施形態を含む。

10

【0151】

本明細書において言及する全ての特許および刊行物が、各々の独立した特許および刊行物が参照により組み入れられることが具体的かつ個別に示されるかのように、本明細書において同程度に参照により組み入れられる。

【0152】

以下の実施例を、非限定的に、例示のために提供する。

【実施例】

【0153】

(実施例1) 早産についてのバイオマーカーの発見および検証のための試料セットの開発

20

Proteomic Assessment of Preterm Risk (PA PR) 臨床研究の実施を管理する標準プロトコールが開発された。このプロトコールは、また、試料および臨床情報が対象の一部についての他の妊娠合併症を研究するために使用できることを指定した。検体は、米国全土の内部審査委員会 (IRB) により認定された11カ所での女性から得られた。インフォームドコンセントを提供した後、血清および血漿試料、ならびに患者の人口統計学的特徴、過去の病歴および妊娠歴、現在の妊娠歴および併用投与に関する関連情報が得られた。出産に続いて、母体および乳児の状態および合併症に関連するデータが収集された。血清および血漿試料を、標準的な冷却遠心分離、0.5 ml の2-Dバーコード化されたクライオバイアル中への試料の分注、およびその後の-80 °Cでの凍結を要求するプロトコールに従って処理した。

30

【0154】

出産に続き、早産症例を個別に検討し、それらの状態を自然早産または医学的に示された早産のいずれかとして決定した。自然早産症例だけを、この分析のために使用した。早産バイオマーカーの発見のために、80の試料を、2つの妊娠期間群において分析した：a) 妊娠23~28週からの試料で構成される後期ウィンドウ(13症例、試料採取の1週間内に一致させた13の満期対照および14のランダム満期対照を含んだ)およびb) 妊娠17~22週からの試料で構成される早期ウィンドウは、15症例、試料採取の1週間内に一致させた15の満期対照および10のランダム満期対照を含んだ。

【0155】

試料を、その後、Human 14 Multiple Affinity Removal System (MARS 14) を使用して、多量のタンパク質を枯渇させ、それによって、血清プロテオームにおける疾患関連変化についての同定に関して情報価値がないとして処理される最も豊富なタンパク質の14が除去される。この目的のために、臨床的またはプールされたヒト血清試料(HGS)試料の各々の等容積をカラム緩衝液で希釈し、濾過して沈殿物を除去した。濾過された試料は、MARS-14カラム(4.6 x 100 mm、カタログ番号5188-6558、Agilent Technologies)を使用して枯渇させた。試料をオートサンプラーで4 °Cに冷却し、枯渇カラムを室温で実行し、採取した画分をさらなる分析まで4 °Cで維持した。非結合画分をさらなる分析のために採取した。

40

【0156】

50

各臨床血清試料の、および各HGSの第2の一定分量を、重炭酸アンモニウム緩衝液中に希釈し、10mLのバルク材料(50%スラリー、Sigma)からなるIgY14-SuperMix(Sigma)手充填カラムを使用して、14の高い、および約60の追加の中程度に豊富なタンパク質を枯渇させた。Shira, Methods, 56巻(2号): 246~53頁(2012年)。試料をオートサンプラーで4に冷却し、枯渇カラムを室温で実行し、採取した画分をさらなる分析まで4で維持した。非結合画分をさらなる分析のために採取した。

【0157】

枯渇させた血清試料をトリフルオロエタノール(trifluorethanol)で変性し、ジチオトレイトール(dithiotreitol)で還元し、ヨードアセトアミドを使用してアルキル化し、次に、1:10のトリプシン:タンパク質比率のトリプシンで消化した。トリプシン消化に続き、試料をC18カラムで脱塩し、溶出液を凍結乾燥した。脱塩した試料を、5つの内部標準ペプチドを含む再構成液中で再溶解した。

10

【0158】

枯渇させ、トリプシン消化した試料を、スケジュールされた多重反応モニタリング法(sMRM)を使用して分析した。ペプチドは、Waters Nano Acquity UPLCを使用して、5 μ l/分の流速で150mm \times 0.32mm Bio-Basic C18カラム(ThermoFisher)で分離し、Turbo Vソース(AB SCIEX, Framingham, MA)を伴うAB SCIEX QTRAP 5500中に、アセトニトリルの勾配を使用して溶出させた。sMRMアッセイでは、854のペプチドおよび236のタンパク質に対応する1708のトランジションを測定した。クロマトグラフのピークを、Rosetta Elucidatorソフトウェア(Ceiba Solutions)を使用して統合した。

20

【0159】

トランジションは、それらの強度面積カウントが10000未満であった場合、および、それらが1バッチ当たり3を上回る試料において欠落していた場合、分析から除外した。強度面積カウントを対数変換し、質量分析の実行順序の傾向および枯渇バッチ効果を、回帰分析を使用して最小化した。

【0160】

(実施例2) 早産バイオマーカーを同定するためのトランジションの分析I

30

これらの分析の目的は、早産を予測するトランジションおよびタンパク質を同定するために、実施例1において収集したデータを検討することであった。用いる特定の分析は(i) Cox時間事象分析および(ii) バイナリカテゴリ従属変数として早産を伴うモデルであった。全てのCox分析のための従属変数は、事象までの時間(ここで事象は早産である)の妊娠期間であった。Cox分析の目的のために、早産の対象は、誕生日に事象を有する。満期産の対象は、誕生日に打ち切られた。検体採取日の妊娠期間は、全てのCox分析における共変量である。

【0161】

アッセイデータを、実行順序および枯渇バッチについて以前に調整し、対数変換した。試料採取時の妊娠期間についての値を、以下の通りに調整した。トランジション値を、対照(非早産対象)のみを使用し、試料採取時での妊娠期間に関して回帰した。回帰からの残差を、調整値として指定した。調整値を、バイナリカテゴリ従属変数として、早産を伴うモデルにおいて使用した。未調整値をCox分析において使用した。

40

【0162】

単変量Cox比例ハザード分析

単変量Cox比例ハザード分析を実施して、共変量として検体採取日での妊娠期間を含む、出生時の妊娠期間を予測した。表1は、0.05未満のp値を伴うトランジションを示す。5つのタンパク質が、0.05未満のp値を伴うトランジションの間で、複数のトランジションを有する: リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンピン(THRB)、補体成分C5(C5またはC05)、プラスミノゲン(PLMN)、および補体成分

50

C 8 ガンマ鎖 (C 8 G または C O 8 G)。

【 0 1 6 3 】

多変量 C o x 比例ハザード分析：段階的 A I C 選択

C o x 比例ハザード分析を実施して、変数選択のために段階的な投げ縄モデルを使用し、共変量として検体採取日での妊娠期間を含む、出生時の妊娠期間を予測した。これらの分析は合計 $n = 80$ の対象を含み、PTB 事象 = 28 の数を伴う。段階的変数選択分析では、中止基準として Akaike Information Criterion (AIC) を使用した。表 2 は、段階的 AIC 分析により選択されたトランジションを示す。段階的 AIC モデルについての決定係数 (R^2) は 0.86 である (多重比較のために補正されていない)。

10

【 0 1 6 4 】

多変量 C o x 比例ハザード分析：投げ縄選択

投げ縄変数の選択は、共変量としての検体採取日での妊娠期間を含む、出生時の妊娠期間を予測するための多変量 C o x 比例ハザード分析の第 2 の方法として使用した。この分析では、相互検証により推定された投げ縄のためのラムダペナルティが使用される。結果を表 3 に示す。投げ縄変数の選択方法は、段階的 AIC よりもかなりストリンジェントであり、最終的なモデルのために 3 つのトランジションだけが選択され、3 つの異なるタンパク質を表す。これら 3 つのタンパク質は、単変量分析からの上位 4 つのトランジションを与える。上位 4 つの単変量のうちの 2 つは、同じタンパク質からであり、故に、両方が投げ縄方法により選択されるわけではない。投げ縄には、低い相互相関を伴う、比較的小数の変数を選択する傾向がある。投げ縄モデルの決定係数 (R^2) は 0.21 である (多重比較のために補正されていない)。

20

【 0 1 6 5 】

バイナリカテゴリ従属変数としての早産の単変量 A U R O C 分析

単変量分析を実施して、受信者動作特徴曲線下面積 (A U R O C) により推定された通り、非早産対象 (バイナリカテゴリ変数としての早産) から早産対象を識別した。これらの分析では、上に記載する通り、試料採取時に妊娠期間について調整されたトランジション値を使用する。表 4 は、0.6 またはそれ超の最高 A U R O C 面積を伴う、77 のトランジションについての A U R O C 曲線を示す。

【 0 1 6 6 】

バイナリカテゴリ従属変数としての早産の多変量分析

多変量分析を実施して、ランダムフォレスト、ブースティング、投げ縄、およびロジスティック回帰モデルを使用して、バイナリカテゴリ従属変数としての早産を予測した。ランダムフォレストおよびブースティングモデルによって、多くの分類ツリーが成長する。ツリーによって、1 つの可能なクラスへの各対象の割り当てに投票する。フォレストによって、全てのツリーを上回り、最も多くの投票を伴うクラスが選ばれる。

30

【 0 1 6 7 】

4 つの方法 (ランダムフォレスト、ブースティング、投げ縄、およびロジスティック回帰) の各々について、各々の方法は、それ自体の最良の 15 のトランジションを選択し、ランク付けすることが可能であった。本発明者らは、次に、1 ~ 15 のトランジションを用いてモデルを構築した。各方法によって、連続的に 15 から 1 まで、独立してノード数が低下する。再帰的オプションを使用して、各ステップでのノード数を低下させた。いずれのノードを除去するかを決定するために、ネステッド相互検証手順からのその重要度に基づいて、ノードを各ステップでランク付けした。最も重要でないノードを排除した。投げ縄およびロジスティック回帰についての重要度指標は、z 値である。ランダムフォレストおよびブースティングについて、変数の重要度を、out - of - bag データの順序を変えることにより算出した。各ツリーについて、データの out - of - bag 部分に関する分類エラー率を記録した。エラー率を、次に、各変数 (即ち、トランジション) の値の順序を変えた後に再計算した。トランジションが実際に重要であった場合、2 つのエラー率の間には大きな差があったであろう。2 つのエラー率の間の差を、次に、全てのツ

40

50

リーにわたり平均化し、差の標準偏差により正規化した。これらのモデルについてのAUCを表5に示し、100ラウンドのブートストラップサンプリングにより推定された通りである。表6は、その方法についての重要度によりランク付けされた、各多変量方法により選択された上位15のトランジションを示す。これらの多変量分析は、3つまたはそれ超のトランジションを組み合わせたモデルが、ブートストラップにより推定された0.7よりも大きなAUCを与えることを示唆する。

【0168】

多変量モデルにおいて、ランダムフォレスト(rf)、ブースティング、および投げ縄モデルは、最良のAUROC曲線下面積を与えた。以下のトランジションは、Cox単変量モデルにおいて有意として、および/または高い単変量ROCを有するものとして、これらのモデルにより選択された。

A F T E C C V V A S Q L R _ 7 7 0 . 8 7 _ 5 7 4 . 3
 E L L E S Y I D G R _ 5 9 7 . 8 _ 7 1 0 . 3
 I T L P D F T G D L R _ 6 2 4 . 3 4 _ 9 2 0 . 4
 T D A P D L P E E N Q A R _ 7 2 8 . 3 4 _ 6 1 3 . 3
 S F R P F V P R _ 3 3 5 . 8 6 _ 6 3 5 . 3

【0169】

要約すると、単変量および多変量Cox分析を、トランジションを使用して実施し、共変量として検体採取日での妊娠期間を含む、出生時の妊娠期間(GAB)を予測した。単変量Cox分析において、0.05未満のp値を伴うトランジションの中で複数のトランジションを有する5つのタンパク質が同定された：リポ多糖結合タンパク質(LBP)、プロトロンビン(THRB)、補体成分C5(C5またはC05)、プラスミノゲン(PLMN)、および補体成分C8ガンマ鎖(C8GまたはC08G)。

【0170】

多変量Cox分析において、段階的AIC変数分析では、24のトランジションが選択され、投げ縄モデルでは、単変量分析における上位3つのタンパク質を含む、3つのトランジションが選択される。単変量(AUROC)および多変量(ランダムフォレスト、ブースティング、投げ縄、およびロジスティック回帰)分析を実施して、バイナリカテゴリ変数として早産を予測した。単変量分析では、0.6またはそれ超のAUROCを伴う63の分析物が同定された。多変量分析では、ブートストラップにより推定された、3またはそれ超のトランジションを組み合わせたモデルが、0.7よりも大きいAUCを与えることが示唆される。

【0171】

(実施例3) 早産バイオマーカーを同定および確認する研究II

さらなる研究は、以下に記載のない限り、先行する実施例において記載する、本質的に同じ方法を使用して実施した。本研究において、2つの妊娠期間対照を、28症例および56の対照の各々の症例について使用したが、全てが、早期の妊娠ウィンドウ(17~22週)だけからであった。

【0172】

試料を4バッチ中で処理し、各バッチが7症例、14の対照、および3つのHGS対照で構成された。血清試料は、実施例1に記載する通り、MARS14により14の最も豊富な血清試料を枯渇させた。枯渇血清を、次に、ジチオトレイトールで還元し、ヨードアセトアミドでアルキル化し、次に1:20のトリプシンとタンパク質比率のトリプシンを用いて37で一晚消化した。トリプシン消化に続き、試料を、Empore C18 96ウェル固相抽出プレート(3M Company)で脱塩し、凍結乾燥した。脱塩した試料を、5つの内部標準ペプチドを含む再構成溶液中で再溶解した。

【0173】

LC-MS/MS分析を、Agilent Poroshell 120 EC-C18カラム(2.1x50mm、2.7μm)を用いて実施し、Agilent 6490 Triple Quadrupole質量分析計中にアセトニトリル勾配で溶出した。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 4 】

データ分析は、条件付きロジスティック回帰の使用を含み、そこで、各一致トリプレット（症例および2つの対照）が階層であった。表に報告されたp値は、症例と対照との間に有意差があるか否かを示す。

【 0 1 7 5 】

表7 . 研究 I I の結果

【表 7】

トランジション	タンパク質	注釈	p値
DFHINLFQVLPWLK	CFAB_HUMAN	補体因子B	0.006729512
ITLPDFTGDLR	LBP_HUMAN	リポ多糖結合タンパク質	0.012907017
WWGGQPLWITATK	ENPP2_HUMAN	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2	0.013346
TASDFITK	GELS_HUMAN	ゲルソリン	0.013841221
AGLLRPDYALLGHR	PGRP2_HUMAN	N-アセチルムラモイル-L-アラニンアミダーゼ	0.014241979
FLQEQGHR	CO8G_HUMAN	補体成分C8ガンマ鎖	0.014339596
FLNWIK	HABP2_HUMAN	ヒアルロナン結合タンパク質2	0.014790418
EKPAGGIPVLGSLVNTVLK	BPIB1_HUMAN	BPIフォールド含有ファミリーBメンバー1	0.019027746
ITGFLKPGK	LBP_HUMAN	リポ多糖結合タンパク質	0.019836986
YGLVTYATYPK	CFAB_HUMAN	補体因子B	0.019927774
SLLQPNK	CO8A_HUMAN	補体成分C8アルファ鎖	0.020930939
DISEVVTPR	CFAB_HUMAN	補体因子B	0.021738046
VQEAHLTEDQIFYFPK	CO8G_HUMAN	補体成分C8ガンマ鎖	0.021924548
SPELQAEAK	APOA2_HUMAN	アポリポタンパク質 A-II	0.025944285
TYLHTYESEI	ENPP2_HUMAN	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2	0.026150038
DSPSVWAAVPGK	PROF1_HUMAN	プロフィリン1	0.026607371
HYINLITR	NPY_HUMAN	プロ-ニューロペプチド Y	0.027432804
SLPVSDSVLSGFQR	CO8G_HUMAN	補体成分C8ガンマ鎖	0.029647857
IPGIFELGISSQSDR	CO8B_HUMAN	補体成分C8ベータ鎖	0.030430996
IQTHSTTYR	F13B_HUMAN	凝固因子XIII B鎖	0.031667664
DGSPDVTTADIGANTPDATK	PGRP2_HUMAN	N-アセチルムラモイル-L-アラニンアミダーゼ	0.034738338
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF	ITIH4_HUMAN	インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4	0.043130591
FPLGSYTIQNIVAGSTYLFSTK	LCAP_HUMAN	ロイシル-シスチニルアミノペプチダーゼ	0.044698045
AHYDLR	FETUA_HUMAN	アルファ-2-HS-糖タンパク質	0.046259201
SFRPFVPR	LBP_HUMAN	リポ多糖結合タンパク質	0.047948847

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

(実施例 4) 早産バイオマーカーの研究 I I I ショットガン同定

50

さらなる研究では、本発明者らの多重化仮説依存MRMアッセイに存在しない追加のバイオマーカーを同定し、定量化するための仮説非依存的なショットガンアプローチが使用された。以下に記載のない限り、先行する実施例に記載する通りに試料を処理した。

【0177】

MARS 枯渇患者（早産症例および満期産対照）試料のトリプシン消化物を、二次元液体クロマトグラフィーにより分画し、タンデム質量分析により分析した。3~4 μ lの血清と等しい試料の一定分量を、6 cm x 75 μ m自己バック強陽イオン交換（Luna SCX、Phenomenex）カラムに注入した。ペプチドは、塩（15、30、50、70、および100% B、ここでB = 250 mM酢酸アンモニウム、2%アセトニトリル、0.1%ギ酸（水中））を用いてSCXカラムから溶出し、各塩溶出について連続的に、0.5 μ lのC18充填ステムトラップ（Optimize Technologies, Inc.）に結合させ、10 cm x 75 μ m逆相ProteoPep IIPicoFritカラム（New Objective）でさらに分画した。ペプチドを、0.1%ギ酸を含むアセトニトリル勾配を用いて逆相カラムから溶出し、LTQ-Orbitrap（ThermoFisher）で直接的にイオン化した。各スキャンのために、ペプチド親イオンの質量を、Orbitrap中で、60 Kの解像度で得て、上位7つの最も豊富なイオンをLTQ中で断片化し、ペプチド配列情報を得た。

10

【0178】

親および断片イオンデータを使用し、Sequestアルゴリズム（Engら、J. Am. Soc. Mass Spectrom 1994年；5巻：976~989頁）およびX!Tandemアルゴリズム（CraigおよびBeavis、Bioinformatics 2004年；20巻：1466~1467頁）を使用してヒトRefSeqデータベースを検索した。Sequestデータを、親イオンについては20 ppmでの許容性および断片イオンについては1 AMUで検索した。トリプシン切断の2つの喪失を許し、修飾は、静的カルボキシアミドメチルシステインおよびメチオニン酸化を含んだ。検索後、データを、荷電状態対Xcorrスコア（荷電+1 1.5 Xcorr、荷電+2 2.0、荷電+3 2.5）によりフィルタにかけた。断片イオンについての質量許容度が0.8 AMUであり、Xcorrフィルタが存在しないことを除き、同様の検索パラメータをX!Tandemのために使用した。代わりに、PeptideProphetアルゴリズム（Kellerら、Anal. Chem 2002年；74巻：5383~5392頁）を使用して、各々のX!Tandemペプチドスペクトル割り当てを検証し、タンパク質割り当てを、ProteinProphetアルゴリズム（Nesvizhskiiら、Anal. Chem 2002年；74巻：5383~5392頁）を使用して検証した。データをフィルタにかけて、0.9またはそれ超のPeptideProphet確率を有するペプチドスペクトルマッチだけを含んだ。ペプチドおよびタンパク質の同定をコンパイルした後、各ペプチドについてのスペクトルカウントデータを、DANTEソフトウェア（Polpitiyaら、Bioinformatics 2008年；24巻：1556~1558頁）中にインポートした。ペプチドが少なくとも4症例および4対照において同定されなければならないことを要求することにより、対数変換データを平均値に集中させ、欠損値をフィルタにかけた。分析物の有意性を決定するために、各分析物についての受信者動作特徴（ROC）曲線を作成し、真陽性率（感度）を、SPTB群と満期産群を分離する異なる閾値についての偽陽性率（1特異性）の関数としてプロットする。ROC曲線下面積（AUC）は、分類器が、ランダムに選ばれた陽性例を、ランダムに選ばれた陰性例よりも高くランク付けする確率に等しい。SequestまたはXtandemにより固有に見出された0.6より大きい、またはそれと等しいAUCを伴うペプチドが、それぞれ表8および9中に見出され、両方のアプローチにより同定されたペプチドが表10中に見出される。

20

30

40

【0179】

表8. Sequestだけについての有意なペプチド（AUC > 0.6）

【表 8 - 1】

タンパク質の記載	Uniprot ID (名称)	ペプチド	S_AUC
5'-AMP活性化タンパク質キナーゼサブユニットガンマ-3	Q9UGI9 (AAKG3_HUMAN)	K.LVIFDTM*LEIK.K	0.78
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.FIEDNIEYTHIAFAQYVQ EATFEEMEK.L	0.79
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.IAPQLSTEELVSLGEK.M	0.71
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.LKHELTDEELQSLFTNFA NVVDK.C	0.60
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.LPNNVLQEK.I	0.60
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.SDVGFLPPFPTLDPEEK.C	0.71
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.VMNHICKS.K	0.68
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	R.ESLLNHFLYEVAR.R	0.69
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	R.LCFFYNKK.S	0.69
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.AVLDFVEEGTEASAATA VK.I	0.72
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.EQLSLLDR.F	0.65
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.EQLSLLDRFTEDAK.R	0.64
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.EQLSLLDRFTEDAKR.L	0.60
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.ITDLIKDLDSQTMM*VLV NYIFFK.A	0.65
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.ITLLSALVETR.T	0.62
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.RLYGSEAFATDFQDSAA AK.K	0.62
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	R.EIGELYLPK.F	0.65
アルファ-1B-糖タンパク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.CEGPIPDVTFELLR.E	0.67
アルファ-1B-糖タンパク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.FALVR.E	0.79
アルファ-2-アンチプラスミンアイソフォームa前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	K.SPPGVCSR.D	0.81
アルファ-2-アンチプラスミンアイソフォームa前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	R.DSFHLDEQFTVPVEMMQ AR.T	0.69
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	K.CNLLAEK.Q	0.67
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	K.EHAVEGDCDFQLLK.L	0.67

10

20

30

40

【表 8 - 2】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	K.HTLNQIDEVKVWPQQPS GELFEIEIDTLETTCHVLDP TPVAR.C	0.64
アルファ-2-マクログロブリン前駆体	P01023 (A2MG_HUMAN)	K.MVSGFIPLKPTVK.M	0.73
アルファ-2-マクログロブリン前駆体	P01023 (A2MG_HUMAN)	R.AFQPPFFVELTM*PYSVIR. G	0.68
アルファ-2-マクログロブリン前駆体	P01023 (A2MG_HUMAN)	R.AFQPPFFVELTMPYSVIR.G	0.62
アルファ-2-マクログロブリン前駆体	P01023 (A2MG_HUMAN)	R.NQGNTWLTAFLVK.T	0.73
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	K.IDRFMQAVTGWK.T	0.81
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	K.LDTEDEKLR.A	0.72
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	K.TGCSLMGASVDSTLAFN TYVHFQ GK.M	0.64
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	R.AAMVGMLANFLGFR.I	0.62
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	K.NDNDNIFLSPLSISTAF MTK.L	0.64
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	K.SKLPGIVAEGRDDLYVSD AFHK.A	0.81
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.EVPLNTIIFMGR.V	0.61
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.FATTFYQHLADSKNDND NIFLSPLSISTAFAMTK.L	0.66
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.ITDVIPSEAINELTVLV NTIYFK.G	0.60
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.RVWELSK.A	0.63
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.VAEGTQVLELPFKGDDIT M*VLILPKPEK.S	0.62
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.VAEGTQVLELPFKGDDIT MVLILPKPEK.S	0.62
アポリポタンパク質A-IIプレプロタンパク質	P02652 (APOA2_HUMAN)	K.AGTELVNFLSYFVELGTQ PATQ.-	0.61
アポリポタンパク質A-IIプレプロタンパク質	P02652 (APOA2_HUMAN)	K.EPCVESLVSQYFQTVTDY GK.D	0.63
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.ALVQQMEQLR.Q	0.61
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.LGPHAGDVEGHLSFLEK. D	0.61
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.SELTQQLNALFQDK.L	0.71

10

20

30

40

【表 8 - 3】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
アポリポタンパク質A-IV 前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.SLAELGGHLDQQVEEFR R.R	0.61
アポリポタンパク質A-IV 前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.VKIDQTVEELRR.S	0.75
アポリポタンパク質A-IV 前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.VNSFFSTFK.E	0.63
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.ATFQTPDFIVPLTDLR.I	0.65
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.AVSM*PSFSILGSDVR.V	0.65
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.AVSMPSFSILGSDVR.V	0.67
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.EQHLFLPFSYK.N	0.65
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.KIISDYHQQFR.Y	0.63
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.QVFLYPEKDEPTYILNIK. R	0.64
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.SPAFTDLHLR.Y	0.69
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.TILGTMPAFEVSLQALQK .A	0.62
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.VLADKFIIPGLK.L	0.72
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.YSQPEDSLIPFEITVPES QLTVSQFTLPK.S	0.61
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.DLKVEDIPLAR.I	0.64
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.GIISALLVPPETEEAK.Q	0.81
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.ILGEELGFASLHDLQLLG K.L	0.62
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.LELELRPTGEIEQYSVSAT YELQR.E	0.60
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.NIQEYLSILTDPDGK.G	0.68
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.TFQIPGYTVPVVNVEVSP FTIEMSAFGYVFPK.A	0.75
アポリポタンパク質B- 100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.TIDQMLNSELQWPVPDIY LR.D	0.70
アポリポタンパク質C-I 前駆体	P02654 (APOC1_HUMAN)	K.MREWFSETFQK.V	0.61
アポリポタンパク質C-II 前駆体	P02655 (APOC2_HUMAN)	K.STAAMSTYTGIFTDQVLS VLKGEE.-	0.61
アポリポタンパク質C-III	P02656 (APOC3_HUMAN)	R.GWVTDGFSSLK.D	0.62

10

20

30

40

【表 8 - 4】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
前駆体			
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.AATVGSLAGQPLQER.A	0.61
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.LKSWFEPLVEDMQR.Q	0.65
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.WVQTLSEQVQEELLSSQVTQELR.A	0.64
ATP結合カセットサブファミリー-Dメンバー4	O14678 (ABCD4_HUMAN)	K.LCGGGRWELM*R.I	0.60
ATP結合カセットサブファミリー-Fメンバー3	Q9NUQ8 (ABCF3_HUMAN)	K.LPGLLK.R	0.73
ベータ-2-糖タンパク質1前駆体	P02749 (APOH_HUMAN)	K.EHSSLAFWK.T	0.64
ベータ-2-糖タンパク質1前駆体	P02749 (APOH_HUMAN)	R.TCPKPDDLPFSTVVPLK.T	0.60
ベータ-2-糖タンパク質1前駆体	P02749 (APOH_HUMAN)	R.VCPFAGILENGAVR.Y	0.68
ベータ-Ala-Hisジペプチダーゼ前駆体	Q96KN2 (CNDP1_HUMAN)	K.LFAAFFLEMAQLH.-	0.68
ピオチニダーゼ前駆体	P43251 (BTD_HUMAN)	K.SHLIIAQVAK.N	0.62
カルボキシペプチダーゼB2プレプロタンパク質	Q96IY4 (CBPB2_HUMAN)	K.NAIWIDCGIHAR.E	0.62
カルボキシペプチダーゼN触媒鎖前駆体	P15169 (CBPN_HUMAN)	R.EALIQFLEQVHQGIK.G	0.69
カルボキシペプチダーゼNサブユニット2前駆体	P22792 (CPN2_HUMAN)	R.LLNIQTYCAGPAYLK.G R.LCENIAGHLKDAQIFIQK.K	0.62
カタラーゼ	P04040 (CATA_HUMAN)	K	0.62
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.AETGDKVYVHLK.N	0.61
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.AGLQAFFQVQECNK.S	0.62
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.DIASGLIGPLICK.K	0.63
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.DIFTGLIGPM*K.I	0.63
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.DIFTGLIGPMK.I	0.68
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.M*YYSAVDPTKDIFTGLIGPMK.I	0.62
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.MYYSAVDPTKDIFTGLIGPM*K.I	0.63
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.PVWLGFLGPIIK.A	0.63
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.ADDKVYPGEQYTYMLLATEEQSPGEGDGNCVTR.I	0.64
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.DTANLFPQTSITLHM*WPDTEGTFNVECLTTDHYTGGMK.Q	0.71
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.DTANLFPQTSITLHMWPDTEGTFNVECLTTDHYTGMK.Q	0.68
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.FNKNNEGTYYSNPYNPQ	0.74

10

20

30

40

【表 8 - 5】

タンパク質の記載	Uniprot ID (名称)	ペプチド	S_AUC
		SR.S	
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.IDTINLFPATLFDAYM*V AQNPGEWM*LSCQNLNHL K.A	0.75
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.IDTINLFPATLFDAYM*V AQNPGEWMLSCQNLNHLK .A	0.86
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.IDTINLFPATLFDAYMVA QNPGEWM*LSCQNLNHLK. A	0.60
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.KAEEEEHLGILGPQLHADV GDKVK.I	0.71
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.TTIEKPVWLGFLGPIIK.A	0.63
コリンエステラーゼ前駆体	P06276 (CHLE_HUMAN)	R.FWTSFFPK.V	0.76
クラステリンプレプロタンパク質	P10909 (CLUS_HUMAN)	K.LFSDSPITVTVPVEVSR.K	0.78
クラステリンプレプロタンパク質	P10909 (CLUS_HUMAN)	R.ASSIIDELFQDR.F	0.68
凝固因子IXプレプロタンパク質	P00740 (FA9_HUMAN)	K.WIVTAAHCVETGVK.I	0.60
凝固因子VIIアイソフォームaプレプロタンパク質	P08709 (FA7_HUMAN)	R.FSLVSGWGQLLDR.G	0.78
凝固因子Xプレプロタンパク質	P00742 (FA10_HUMAN)	K.ETYDFDIAVLR.L	0.75
コイルドコイルドメイン含有タンパク質13	Q8IYE1 (CCD13_HUMAN)	K.VRQLEMEIGQLNVHYLR. N	0.67
補体C1qサブコンポーネントサブユニットA前駆体	P02745 (C1QA_HUMAN)	R.PAFSAIR.R	0.66
補体C1qサブコンポーネントサブユニットB前駆体	P02746 (C1QB_HUMAN)	K.VVTFCDYAYNTFQVTTG GMVLK.L	0.63
補体C1qサブコンポーネントサブユニットC前駆体	P02747 (C1QC_HUMAN)	K.FQSVFTVTR.Q	0.63
補体C1rサブコンポーネント前駆体	P00736 (C1R_HUMAN)	K.TLDEFTIIQNLQPQYQFR. D	0.62
補体C1rサブコンポーネント前駆体	P00736 (C1R_HUMAN)	R.MDVFSQNMFCAGHPSLK .Q	0.68
補体C1rサブコンポーネント前駆体	P00736 (C1R_HUMAN)	R.WILTAAHTLYPK.E	0.74
補体C1sサブコンポーネント前駆体	P09871 (C1S_HUMAN)	K.FYAAGLVSWGPQCCTYGLYTR.V	0.68
補体C1sサブコンポーネント前駆体	P09871 (C1S_HUMAN)	K.GFQVVVTLR.R	0.63

10

20

30

40

【表 8 - 6】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
補体C2アイソフォーム3	P06681 (CO2_HUMAN)	R.GALISDQWVLTAAHCFR.D	0.61
補体C2アイソフォーム3	P06681 (CO2_HUMAN)	R.PICLPCTMEANLALR.R	0.66
補体C3前駆体	P01024 (CO3_HUMAN)	R.YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK.D	0.75
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.GLCVATPVQLR.V	0.74
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.M*RPSTDITVM*VENSHGLR.V	0.83
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.MRPSTDITVM*VENSHGLR.V	0.72
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.VGLSGM*AIADVTLISGFHALR.A	0.71
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.VLSLAQEQVGGSPK.L	0.63
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.EMSGSPASGIPVK.V	0.65
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GCGEQTM*IYLAPTLAASR.Y	0.75
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GLQDEDGYR.M	0.75
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GQIVFMNREPK.R	0.93
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.KKEVYM*PSSIFQDDFVIDISEPGTWK.I	0.72
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.LPMSVR.R	0.78
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.LTVAAPPSGGPGFLSIERP	0.84
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.NFLVR.A	0.75
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.NGESVKLHLETDSLALVALGALDTALYAAGSK.S	0.88
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.QGSFQGGFR.S	0.60
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.TLEIPGNSDPNMIPDGDFNSYVR.V	0.69
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASLLR.L	0.63
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.YLDKTEQWSTLPPETK.D	0.67
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.ADNFLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDK.T	0.63
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.ALVEGVVDQLFTDYQIK.D	0.63
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.DGHVILQLNSIPSSDFLCV	0.62

10

20

30

40

【表 8 - 7】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
質		R.F	
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.DVFLEMNIPYSVVR.G	0.63
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.EFPYRIPLDLVPK.T	0.60
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.FQNSAILTIQPK.Q	0.67
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.VFKDVFLEMNIPYSVVR.G	0.63
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.VFQFLEK.S	0.61
補体成分C6前駆体	P13671 (CO6_HUMAN)	K.DLHLSDVFLK.A	0.60
補体成分C6前駆体	P13671 (CO6_HUMAN)	R.TECIKPVVQEVLITITPFQR.L	0.62
補体成分C7前駆体	P10643 (CO7_HUMAN)	K.SSGWHFVVK.F	0.61
補体成分C7前駆体	P10643 (CO7_HUMAN)	R.ILPLTVCK.M	0.75
補体成分C8アルファ鎖前駆体	P07357 (CO8A_HUMAN)	R.ALDQYLMEFNACR.C	0.65
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	K.YGFCEAADQFHVLDEVR.R	0.60
補体成分C9前駆体	P02748 (CO9_HUMAN)	R.AIEDYINEFSVRK.C	0.69
補体成分C9前駆体	P02748 (CO9_HUMAN)	R.TAGYGINILGMDPLSTPF DNEFYNGLCNR.D	0.69
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.ALFVSEEEKK.L	0.64
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.CLVNLIEK.V	0.70
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.EAGIPEFYDYDVALIK.L	0.66
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.VSEADSSNADWVTK.Q	0.73
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.YGQTIRPICLPCTEGTTR.A	0.67
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.DLEIEVVLFHPNYNINGK.K	0.71
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.FLCTGGVSPYADPNTCR.G	0.64
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.DGWSAQPTCIK.S	0.80
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.EGWIHTVCINGR.W	0.67
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.TDCLSLPSFENAIPMGEK.K	0.61
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.DTSCVNPPTVQNAIYIVSR.Q	0.60
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.CTSTGWIPAPR.C	0.68

10

20

30

40

【表 8 - 8】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
ムb前駆体			
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.IIYKENER.F	0.76
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.IVSSAM*EPDREYHFGQAVR.F	0.75
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.IVSSAMEPDREYHFGQAVR.F	0.68
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.CTLKPCDYPDIK.H	0.81
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.KGEWVALNPLR.K	0.60
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.KGEWVALNPLRK.C	0.69
補体因子Hアイソフォームムb前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.RPYFPVAVGK.Y	0.68
補体因子H関連タンパク質1前駆体	Q03591 (FHR1_HUMAN)	R.EIMENYNIALR.W	0.64
補体因子Iプレプロタンパク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	K.DASGITCGGIYIGGCWILTAAHCLR.A	0.71
補体因子Iプレプロタンパク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	K.VANYFDWISYHVGR.P	0.72
補体因子Iプレプロタンパク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	R.IIFHENYNAGTYQNDIALIEMK.K	0.63
補体因子Iプレプロタンパク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	R.YQIWTTVVDWIHPDLK.R	0.63
保存オリゴマーゴルジ複合体サブユニット6アイソフォーム	Q9Y2V7 (COG6_HUMAN)	K.ISNLLK.F	0.65
コルチコステロイド結合グロブリン前駆体	P08185 (CBG_HUMAN)	R.WSAGLTSSQVDLYIPK.V	0.62
C反応性タンパク質前駆体	P02741 (CRP_HUMAN)	K.YEVQGEVFTKPQLWP.-	0.60
ドーパミンベータ-ヒドロキシラーゼ前駆体	P09172 (DOPO_HUMAN)	R.HVLAAWALGAK.A	0.88
二本鎖RNA特異的エディターゼB2	Q9NS39 (RED2_HUMAN)	R.AGLRYVCLAEPAR.R	0.75
デュアルオキシダーゼ2前駆体	Q9NRD8 (DUOX2_HUMAN)	R.FTQLCVKGGGGGGNGIR.D	0.65
FERMDメイン含有タンパク質8	Q9BZ67 (FRMD8_HUMAN)	R.VQLGPHYQPGRPAACDLR.E	0.65
フェチュインB前駆体	Q9UGM5 (FETUB_HUMAN)	R.GGLGSLFYLTLDVLETDC HVLR.K	0.83
フィコリン3アイソフォーム1前駆体	O75636 (FCN3_HUMAN)	R.ELLSQGATLSGWYHLCLPEGR.A	0.69
胃内因子前駆体	P27352 (IF_HUMAN)	K.KTTDM*ILNEIKQGK.F	0.60

10

20

30

40

【表 8 - 9】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
ゲルソリンアイソフォームd	P06396 (GELS_HUMAN)	K.NWRDPDQTDGLGLSYLS SHIANVER.V	0.72
ゲルソリンアイソフォームd	P06396 (GELS_HUMAN)	K.TPSAAYLWVGTGASEAE K.T	0.80
ゲルソリンアイソフォームd	P06396 (GELS_HUMAN)	R.VEKFDLVPVPTNLYGDFD TGDAYVILK.T	0.60
ゲルソリンアイソフォームd	P06396 (GELS_HUMAN)	R.VPFDAATLHTSTAMAAQ HGMDDDDGTGQK.Q	0.67
グルタチオンペルオキシダーゼ3前駆体	P22352 (GPX3_HUMAN)	K.FYTFLK.N	0.63
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.GDKVWVYPPEKK.E	0.65
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.LLQDEFPGIPSPDAAVE CHR.G	0.71
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.SGAQATWTELPWPHEK. V	0.64
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.SGAQATWTELPWPHEKV DGALCMEK.S	0.61
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.VDGALCMEK.S	0.66
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.DYFMPCPGR.G	0.68
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.EWFWDLATGTM*K.E	0.64
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.QGHNSVFLIK.G	0.71
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.HQGTITVNEEGTQATTVT TVGFEMPLSTQVR.F	0.60
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.YEITTIHNLFR.K	0.62
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	R.LNILNAK.F	0.68
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	R.NFGYTLR.S	0.64
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	R.VLKDQVNTFDNIFIAPVG ISTAMGM*ISLGLK.G	0.63
肝細胞接着分子前駆体	Q14CZ8 (HECAM_HUMAN)	K.PLLNDSRMLLSPDQK.V	0.61
肝細胞成長因子アクチベータープレプロタンパク質	Q04756 (HGFA_HUMAN)	R.VQLSPDLLATLPEPASPG R.Q	0.82
ヒスチジンリッチ糖タンパク質前駆体	P04196 (HRG_HUMAN)	R.DGYLFQLLR.I	0.63
ヒアルロナン結合タンパク質2アイソフォーム1プレプロタンパク質	Q14520 (HABP2_HUMAN)	K.FLNWIK.A	0.82
ヒアルロナン結合タンパク質2アイソフォーム1プレプロタンパク質	Q14520 (HABP2_HUMAN)	K.LKPVDGHCALSK.Y	0.61
ヒアルロナン結合タンパク質2アイソフォーム1プレ	Q14520 (HABP2_HUMAN)	K.RPGVYTQVTK.F	0.74

10

20

30

40

【表 8 - 10】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
レプトタンパク質			
不活性カスパーゼ12	Q6UXS9 (CASPC_HUMAN)	K.AGADTHGRLLQGNCND AVTK.A	0.74
インスリン分解酵素アイ ソフォーム1	P14735 (IDE_HUMAN)	K.KIIEKM*ATFEIDEK.R	0.85
インスリン様成長因子結 合タンパク質複合体の 酸不安定サブユニットア イソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.SFEGLGQLEVLTLHDHNL QEVK.A	0.62
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.ELAAQTIKK.S	0.81
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.GSLVQASEANLQAAQDF VR.G	0.71
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.QLVHHFEIDVDIFEPQGIS K.L	0.70
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.QYYEGSEIVVAGR.I	0.83
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.EVAFDLEIPKTAFISDFAV TADGNAFIGDIK.D	0.70
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GMADQDGLKPTIDKPSE DSPPLEM*LGPR.R	0.63
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1 アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GMADQDGLKPTIDKPSE DSPPLEMLGPR.R	0.60
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.FDPAKLDQIESVITATSA NTQLVLETLAQM*DDLQDF LSK.D	0.80
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.KFYNQVSTPLLR.N	0.76
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.NILFVIDVSGSM*WGVK. M	0.68
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.NILFVIDVSGSMWGVK.M	0.62
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.KLGSYEHR.I	0.72
インター-アルファトリプ	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.LSNENHGIAQR.I	0.66

10

20

30

40

【表 8 - 1 1】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
シンインヒビター重鎖H2 前駆体			
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.MATTMIQSK.V	0.60
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.SILQM*SLDHHIVTPLTSL VIENEAGDER.M	0.63
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.SILQM*SLDHHIVTPLTSLV IENEAGDER.M	0.65
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2 前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.TEVNVLPGAK.V	0.69
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.NVVFVIDK.S	0.68
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.WKETLFSVMPGLK.M	0.65
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.YIFHNFM*ER.L	0.67
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.FAHTVVTSR.V	0.63
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.FKPTLSQQQK.S	0.60
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.IHEDSDSALQLQDFYQEV ANPLLTAVTFEYPSNAVEE VTQNNFR.L	0.64
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.MNFRPGVLSSR.Q	0.63
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.NVHSAGAAGSR.M	0.62
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.NVHSGSTFFK.Y	0.75
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H4 アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.RLGVYELLLK.V	0.66
カリスタチン前駆体	P29622 (KAIN_HUMAN)	K.KLELHLPK.F	0.78
カリスタチン前駆体	P29622 (KAIN_HUMAN)	R.EIEEVLTPEMLMR.W	0.60

10

20

30

40

【表 8 - 1 2】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
キニノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.AATGECTATVVKR.S	0.67
キニノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.LGQSLDCNAEVYVVPWE K.K	0.72
キニノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.YNSQNSNNQFVLYR.I	0.62
キニノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	R.QVVAGLNFR.I	0.64
ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質前駆体	P02750 (A2GL_HUMAN)	K.DLLLPQPDLR.Y	0.64
ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質前駆体	P02750 (A2GL_HUMAN)	R.LHLEGNKLQVLGK.D	0.76
ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質前駆体	P02750 (A2GL_HUMAN)	R.TLDLGENQLETLPDLLR. G	0.61
リポ多糖結合タンパク質前駆体	P18428 (LBP_HUMAN)	K.GLQYAAQEGLLALQSEL LR.I	0.82
リポ多糖結合タンパク質前駆体	P18428 (LBP_HUMAN)	K.LAEGFPLPLLK.R	0.66
ルミカン前駆体	P51884 (LUM_HUMAN)	K.SLEYLDLSFNQIAR.L	0.65
ルミカン前駆体	P51884 (LUM_HUMAN)	R.LKEDAVSAAFK.G	0.74
m7GpppXジホスファターゼ	Q96C86 (DCPS_HUMAN)	R.IVFENPDPSDGFVLPDLK .W	0.62
マトリックスメタロプロテイナーゼ19アイソフォーム1プレプロタンパク質	Q99542 (MMP19_HUMAN)	R.VYFFK.G	0.63
MBTDメイン含有タンパク質1	Q05BQ5 (MBTD1_HUMAN)	K.WFDYLR.E	0.65
単球分化抗原CD14前駆体	P08571 (CD14_HUMAN)	R.LTVGAAQVPAQLLVGAL R.V	0.66
パップリシン1プレプロタンパク質	Q13219 (PAPP1_HUMAN)	R.VSFSSPLVAISGVALR.S	0.66
ホスファチジルイノシトールグリカン特異的ホスホリパーゼD前駆体	P80108 (PHLD_HUMAN)	K.GIVAAFYSGPSLSDKEK.L	0.71
ホスファチジルイノシトールグリカン特異的ホスホリパーゼD前駆体	P80108 (PHLD_HUMAN)	R.WYVPVKDLLGIYEK.L	0.71
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	K.LQSLFDSPDFSK.I	0.61
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	R.ALYYDLISSPDIHGTYK.E	0.72
血漿カリクレインプレプロタンパク質	P03952 (KLKB1_HUMAN)	R.CLLFSFLPASSINDMEKR. F	0.60
血漿プロテアーゼC1阻害剤前駆体	P05155 (IC1_HUMAN)	K.FQPTLLTLPR.I	0.70

10

20

30

40

【表 8 - 1 3】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
血漿プロテアーゼC1阻害剤前駆体	P05155 (IC1_HUMAN)	K.GVTSVSVQIFHSPDLAIR.D	0.66
プラスミノゲンアイソフォーム1前駆体	P00747 (PLMN_HUMAN)	K.VIPACLPSPNYVVADR.T	0.63
プラスミノゲンアイソフォーム1前駆体	P00747 (PLMN_HUMAN)	R.FVTWIEGVMR.N	0.60
プラスミノゲンアイソフォーム1前駆体	P00747 (PLMN_HUMAN)	R.HSIFTPETNPR.A	0.63
血小板塩基性タンパク質プレプロタンパク質	P02775 (CXCL7_HUMAN)	K.GKEESLDSLDLYAELR.C	0.70
血小板糖タンパク質V前駆体	P40197 (GPV_HUMAN)	K.MVLLEQLFLDHNALR.G	0.66
血小板糖タンパク質V前駆体	P40197 (GPV_HUMAN)	R.LVSLDSGLLNSLGALTELQFHR.N	0.88
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	K.ALLAYAFSLLGK.Q	0.66
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	K.DLFHCVSFTLPR.I	0.86
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	K.MLQITNTGFEMK.L	0.84
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.NELIPLIYLENPRR.N	0.65
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.SYIFIDEAHITQSLTWLSQMOK.D	0.68
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2前駆体	P11465 (PSG2_HUMAN)	R.SDPVTLNLLHGPDLPR.I	0.66
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質3前駆体	Q16557 (PSG3_HUMAN)	R.TLFLFGVTK.Y	0.62
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質5前駆体	Q15238 (PSG5_HUMAN)	R.IILPSVTR.N	0.76
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質6アイソフォームa	Q00889 (PSG6_HUMAN)	R.SDPVTLNLLPK.L	0.63
プロゲステロン誘導性遮蔽因子1	Q8WXW3 (PIBF1_HUMAN)	R.VLQLEK.Q	0.71
プロテインAMBPプレプロタンパク質	P02760 (AMBP_HUMAN)	R.VVAQGVGIPEDSIFTMADR.G	0.60
プロテインCBFA2T2アイソフォームMTGR1b	O43439 (MTG8R_HUMAN)	R.LTEREWADEWKHLDHALNCIMEMVEK.T	0.70
プロテインFAM98C	Q17RN3 (FA98C_HUMAN)	R.ALCGGDGAAALREPGAGLR.L	0.75
プロテインNLRC3	Q7RTR2 (NLRC3_HUMAN)	K.ALM*DLLAGKGSQGSQAPQALDR.T	0.92
プロテインZ依存性プロテアーゼ阻害剤前駆体	Q9UK55 (ZPI_HUMAN)	K.MGDHLALEDYLTDDLVE TWLR.N	0.60
プロトロンビンプレプロタ	P00734 (THRB_HUMAN)	K.SPQELLCGASLISDR.W	0.84

10

20

30

40

【表 8 - 1 4】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
タンパク質			
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.LAVTTHGLPCLAWASQA AK.A	0.62
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.SEGSSVNLSPPLEQCVPD R.G	0.70
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.SGIECQLWR.S	0.68
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.TATSEYQTFNPR.T	0.60
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.VTGWGNLKETWTANVG K.G	0.69
推定ヒドロキシビルビン酸イソメラーゼアイソフォーム1	Q5T013 (HYI_HUMAN)	R.IHLM*AGR.V	0.69
推定ヒドロキシビルビン酸イソメラーゼアイソフォーム1	Q5T013 (HYI_HUMAN)	R.IHLMAGR.V	0.66
ras様タンパク質ファミリーメンバー10A前駆体	Q92737 (RSLAA_HUMAN)	R.PAHPALR.L	0.71
ras関連GTP結合タンパク質A	Q7L523 (RRAGA_HUMAN)	K.ISNIIK.Q	0.82
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	K.M*KYWGVASFLQK.G	0.73
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	R.FSGTWYAM*AK.K	0.63
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	R.LLNLDGTCADSYSFVFSR .D	0.79
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	R.LLNNWDVCADMVGTFT DTEDPAKFK.M	0.77
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム1前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.LFLGALPGEDSSTSFCLN GLWAQGQR.L	0.66
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム4前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	K.DDWFMLGLR.D	0.60
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム4前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.SCDVESNPGIFLPPGTQA EFNLR.G	0.64
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム4前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.TWDPEGVIFYGDTNPKD DWFMLGLR.D	0.65
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム4前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.TWDPEGVIFYGDTNPKD DWFMLGLR.D	0.66
転写2のシグナルトラン	P52630 (STAT2_HUMAN)	R.KFCRDIQDPTQLAEMIFN LLEEK.R	0.73

10

20

30

40

【表 8 - 15】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	S_AUC
スデューサーおよびアクチベータ			
スペクトリンベータ鎖、非赤血球1	Q13813 (SPTN1_HUMAN)	R.NELIRQEKLEQLAR.R	0.60
スタビリン1前駆体	Q9NY15 (STAB1_HUMAN)	R.KNLSER.W	0.88
コハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ、ミトコンドリア	P51649 (SSDH_HUMAN)	R.KWYNLMIQNK.D	0.88
テトラネクチン前駆体	P05452 (TETN_HUMAN)	K.SRLDTLAQEVALLK.E	0.75
THAPドメイン含有タンパク質6	Q8TBB0 (THAP6_HUMAN)	K.RLDVNAAGIWEPKK.G	0.69
チロキシン結合グロブリン前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	R.SILFLGK.V	0.79
トリパルタイトモチーフ含有タンパク質5	Q9C035 (TRIM5_HUMAN)	R.ELISDLEHRLQGSVM*EL LQVDGVIK.R	0.60
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.EDFTSLSLVLYSR.K	0.66
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.ELSSFIDKGQELCADYSE NTFTEYK.K	0.67
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.ELSSFIDKGQELCADYSE NTFTEYKK.K	0.66
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.EVVSLTEACCAEGADPD CYDTR.T	0.65
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.TAMDVVFVCTYFMPAAQL PELPDVELPTNKDVCDPGN TK.V	0.84
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	R.RTHLPEVFLSK.V	0.69
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	R.VCSQYAAAYGEK.K	0.66
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	K.LIRDVWGIEGPIDAAFTR. I	0.61
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.DVWGIEGPIDAAFTR.I	0.63
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.ERVYFFK.G	0.81
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.FEDGVLDPDYPR.N	0.64
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.IYISGM*APRPSLAK.K	0.75
ジンクフィンガータンパク質142	P52746 (ZN142_HUMAN)	K.TRFLLR.T	0.66

【0180】

表9. X!Tandemだけについての有意なペプチド(AUC > 0.6)

10

20

30

40

【表 9 - 1】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.HELTDEELQSLFTNFANV VDK.C	0.65
アフアミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	R.NPFVFAPTLTVAVHFEE VAK.S	0.91
アルファ-1-抗キモトリ プシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.ADLSGITGAR.N	0.67
アルファ-1-抗キモトリ プシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.MEEVEAMLLPETLKR.W	0.60
アルファ-1-抗キモトリ プシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.WEMPFDPQDTHQSR.F	0.64
アルファ-1-抗キモトリ プシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	R.LYGSEAFATDFQDSAAA K.K	0.62
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	K.HQFLLTGDTQGR.Y	0.72
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	K.NGVAQEPVHLDSPAIK.H	0.63
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	K.SLPAPWLSM*APVSWITP GLK.T	0.72
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	K.VTLTCVAPLSGVDFQLR R.G	0.67
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.C*EGPIPDVTFELLR.E	0.67
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.C*LAPLEGAR.F	0.79
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.CLAPLEGAR.F	0.63
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.GVTFLLR.R	0.69
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.LHDNQNGWSGDSAPVEL ILSDETLPAPEFSPEPESGR. A	0.60
アルファ-1B-糖タンパ ク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	R.TPGAAANLELIFVGPQHA GNYR.C	0.62
アルファ-2-アンチプラ スミンアイソフォームa 前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	K.HQM*DLVATLSQLGLQE LFQAPDLR.G	0.61
アルファ-2-アンチプラ スミンアイソフォームa 前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	R.LCQDLGPGAFR.L	0.68
アルファ-2-アンチプラ スミンアイソフォームa 前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	R.WFLLEQPEIQVAHFPEK. N	0.60
アルファ-2-HS-糖タン パク質プレプロタンパ ク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	K.VWPQQPSGELFEIEIDTL ETTCHVLDPTPVAR.C	0.61

10

20

30

40

【表 9 - 2】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	R.HTFMGVVSLGSPSGEVS HPR.K	0.68
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	R.Q*PNCDDPETEEAALVAI DYINQNLPGYK.H	0.69
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	R.QPNCDDPETEEAALVAID YINQNLPGYK.H	0.64
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	R.TVVQPSVGAAGPVVPP CPGR.I	0.64
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	K.QPFVQGLALYTPVVLPR. S	0.73
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	R.AAM*VGM*LANFLGFR.I	0.62
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.LVPFATELHER.L	0.64
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	R.LLPHANEVSQK.I	0.61
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	R.SLAPYAQDTQEKLNHQL EGLTFQMK.K	0.70
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.FPEVDVLT.K.Y	0.61
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.HINIDQFVR.K	0.70
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.LLSGGNTLHLVSTTK.T	0.66
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.Q*VFLYPEKDEPTYILNIK R.G	0.81
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.QVFLYPEKDEPTYILNIK R.G	0.77
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.SLHMYANR.L	0.83
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.SVSDGIAALDLNAVANK. I	0.62
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.SVSLPSLDPASAKIEGNLI FDPNNYLPK.E	0.67
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.TEVIPPLIENR.Q	0.63
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.VLVDHFGYTK.D	0.76
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.TSSFALNLPPLPEVKFPE VDVLT.K.Y	0.62

10

20

30

40

【表 9 - 3】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
アポリポタンパク質C-III前駆体	P02656 (APOC3_HUMAN)	R.GWVTDGFSSLKDYWSTV K.D	0.66
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.GEVQAMLGQSTEELR.V	0.81
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.LAVYQAGAR.E	0.63
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.LGPLVEQGR.V	0.69
アトラクチンアイソフォーム2プレプロタンパク質	O75882 (ATRN_HUMAN)	K.LTLTPWVGLR.K	0.69
ベータ-2-糖タンパク質1前駆体	P02749 (APOH_HUMAN)	K.FICPLTGLWPINTLK.C	0.63
ベータ-2-糖タンパク質1前駆体	P02749 (APOH_HUMAN)	K.TFYEPGEEITYSCKPGYV SR.G	0.62
ベータ-Ala-Hisジペプチダーゼ前駆体	Q96KN2 (CNDP1_HUMAN)	K.MVVSMTLGLHPWIANID DTQYLAAR.R	0.81
ベータ-Ala-Hisジペプチダーゼ前駆体	Q96KN2 (CNDP1_HUMAN)	K.VFQYIDLHQDEFVQTLK. E	0.65
ビオチニダーゼ前駆体	P43251 (BTD_HUMAN)	R.TSIYPFLDFM*PSPQVVR. W	0.79
カルボキシペプチダーゼN触媒鎖前駆体	P15169 (CBPN_HUMAN)	R.ELMLQLSEFLCEEFR.N	0.61
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.AEEEHLGILGPQLHADV GDKVK.I	0.73
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.ALYLQYTDETFR.T	0.64
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.DVDKEFYLFPTVFDENES LLEDNIR.M	0.62
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.HYYIGHIETWDYASDHG EK.K	0.61
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.EYTDASFTNRK.E	0.67
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.HYYIAAEEHWNYPSPGI DIFTK.E	0.63
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.IYHSHIDAPK.D	0.62
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.Q*KDVDKEFYLFPTVFDE NESLLEDNIR.M	0.74
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.QKDVDKEFYLFPTVFDE NESLLEDNIR.M	0.65
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.TYYIAAVEVEWDYSPQR. E	0.90
凝固因子IXプレプロタンパク質	P00740 (FA9_HUMAN)	R.SALVLQYLR.V	0.69

10

20

30

40

【表 9 - 4】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
凝固因子V前駆体	P12259 (FA5_HUMAN)	K.EFNPLVIVGLSK.D	0.61
凝固因子XII前駆体	P00748 (FA12_HUMAN)	R.NPDNDIRPWCFVLNR.D	0.65
凝固因子XII前駆体	P00748 (FA12_HUMAN)	R.VVGGLVALR.G	0.61
補体C1qサブコンポー ネントサブユニットB前 駆体	P02746 (C1QB_HUMAN)	K.NSLLGMEGANSIFSGFLL FPDMEA.-	0.64
補体C1qサブコンポー ネントサブユニットB前 駆体	P02746 (C1QB_HUMAN)	K.VPGLYYFTYHASSR.G	0.63
補体C1qサブコンポー ネントサブユニットC前 駆体	P02747 (C1QC_HUMAN)	R.Q*THQPPAPNSLIR.F	0.60
補体C1rサブコンポー ネント前駆体	P00736 (C1R_HUMAN)	R.LPVANPQACENWLR.G	0.72
補体C2アイソフォーム 3	P06681 (CO2_HUMAN)	K.NQGILEFYGDDIALLK.L	0.74
補体C2アイソフォーム 3	P06681 (CO2_HUMAN)	K.RNDYLDIYAIGVGK.L	0.61
補体C2アイソフォーム 3	P06681 (CO2_HUMAN)	R.QPYSYDFPEDVAPALGTS FSHMLGATNPTQK.T	0.78
補体C3前駆体	P01024 (CO3_HUMAN)	R.IHWESASLLR.S	0.69
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.FACYYPV.V	0.64
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.LHLETDSLALVALGALD TALYAAGSK.S	0.74
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.LVNGQSHISLSK.A	0.64
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.M*RPSTDITVMVENSH GLR.V	0.60
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.MRPSTDITVMVENSHG LR.V	0.65
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.SCGLHQLLR.G	0.74
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.VGLSGMAIADVTLISGF HALR.A	0.61
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.YVLPNFEVK.I	0.64
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.ALEILQEEDLIDEDDIPV .S	0.64
補体C4-Aアイソフォー ム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.ECVGFQAVQEVVGLVQ PASATLYDYYPNPER.R	0.62

10

20

30

40

【表 9 - 5】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.EELVYELNPLDHR.G	0.66
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.STQDTVIALDALSAYWIA SHTTEER.G	0.70
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.VGDTLNLNLR.A	0.79
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.VHYTVCIWR.N	0.65
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	K.GLCVATPVQLR.V	1.00
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	K.KYVLPNFEVK.I	0.60
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	K.VDFTLSSERDFALLSLQV PLKDAK.S	0.74
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	R.EMSGSPASGIPVK.V	0.72
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	R.GCGEQTM*IYLAPTLAAS R.Y	0.75
補体C4-B様プレプロタンパク質	P0C0L5 (CO4B_HUMAN)	R.NGESVKLHLETDSLALV ALGALDTALYAAGSK.S	0.85
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.IPLDLVPK.T	0.65
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.SYFPESWLWEVHLVPR.R	0.63
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.YGGGFYSTQDTINAIEGL TEYSLLVK.Q	0.62
補体成分C6前駆体	P13671 (CO6_HUMAN)	K.ENPAVIDFELAPIVDLVR. N	0.63
補体成分C8アルファ鎖前駆体	P07357 (CO8A_HUMAN)	K.YNPVVIDFEMQPIHEVLR. .H	0.61
補体成分C8アルファ鎖前駆体	P07357 (CO8A_HUMAN)	R.HTSLGPLEAK.R	0.65
補体成分C8ベータ鎖プレプロタンパク質	P07358 (CO8B_HUMAN)	K.C*QHEMDQYWGIGSLAS GINLFTNSFEGPVLDR.Y	0.61
補体成分C8ベータ鎖プレプロタンパク質	P07358 (CO8B_HUMAN)	K.SGFSFGFK.I	0.64
補体成分C8ベータ鎖プレプロタンパク質	P07358 (CO8B_HUMAN)	R.DTMVEDLVVLVR.G	0.77
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	K.ANFDAQQFAGTWLLVA VGSACR.F	0.63
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	R.AEATTLHVAPQGTAMAV STFR.K	0.61
補体成分C9前駆体	P02748 (CO9_HUMAN)	R.DVVLTTTFVDDIK.A	0.73
補体成分C9前駆体	P02748 (CO9_HUMAN)	R.RPWNVASLIYETK.G	0.66

10

20

30

40

【表 9 - 6】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.ISVIRPSK.G	0.70
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.VASYGVKPR.Y	0.63
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.DFHINLFQVLPWLK.E	0.68
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.DLLYIGK.D	0.63
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.GDSGGPLIVHK.R	0.63
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.LEDSVTYHCSR.G	0.68
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.LPPTTTCQQQK.E	0.68
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.CLHPCVISR.E	0.62
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.CTSTGWIPAPR.C	0.74
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.IDVHLPDR.K	0.66
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.IVSSAMEPDREYHFGQAVR.F	0.67
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.SIDVACHPGYALPK.A	0.67
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.VSVLCQENYLIQEGEEITCKDGR.W	0.63
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.WSSPPQCEGLPCK.S	0.60
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.EIMENYNIALR.W	0.61
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.RPYFPVAVGK.Y	0.83
補体因子Hアイソフォームa前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	R.WQSIPLCVEK.I	0.63
補体因子Iプレプロタンパク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	R.YQIWTTVVDWIHPDLKR.I	0.72
コルチコステロイド結合グロブリン前駆体	P08185 (CBG_HUMAN)	K.AVLQLNEEGVDTAGSTGVTLNLTSKPIILR.F	0.61
コルチコステロイド結合グロブリン前駆体	P08185 (CBG_HUMAN)	R.GLASANVDFAFSLYK.H	0.66
フィブリノゲンアルファ鎖アイソフォームアルファ-Eプレプロタンパク質	P02671 (FIBA_HUMAN)	K.TFPGFFSPMLGEFVSETESR.G	0.62

10

20

30

40

【表 9 - 7】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	K.FDLVPVPTNLYGDFFTG DAYVILK.T	0.66
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	K.QTQVSVLPEGGETPLFK. Q	0.66
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	K.TPSAAYLWVGTGASEAE K.T	0.71
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	R.AQPVQVAEGSEPDGFWE ALGGK.A	0.67
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	R.IEGSNKVPVDPATYGQFY GGDSYIILYNYR.H	0.60
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	R.VEKFDLVPVPTNLYGDFF TGDAYVILK.T	0.73
ゲルソリンアイソフォームb	P06396 (GELS_HUMAN)	R.VPFDAATLHTSTAMAAQ HGMDDDGTGQK.Q	0.63
グルタチオンペルオキシダーゼ3前駆体	P22352 (GPX3_HUMAN)	K.FLVGPDGIPIMR.W	0.60
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.ALPQPQNVTSLLGCTH.-	0.63
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	K.SLGPNSCSANGPGLYLIH GPNLYCYSDVEK.L	0.68
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.DGWHSWPIAHQWPQGPS AVDAAFSWEK.L	0.63
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.GECQAEGVLFFQGDR.E	0.67
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.GECQAEGVLFFQGDREW FWDLATGTM*K.E	0.67
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.LEKEVGTPHGILDSVDA AFICPGSSR.L	0.75
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.LWWLDLK.S	0.62
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.WKNFSPVDAAFR.Q	0.68
ヘパリンコファクター2前駆体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.DQVNTFDNIFIAPVGISTA MGMISLGLK.G	0.60
インスリン様成長因子結合タンパク質複合体の酸不安定サブユニットアイソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	K.ANVFVQLPR.L	0.71
インスリン様成長因子結合タンパク質複合体の酸不安定サブユニットアイソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.LEALPNSLLAPLGR.L	0.61

10

20

30

40

【表 9 - 8】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
インスリン様成長因子結合タンパク質複合体の酸不安定サブユニットアイソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.LFQQLGK.L	0.68
インスリン様成長因子結合タンパク質複合体の酸不安定サブユニットアイソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.NLIAAVAPGAFLGLK.A	0.76
インスリン様成長因子結合タンパク質複合体の酸不安定サブユニットアイソフォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.TFTPQPPGLER.L	0.73
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.Q*LVHHFEIDVDIFEPQGISK.L	0.69
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.VTFQLTYEEVLK.R	0.61
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.VTFQLTYEEVLKR.N	0.70
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GIEILNQVQESLPELSNHASILMLTDGDPTEGVTDRS	0.62
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GM*ADQDGLKPTIDKPSEDSPPLEM*LGPR.R	0.79
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.KAAISGENAGLVR.A	0.78
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.AGELEVFNGYFVHFFAPDNLDPK.N	0.64
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.FYNQVSTPLLR.N	0.68

10

20

30

40

【表 9 - 9】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.VQFELHYQEVK.W	0.68
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.ETAVDGELVVLYDVK.R	0.63
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.IYLQPGR.L	0.75
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H3プレプロタンパク 質	Q06033 (ITIH3_HUMAN)	R.LWAYLTIEQLLEK.R	0.60
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.ITFELVYEELLK.R	0.60
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.LQDRGPDVLTATVSGK.L	0.67
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.TGLLLLSDPDKVTIGLLF WDGRGEGLR.L	0.63
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.WKETLFSVM*PGLK.M	0.79
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.AISGGSIQIENGYFVHYF APEGLTTM*PK.N	0.60
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.AISGGSIQIENGYFVHYF APEGLTTMPK.N	0.65
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.ANTVQEATFQMELPK.K	0.68
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.SFAAGIQALGGTNINDA MLMAVQLLDSSNQEER.L	0.64

10

20

30

40

【表 9 - 10】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム1 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.VQGNDHSATR.E	0.63
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム2 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.ITFELVYEELLKR.R	0.60
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム2 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.VTIGLLFDWGR.G	0.65
インター-アルファトリ プシンインヒビター重 鎖H4アイソフォーム2 前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.LWAYLTIQQLLEQTVSAS DADQQALR.N	0.68
カリスタチン前駆体	P29622 (KAIN_HUMAN)	K.LFHTNFYDVTGTLQIND HVK.K	0.73
キノゲン1アイソフ ーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.ENFLFLTPDCK.S	0.64
キノゲン1アイソフ ーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.IYPTVNCQPLGMISLMK. R	0.64
キノゲン1アイソフ ーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.KIYPTVNCQPLGMISLMK .R	0.78
キノゲン1アイソフ ーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.SLWNGDTGECTDNAYID IQLR.I	0.67
ルミカン前駆体	P51884 (LUM_HUMAN)	K.ILGPLSYSK.I	0.60
N-アセチルムラモイル -L-アラニンアミダーゼ 前駆体	Q96PD5 (PGRP2_HUMAN)	K.EYGVVLAPDGSTVAVEP LLAGLEAGLQGR.R	0.61
N-アセチルムラモイル -L-アラニンアミダーゼ 前駆体	Q96PD5 (PGRP2_HUMAN)	R.EGKEYGVVLAPDGSTVA VEPLLAGLEAGLQGR.R	0.69
N-アセチルムラモイル -L-アラニンアミダーゼ 前駆体	Q96PD5 (PGRP2_HUMAN)	R.Q*NGAALTSASILAQQV WGTLVLLQR.L	0.60
色素上皮由来因子前 駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	K.IAQLPLTGSMSTIFFLPLK. V	0.65
色素上皮由来因子前 駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	R.SSTSPPTNVLLSPLSVAT ALSALSIGAEQR.T	0.79
血漿カリクレインプレ プロテイン	P03952 (KLKB1_HUMAN)	K.VAEYMDWILEK.T	0.62
血漿カリクレインプレ プロテイン	P03952 (KLKB1_HUMAN)	R.C*LLFSFLPASSINDMEKR .F	0.60

10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
血漿カリクレインプレプロタンパク質	P03952 (KLKB1_HUMAN)	R.C*QFFSYATQTFHK.A	0.60
血漿カリクレインプレプロタンパク質	P03952 (KLKB1_HUMAN)	R.CLLFSFLPASSINDMEK.R	0.76
血漿プロテアーゼC1阻害剤前駆体	P05155 (IC1_HUMAN)	R.LVLLNAIYLSAK.W	0.96
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.NALFCLESAWNVAK.E	0.67
妊娠ゾーンタンパク質前駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.NQGNTWLTAFVLK.T	0.61
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9前駆体	Q00887 (PSG9_HUMAN)	R.SNPVILNVLYGPDLPRI	0.62
プレニルシステインオキシダーゼ1前駆体	Q9UHG3 (PCYOX_HUMAN)	K.IAIIIGAGIGGTSAAYYLR.Q	0.71
プロテインAMBPPレプロタンパク質	P02760 (AMBPP_HUMAN)	K.WYNLAIGSTCPWLK.K	0.77
プロテインAMBPPレプロタンパク質	P02760 (AMBPP_HUMAN)	R.TVAACNLPIVR.G	0.66
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.IVEGSDAEIGMSPWQVMLFR.K	0.62
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.RQECSSIPVCGQDQVTVAMTPR.S	0.69
プロトロンビンプレプロタンパク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.TFGSGEADCGLRPLFEK.K	0.61
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	R.FSGTWYAMAK.K	0.60
レチノール結合タンパク質4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	R.LLNNWDVCADMVGTFTDTEDPAK.F	0.64
血清アミロイドP成分前駆体	P02743 (SAMP_HUMAN)	R.GYVIHKPLVWV.-	0.62
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム1前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	K.VVLSSGSGPGLDLPLVLGLPLQLK.L	0.60
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム1前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.TWDPEGVIFYGDTNPKDDWFM*LGLR.D	0.75
性ホルモン結合グロブリンアイソフォーム1前駆体	P04278 (SHBG_HUMAN)	R.TWDPEGVIFYGDTNPKDDWFMLGLR.D	0.74
トロンボスポンジン1前駆体	P07996 (TSP1_HUMAN)	K.GFLLLASLR.Q	0.70
チロキシン結合グロブリン前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.AVLHIGEK.G	0.85
チロキシン結合グロブリン前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.FSISATYDLGATLLK.M	0.65

10

20

30

40

【表 9 - 1 2】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
チロキシン結合グロブリン前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.KELELQIGNALFIGK.H	0.61
チロキシン結合グロブリン前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.MSSINADFAFNLYR.R	0.67
形質転換成長因子ベータ誘導性タンパク質ig-h3前駆体	Q15582 (BGH3_HUMAN)	R.LTLLAPLNSVFK.D	0.65
トランスサイレチン前駆体	P02766 (TTHY_HUMAN)	R.GSPAINVAVHVFR.K	0.67
特徴付けられていないタンパク質C3orf20アイソフォーム1	Q8ND61 (CC020_HUMAN)	K.MPSHMLLAR.K	0.64
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.ELPEHTVK.L	0.75
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.EYANQFMWEYSTNYGQ APLSLLVSYTK.S	0.69
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.HLSLLTTLNLR.V	0.65
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.HQPQEFPTYVEPTNDEIC EAFR.K	0.64
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.LAQKVPTADLEDVLP EDITNILSK.C	0.73
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.LCDNLSTK.N	0.70
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.LCMAALK.H	0.63
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.SCESNSPFPVHPGTA ECC TK.E	0.63
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.SYLSMVGSCCTSAS PTVC FLK.E	0.61
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.TAMDVFVCTYFM* PAAQ LPELPDVELPTNK.D	0.61
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.VLEPTLK.S	0.69

10

20

30

40

【表 9 - 1 3】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	R.KFPSGTFEQVSQLVK.E	0.66
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	R.THLPEVFLSK.V	0.62
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	R.TSALSAK.S	0.74
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.GQYCYELDEK.A	0.73
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.M*DWLVPATCEPIQSVFF FSGDK.Y	0.64
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.Q*PQFISR.D	0.63

10

【 0 1 8 1】

表 1 0 . X ! T a n d e m および S e q u e s t の両方についての有意なペプチド (A U C > 0 . 6)

20

【表 10 - 1】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
アファミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	K.HFQNLGK.D	0.74	0.61
アファミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	R.RHPDLSIPELLR .I	0.67	0.63
アファミン前駆体	P43652 (AFAM_HUMAN)	R.TINPAVDHCCK .T	0.66	0.86
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	K.ITDLIKDLDSQ TMMVLVNYIFFK .A	0.71	0.73
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	R.DYNLNDILLQL GIEEAFTSK.A	0.74	0.62
アルファ-1-抗キモトリプシン前駆体	P01011 (AACT_HUMAN)	R.GTHVDLGLAS ANVDFAFSLYK. Q	0.76	0.61
アルファ-1B-糖タンパク質前駆体	P04217 (A1BG_HUMAN)	K.SLPAPWLSMA PVSWITPGLK.T	0.71	0.65
アルファ-2-アンチプラスミンアイソフォームa前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	K.GFPIKEDFLEQ SEQLFGAKPVSL TGK.Q	0.66	0.69
アルファ-2-アンチプラスミンアイソフォームa前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	K.HQMDLVATLS QLGLQELFQAPD LR.G	0.67	0.60
アルファ-2-アンチプラスミンアイソフォームa前駆体	P08697 (A2AP_HUMAN)	R.QLTSGPNQEQV SPLTLLK.L	0.66	0.61
アルファ-2-HS-糖タンパク質プレプロタンパク質	P02765 (FETUA_HUMAN)	R.AQLVPLPPSTY VEFTVSGTDCVA K.E	0.64	0.63
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	K.DPTFIPAPIQAK .T	0.69	0.69
アンギオテンシノゲンプレプロタンパク質	P01019 (ANGT_HUMAN)	R.FM*QAVTGWK .T	0.65	0.65
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	K.ANRPFLVFIR.E	0.72	0.60
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	K.GDDITMVLILP KPEK.S	0.69	0.68
アンチトロンビンIII前駆体	P01008 (ANT3_HUMAN)	R.DIPMNPNCIYR .S	0.63	0.78
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.KLVPFATELHE R.L	0.65	0.77
アポリポタンパク質A-IV前駆体	P06727 (APOA4_HUMAN)	K.SLAELGGHLD QQVEEFR.R	0.60	0.75
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.ALYWVNGQVP DGVSK.V	0.61	0.63
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.FIIPGLK.L	0.64	0.68
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.FSVPAGIVIPSF QALTAR.F	0.63	0.63

10

20

30

40

【表 10 - 2】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.IEGNLIFDPNN YLPK.E	0.63	0.65
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.LNDLNSVLVM PTFHVPFTDLQVP SCK.L	0.91	0.88
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.VELEVPQLCSF ILK.T	0.60	0.61
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	K.VNWEEEAASG LLTSLK.D	0.60	0.73
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.ATLYALSHAV NNYHK.T	0.78	0.80
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.TGISPLALIK.G	0.64	0.77
アポリポタンパク質B-100前駆体	P04114 (APOB_HUMAN)	R.TLQGIPQMIGE VIR.K	0.65	0.66
アポリポタンパク質C-III前駆体	P02656 (APOC3_HUMAN)	K.DALSSVQESQV AQQAR.G	0.80	0.69
アポリポタンパク質C-IV前駆体	P55056 (APOC4_HUMAN)	R.DGWQWFWSPTS TFR.G	0.63	0.67
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	K.VQAAVGTSA PVPSDNH.-	0.70	0.72
アポリポタンパク質E前駆体	P02649 (APOE_HUMAN)	R.WELALGR.F	0.88	0.60
ベータ-2-ミクログロブリン前駆体	P61769 (B2MG_HUMAN)	K.SNFLNCYVSGF HPSDIEVDLLK.N	0.60	0.70
骨髄プロテオグリカンアイソフォーム1プレプロタンパク質	P13727 (PRG2_HUMAN)	R.GGHCVALCTR. G	0.83	0.86
カルボキシペプチダーゼB2プレプロタンパク質	Q96IY4 (CBPB2_HUMAN)	R.LVDFYVMPVV NVDGYDYSWK. K	0.61	0.65
カルボキシペプチダーゼB2プレプロタンパク質	Q96IY4 (CBPB2_HUMAN)	R.YTHGHGSETL YLAPGGGDDWIY DLGIK.Y	0.60	0.68
カルボキシペプチダーゼNサブユニット2前駆体	P22792 (CPN2_HUMAN)	K.LSNNALSGLPQ GVFGK.L	0.65	0.67
カルボキシペプチダーゼNサブユニット2前駆体	P22792 (CPN2_HUMAN)	K.TLNLAQNLLA QLPEELFHPLTSL QTLK.L	0.67	0.69
カルボキシペプチダーゼNサブユニット2前駆体	P22792 (CPN2_HUMAN)	R.WLNVQLSPR.Q	0.74	0.67
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.GDSVVWYLF SAGNEADVHGIYF SGNTYLWR.G	0.90	0.72
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	K.MYYSAVDPTK. D	0.70	0.82
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.GPEEEHLGILG PVIWAEVGDITR.	0.60	0.65

10

20

30

40

【表 10 - 3】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
		V		
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.IDTINLFPATLF DAYMVAQNPGE WMLSCQNLNHL K.A	0.66	0.70
セルロプラスミン前駆体	P00450 (CERU_HUMAN)	R.SGAGTEDSACI PWAYYSTVDQV KDLYSGLIGPLIV CR.R	0.88	0.92
コリンエステラーゼ前駆体	P06276 (CHLE_HUMAN)	K.IFFPGVSEFGK. E	0.70	0.63
コリンエステラーゼ前駆体	P06276 (CHLE_HUMAN)	R.AILQSGSFNAP WAVTSLYEAR.N	0.75	0.77
絨毛性ゴナドトロピン、ベ ータポリペプチド8前駆体	P01233 (CGHB_HUMAN)	R.VLQGVLPALPQ VVCNYR.D	0.60	0.75
絨毛性ソマトマンモトロピ ンホルモン2アイソフォーム 2前駆体	P01243 (CSH_HUMAN)	R.ISLLLIESWLEP VR.F	0.83	0.63
凝固因子XII前駆体	P00748 (FA12_HUMAN)	R.LHEAFSPVSYQ HDLALLR.L	0.60	0.66
凝固因子XII前駆体	P00748 (FA12_HUMAN)	R.TTSLGAPCQPW ASEATYR.N	0.69	0.82
補体C1qサブコンポーネン トサブユニットA前駆体	P02745 (C1QA_HUMAN)	K.GLFQVVSGGM VLQLQQGDQVW VEKDPK.K	0.65	0.60
補体C1rサブコンポーネン ト前駆体	P00736 (C1R_HUMAN)	K.VLNYVDWIKK. E	0.80	0.76
補体C1sサブコンポーネン ト前駆体	P09871 (C1S_HUMAN)	K.SNALDIIFQTDL TGQK.K	0.62	0.77
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.EGAIHREELVY ELNPLDHR.G	0.76	0.75
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.ITQVLHFTK.D	0.63	0.62
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	K.SHALQLNNR.Q	0.66	0.71
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.AVGSGATFSH YYYM*ILSR.G	0.65	0.60
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.EPFLSCCQFAE SLR.K	0.64	0.72
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GHLFLQTDQPI YNPGQR.V	0.63	0.76
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GLEEELQFSLG SK.I	0.68	0.68
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.GSFEPVGDV SK.V	0.67	0.70
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.LLATLCSAEVC QCAEGK.C	0.61	0.71
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4 (CO4A_HUMAN)	R.VQQPDCREPFL SCCQFAESLRK.K	0.65	0.83
補体C4-Aアイソフォーム1	P0C0L4	R.YIYGKPVQGV	0.82	0.76

10

20

30

40

【表 10 - 4】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
	(CO4A_HUMAN)	AYVR.F		
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	K.ITHYNYLILSK. G	0.66	0.69
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.ENSLYLTAFTV IGIR.K	0.60	0.68
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.KAFDICPLVK.I	0.77	0.65
補体C5プレプロタンパク質	P01031 (CO5_HUMAN)	R.VDDGVASFVL NLPSTGVTVLEFN VK.T	0.68	0.61
補体成分C6前駆体	P13671 (CO6_HUMAN)	K.TFSEWLESVKE NPAVIDFELAPIV DLVR.N	0.94	0.64
補体成分C6前駆体	P13671 (CO6_HUMAN)	R.IFDDFGTHYFT SGSLGGVYDILLY QFSSEELK.N	0.78	0.75
補体成分C7前駆体	P10643 (CO7_HUMAN)	K.ELSHLPSLYDY SAYR.R	0.69	0.71
補体成分C7前駆体	P10643 (CO7_HUMAN)	R.RYSAWAESVT NLPQVIK.Q	0.71	0.70
補体成分C8アルファ鎖前駆体	P07357 (CO8A_HUMAN)	K.YNPVVIDFEM* QPIHEVLR.H	0.68	0.73
補体成分C8ベータ鎖プレプロタンパク質	P07358 (CO8B_HUMAN)	K.VEPLYELVTAT DFAYSSTVR.Q	0.69	0.70
補体成分C8ベータ鎖プレプロタンパク質	P07358 (CO8B_HUMAN)	R.SLM*LHYEFLQ R.V	0.61	0.65
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	K.YGFCEAADQF HVLDEVRR.-	0.78	0.76
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	R.FLQEQGHR.A	0.63	0.69
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	R.KLDGICWQVR. Q	0.75	0.70
補体成分C8ガンマ鎖前駆体	P07360 (CO8G_HUMAN)	R.SLPVSDSVLSG FEQR.V	0.70	0.60
補体成分C9前駆体	P02748 (CO9_HUMAN)	R.GTVIDVTDVFN WASSINDAPVLIS QK.L	0.68	0.69
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	K.NPREDYLDVY VFGVGPLVNQVN INALASK.K	0.72	0.77
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.GDSGGPLIVHK R.S	0.60	0.76
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.HVIILMTDGLH NM*GGDPITVIDE IR.D	0.60	0.64
補体因子Bプレプロタンパク質	P00751 (CFAB_HUMAN)	R.KNPREDYLDV YVFGVGPLVNQV NINALASK.K	0.63	0.63
補体因子Hアイソフォーム	P08603	K.SCDIPVFMNAR	0.62	0.71

10

20

30

40

【表 10 - 5】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
a前駆体	(CFAH_HUMAN)	.T		
補体因子Hアイソフォーム a前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.SPPEISHGVVA HMSDSYQYGEE VTYK.C	0.88	0.88
補体因子Hアイソフォーム a前駆体	P08603 (CFAH_HUMAN)	K.TDCLSLPSFEN AIPMGEKK.D	0.61	0.66
補体因子Iプレプロタンパ ク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	K.RAQLGDLPWQ VAIK.D	0.71	0.74
補体因子Iプレプロタンパ ク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	K.SLECLHPGTK.F	0.64	0.81
補体因子Iプレプロタンパ ク質	P05156 (CFAI_HUMAN)	R.TMGYQDFADV VCYTQK.A	0.73	0.75
細胞外マトリックスタンパ ク質1アイソフォーム3前駆 体	Q16610 (ECM1_HUMAN)	R.ELLALIQLER.E	0.69	0.65
ゲルソリンアイソフォームa 前駆体	P06396 (GELS_HUMAN)	R.VPEARPNMVMV VEHPEFLK.A	0.76	0.62
グルタチオンペルオキシダ ーゼ3前駆体	P22352 (GPX3_HUMAN)	R.LFWPEPMK.V	0.69	0.67
ヘモペキシン前駆体	P02790 (HEMO_HUMAN)	R.DVRDYFMPCP GR.G	0.70	0.72
ヘパリンコファクター2前駆 体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.DALENIDPATQ MMILNCIYFK.G	0.61	0.65
ヘパリンコファクター2前駆 体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.GLIKDALENID PATQMMILNCIY FK.G	0.64	0.64
ヘパリンコファクター2前駆 体	P05546 (HEP2_HUMAN)	K.QFPILLDFK.T	0.61	0.69
ヘパリンコファクター2前駆 体	P05546 (HEP2_HUMAN)	R.VLKDQVNTFD NIFIAPVGISTAM GMISLGLK.G	0.88	0.75
インスリン様成長因子結 合タンパク質複合体の酸 不安定サブユニットアイソ フォーム2前駆体	P35858 (ALS_HUMAN)	R.AFWLDVSHNR. L	0.61	0.82
インター-アルファトリプシ ンインヒビター重鎖H1アイ ソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.ADVQAHGEGQ EFSITCLVDEEEM KK.L	0.61	0.74
インター-アルファトリプシ ンインヒビター重鎖H1アイ ソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.ILGDM*QPGDY FDLVLFGR.V	0.71	0.63
インター-アルファトリプシ ンインヒビター重鎖H1アイ ソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.ILGDMQPGDY FDLVLFGR.V	0.68	0.60
インター-アルファトリプシ ンインヒビター重鎖H1アイ ソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.NVVFVIDISGS MR.G	0.76	0.83

10

20

30

40

【表 10 - 6】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	K.TAFISDFAVTA DGNAFIGDIKDK. V	0.74	0.63
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GHMLENHVER. L	0.78	0.80
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.GM*ADQDGLK PTIDKPSEDSPPL EMLGPR.R	0.61	0.62
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.LWAYLTIQELL AK.R	0.68	0.62
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1アイソフォームa前駆体	P19827 (ITIH1_HUMAN)	R.NHM*QYEIVIK. V	0.67	0.65
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.AHVSFKPTVA QQR.I	0.75	0.61
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.ENIQDNISLFSL GM*GFDVDYDFL KR.L	0.80	0.93
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.ENIQDNISLFSL GMGFDVDYDFL KR.L	0.63	0.80
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.HLEVDVWVIE PQGLR.F	0.61	0.61
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	K.LWAYLTINQLL AER.S	0.69	0.62
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.AEDHFSVIDFN QNIR.T	0.65	0.63
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2前駆体	P19823 (ITIH2_HUMAN)	R.FLHVPDTFEGH FDGVPVISK.G	0.66	0.62
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.ILDDLSPR.D	0.67	0.65
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.IPKPEASFSR. R	0.69	0.77
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	K.SPEQQETVLDG NLIIR.Y	0.63	0.69
インター-アルファトリプシ	Q14624	K.YIFHNFMER.L	0.66	0.61

10

20

30

40

【表 10 - 7】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
ンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	(ITIH4_HUMAN)			
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.FSSHVGGTLGQ FYQEVWLGSPAA SDDGRR.T	0.69	0.71
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.GPDVLTATVSG K.L	0.63	0.82
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.NMEQFQVSVS VAPNAK.I	0.78	0.60
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4アイソフォーム1前駆体	Q14624 (ITIH4_HUMAN)	R.RLDYQEGPPG VEISCWSVEL.-	0.68	0.62
カリスタチン前駆体	P29622 (KAIN_HUMAN)	K.IVDLVSELKK. D	0.75	0.67
カリスタチン前駆体	P29622 (KAIN_HUMAN)	R.VGSALFLSHNL K.F	0.70	0.74
キノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.IYPTVNCQPLG M*ISLM*K.R	0.89	0.62
キノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	K.TVGSDFYFSFK .Y	0.61	0.68
キノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	R.DIPTNSPELEET LTHITK.L	0.61	0.76
キノゲン1アイソフォーム2前駆体	P01042 (KNG1_HUMAN)	R.VQVVAGK.K	0.67	0.71
ルミカン前駆体	P51884 (LUM_HUMAN)	R.FNALQYLR.L	0.68	0.76
マクロファージコロニー刺激因子1受容体前駆体	P09603 (CSF1_HUMAN)	K.VIPGPPALTLV PAELVR.I	0.68	0.60
単球分化抗原CD14前駆体	P08571 (CD14_HUMAN)	K.ITGTMPPLE ATGLALSSLR.L	0.80	0.67
N-アセチルムラモイル-アラニンアミダーゼ前駆体	Q96PD5 (PGRP2_HUMAN)	K.EFTEAFLGCPA IHPR.C	0.62	0.64
N-アセチルムラモイル-アラニンアミダーゼ前駆体	Q96PD5 (PGRP2_HUMAN)	R.RVINLPLDSMA APWETGDTFPDV VAIAPDVR.A	0.63	0.62
ホスファチジルイノシトールグリカン特異的ホスホリパーゼD前駆体	P80108 (PHLD_HUMAN)	R.GVFFSVNSWTP DSMSFIYK.A	0.67	0.78
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	K.EIPDEISILLG VAHFK.G	0.63	0.61
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	K.IAQLPLTGSM* SIIFLPLK.V	0.79	0.61
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	K.TVQAVLTPK. L	0.75	0.79
色素上皮由来因子前駆体	P36955	R.ALYYDLISSPDI	0.60	0.73

10

20

30

40

【表 10 - 8】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
	(PEDF_HUMAN)	HGTYKELLDTVT APQK.N		
色素上皮由来因子前駆体	P36955 (PEDF_HUMAN)	R.DTDTGALLFIG K.I	0.85	0.62
プラスミノゲンアイソフォーム1前駆体	P00747 (PLMN_HUMAN)	R.ELRPWCFTTDP NKR.W	0.70	0.68
プラスミノゲンアイソフォーム1前駆体	P00747 (PLMN_HUMAN)	R.TECFITGWGET QGTFGAGLLK.E	0.63	0.68
血小板塩基性タンパク質 プレプロタンパク質	P02775 (CXCL7_HUMAN)	K.GTHCNQVEVI ATLK.D	0.60	0.61
妊娠ゾーンタンパク質前 駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	K.AVGYLITGYQ R.Q	0.87	0.73
妊娠ゾーンタンパク質前 駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.AVDQSVLLM* KPEAELSVSSVY NLLTVK.D	0.64	0.62
妊娠ゾーンタンパク質前 駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.IQHPFTVEEFV LPK.F	0.66	0.74
妊娠ゾーンタンパク質前 駆体	P20742 (PZP_HUMAN)	R.NELIPLIYLENP R.R	0.61	0.61
プロテインAMBPプレプロ タンパク質	P02760 (AMBP_HUMAN)	R.AFIQLWAFDA VK.G	0.72	0.67
プロテオグリカン4アイソ フォームB前駆体	Q92954 (PRG4_HUMAN)	K.GFGGLTGQIVA ALSTAK.Y	0.70	0.72
プロトロンビンプレプロタン パク質	P00734 (THRB_HUMAN)	K.YGFYTHVFR.L	0.70	0.63
プロトロンビンプレプロタン パク質	P00734 (THRB_HUMAN)	R.IVEGSDAEIGM *SPWQVMLFR.K	0.63	0.71
レチノール結合タンパク質 4前駆体	P02753 (RET4_HUMAN)	K.KDPEGLFLQD NIVAEFSVDETG QMSATAK.G	0.67	0.67
チロキシン結合グロブリン 前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.AQWANPFDPS KTEDSSSFLIDK.T	0.67	0.80
チロキシン結合グロブリン 前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	K.GWVDLFFVPK.F	0.67	0.64
チロキシン結合グロブリン 前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	R.SFM*LLILER.S	0.65	0.68
チロキシン結合グロブリン 前駆体	P05543 (THBG_HUMAN)	R.SFMLLILER.S	0.64	0.62
ビタミンD結合タンパク質 アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.EFSLGKEDFT SLSLVLYSR.K	0.74	0.61
ビタミンD結合タンパク質 アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.EYANQFM*WE YSTNYGQAPLSL LVSYTK.S	0.73	0.61
ビタミンD結合タンパク質 アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.HQPQEFPTYVE PTNDEICEAFRK. D	0.67	0.69
ビタミンD結合タンパク質	P02774	K.SYLSM*VGSCC	0.63	0.62

10

20

30

40

【表 10 - 9】

タンパク質の記載	Uniprot ID(名称)	ペプチド	XT_AUC	S_AUC
アイソフォーム1前駆体	(VTDB_HUMAN)	TSASPTVCFLK.E		
ビタミンD結合タンパク質 アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.TAM*DVFVCT YFMPAAQLPELP DVELPTNK.D	0.63	0.60
ビタミンD結合タンパク質 アイソフォーム1前駆体	P02774 (VTDB_HUMAN)	K.VPTADLEDVLP LAEDITNILSK.C	0.70	0.71
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	K.AVRPGYPK.L	0.68	0.77
ビトロネクチン前駆体	P04004 (VTNC_HUMAN)	R.MDWLVPATCE PIQSVFFSFGDK. Y	0.67	0.65
ジンク-アルファ-2-糖タン パク質前駆体	P25311 (ZA2G_HUMAN)	K.EIPAWVPFDPA AQITK.Q	0.63	0.67

10

【0182】

上の仮説非依存的戦略により同定された、異なって発現されるタンパク質が、本発明者らのMRM-MSアッセイにおいて既に存在せず、MRM-MSアッセイ中に組み入れられるための候補であった。機能的に興味深い2つの追加のタンパク質(AFP、PGH1)もMRM開発のために選択した。候補は、AUCおよび生物学的機能により優先させ、新たな経路を優先させた。目的の各タンパク質についての配列を、Skylineソフトウェア中にインポートし、それによって、トリプシンペプチドのリスト、親イオンおよび断片イオンについてのm/z値、ならびに機器特異的な衝突エネルギーを生成した(McLeanら Bioinformatics (2010年) 26巻(7号): 966~968頁; McLeanら Anal. Chem (2010年) 82巻(24号): 10116~10124頁)。

20

【0183】

システインおよびメチオニンを含むペプチドを排除し、ショットガンデータを使用して、荷電状態および質量分析計で既に観察されていた各ペプチドについての潜在的な断片イオンのサブセットを選択することにより、リストを改良した。

30

【0184】

親イオンおよび断片イオンを優先させた後、トランジションのリストを、単一の予測された衝突エネルギーを伴いエクスポートさせた。約100のトランジションを、単一のMRM実行に加えた。開発のために、MRMデータをQTRAP5500(AB Sciex)または6490QQQ(Agilent)のいずれかで収集した。市販のヒト女性血清(妊娠中および非妊娠中ドナーから)を枯渇させ、上に記載する通り、トリプシンペプチドに処理し、目的のペプチドについて「スキャン」するために使用した。一部の場において、精製された合成ペプチドを、さらなる最適化のために使用した。開発のために、消化された血清または精製された合成ペプチドを、40の2.1x50mM Poroshell 120 EC-C18カラム(Agilent)で、15分間のアセトニトリル勾配を用いて100μl/分で分離した。

40

【0185】

MS/MSデータをSkyline中にインポートして戻し、そこで各ペプチドについての全てのクロマトグラムを重ね、目的のペプチドに対応するコンセンサスピークならびに最高強度および最低ノイズを伴うトランジションを同定するために使用した。表11は、MRMアッセイに転送するための最も強く観察された候補トランジションおよびペプチドのリストを含む。

【0186】

表11. MRMアッセイに移すための候補ペプチドおよびトランジション

【表 1 1 - 1】

タンパク質	ペプチド	m/z、電荷	断片、m/z、 荷電、ランク	面積	
アルファ-1-アンチキモトリプシン	K.ADLSGITGA R.N	480.7591++	S [y7] - 661.3628+[1] G [y6] - 574.3307+[2] T [y4] - 404.2252+[3] L [y8] - 774.4468+[4] G [y3] - 303.1775+[5] I [y5] - 517.3093+[6]	1437602 637584 350392 191870 150575 97828	10
アルファ-1-アンチキモトリプシン	K.EQLSLLDR.F	487.2693++	S [y5] - 603.3461+[1] L [y6] - 716.4301+[2] L [y4] - 516.3140+[3] D [y2] - 290.1459+[4] D [y2] - 290.1459+[5] Q [b2] - 258.1084+[6]	345602 230046 143874 113381 113381 78157	
アルファ-1-アンチキモトリプシン	K.ITLLSALVET R.T	608.3690++	S [y7] - 775.4308+[1] L [y8] - 888.5149+[2] T [b2] - 215.1390+[3] L [y9] - 1001.5990+[4] V [y4] - 504.2776+[5] L [y5] - 617.3617+[6] L [b3] - 328.2231+[7] T [y2] - 276.1666+[8] E [y3] - 405.2092+[9]	1059034 541969 408819 438441 311293 262544 197526 212816 207163	20
アルファ-1-アンチキモトリプシン	R.EIGELYLPK. F	531.2975++	G [y7] - 819.4611+[2] L [y5] - 633.3970+[3] Y [y4] - 520.3130+[4] L [y3] - 357.2496+[5] P [y2] - 244.1656+[1] I [b2] - 243.1339+[6] G [b3] - 300.1554+[7]	977307 820582 400762 498958 1320591 303268 305120	30
アルファ-1-アンチキモトリプシン	R.GTHVDLGL ASANVDFAFS LYK.Q	742.3794++ +	D [y8] - 990.4931+[1] L [b8] - 793.4203+[2] D [b5] - 510.2307+[3] F [y7] - 875.4662+[4] A [b9] - 864.4574+[5] S [y4] - 510.2922+[6] F [y5] - 657.3606+[7] V [y9] - 1089.5615+[8]	154927 51068 45310 42630 43355 45310 37330 32491	40

【表 1 1 - 2】

			G [b7] - 680.3362+[9] Y [y2] - 310.1761+[10] N [b12] - 1136.5695+[11] S [b10] - 951.4894+[12] L [b6] - 623.3148+[13] L [y3] - 423.2602+[14] V [b4] - 395.2037+[15]	38185 36336 16389 16365 13687 17156 10964	
アルファ-1-アンチキモトリプシン	R.NLAVSQVV HK.A	547.8195++	A [y8] - 867.5047+[1] L [b2] - 228.1343+[2] V [y7] - 796.4676+[3] A [b3] - 299.1714+[4] S [y6] - 697.3991+[5] H [y2] - 284.1717+[6] V [b4] - 398.2398+[7] S [b5] - 485.2718+[8]	266203 314232 165231 173694 158512 136431 36099 23836	10
		365.5487++ +	S [y6] - 697.3991+[1] V [y3] - 383.2401+[2] V [y4] - 482.3085+[3] Q [y5] - 610.3671+[4]	223443 112952 84872 30835	20
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1	K.AAISGENAG LVR.A	579.3173++	S [y9] - 902.4690+[1] G [y8] - 815.4370+[2] N [y6] - 629.3729+[3] S [b4] - 343.1976+[4]	518001 326256 296670 258172	
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1	K.GSLVQASEA NLQAAQDFVR .G	668.6763++ +	A [y7] - 806.4155+[1] A [y6] - 735.3784+[2] V [b4] - 357.2132+[3] F [y3] - 421.2558+[4] A [b6] - 556.3089+[5] L [b11] - 535.7775+++[6] A [b13] - 635.3253+++[7] A [y14] - 760.3786+++[8] F [b17] - 865.9208+++[9]	304374 193844 294094 167816 149216 156882 249287 123723 23057	30
インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1	K.TAFISDFAV TADGNAFIGDI K.D	1087.0442+ +	G [y4] - 432.2453+[1] I [y5] - 545.3293+[2] A [b8] - 853.4090+[3] G [y9] - 934.4993+[4] F [y6] - 692.3978+[5] V [b9] - 952.4775+[6]	22362 8319 7006 6755 6193 9508	40
インター-アルファトリプ	K.VTYDVSR.D	420.2165++	Y [y5] - 639.3097+[1]	609348	

【表 1 1 - 3】

シンインヒビター重鎖H1			T [b2] - 201.1234+[2] D [y4] - 476.2463+[3] V [y3] - 361.2194+[4] Y [y5] - 320.1585++[5] S [y2] - 262.1510+[6] Y [b3] - 182.5970++[7] D [b4] - 479.2136+[8]	792556 169546 256946 110608 50268 10947 13662	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1	R.EVAFDLEIP K.T	580.8135++	P [y2] - 244.1656+[1] D [y6] - 714.4032+[2] A [y8] - 932.5088+[3] L [y5] - 599.3763+[4] F [y7] - 861.4716+[5]	2032509 672749 390837 255527 305087	10
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H1	R.LWAYLTIQE LLAK.R	781.4531++	W [b2] - 300.1707+[1] A [b3] - 371.2078+[2] T [y8] - 915.5510+[3] Y [b4] - 534.2711+[4] I [y7] - 814.5033+[5] Q [y6] - 701.4192+[6] L [b5] - 647.3552+[7] E [y5] - 573.3606+[8]	602601 356967 150419 103449 72044 66989 99820 44843	20
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	K.FYNQVSTPL LR.N	669.3642++	S [y6] - 686.4196+[1] V [y7] - 785.4880+[2] P [y4] - 498.3398+[3] Y [b2] - 311.1390+[4] Q [b4] - 553.2405+[5] N [b3] - 425.1819+[6]	367330 182396 103638 52172 54270 34567	30
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	K.HLEVDVWV IEPQGLR.F	597.3247++ +	I [y7] - 812.4625+[1] P [y5] - 570.3358+[2] E [y6] - 699.3784+[3] P [y5] - 285.6715++[4]	206996 303693 126752 79841	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	K.TAGLVR.S	308.6925++	A [b2] - 173.0921+[1] G [y4] - 444.2929+[2] V [y2] - 274.1874+[3] G [b3] - 230.1135+[4] L [y3] - 387.2714+[5]	460019 789068 34333 15169 29020	40
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	R.IYLQPGR.L	423.7452++	L [y5] - 570.3358+[1] P [y3] - 329.1932+[2] Y [b2] - 277.1547+[3]	638209 235194 266889	

【表 1 1 - 4】

			Q [y4] - 457.2518+[4]	171389	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	R.LSNENHGIA QR.I	413.5461++ +	N [y9] - 519.7574++[1] N [y7] - 398.2146++[2] G [y5] - 544.3202+[3] S [b2] - 201.1234+[4] E [y8] - 462.7359++[5]	325409 39521 139598 54786 30623	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H2	R.SLAPTAAAK R.R	415.2425++	A [y7] - 629.3617+[1] L [b2] - 201.1234+[2] P [y6] - 558.3246+[3] A [b3] - 272.1605+[4] T [y5] - 461.2718+[5]	582421 430584 463815 204183 47301	10
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H3	K.EVSFDVELP K.T	581.8032++	P [y2] - 244.1656+[1] V [b2] - 229.1183+[2] L [y3] - 357.2496+[3]	132304 48895 20685	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H3	K.IQENVR.N	379.7114++	E [y4] - 517.2729+[1] E [b3] - 371.1925+[2] Q [b2] - 242.1499+[3] N [y3] - 388.2303+[4] V [y2] - 274.1874+[5]	190296 51697 54241 21156 8309	20
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H3	R.ALDLSLK.Y	380.2342++	D [y5] - 575.3399+[1] L [b2] - 185.1285+[2] L [y2] - 260.1969+[3]	687902 241010 29365	
インター-アルファトリプ シンインヒビター重鎖H3	R.LIQDAVTGL TVNGQITGDK. R	972.0258++	V [b6] - 640.3665+[1] G [b8] - 798.4356+[2] G [y7] - 718.3730+[3]	139259 53886 12518	30
色素上皮由来因子前駆 体	K.SSFVAPLEK. S	489.2687++	A [y5] - 557.3293+[1] V [y6] - 656.3978+[2] F [y7] - 803.4662+[3] P [y4] - 486.2922+[4]	13436 9350 6672 6753	
色素上皮由来因子前駆 体	K.TVQAVLTVP K.L	528.3266++	Q [y8] - 855.5298+[1] V [b2] - 201.1234+[2] Q [y8] - 428.2686++[3] A [y7] - 727.4713+[4] L [y5] - 557.3657+[5] Q [b3] - 329.1819+[6] V [y6] - 656.4341+[7]	26719 21239 16900 9518 5108 5450 4391	40
色素上皮由来因子前駆	R.ALYYDLISS	652.6632++	Y [y15] - 886.4305++[1]	78073	

【表 1 1 - 5】

体	PDIHGTYK.E	+	Y [y14] - 804.8988++[2]	26148	
色素上皮由来因子前駆体	R.DTDTGALLF IGK.I	625.8350++	G [y8] - 818.5135+[1] T [b2] - 217.0819+[2] T [b4] - 217.0819++[3] L [y5] - 577.3708+[4] I [y3] - 317.2183+[5] A [b6] - 561.2151+[6]	25553 22716 22716 11600 11089 6956	10
色素上皮由来因子前駆体	K.ELLDTVTAP QK.N	607.8350++	T [y5] - 544.3089+[1] D [y8] - 859.4520+[2] L [y9] - 972.5360+[3] A [y4] - 443.2613+[4] T [y7] - 744.4250+[5] V [y6] - 643.3774+[6]	17139 17440 14344 11474 10808 9064	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質1	K.FQLPGQK.L	409.2320++	L [y5] - 542.3297+[1] P [y4] - 429.2456+[2] Q [b2] - 276.1343+[3]	116611 91769 93301	20
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質1	R.DLYHYITSY VVDGEIIIYGP AYSGR.E	955.4762++ +	G [y7] - 707.3471+[1] Y [y8] - 870.4104+[2] P [y6] - 650.3257+[3] I [y9] - 983.4945+[4]	5376 3610 2770 3361	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質11	K.LFIPQITPK.H	528.8262++	P [y6] - 683.4087+[1] F [b2] - 261.1598+[2] I [y7] - 796.4927+[3]	39754 29966 13162	30
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質11	NSATGEESSTS LTIR	776.8761++	E [b7] - 689.2737+[1] T [y6] - 690.4145+[2] L [y4] - 502.3348+[3] S [y7] - 389.2269++[4] T [y3] - 389.2507+[5] I [y2] - 288.2030+[6]	11009 11284 2265 1200 1200 2248	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2	K.FQSGQNLF IPQITTK.H	617.3317++ +	F [y8] - 474.2817++[1] G [y12] - 680.3852++[2] S [b4] - 491.2249+[3] Q [b3] - 404.1928+[4] I [y4] - 462.2922+[5] F [b9] - 525.7538++[6] I [b10] - 582.2958++[7] L [b8] - 452.2196++[8]	43682 24166 23548 17499 17304 17206 16718 16490	40

【表 1 1 - 6】

			P [y6] - 344.2054++[9] G [b5] - 548.2463+[10]	16198 15320	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2	IHPSYTNRY	575.7856++	N [b7] - 813.3890+[1] Y [b5] - 598.2984+[2] T [y4] - 553.2729+[3]	16879 18087 2682	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2	FQLSETNR	497.7513++	L [y6] - 719.3682+[1] S [y5] - 606.2842+[2] Q [b2] - 276.1343+[3]	358059 182330 292482	10
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質3	VSAPSGTGHL PGLNPL	506.2755++ +	T [b7] - 300.6530++[1] H [y8] - 860.4989+[2] H [y8] - 430.7531++[3]	25346 12159 15522	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質3	EDAGSYTLHI VK	666.8433++	Y [b6] - 623.2307+[1] Y [y7] - 873.5193+[2] L [b8] - 837.3625+[3] A [b3] - 316.1139+[4]	23965 21686 4104 1987	20
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質4	R.TLFIFGVTK. Y	513.3051++	F [y7] - 811.4713+[1] L [b2] - 215.1390+[2] F [y5] - 551.3188+[3]	62145 31687 972	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質4	NYTYIWWLN GQSLPVSPR	1097.5576+ +	W [b6] - 841.3879+[1] G [y9] - 940.5211+[2] Y [b4] - 542.2245+[3] Q [y8] - 883.4996+[4] P [y2] - 272.1717+[5]	25756 25018 19778 6642 5018	30
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質5	GVTGYFTFNL YLK	508.2695++ +	L [y2] - 260.1969+[1] T [y11] - 683.8557++[2] F [b6] - 625.2980+[3] L [y4] - 536.3443+[4]	176797 136231 47523 23513	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質6	SNPVTLNVLY GPDLP	585.6527++ +	Y [y7] - 817.4203+[1] G [y6] - 654.3570+[2] P [b3] - 299.1350+[3] P [y5] - 299.1714++[4] P [y5] - 597.3355+[5]	14118 10433 87138* 77478* 68089*	40
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質7	DVLLL VHNLP QNL TGHIWYK	791.7741++ +	L [y8] - 1017.5516+[3] G [y6] - 803.4199+[5] W [y3] - 496.2554+[6] P [y11] - 678.8566++[7]	141169 115905 108565 105493	

【表 1 1 - 7】

			V [b2] - 215.1026+[1] L [b3] - 328.1867+[2] N [b8] - 904.5251+[4]	239492 204413 121880	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質7	YGPAYSGR	435.7089++	A [y5] - 553.2729+[1] Y [y4] - 482.2358+[2] P [y6] - 650.3257+[3] S [y3] - 319.1724+[4] G [b2] - 221.0921+[5]	25743* 25580* 10831* 10559* 7837*	10
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質8	LQLSETNR	480.7591++	S [b4] - 442.2660+[1] L [b3] - 355.2340+[2] Q [b2] - 242.1499+[3] T [b6] - 672.3563+[4]	18766 12050 1339 2489	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9	K.LFIPQITR.N	494.3029++	P [y5] - 614.3620+[1] I [y6] - 727.4461+[2] I [b3] - 374.2438+[3] Q [y4] - 517.3093+[4]	53829 13731 4178 2984	20
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9	K.LPIPYITINN LNPR.E	819.4723++	P [b2] - 211.1441+[1] P [b4] - 211.1441++[2] T [b7] - 798.4760+[3] T [y8] - 941.5163+[4] Y [b5] - 584.3443+[5] N [y6] - 727.3846+[6]	18814* 18814* 17287* 10205* 10136* 9511*	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9	R.SNPVILNVL YGPLPR.I	589.6648++ +	P [y5] - 597.3355+[1] Y [y7] - 817.4203+[2] G [y6] - 654.3570+[3]	3994 3743 3045	30
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9	DVLLL VHNLP QNLPGYFWYK	810.4387++ +	P [y7] - 960.4614+[1] V [b2] - 215.1026+[2] L [b3] - 328.1867+[3]	120212 65494 54798	
妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9	SENYTYIWWL NGQSLPVSPG VK	846.7603++ +	W [y15] - 834.4488++[1] P [y4] - 200.6314++[2] Y [y17] - 972.5225++[3] L [b10] - 678.8166++[4] Y [b6] - 758.2992+[5] P [y4] - 400.2554+[6]	14788 19000 4596 2660 1705 1847	40
Pan-PSG	ILILPSVTR	506.3317++	P [y5] - 559.3198+[1] L [b2] - 227.1754+[2] L [b4] - 227.1754++[3] I [y7] - 785.4880+[4]	484395 102774 102774 90153	

【表 1 1 - 8】

			I [b3] - 340.2595+[5] L [y6] - 672.4039+[6]	45515 40368	
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.AQWANPFD PSK.T	630.8040++	A [b4] - 457.2194+[1] S [y2] - 234.1448+[2] D [y4] - 446.2245+[3]	30802 28255 24933	
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.AVLHIGEK. G	289.5080++ +	I [y4] - 446.2609+[1] H [y5] - 292.1636++[2] H [y5] - 583.3198+[3] V [b2] - 171.1128+[4] L [y6] - 348.7056++[5]	220841 303815 133795 166139 823533	10
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.FLNDVK.T	368.2054++	N [y4] - 475.2511+[1] V [y2] - 246.1812+[2] L [b2] - 261.1598+[3]	296859 219597 87504	
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.FSISATYDL GATLLK.M	800.4351++	Y [y9] - 993.5615+[1] G [y6] - 602.3872+[2] D [y8] - 830.4982+ S [b2] - 235.1077+[4]	34111 17012 45104 15480	20
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.GWVDLFP K.F	530.7949++	W [b2] - 244.1081+[1] P [y2] - 244.1656+[2] V [b7] - 817.4243+[3] V [y7] - 817.4818+[4] D [y6] - 718.4134+[5] F [b6] - 718.3559+[6] V [y3] - 343.2340+[7] V [b3] - 343.1765+[8]	1261810 1261810 517675 517675 306994 306994 112565 112565	30
チロキシン結合グロブリン前駆体	K.NALALFVLP K.E	543.3395++	A [y7] - 787.5076+[1] L [b3] - 299.1714+[2] P [y2] - 244.1656+[3] L [y8] - 900.5917+[4] L [y6] - 716.4705+[5] F [y5] - 603.3865+[6] L [y3] - 357.2496+[7]	198085 199857 129799 111572 88773 54020 43353	
チロキシン結合グロブリン前駆体	R.SILFLGK.V	389.2471++	L [y5] - 577.3708+[1] I [b2] - 201.1234+[2] G [y2] - 204.1343+[3] L [y3] - 317.2183+[4] F [y4] - 464.2867+[5]	1878736 946031 424248 291162 391171	40
AFP	R.DFNQFSSGE K.N	386.8402++ +	N [b3] - 189.0764++[1]	42543	

【表 1 1 - 9】

			S [y4] - 210.6081++[2] G [y3] - 333.1769+[3] N [b3] - 377.1456+[4] F [b2] - 263.1026+[5]	21340 53766 58644 5301	
AFP	K.GYQELLEK. C	490.2584++	E [y5] - 631.3661+[1] L [y4] - 502.3235+[2] E [y2] - 276.1554+[3] E [b4] - 478.1932+[4]	110518 74844 42924 20953	10
AFP	K.GEEELQK.Y	416.7060++	E [b2] - 187.0713+[1] E [y4] - 517.2980+[2]	37843 56988	
AFP	K.FIYEIAR.R	456.2529++	I [y3] - 359.2401+[1] I [b2] - 261.1598+[2]	34880 7931	
AFP	R.HPFLYAPTIL LWAAR.Y	590.3348++ +	I [y7] - 421.7660++[1] L [y6] - 365.2239++[2] A [b6] - 365.1896++[3] L [y6] - 729.4406+[4] F [b3] - 382.1874+[5] A [b6] - 729.3719+[6]	11471 5001 5001 3218 6536 3218	20
AFP	R.TFQAITVTK. L	504.7898++	T [b6] - 662.3508+[1] T [y4] - 448.2766+[2] A [b4] - 448.2191+[3]	11241 7541 7541	
AFP	K.LTTLER.G	366.7162++	T [y4] - 518.2933+[1] L [b4] - 215.1390++[2] T [b2] - 215.1390+[3]	7836 4205 4205	
AFP	R.HPQLAVSVI LR.V		L [y2] - 288.2030+[1] I [y3] - 401.2871+[2] L [b4] - 476.2616+[3]	3781 2924 2647	30
AFP	K.LGEYYLQN AFLVAYTK.K	631.6646++ +	G [b2] - 171.1128+[1] Y [y3] - 411.2238+[2] F [b10] - 600.2902++[3] Y [b4] - 463.2187+[4] F [y7] - 421.2445++[6]	10790 2303 1780 2214 3072	
PGH1	R.ILPSVPK.D	377.2471++	P [y5] - 527.3188+[1] S [y4] - 430.2660+[5] P [y2] - 244.1656+[2] P [y5] - 264.1630++[3] L [b2] - 227.1754+[4]	5340492 419777 4198508 2771328 2331263	40
PGH1	K.AEHPTWGD EQLFQTTR.L	639.3026++ +	E [b9] - 512.2120++[1] P [b4] - 218.1030++[2] L [b11] - 632.7833++[3]	64350 38282 129128	

【表 11 - 10】

			G [y10] - 597.7911++[4] G [b7] - 779.3471+[5] T [y3] - 189.1108++[6] D [y9] - 569.2804++[7] L [y6] - 765.4254+[8] D [b8] - 447.6907++[9] P [b4] - 435.1987+[10] Q [y7] - 893.4839+[11] T [b5] - 268.6268++[12] T [b5] - 536.2463+[13]	19406 51467 10590 12460 6704 4893 8858 6101 5456 5549	10
PGH1	R.LILIGETIK.I	500.3261++	G [y5] - 547.3086+[1] T [y3] - 361.2445+[2] E [y4] - 490.2871+[3] L [y7] - 773.4767+[4]	7649 6680 5234 3342	
PGH1	R.LQPFNEYR. K	533.7694++	N [b5] - 600.3140+[1] F [b4] - 486.2711+[2] E [y3] - 467.2249+[3]	25963 6915 15079	20

*QTRAP5500データ(全ての他のピーク面積は、Agilent 6490からである)

【0187】

次に、ペプチド当たり上位2～10のトランジションおよびタンパク質当たり7までのペプチドを、Agilent 6490での衝突エネルギー(CE)最適化のために選択した。SkylineまたはMassHunter Qualソフトウェアを使用して、各トランジションについての最適化CE値を、ノイズに対するピーク面積またはシグナルに基づいて決定した。ペプチド当たりの最大ピーク面積およびタンパク質当たりの少なくとも2つのペプチドを伴う2つのトランジションを、最終的なMRM方法のために選んだ。より大きなピーク面積を伴うトランジションが、高いバックグラウンドレベルを有する、または干渉についてのより多くの潜在能を有する低m/z値を有する場合、より低いピーク面積を伴うトランジションの置換を行った。

【0188】

最後に、選択されたペプチドの保持時間を、本発明者らが確立したsMRMアッセイと同じカラムおよび勾配を使用してマッピングした。新たに発見された分析物を、その後、sMRM方法に加え、下の実施例5に記載する、さらなる仮説依存発見研究において使用した。

【0189】

上の方法は、大半のタンパク質について典型的であった。しかし、一部の場合において、ショットガン法において同定された、異なって発現されたペプチドでは、例えば、高い配列同一性を伴うタンパク質ファミリーにおいて、タンパク質が固有に同定されなかった。これらの場合において、MRM方法が、各ファミリーメンバーについて開発された。また、任意の所与のタンパク質について、有意であることが見出されたペプチドに加えたペプチドおよびOrbitrapに観察されない断片イオンが、MRM最適化に含まれ、それらが最良のシグナル強度を生じた場合、最終的なsMRM方法に加えられていた可能性があることに注意すること。

【0190】

(実施例5) 早産バイオマーカーを同定および確認する研究IV

さらなる仮説依存発見研究を、実施例3において使用される、スケジュールされたMRMアッセイを用いて実施したが、今回、実施例4からの新たに発見された分析物で増強し

10

20

30

40

50

た。あまり頑強ではないトランジション（実施例 1 に記載する元の 1708 から）を除去し、分析性能を改善させ、新たに発見された分析物のためのスペースを作った。試料は、3つの妊娠期間（早期、17～22週、中期、23～25週および後期、26～28週）の各々からの約30症例および60の対照対照を含んだ。各トランジションについての対数変換ピーク面積を、実行順序および回帰によるバッチ効果について補正した。症例と対照を分離する各分析物の能力を、ROC曲線から単変量AUC値を算出することにより決定した。ランク付けした単変量AUC値（0.6またはそれ超）を、個々の妊娠期間ウィンドウ試料セット（表12、13、15）ならびに中期および後期ウィンドウの組合せ（表14）について報告する。多変量分類器を、投げ縄およびランダムフォレスト方法により分析物（下に記載する）の異なるサブセットを使用して構築した。投げ縄の有意なトランジションは、非ゼロ係数を伴うトランジションに対応し、ランダムフォレスト分析物ランキングは、ジニ重要度値（その変数が除去された場合、モデル精度における平均減少）により決定された。本発明者らは、非ゼロ投げ縄係数を伴う全ての分析物（表16～32）および各ランダムフォレスト分析からの上位30の分析物（表33～49）を報告する。モデルは、上位単変量32または100の分析物、上位50のタンパク質または全ての分析物については単一の最良の単変量分析物を考慮して構築した。最後に、1000ラウンドのブートストラップリサンプリングを実施し、非ゼロ投げ縄係数またはランダムフォレストジニ重要度値を、0.85またはそれ超のAUCを伴うパネルの間で各分析物について合計した。

10

【0191】

20

表12. 早期ウィンドウの個別統計

【表 1 2 - 1】

トランジション	タンパク質	AUC
ELIEELVNITQNQK 557.6 517.3	IL13_HUMAN	0.834
ITLPDFTGDLR 624.3 288.2	LBP_HUMAN	0.822
FLNWIK 410.7 560.3	HABP2_HUMAN	0.820
ITLPDFTGDLR 624.3 920.5	LBP_HUMAN	0.808
SFRPFVPR 335.9 635.3	LBP_HUMAN	0.800
LIQDAVTGLTVNGQITGDK 972.0 798.4	ITIH3_HUMAN	0.800
FSVYAK 407.2 579.4	FETUA_HUMAN	0.796
ITGFLKPGK 320.9 429.3	LBP_HUMAN	0.796
AHYDLR 387.7 288.2	FETUA_HUMAN	0.796
FSVYAK 407.2 381.2	FETUA_HUMAN	0.795
SFRPFVPR 335.9 272.2	LBP_HUMAN	0.795
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 967.5	PSG9_HUMAN	0.794
ELIEELVNITQNQK 557.6 618.3	IL13_HUMAN	0.794
QALEEFQK 496.8 680.3	CO8B_HUMAN	0.792
DAGLSWGSAR 510.3 390.2	NEUR4_HUMAN	0.792
AHYDLR 387.7 566.3	FETUA_HUMAN	0.791
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	0.786
ITGFLKPGK 320.9 301.2	LBP_HUMAN	0.783
VFQFLEK 455.8 276.2	CO5_HUMAN	0.782
SLLQPNK 400.2 599.4	CO8A_HUMAN	0.781
VQTAHFK 277.5 431.2	CO8A_HUMAN	0.780
SDLEVAHYK 531.3 617.3	CO8B_HUMAN	0.777
SLLQPNK 400.2 358.2	CO8A_HUMAN	0.776
TLLPVSKPEIR 418.3 288.2	CO5_HUMAN	0.776
ALNHLPLEYNALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	0.774
DISEVVTPR 508.3 787.4	CFAB_HUMAN	0.774
VSEADSSNADWVTK 754.9 533.3	CFAB_HUMAN	0.773
LSSPAVITDK 515.8 743.4	PLMN_HUMAN	0.773
VQEAHLTEDQIFYFPK 655.7 701.4	CO8G_HUMAN	0.772
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 594.3	PSG9_HUMAN	0.771
ALVLELAK 428.8 672.4	INHBE_HUMAN	0.770
FLNWIK 410.7 561.3	HABP2_HUMAN	0.770
LSSPAVITDK 515.8 830.5	PLMN_HUMAN	0.769
LPNNVLQEK 527.8 844.5	AFAM_HUMAN	0.769
VSEADSSNADWVTK 754.9 347.2	CFAB_HUMAN	0.768
HTLNQIDEVK 598.8 951.5	FETUA_HUMAN	0.767
TTSDGGYSFK 531.7 860.4	INHA_HUMAN	0.761
YENYTSSFFIR 713.8 756.4	IL12B_HUMAN	0.760
HTLNQIDEVK 598.8 958.5	FETUA_HUMAN	0.760
DISEVVTPR 508.3 472.3	CFAB_HUMAN	0.760
LIQDAVTGLTVNGQITGDK 972.0 640.4	ITIH3_HUMAN	0.759
EAQLPVIENK 570.8 699.4	PLMN_HUMAN	0.759
SLPVSDSVLSGFEQR 810.9 836.4	CO8G_HUMAN	0.757
AVLHIGEK 289.5 348.7	THBG_HUMAN	0.755
GLQYAAQEGLLALQSELLR 1037.1 929.5	LBP_HUMAN	0.752
FLQEQGHR 338.8 497.3	CO8G_HUMAN	0.750
LPNNVLQEK 527.8 730.4	AFAM_HUMAN	0.750
AVLHIGEK 289.5 292.2	THBG_HUMAN	0.749
QLYGDTGVLGR 589.8 501.3	CO8G_HUMAN	0.748

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

トランジション	タンパク質	AUC
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.747
NADYSYSVWK_616.8_769.4	CO5_HUMAN	0.746
GLQYAAQEGLLALQSELLR_1037.1_858.5	LBP_HUMAN	0.746
SLPVSDSVLSGFQR_810.9_723.3	CO8G_HUMAN	0.745
IEEIAAK_387.2_531.3	CO5_HUMAN	0.743
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	0.742
WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	ENPP2_HUMAN	0.742
FQLSETNR_497.8_605.3	PSG2_HUMAN	0.741
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.741
TGVAVNKPAAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.740
LQGTLPVEAR_542.3_571.3	CO5_HUMAN	0.740
SGFSFGFK_438.7_732.4	CO8B_HUMAN	0.740
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_906.5	AFAM_HUMAN	0.740
VQTAHFK_277.5_502.3	CO8A_HUMAN	0.739
YENYTSSFFIR_713.8_293.1	IL12B_HUMAN	0.739
AFTECCVVASQLR_770.9_574.3	CO5_HUMAN	0.736
EAQLPVIENK_570.8_329.2	PLMN_HUMAN	0.734
QALEEFQK_496.8_551.3	CO8B_HUMAN	0.734
DAQYAPGYDK_564.3_813.4	CFAB_HUMAN	0.734
TEFLSNYLTVDDITLVPGLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN	0.734
IAIDLFK_410.3_635.4	HEP2_HUMAN	0.733
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	0.731
YEFLNGR_449.7_606.3	PLMN_HUMAN	0.731
TVQAVLTVPK_528.3_428.3	PEDF_HUMAN	0.731
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN	0.730
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	0.730
TVQAVLTVPK_528.3_855.5	PEDF_HUMAN	0.730
ALQDQLVLVAAK_634.9_289.2	ANGT_HUMAN	0.727
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.727
SDLEVAHYK_531.3_746.4	CO8B_HUMAN	0.726
FLPCENK_454.2_550.2	IL10_HUMAN	0.725
HPWIVHWDQLPQYQLNR_744.0_1047.0	KS6A3_HUMAN	0.725
AFTECCVVASQLR_770.9_673.4	CO5_HUMAN	0.725
YGLVTYATYPK_638.3_843.4	CFAB_HUMAN	0.724
TLEAQLTPR_514.8_685.4	HEP2_HUMAN	0.724
DAQYAPGYDK_564.3_315.1	CFAB_HUMAN	0.724
QGHNSVFLIK_381.6_260.2	HEMO_HUMAN	0.722
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_854.4	AFAM_HUMAN	0.722
TLEAQLTPR_514.8_814.4	HEP2_HUMAN	0.721
IEEIAAK_387.2_660.4	CO5_HUMAN	0.721
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.721
IAPQLSTEELVSLGK_857.5_333.2	AFAM_HUMAN	0.721
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.720
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	0.719
IAIDLFK_410.3_706.4	HEP2_HUMAN	0.719
FLQEQGHR_338.8_369.2	CO8G_HUMAN	0.719
ALQDQLVLVAAK_634.9_956.6	ANGT_HUMAN	0.718
IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	APOB_HUMAN	0.717
YEFLNGR_449.7_293.1	PLMN_HUMAN	0.717
TASDFITK_441.7_710.4	GELS_HUMAN	0.716

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

トランジション	タンパク質	AUC
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN	0.716
TLLPVSKPEIR_418.3_514.3	CO5_HUMAN	0.716
NADYSYSVWK_616.8_333.2	CO5_HUMAN	0.715
YGLVTYATYPK_638.3_334.2	CFAB_HUMAN	0.715
VNHVTLSPK_374.9_459.3	B2MG_HUMAN	0.715
HYGGLTGLNK_530.3_759.4	PGAM1_HUMAN	0.714
DFHINLFQVLPWLK_885.5_400.2	CFAB_HUMAN	0.714
NCSFSIYPVVIK_770.4_555.4	CRHBP_HUMAN	0.714
HPWIVHWDQLPQYQLNR_744.0_918.5	KS6A3_HUMAN	0.712
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	0.711
ALDLSLK_380.2_185.1	ITIH3_HUMAN	0.711
ALDLSLK_380.2_575.3	ITIH3_HUMAN	0.710
LDFHFSSDR_375.2_611.3	INHBC_HUMAN	0.709
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.707
EVFSKPISWEELLQ_852.9_260.2	FA40A_HUMAN	0.706
IAPQLSTEELVSLGK_857.5_533.3	AFAM_HUMAN	0.704
LIENGYFHPVK_439.6_343.2	F13B_HUMAN	0.703
NFPSPVDAAFR_610.8_775.4	HEMO_HUMAN	0.703
QLYGDTGVLGR_589.8_345.2	CO8G_HUMAN	0.702
LYYGDDEK_501.7_563.2	CO8A_HUMAN	0.702
FQLSETNR_497.8_476.3	PSG2_HUMAN	0.701
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_977.5	FLNA_HUMAN	0.700
IPGIFELGISSQSDR_809.9_679.3	CO8B_HUMAN	0.700
TLFIFGVTK_513.3_215.1	PSG4_HUMAN	0.699
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	0.699
QVFAVQR_424.2_473.3	ELNE_HUMAN	0.699
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_623.4	GELS_HUMAN	0.699
DFNQFSSGK_386.8_189.1	FETA_HUMAN	0.699
SVSLPSLDPASAK_636.4_473.3	APOB_HUMAN	0.699
GNGLTWAEEK_488.3_634.3	C163B_HUMAN	0.698
LYYGDDEK_501.7_726.3	CO8A_HUMAN	0.698
NFPSPVDAAFR_610.8_959.5	HEMO_HUMAN	0.698
FAFNLYR_465.8_565.3	HEP2_HUMAN	0.697
SGFSFGFK_438.7_585.3	CO8B_HUMAN	0.696
DFHINLFQVLPWLK_885.5_543.3	CFAB_HUMAN	0.696
LQGTLPVEAR_542.3_842.5	CO5_HUMAN	0.694
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_863.5	CO8G_HUMAN	0.694
TSESTGSLPSPFLR_739.9_716.4	PSMG1_HUMAN	0.694
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	0.694
ESDTSYVSLK_564.8_347.2	CRP_HUMAN	0.693
ILDDLSPR_464.8_587.3	ITIH4_HUMAN	0.693
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_391.2	CO8G_HUMAN	0.692
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	0.692
DTDTGALLFIGK_625.8_217.1	PEDF_HUMAN	0.692
HFQNLGK_422.2_285.1	AFAM_HUMAN	0.691
NNQLVAGYLQGPVNVNLEEK_700.7_999.5	IL1RA_HUMAN	0.691
IPGIFELGISSQSDR_809.9_849.4	CO8B_HUMAN	0.691
ESDTSYVSLK_564.8_696.4	CRP_HUMAN	0.690
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_580.3	CO8G_HUMAN	0.690
DADPDTFFAK_563.8_302.1	AFAM_HUMAN	0.690

10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

トランジション	タンパク質	AUC
LDFHFSSDR_375.2_464.2	INHBC_HUMAN	0.689
TLFIFGVTK_513.3_811.5	PSG4_HUMAN	0.688
DFNQFSSGEEK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	0.687
IQTHSTTYR_369.5_627.3	F13B_HUMAN	0.686
HYFIAAVER_553.3_658.4	FA8_HUMAN	0.686
VNHVTLSQLPK_374.9_244.2	B2MG_HUMAN	0.686
DLHLSDVFLK_396.2_366.2	CO6_HUMAN	0.685
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	0.684
AGITIPR_364.2_272.2	IL17_HUMAN	0.684
IAQYYTTFK_598.8_884.4	F13B_HUMAN	0.684
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	0.683
VEPLYELVTATDFAYSSTVR_754.4_549.3	CO8B_HUMAN	0.682
AGITIPR_364.2_486.3	IL17_HUMAN	0.682
YEVQGEVFTKPQLWP_911.0_293.1	CRP_HUMAN	0.681
APLTKPLK_289.9_357.2	CRP_HUMAN	0.681
YNSQLLSFVR_613.8_508.3	TFR1_HUMAN	0.681
ANDQYLTAALHNLDEAVK_686.4_301.1	IL1A_HUMAN	0.681
IQTHSTTYR_369.5_540.3	F13B_HUMAN	0.681
IHPSYTYR_575.8_598.3	PSG2_HUMAN	0.681
TEFLSNYLTVDDITLVPGLGR_846.8_699.4	ENPP2_HUMAN	0.681
DPTFIPAPIQAK_433.2_461.2	ANGT_HUMAN	0.679
FQSVFTVTR_542.8_623.4	C1QC_HUMAN	0.679
LQVNTPLVGASLLR_741.0_925.6	BPIA1_HUMAN	0.679
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	0.678
HATLSLSIPR_365.6_272.2	VGFR3_HUMAN	0.678
EDTPNSVWEPAK_686.8_315.2	C1S_HUMAN	0.678
TGISPLALIK_506.8_741.5	APOB_HUMAN	0.678
ILPSVPK_377.2_244.2	PGH1_HUMAN	0.676
HATLSLSIPR_365.6_472.3	VGFR3_HUMAN	0.676
QGHNSVFLIK_381.6_520.4	HEMO_HUMAN	0.676
LPATEKPVLLSK_432.6_460.3	HYOU1_HUMAN	0.675
APLTKPLK_289.9_398.8	CRP_HUMAN	0.674
GVTGYFTFNLYLK_508.3_683.9	PSG5_HUMAN	0.673
TFLTYYWTPER_706.9_401.2	ICAM1_HUMAN	0.673
GDTYPAELYITGSILR_885.0_274.1	F13B_HUMAN	0.672
EDTPNSVWEPAK_686.8_630.3	C1S_HUMAN	0.672
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	0.672
VELAPLPSWQPVGK_760.9_342.2	ICAM1_HUMAN	0.671
GPGEDFR_389.2_322.2	PTGDS_HUMAN	0.670
TDAPDLPEENQAR_728.3_843.4	CO5_HUMAN	0.670
GVTGYFTFNLYLK_508.3_260.2	PSG5_HUMAN	0.669
FAFNLYR_465.8_712.4	HEP2_HUMAN	0.669
ITENDIQIALDDAK_779.9_873.5	APOB_HUMAN	0.669
ILNIFGVIK_508.8_790.5	TFR1_HUMAN	0.669
ISQGEADINIAFYQR_575.6_684.4	MMP8_HUMAN	0.668
GDTYPAELYITGSILR_885.0_1332.8	F13B_HUMAN	0.668
ELLESYIDGR_597.8_710.4	THRB_HUMAN	0.668
FTITAGSK_412.7_576.3	FABPL_HUMAN	0.667
ILDGGNK_358.7_490.2	CXCL5_HUMAN	0.667
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	APOC3_HUMAN	0.667

10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

トランジション	タンパク質	AUC
FSLVSGWGQLLDR 493.3 403.2	FA7_HUMAN	0.665
IHPSYTYNR 575.8 813.4	PSG2_HUMAN	0.665
ELLESYIDGR 597.8 839.4	THRB_HUMAN	0.665
SDGAKPGPR 442.7 213.6	COLI_HUMAN	0.664
IAQYYYTFK 598.8 395.2	F13B_HUMAN	0.664
SILFLGK 389.2 201.1	THBG_HUMAN	0.664
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR 693.0 545.3	PAI1_HUMAN	0.664
VSAPSGTGHLPLNPL 506.3 300.7	PSG3_HUMAN	0.664
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	0.664
YYGYTGAFR 549.3 771.4	TRFL_HUMAN	0.663
TDAPDLPEENQAR 728.3 613.3	CO5_HUMAN	0.663
IEVIITLK 464.8 815.5	CXL11_HUMAN	0.662
ILPSVPK 377.2 227.2	PGH1_HUMAN	0.662
FGFGSTDSGPIR 649.3 745.4	ADA12_HUMAN	0.661
DYWSTVK 449.7 347.2	APOC3_HUMAN	0.661
IEGNLIFDPNNYLPK 874.0 845.5	APOB_HUMAN	0.661
WILTAAHTLYPK 471.9 407.2	C1R_HUMAN	0.661
WNFAYWAAHQPSR 607.3 545.3	PRG2_HUMAN	0.661
SILFLGK 389.2 577.4	THBG_HUMAN	0.661
FSLVSGWGQLLDR 493.3 516.3	FA7_HUMAN	0.661
DTDTGALLFIGK 625.8 818.5	PEDF_HUMAN	0.661
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	0.660
LWAYLTIQELLAK 781.5 371.2	ITIH1_HUMAN	0.660
LLEVPEGR 456.8 356.2	C1S_HUMAN	0.659
ITENDIQIALDDAK 779.9 632.3	APOB_HUMAN	0.659
LTTVDIVTLR 565.8 716.4	IL2RB_HUMAN	0.658
IEVIITLK 464.8 587.4	CXL11_HUMAN	0.658
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF 676.7 299.2	ITIH4_HUMAN	0.658
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	0.656
NSDQEIDFK 548.3 294.2	S10A5_HUMAN	0.656
YHFEALADTGISSEFYDNANDLLSK 940.8 874.5	CO8A_HUMAN	0.656
SEPRPGVLLR 375.2 454.3	FA7_HUMAN	0.655
FLPCENK 454.2 390.2	IL10_HUMAN	0.654
NCSFSIYPVVIK 770.4 831.5	CRHBP_HUMAN	0.654
SLDFTELDVAAEK 719.4 874.5	ANGT_HUMAN	0.654
ILLGTAVESAWGDEQSAFR 721.7 909.4	CXA1_HUMAN	0.653
SVSLPSLDPASAK 636.4 885.5	APOB_HUMAN	0.653
TGISPLALIK 506.8 654.5	APOB_HUMAN	0.653
YNQLLR 403.7 288.2	ENOA_HUMAN	0.653
YEVQGEVFTKPQLWP 911.0 392.2	CRP_HUMAN	0.652
VPGLYYFTYHASSR 554.3 720.3	C1QB_HUMAN	0.650
SLQNASAIESILK 687.4 589.4	IL3_HUMAN	0.650
WILTAAHTLYPK 471.9 621.4	C1R_HUMAN	0.650
GWVTDGFSSLK 598.8 953.5	APOC3_HUMAN	0.650
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	0.649
QDLGWK 373.7 503.3	TGFB3_HUMAN	0.649
DYWSTVK 449.7 620.3	APOC3_HUMAN	0.648
ALVLELAK 428.8 331.2	INHBE_HUMAN	0.647
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF 676.7 263.1	ITIH4_HUMAN	0.646
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	0.645

10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

トランジション	タンパク質	AUC
TFLT ^V YWT ^P ER 706.9 502.3	ICAM1_HUMAN	0.644
FQSV ^F TV ^T R 542.8 722.4	C1QC_HUMAN	0.643
DPNGL ^P PEA ^Q K 583.3 669.4	RET4_HUMAN	0.642
ETLL ^Q DFR 511.3 322.2	AMBP_HUMAN	0.642
IIEVEEE ^Q EDPYL ^N DR 996.0 777.4	FBLN1_HUMAN	0.641
ELCL ^D PK 437.7 359.2	IL8_HUMAN	0.641
TPSAAYLWVGTGASEAEK 919.5 849.4	GELS_HUMAN	0.641
NQSPVLEPVGR 598.3 866.5	KS6A3_HUMAN	0.641
FNAVL ^T NPQGDYDTSTGK 964.5 333.2	C1QC_HUMAN	0.641
LLEVPEGR 456.8 686.4	C1S_HUMAN	0.641
FFQYDTWK 567.8 840.4	IGF2_HUMAN	0.640
SPEAEDPLGVER 649.8 670.4	Z512B_HUMAN	0.639
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	0.639
SGAQATWTELPWPHEK 613.3 793.4	HEMO_HUMAN	0.638
YSHYNER 323.5 581.3	HABP2_HUMAN	0.638
YHFEALADTGISSEFYDNANDLLSK 940.8 301.1	CO8A_HUMAN	0.637
DLHLSDVFLK 396.2 260.2	CO6_HUMAN	0.637
YSHYNER 323.5 418.2	HABP2_HUMAN	0.637
YYLQGAK 421.7 327.1	ITIH4_HUMAN	0.636
EVPLSALTNILSAQLISHWK 740.8 996.6	PAI1_HUMAN	0.636
VPGLYYFTYHASSR 554.3 420.2	C1QB_HUMAN	0.636
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR 789.1 746.4	FETUA_HUMAN	0.636
ETLL ^Q DFR 511.3 565.3	AMBP_HUMAN	0.635
IVLSLDVPIGLLQILLEQAR 735.1 503.3	UCN2_HUMAN	0.635
ENPAVIDFELAPIVDLVR 670.7 811.5	CO6_HUMAN	0.635
LQLSETNR 480.8 355.2	PSG8_HUMAN	0.635
DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER 796.4 456.2	GELS_HUMAN	0.635
NVNQSLLELHK 432.2 656.3	FRIH_HUMAN	0.634
EIGELYLPK 531.3 633.4	AACT_HUMAN	0.634
SPEQQETVLDGNLIIR 906.5 699.3	ITIH4_HUMAN	0.634
NKPGVYTDVAYYLAWIR 677.0 545.3	FA12_HUMAN	0.632
QNYHQDSEAAINR 515.9 544.3	FRIH_HUMAN	0.632
EKPAGGIPVLGSLVNTVLK 631.4 930.6	BPIB1_HUMAN	0.632
VTFEYR 407.7 614.3	CRHBP_HUMAN	0.630
DLPHITVDR 533.3 490.3	MMP7_HUMAN	0.630
VEHSDLSFSK 383.5 234.1	B2MG_HUMAN	0.630
ENPAVIDFELAPIVDLVR 670.7 601.4	CO6_HUMAN	0.630
YGFYTHVFR 397.2 659.4	THRB_HUMAN	0.629
ILDDLSPR 464.8 702.3	ITIH4_HUMAN	0.629
DPNGL ^P PEA ^Q K 583.3 497.2	RET4_HUMAN	0.629
GSLVQASEANLQAAQDFVR 668.7 806.4	ITIH1_HUMAN	0.629
FLYHK 354.2 447.2	AMBP_HUMAN	0.627
FNAVL ^T NPQGDYDTSTGK 964.5 262.1	C1QC_HUMAN	0.627
LQDAGVYR 461.2 680.3	PD1L1_HUMAN	0.627
INPASLDK 429.2 630.4	C163A_HUMAN	0.626
LEEHYELR 363.5 580.3	PAI2_HUMAN	0.625
VEHSDLSFSK 383.5 468.2	B2MG_HUMAN	0.624
TSDQIHFFFAK 447.6 659.4	ANT3_HUMAN	0.624
ATLSAAPSNPR 542.8 570.3	CXCL2_HUMAN	0.624
YGFYTHVFR 397.2 421.3	THRB_HUMAN	0.624

10

20

30

40

【表 1 2 - 7】

トランジション	タンパク質	AUC
EANQSTLENFLER_775.9_678.4	IL4_HUMAN	0.623
GQQPADVTGTALPR_705.9_314.2	CSF1_HUMAN	0.623
VELAPLPSWQPVGK_760.9_400.3	ICAM1_HUMAN	0.622
GEVTTYTTSQVSK_650.3_750.4	EGLN_HUMAN	0.622
SLQAFVAVAAR_566.8_487.3	IL23A_HUMAN	0.622
HYGGLTGLNK_530.3_301.1	PGAM1_HUMAN	0.622
GPEDQDISISFAWDK_854.4_753.4	DEF4_HUMAN	0.622
YVVISQGLDKPR_458.9_400.3	LRP1_HUMAN	0.621
LWAYLTIQELLAK_781.5_300.2	ITIH1_HUMAN	0.621
SGAQATWTELPWPHEK_613.3_510.3	HEMO_HUMAN	0.621
GTAEWLSFDVTDIVR_848.9_952.5	TGFB3_HUMAN	0.621
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.621
AHQLAIDTYQEFETYIPK_766.0_634.4	CSH_HUMAN	0.620
LPATEKPVLLSK_432.6_347.2	HYOU1_HUMAN	0.620
NIQSVNVK_451.3_546.3	GROA_HUMAN	0.620
TAVTANLDIR_537.3_288.2	CHL1_HUMAN	0.619
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.616
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.616
GFQALGDAADIR_617.3_288.2	TIMP1_HUMAN	0.615
WNFAYWAAHQPWSR_607.3_673.3	PRG2_HUMAN	0.615
NEIWYR_440.7_357.2	FA12_HUMAN	0.615
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	0.614
YYLQGAK_421.7_516.3	ITIH4_HUMAN	0.614
ALNSIIDVYHK_424.9_774.4	S10A8_HUMAN	0.614
ETPEGAEAKPWYEPYIYLGQVLEK_951.1_877.5	TNFA_HUMAN	0.614
LNIGYIEDLK_589.3_837.4	PAI2_HUMAN	0.614
NVNQSLLELHK_432.2_543.3	FRIH_HUMAN	0.613
ILLGTAVESAWGDEQSAFR_721.7_910.6	CXA1_HUMAN	0.613
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_633.3	FETUA_HUMAN	0.613
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	0.613
VGEYSLYIGR_578.8_708.4	SAMP_HUMAN	0.613
DIPHWLNPTR_416.9_373.2	PAPP1_HUMAN	0.612
NEIVFPAGILQAPFYTR_968.5_357.2	ECE1_HUMAN	0.612
AEHPTWGDEQLFQTR_639.3_765.4	PGH1_HUMAN	0.612
VEPLYELVTATDFAYSSTVR_754.4_712.4	CO8B_HUMAN	0.611
DEIPHNDIALLK_459.9_260.2	HABP2_HUMAN	0.611
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	0.610
SWNEPLYHLVTEVR_581.6_614.3	PRL_HUMAN	0.610
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	0.610
FGFGGSTDSPGPIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	0.610
ANDQYLTAALHNLDEAVK_686.4_317.2	IL1A_HUMAN	0.610
VRPQQLVK_484.3_609.4	ITIH4_HUMAN	0.609
IPKPEASFSPR_410.2_506.3	ITIH4_HUMAN	0.609
SPEQQETVLDGNLIIR_906.5_685.4	ITIH4_HUMAN	0.609
DDLIVSDFHFK_655.3_704.3	ANT3_HUMAN	0.609
ELPEHTVK_476.8_347.2	VTDB_HUMAN	0.609
FLYHK_354.2_284.2	AMBP_HUMAN	0.608
QRPPDLTSSNAVDLLFFTDSESGDSR_961.5_262.2	C1R_HUMAN	0.608
DPDQTDGLGLSYLSSHANVER_796.4_328.1	GELS_HUMAN	0.608
NEIWYR_440.7_637.4	FA12_HUMAN	0.607

10

20

30

40

【表 1 2 - 8】

トランジション	タンパク質	AUC
LQLSETNR_480.8_672.4	PSG8_HUMAN	0.606
GQVPENEANVVITTLK_571.3_462.3	CADH1_HUMAN	0.606
FTGSQPFQGVVEHATANK_626.0_521.2	TSP1_HUMAN	0.605
LEPLYSASGPGLRPLVIK_637.4_260.2	CAA60698	0.605
QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDESGDSR_961.5_866.3	C1R_HUMAN	0.604
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.604
TSDQIHFFFAK_447.6_512.3	ANT3_HUMAN	0.604
IQHPFTVEEFVLPK_562.0_861.5	PZP_HUMAN	0.603
NKPGVYTDVAYYLAWIR_677.0_821.5	FA12_HUMAN	0.603
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	0.603
EIGELYLPK_531.3_819.5	AACT_HUMAN	0.602
LFYADHPFIFLVR_546.6_647.4	SERPH_HUMAN	0.602
AEHPTWGDEQLFQTTR_639.3_569.3	PGH1_HUMAN	0.601
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	0.601
YTTEIK_434.2_704.4	C1R_HUMAN	0.601
NVIQISNDLENLR_509.9_402.3	LEP_HUMAN	0.600
AFLEVNEEGSEAAASTAVVIAGR_764.4_685.4	ANT3_HUMAN	0.600

10

【0 1 9 2】

表 1 3 . 中期ウィンドウの個別統計

20

【表 1 3 - 1】

トランジション	タンパク質	AUC
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	0.738
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	0.709
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	0.705
SLDFTELDVAAEK 719.4 316.2	ANGT_HUMAN	0.692
VEHSDLSFSK 383.5 234.1	B2MG_HUMAN	0.686
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	0.683
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	0.683
VLEPTLK 400.3 458.3	VTDB_HUMAN	0.681
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 251.2	FA12_HUMAN	0.681
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	0.679
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	0.677
ALQDQLVLVAAK 634.9 289.2	ANGT_HUMAN	0.675
VLEPTLK 400.3 587.3	VTDB_HUMAN	0.667
VNHVTLSPQK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	0.665
IEEIAAK 387.2 660.4	CO5_HUMAN	0.664
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	0.664
TLLPVSKPEIR 418.3 514.3	CO5_HUMAN	0.662
ALQDQLVLVAAK 634.9 956.6	ANGT_HUMAN	0.661
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	0.661
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	0.658
VEHSDLSFSK 383.5 468.2	B2MG_HUMAN	0.653
DPTFIPAPIQAK 433.2 461.2	ANGT_HUMAN	0.653
QGHNSVFLIK 381.6 260.2	HEMO_HUMAN	0.650
SLDFTELDVAAEK 719.4 874.5	ANGT_HUMAN	0.650
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	0.649
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	0.647
SLQAFVAVAAAR 566.8 804.5	IL23A_HUMAN	0.646
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN	0.644
QGHNSVFLIK 381.6 520.4	HEMO_HUMAN	0.644
VNHVTLSPQK 374.9 459.3	B2MG_HUMAN	0.643
DLHLSDVFLK 396.2 260.2	CO6_HUMAN	0.643
TEQAAVAR 423.2 615.4	FA12_HUMAN	0.643
GPITSAAEELNDPQSILLR 632.4 826.5	EGLN_HUMAN	0.643
HFQNLGK 422.2 527.2	AFAM_HUMAN	0.642
TEQAAVAR 423.2 487.3	FA12_HUMAN	0.642
AVDIPGLEAATPYR 736.9 399.2	TENA_HUMAN	0.642
TLFIFGVTK 513.3 811.5	PSG4_HUMAN	0.642
DLHLSDVFLK 396.2 366.2	CO6_HUMAN	0.641
AFTECCVVASQLR 770.9 574.3	CO5_HUMAN	0.640
EVFSKPISWEELLQ 852.9 376.2	FA40A_HUMAN	0.639
DPTFIPAPIQAK 433.2 556.3	ANGT_HUMAN	0.639
FSLVSGWGQLLDR 493.3 403.2	FA7_HUMAN	0.638
HYINLITR 515.3 301.1	NPY_HUMAN	0.637
HFQNLGK 422.2 285.1	AFAM_HUMAN	0.637
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN	0.636
IHPSYTNYSR 575.8 813.4	PSG2_HUMAN	0.635
IEEIAAK 387.2 531.3	CO5_HUMAN	0.635
GEVTYTTTSQVSK 650.3 750.4	EGLN_HUMAN	0.634
DFNQFSSGEK 386.8 333.2	FETA_HUMAN	0.634

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

トランジション	タンパク質	AUC
VVGGLVALR_442.3_784.5	FA12_HUMAN	0.634
SDGAKPGPR_442.7_459.2	COLI_HUMAN	0.634
DVLLLVHNLQPQLTGHIIWK_791.8_310.2	PSG7_HUMAN	0.634
TLLPVSKPEIR_418.3_288.2	CO5_HUMAN	0.633
NKPGVYTDVAYYLAWIR_677.0_821.5	FA12_HUMAN	0.630
QVFAVQR_424.2_473.3	ELNE_HUMAN	0.630
NHYTESISVAK_624.8_415.2	NEUR1_HUMAN	0.630
IAPQLSTEELVSLGK_857.5_333.2	AFAM_HUMAN	0.629
IHPSYTNIR_575.8_598.3	PSG2_HUMAN	0.627
EVFSKPISWEELLQ_852.9_260.2	FA40A_HUMAN	0.627
SILFLGK_389.2_201.1	THBG_HUMAN	0.626
IEVIITLK_464.8_587.4	CXL11_HUMAN	0.625
VVGGLVALR_442.3_685.4	FA12_HUMAN	0.624
VVLSSGSGPLDLPLVLGLPLQLK_791.5_598.4	SHBG_HUMAN	0.624
FGFGSTDSGPIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	0.623
VVLSSGSGPLDLPLVLGLPLQLK_791.5_768.5	SHBG_HUMAN	0.622
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	0.621
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_380.2	FA12_HUMAN	0.621
AHYDLR_387.7_566.3	FETUA_HUMAN	0.620
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	0.618
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_256.2	SHBG_HUMAN	0.618
YENYTSSFFIR_713.8_293.1	IL12B_HUMAN	0.617
VELAPLPSWQPVGK_760.9_342.2	ICAM1_HUMAN	0.617
SILFLGK_389.2_577.4	THBG_HUMAN	0.616
ILPSVPK_377.2_227.2	PGH1_HUMAN	0.615
IPSNPSHR_303.2_496.3	FBLN3_HUMAN	0.615
HYFIAAVER_553.3_301.1	FA8_HUMAN	0.615
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	0.613
VFQFLEK_455.8_276.2	CO5_HUMAN	0.613
IAPQLSTEELVSLGK_857.5_533.3	AFAM_HUMAN	0.613
ILPSVPK_377.2_244.2	PGH1_HUMAN	0.613
NKPGVYTDVAYYLAWIR_677.0_545.3	FA12_HUMAN	0.613
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.612
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.612
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_457.3	SHBG_HUMAN	0.612
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF_676.7_299.2	ITIH4_HUMAN	0.612
ILDDLSPR_464.8_587.3	ITIH4_HUMAN	0.611
VELAPLPSWQPVGK_760.9_400.3	ICAM1_HUMAN	0.611
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN	0.611
NHYTESISVAK_624.8_252.1	NEUR1_HUMAN	0.611
SEPRPGVLLR_375.2_454.3	FA7_HUMAN	0.611
LNIGYIEDLK_589.3_950.5	PAI2_HUMAN	0.611
ANLNNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	0.609
LTTVDIVTLR_565.8_716.4	IL2RB_HUMAN	0.608
TQILEWAAER_608.8_761.4	EGLN_HUMAN	0.608
NEPEETPSIEK_636.8_573.3	SOX5_HUMAN	0.608
AQPVQVAEGSEPDGFWALGGK_758.0_623.4	GELS_HUMAN	0.607
LQVNTPLVGASLLR_741.0_925.6	BPIA1_HUMAN	0.607
VPSHAVVAR_312.5_345.2	TRFL_HUMAN	0.607
SLQNASAIESILK_687.4_860.5	IL3_HUMAN	0.607

10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

トランジション	タンパク質	AUC
GVTGYFTFNLYLK_508.3_260.2	PSG5_HUMAN	0.605
DFNQFSSGEK_386.8_189.1	FETA_HUMAN	0.605
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF_676.7_263.1	ITIH4_HUMAN	0.605
TLEAQLTPR_514.8_814.4	HEP2_HUMAN	0.604
AFTECCVVASQLR_770.9_673.4	CO5_HUMAN	0.604
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.604
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.603
LWAYLTIQELLAK_781.5_300.2	ITIH1_HUMAN	0.603
GGLFADIASHPWQAAIFAK_667.4_375.2	TPA_HUMAN	0.603
IPSNPSHR_303.2_610.3	FBLN3_HUMAN	0.603
TDAPDLPEENQAR_728.3_843.4	CO5_HUMAN	0.603
SPQAFYR_434.7_684.4	REL3_HUMAN	0.602
SSNNPHSPIVEEFQVPYNK_729.4_261.2	C1S_HUMAN	0.601
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	0.600
DGSPDVTADIGANTPDATK_973.5_844.4	PGRP2_HUMAN	0.600
SPQAFYR_434.7_556.3	REL3_HUMAN	0.600

10

【 0 1 9 3 】

表 1 4 . 中後期個別統計

【表 1 4 - 1】

トランジション	タンパク質	AUC
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	0.656
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.655
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.652
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	0.649
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.644
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	0.643
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	0.640
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.639
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	0.637
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.637
TEQAAVAR_423.2_487.3	FA12_HUMAN	0.633
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.633
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.633
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	0.633
ALQDQLVLAALK_634.9_956.6	ANGT_HUMAN	0.628
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	0.628
DFNQFSSGEK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	0.628
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.628
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	0.626
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	0.625
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	0.625
DPTFIPAPIQAK_433.2_461.2	ANGT_HUMAN	0.625
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	0.623
YENYTSSFFIR_713.8_756.4	IL12B_HUMAN	0.623
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	0.623
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.622
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.622
ALQDQLVLAALK_634.9_289.2	ANGT_HUMAN	0.621
SLQAFVAVAAR_566.8_804.5	IL23A_HUMAN	0.621
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	0.620
FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	0.619
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	0.619
SLDFTELDVAAEK_719.4_874.5	ANGT_HUMAN	0.618
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	0.618
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.618
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.615
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_251.2	FA12_HUMAN	0.615
TLEAQLTPR_514.8_685.4	HEP2_HUMAN	0.613
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	0.612

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

トランジション	タンパク質	AUC
GYQELLEK_490.3_631.4	FETA_HUMAN	0.612
VPLALFALNR_557.3_917.6	PEPD_HUMAN	0.611
DLHLSDVFLK_396.2_260.2	CO6_HUMAN	0.611
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.608
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_357.2	CBG_HUMAN	0.608
ITQDAQLK_458.8_702.4	CBG_HUMAN	0.608
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.607
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.607
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.606
LWAYLTIQELLAK_781.5_300.2	ITIH1_HUMAN	0.606
VVGGLVALR_442.3_784.5	FA12_HUMAN	0.605
AQPVQVAEGSEPDGFWALGGK_758.0_623.4	GELS_HUMAN	0.603
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_798.4	CNDP1_HUMAN	0.603
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_318.1	CBG_HUMAN	0.603
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	0.603
IEVIITLK_464.8_587.4	CXL11_HUMAN	0.602
ITQDAQLK_458.8_803.4	CBG_HUMAN	0.602
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	0.601
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	0.601
LTTVDIVTLR_565.8_716.4	IL2RB_HUMAN	0.600
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.600

10

20

【 0 1 9 4 】

表 1 5 . 後期ウィンドウ個別統計

【表 15 - 1】

トランジション	タンパク質	AUC
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	0.724
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	0.703
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.695
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	0.693
AALAAFNAQNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	0.684
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	0.681
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.678
VGVISFAQK_474.8_580.3	TFR2_HUMAN	0.674
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.670
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.670
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	0.660
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	0.660
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	0.657
ITQDAQLK_458.8_702.4	CBG_HUMAN	0.652
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	0.650
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	0.650
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	0.650
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	0.648
YENYTSSFFIR_713.8_756.4	IL12B_HUMAN	0.647
VLSSIEQK_452.3_691.4	1433S_HUMAN	0.647
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	0.646
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	0.645
GTLYLNDCPGPGQDTDCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.645
AEIEYLEK_497.8_389.2	LYAM1_HUMAN	0.645
TLPFSR_360.7_506.3	LYAM1_HUMAN	0.645
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	0.644
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.644
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	0.644
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.642
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	0.641
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_447.2	CBG_HUMAN	0.640
SPQAFYR_434.7_556.3	REL3_HUMAN	0.639
TAVTANLDIR_537.3_288.2	CHL1_HUMAN	0.636
VPLALFALNR_557.3_917.6	PEPD_HUMAN	0.636
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	0.633
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_318.1	CBG_HUMAN	0.633
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.633
GYQELLEK_490.3_631.4	FETA_HUMAN	0.633
AYSDLR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	0.633

10

20

30

40

【表 15 - 2】

トランジション	タンパク質	AUC
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_798.4	CNDP1_HUMAN	0.632
TLEAQLTPR_514.8_685.4	HEP2_HUMAN	0.631
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.631
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	0.628
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	0.626
AGITIPR_364.2_486.3	IL17_HUMAN	0.626
AEVIWTSSDHQVLSGK_586.3_300.2	PD1L1_HUMAN	0.625
TEQAAVAR_423.2_487.3	FA12_HUMAN	0.625
NHYTESISVAK_624.8_415.2	NEUR1_HUMAN	0.625
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_357.2	CBG_HUMAN	0.623
YSHYNER_323.5_581.3	HABP2_HUMAN	0.623
DFNQFSSGK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	0.621
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.620
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_286.2	CNDP1_HUMAN	0.620
TAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.619
AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	TENA_HUMAN	0.619
TEFLSNYLTVDDITLVPGLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN	0.618
YWGVASFLQK_599.8_849.5	RET4_HUMAN	0.618
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_428.2	GELS_HUMAN	0.618
DPNGLPPEAQK_583.3_669.4	RET4_HUMAN	0.617
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	0.616
SPQAFYR_434.7_684.4	REL3_HUMAN	0.616
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.615
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.615
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR_693.0_545.3	PAI1_HUMAN	0.615
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.615
LWAYLTIQELLAK_781.5_371.2	ITIH1_HUMAN	0.613
SYTITGLQPGTDYK_772.4_352.2	FINC_HUMAN	0.612
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_863.5	CO8G_HUMAN	0.612
FQLPGQK_409.2_276.1	PSG1_HUMAN	0.612
ILDGKNK_358.7_490.2	CXCL5_HUMAN	0.611
DYWSTVK_449.7_620.3	APOC3_HUMAN	0.611
AGLLRPDYALLGHR_518.0_595.4	PGRP2_HUMAN	0.611
ALNFGGIGVVVGHETHAFDDQGR_837.1_360.2	ECE1_HUMAN	0.611
GYQELLEK_490.3_502.3	FETA_HUMAN	0.611
HATLSLSIPR_365.6_472.3	VGFR3_HUMAN	0.610
SVPVTKPVPVKPITVTK_631.1_658.4	ZS12B_HUMAN	0.610
FQLPGQK_409.2_429.2	PSG1_HUMAN	0.610
IYLQGR_423.7_329.2	ITIH2_HUMAN	0.610
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.609

10

20

30

40

【表 15 - 3】

トランジション	タンパク質	AUC
DPNGLPPEAQK_583.3_497.2	RET4_HUMAN	0.609
FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	0.609
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.608
GAVHVVAETDYQSFVLYLER_822.8_580.3	CO8G_HUMAN	0.608
VPSHAVVAR_312.5_515.3	TRFL_HUMAN	0.608
YWGVASFLQK_599.8_350.2	RET4_HUMAN	0.608
EWVAIESDSVQPVPR_856.4_468.3	CNDP1_HUMAN	0.607
LQDAGVYR_461.2_680.3	PD1L1_HUMAN	0.607
DLYHYITSYVVDGEGIIYGPAYSGR_955.5_650.3	PSG1_HUMAN	0.607
LWAYLTIQELLAK_781.5_300.2	ITIH1_HUMAN	0.606
ITENDIQIALDDAK_779.9_632.3	APOB_HUMAN	0.606
SYTITGLQPGTDYK_772.4_680.3	FINC_HUMAN	0.606
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.605
IYLQGR_423.7_570.3	ITIH2_HUMAN	0.605
YNQLLR_403.7_529.4	ENOA_HUMAN	0.605
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.605
WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	ENPP2_HUMAN	0.605
TASDFITK_441.7_710.4	GELS_HUMAN	0.605
EWVAIESDSVQPVPR_856.4_486.2	CNDP1_HUMAN	0.605
YEFLNGR_449.7_606.3	PLMN_HUMAN	0.604
SNPVTNLNVLGPDLPK_585.7_654.4	PSG6_HUMAN	0.604
ITQDAQLK_458.8_803.4	CBG_HUMAN	0.603
LTTVDIVTLR_565.8_716.4	IL2RB_HUMAN	0.602
FNAVLTNPQGDDYDTSTGK_964.5_262.1	C1QC_HUMAN	0.602
ITGFLKPGK_320.9_301.2	LBP_HUMAN	0.601
DYWSTVK_449.7_347.2	APOC3_HUMAN	0.601
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	0.601
GWVTDGFSSLK_598.8_953.5	APOC3_HUMAN	0.601
YYGYTGAFR_549.3_771.4	TRFL_HUMAN	0.601
ELPEHTVK_476.8_347.2	VTDB_HUMAN	0.601
FTFTLHLETPKPSISSNLNPR_829.4_874.4	PSG1_HUMAN	0.601
DLYHYITSYVVDGEGIIYGPAYSGR_955.5_707.3	PSG1_HUMAN	0.601
SPQAFYR_434.7_684.4	REL3_HUMAN	0.616
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.615
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.615
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR_693.0_545.3	PAI1_HUMAN	0.615
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.615
LWAYLTIQELLAK_781.5_371.2	ITIH1_HUMAN	0.613
SYTITGLQPGTDYK_772.4_352.2	FINC_HUMAN	0.612
GAVHVVAETDYQSFVLYLER_822.8_863.5	CO8G_HUMAN	0.612

10

20

30

40

【表 15 - 4】

トランジション	タンパク質	AUC
FQLPGQK_409.2_276.1	PSG1_HUMAN	0.612
DLYHYITSYVVDGEIIIYGPAYSGR_955.5_707.3	PSG1_HUMAN	0.601

【0195】

表 16 . 投げ縄早期 3 2

【表 16】

変数	タンパク質	係数
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	9.53
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	9.09
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	6.15
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	5.29
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	3.83
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	3.41
DISEVVTPT_508.3_787.4	CFAB_HUMAN	0.44
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	0.1

10

【0196】

表 17 . 投げ縄早期 1 0 0

【表 17】

変数	タンパク質	係数
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	6.56
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	6.51
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	4.51
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	3.12
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	2.68
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN	2.56
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN	2.11
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	1.85
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	1.36
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	1.3
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.83
FLPCENK_454.2_550.2	IL10_HUMAN	0.39
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	0.3
TEFLSNYLTVNDDITLVPGTLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN	0.29
VSEADSSNADWVTK_754.9_347.2	CFAB_HUMAN	0.27
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	0.13
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.04
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	-5.91
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	6.56

30

【0197】

表 18 . 投げ縄タンパク質早期ウィンドウ

40

【表 18】

変数	タンパク質	係数
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	7.17
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	6.06
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN	3.23
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	2.8
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	2.73
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	2.53
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	2.51
AVLHIGEK_289.5_348.7	THBG_HUMAN	2.33
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	1.05
FLPCENK_454.2_550.2	IL10_HUMAN	0.74
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	0.7
DISEVVTPTK_508.3_787.4	CFAB_HUMAN	0.45
EVFSKPISWEELLQ_852.9_260.2	FA40A_HUMAN	0.17
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	0.06
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	-7.65

10

【0198】

表 19 . 投げ縄全早期ウィンドウ

【表 19】

変数	タンパク質	係数
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	3.74
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	0.07
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	6.07
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	8.85
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	2.97
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	3.36
ELIEELVNITQNQK_557.6_618.3	IL13_HUMAN	11.24
VSEADSSNADWVTK_754.9_347.2	CFAB_HUMAN	0.63
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN	0.51
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_977.5	FLNA_HUMAN	0.17
LIENGYFHPVK_439.6_343.2	F13B_HUMAN	1.7
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	-0.93
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	1.4
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	-0.07
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	2.12
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	1.15
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.09
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	2.45
ALDLSLK_380.2_575.3	ITIH3_HUMAN	2.51
TLFIFGVTK_513.3_811.5	PSG4_HUMAN	4.12
ISQGEADINIAFYQR_575.6_684.4	MMP8_HUMAN	1.29
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	0.55
GPGEDFR_389.2_322.2	PTGDS_HUMAN	0.07
DPNGLPPEAQK_583.3_669.4	RET4_HUMAN	1.36
WNFAYWAAHQPWSR_607.3_545.3	PRG2_HUMAN	-1.27
ELCLDPK_437.7_359.2	IL8_HUMAN	0.3
FFQYDTWK_567.8_840.4	IGF2_HUMAN	1.83
IIEVEEQEDPYLNDR_996.0_777.4	FBLN1_HUMAN	1.14
ECEELEEK_533.2_405.2	IL15_HUMAN	1.78
LEEHYELR_363.5_580.3	PAI2_HUMAN	0.15
LNIGYIEDLK_589.3_837.4	PAI2_HUMAN	0.32
TAVTANLDIR_537.3_288.2	CHL1_HUMAN	-0.98
SWNEPLYHLVTEVR_581.6_716.4	PRL_HUMAN	1.88
ILNIFGVIK_508.8_790.5	TFR1_HUMAN	0.05
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	-2.69
VGVISFAQK_474.8_693.4	TFR2_HUMAN	-5.68
LNIGYIEDLK_589.3_950.5	PAI2_HUMAN	-1.43
GQVPENEANVVITTLK_571.3_462.3	CADH1_HUMAN	-0.55
STPSLTTK_417.7_549.3	IL6RA_HUMAN	-0.59
ALLLGWVPTR_563.3_373.2	PAR4_HUMAN	-0.97

10

20

30

40

【0199】

表 20 . 投げ縄 Summed Coef 早期ウィンドウ

【表 20 - 1】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	1173.723955
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	811.0150364
ELIEELVNITQNQK_557.6_618.3	IL13_HUMAN	621.9659363
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	454.178544
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	355.9550674
TLFIFGVTK_513.3_811.5	PSG4_HUMAN	331.8629189
GPGEDFR_389.2_322.2	PTGDS_HUMAN	305.9079494
FLPCENK_454.2_550.2	IL10_HUMAN	296.9473975
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	282.9841332
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN	237.5320227
ECEELEEK_533.2_405.2	IL15_HUMAN	200.38281
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	194.6252869
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	179.2518843
IIEVEEQEDPYLNDR_996.0_777.4	FBLN1_HUMAN	177.7534111
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	164.9735228
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	162.2414693
LEEHYELR_363.5_580.3	PAI2_HUMAN	152.9262386
ISQGEADINIAFYQR_575.6_684.4	MMP8_HUMAN	144.2445011
HPWIVHWDQLPQYQLNR_744.0_918.5	KS6A3_HUMAN	140.2287926
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	137.9737525
GFQALGDAADIR_617.3_288.2	TIMP1_HUMAN	130.4945567
SWNEPLYHLVTEVR_581.6_716.4	PRL_HUMAN	127.442646
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	120.5149446
YENYTSSFFIR_713.8_293.1	IL12B_HUMAN	117.0947487
FFQYDTWK_567.8_840.4	IGF2_HUMAN	109.8569617
HYFIAAVER_553.3_658.4	FA8_HUMAN	106.9426543
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	103.8056505
DALSSVQESQVAQQR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	98.50490812
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	97.19989285
ALDLSLK_380.2_575.3	ITIH3_HUMAN	94.84900337
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	92.52335783
HPWIVHWDQLPQYQLNR_744.0_1047.0	KS6A3_HUMAN	91.77547608
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_640.4	ITIH3_HUMAN	83.6483639
LNIGYIEDLK_589.3_837.4	PAI2_HUMAN	83.50221521
IALGGLLFPASNLR_481.3_657.4	SHBG_HUMAN	79.33146741
LPATEKPVLLSK_432.6_460.3	HYOU1_HUMAN	78.89429168
FQLSETNR_497.8_605.3	PSG2_HUMAN	78.13445824
NEIVFPAGILQAPFYTR_968.5_357.2	ECE1_HUMAN	75.12145257
ALDLSLK_380.2_185.1	ITIH3_HUMAN	63.05454715
DLHLSDVFLK_396.2_366.2	CO6_HUMAN	58.26831142

10

20

30

40

【表 20 - 2】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
TQILEWAAER_608.8_761.4	EGLN_HUMAN	57.29461621
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	54.78436389
VSEADSSNADWVTK_754.9_347.2	CFAB_HUMAN	54.40003244
DPNGLPPEAQK_583.3_669.4	RET4_HUMAN	53.89169348
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	CO8G_HUMAN	53.33747599
LSSPAVITDK_515.8_830.5	PLMN_HUMAN	53.22513181
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	51.5477235
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN	49.73092632
GEVTTYTTSQVSK_650.3_750.4	EGLN_HUMAN	45.14743629
GYVIKPLVWV_643.9_854.6	SAMP_HUMAN	44.05164273
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_977.5	FLNA_HUMAN	42.99898046
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	42.90897411
ILDGGNK_358.7_490.2	CXCL5_HUMAN	42.60771281
FLPCENK_454.2_390.2	IL10_HUMAN	42.56799651
GFQALGDAADIR_617.3_717.4	TIMP1_HUMAN	38.68456017
SDGAKPGPR_442.7_213.6	COLI_HUMAN	38.47800265
NTGVISVVTGLDR_716.4_662.4	CADH1_HUMAN	32.62953675
SERPPIFEIR_415.2_288.2	LRP1_HUMAN	31.48248968
DFHINLFQVLPWLK_885.5_400.2	CFAB_HUMAN	31.27286268
DALSSVQESQVAQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	31.26972354
ELCLDPK_437.7_359.2	IL8_HUMAN	29.91108737
ILNIFGVK_508.8_790.5	TFR1_HUMAN	29.88784921
TEFLSNYLTVDDITLVPGLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN	29.42327998
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_863.5	CO8G_HUMAN	26.70286929
AVLHIGEK_289.5_348.7	THBG_HUMAN	25.78703299
TFLT VYWTPER_706.9_401.2	ICAM1_HUMAN	24.73090242
AGITIPR_364.2_486.3	IL17_HUMAN	23.84580477
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_580.3	CO8G_HUMAN	23.81167843
SLQAFVAVAAAR_566.8_487.3	IL23A_HUMAN	23.61468839
SWNEPLYHLVTEVR_581.6_614.3	PRL_HUMAN	23.2538221
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	22.70115313
TAHISGLPPSTDFIVYLSGLAPSIR_871.5_800.5	TENA_HUMAN	22.42695892
QNYHQDSEAAINR_515.9_544.3	FRIH_HUMAN	21.96827269
AHQLAIDTYQEFETYIPK_766.0_634.4	CSH_HUMAN	21.75765717
GDTYPAELYITGSILR_885.0_274.1	F13B_HUMAN	20.89751398
AHYDLR_387.7_566.3	FETUA_HUMAN	20.67629529
IALGGLLFPASNLR_481.3_412.3	SHBG_HUMAN	19.28973033
ATNATLDPR_479.8_272.2	PAR1_HUMAN	18.77604574
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	17.81136564
HTLNQIDEVK_598.8_951.5	FETUA_HUMAN	17.29763288
DIPHWLNPTR_416.9_373.2	PAPP1_HUMAN	17.00562521

10

20

30

40

【表 20 - 3】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
LYYGDDEK_501.7_563.2	CO8A_HUMAN	16.78897272
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_633.3	FETUA_HUMAN	16.41986569
IQTHSTTYR_369.5_627.3	F13B_HUMAN	15.78335174
GPITSAAEELNDPQSILLR_632.4_826.5	EGLN_HUMAN	15.3936876
QTLSTVTPK_580.8_818.4	PZP_HUMAN	14.92509259
AVGYLITGYQR_620.8_737.4	PZP_HUMAN	13.9795325
DIKPDPPK_511.8_342.2	IL12B_HUMAN	13.76508282
YNQLLR_403.7_288.2	ENOA_HUMAN	12.61733711
GNGLTWAEEK_488.3_634.3	C163B_HUMAN	12.5891421
QVFAVQR_424.2_473.3	ELNE_HUMAN	12.57709327
FLQEQGHR_338.8_497.3	CO8G_HUMAN	12.51843475
HVVQLR_376.2_515.3	IL6RA_HUMAN	11.83747559
DVLLLVHNLQPQLTGHYWK_791.8_883.0	PSG7_HUMAN	11.69074708
TFLTIVYWTPER_706.9_502.3	ICAM1_HUMAN	11.63709776
VELAPLPSWQPVGK_760.9_400.3	ICAM1_HUMAN	10.79897269
TLFIFGVTK_513.3_215.1	PSG4_HUMAN	10.2831751
AYSLSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	10.00461148
HATLSLSIPR_365.6_472.3	VGFR3_HUMAN	9.967933028
LQGTLPEAR_542.3_571.3	CO5_HUMAN	9.963760572
NTVISVNPSTK_580.3_732.4	VCAM1_HUMAN	9.124228658
EVFSKPISWEELLQ_852.9_260.2	FA40A_HUMAN	8.527980294
SLQNASAIESILK_687.4_860.5	IL3_HUMAN	8.429061621
IQHPFTVEEFVLPK_562.0_861.5	PZP_HUMAN	7.996504258
GVTGYFTFNLYLK_508.3_683.9	PSG5_HUMAN	7.94396229
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_361.2	CNDP1_HUMAN	7.860590049
ILDDLSPR_464.8_587.3	ITIH4_HUMAN	7.593889262
LIENGYFHPVK_439.6_343.2	F13B_HUMAN	7.05838337
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	6.976884759
AFTECCVVASQLR_770.9_574.3	CO5_HUMAN	6.847474286
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	6.744837357
IQTHSTTYR_369.5_540.3	F13B_HUMAN	6.71464509
IAQYYYTFK_598.8_395.2	F13B_HUMAN	6.540497911
YGFYTHVFR_397.2_421.3	THRB_HUMAN	6.326347548
YHFEALADTGISSEFYDNANDLLSK_940.8_874.5	CO8A_HUMAN	6.261787525
ANDQYLTAALHNLDEAVK_686.4_301.1	IL1A_HUMAN	6.217191651
FSLVSGWGQLLDR_493.3_403.2	FA7_HUMAN	6.1038295
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	APOC3_HUMAN	6.053494609
TLEAQLTPR_514.8_814.4	HEP2_HUMAN	5.855967278
VSAPSGTGHLPLNPL_506.3_300.7	PSG3_HUMAN	5.625944609
EAQLPVIENK_570.8_699.4	PLMN_HUMAN	5.407703773
SPEAEDPLGVER_649.8_670.4	Z512B_HUMAN	5.341420139

10

20

30

40

【表 20 - 4】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
IAIDLFK_410.3_635.4	HEP2_HUMAN	4.698739039
YEFLNGR_449.7_293.1	PLMN_HUMAN	4.658286706
VQTAHFK_277.5_502.3	CO8A_HUMAN	4.628247194
IEVIITLK_464.8_815.5	CXL11_HUMAN	4.57198762
ILTPEVR_414.3_601.3	GDF15_HUMAN	4.452884608
LEEHYELR_363.5_288.2	PAI2_HUMAN	4.411983862
HATLSLSIPR_365.6_272.2	VGFR3_HUMAN	4.334242077
NSDQEIDFK_548.3_294.2	S10A5_HUMAN	4.25302369
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN	4.183602548
ELANTIK_394.7_475.3	S10AC_HUMAN	4.13558153
LSIPQITTK_500.8_687.4	PSG5_HUMAN	3.966238797
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	3.961140111
WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	ENPP2_HUMAN	3.941476057
ELLESYIDGR_597.8_710.4	THRB_HUMAN	3.832723338
ATLSAAPS NPR_542.8_570.3	CXCL2_HUMAN	3.82834767
VVLSSSGPGLDLPLVLGLPLQLK_791.5_598.4	SHBG_HUMAN	3.80737887
NADYSYSVWK_616.8_333.2	CO5_HUMAN	3.56404167
ILILPSVTR_506.3_559.3	PSGx_HUMAN	3.526998593
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	3.410412424
QVCADPSEEWVQK_788.4_275.2	CCL3_HUMAN	3.30795151
SVQNDSQAIAEVLNQLK_619.7_914.5	DESP_HUMAN	3.259270741
QVFAVQR_424.2_620.4	ELNE_HUMAN	3.211482663
ALPGEQQPLHALTR_511.0_807.5	IBP1_HUMAN	3.211207158
LEPLYSASGPGLRPLVIK_637.4_260.2	CAA60698	3.203088951
GTLYLNDCPGPGQDTDCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	3.139418139
DAGLSWGSAR_510.2_576.3	NEUR4_HUMAN	3.005197927
YGFYTHVFR_397.2_659.4	THRB_HUMAN	2.985663918
NNQLVAGYLQGPVNLEEK_700.7_357.2	IL1RA_HUMAN	2.866983196
EKPAGGIPVLGSLVNTVLK_631.4_930.6	BPIB1_HUMAN	2.798965142
FGSDDEGR_441.7_735.3	PTHR_HUMAN	2.743283546
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR_693.0_545.3	PAI1_HUMAN	2.699725572
FATTFYQHLADSK_510.3_533.3	ANT3_HUMAN	2.615073729
DYWSTVK_449.7_347.2	APOC3_HUMAN	2.525459346
QLGLPGPPDVPDHAAYHPF_676.7_263.1	ITIH4_HUMAN	2.525383799
LSSPAVITDK_515.8_743.4	PLMN_HUMAN	2.522306831
TEFLSNYLTVDDITLVPGTLGR_846.8_699.4	ENPP2_HUMAN	2.473366805
SILFLGK_389.2_201.1	THBG_HUMAN	2.472413913
VTFEYR_407.7_614.3	CRHBP_HUMAN	2.425338167
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_798.4	CNDP1_HUMAN	2.421340244
HTLNQIDEVK_598.8_958.5	FETUA_HUMAN	2.419851187
ALNSIIDVYHK_424.9_661.3	S10A8_HUMAN	2.367904596

10

20

30

40

【表 20 - 5】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
ETLALLSTHR_570.8_500.3	IL5_HUMAN	2.230076769
GLQYAAQEGLLALQSELLR_1037.1_858.5	LBP_HUMAN	2.205949216
TYNVDK_370.2_262.1	PPB1_HUMAN	2.11849772
FTITAGSK_412.7_576.3	FABPL_HUMAN	2.098589805
GIVECCFR_585.3_900.3	IGF2_HUMAN	2.059942995
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	2.033828589
ALVLELAK_428.8_331.2	INHBE_HUMAN	1.993820617
ITLPDFTGDLR_624.3_920.5	LBP_HUMAN	1.968753183
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_906.5	AFAM_HUMAN	1.916438806
EANQSTLENFLER_775.9_678.4	IL4_HUMAN	1.902033355
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN	1.882254674
LFIPQITR_494.3_727.4	PSG9_HUMAN	1.860649392
DPNGLPPEAQK_583.3_497.2	RET4_HUMAN	1.847702127
VEPLYELVTATDFAYSSTVR_754.4_549.3	CO8B_HUMAN	1.842159131
FQLSETNR_497.8_476.3	PSG2_HUMAN	1.834693717
FSLVSGWGQLLDR_493.3_516.3	FA7_HUMAN	1.790582748
NKPGVYTDVAYYLAWIR_677.0_545.3	FA12_HUMAN	1.777303353
FTGSQPFQGVVEHATANK_626.0_521.2	TSP1_HUMAN	1.736517431
DDLIVSDFHFK_655.3_704.3	ANT3_HUMAN	1.717534082
AFLEVNEEGSEAAASTAVVIAGR_764.4_685.4	ANT3_HUMAN	1.679420475
LPNNVLQEK_527.8_730.4	AFAM_HUMAN	1.66321148
IVLSLDVPIGLLQILLEQAR_735.1_503.3	UCN2_HUMAN	1.644983604
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	1.625411496
SDLEVAHYK_531.3_617.3	CO8B_HUMAN	1.543640117
QLYGDTGVLGR_589.8_501.3	CO8G_HUMAN	1.505242962
VNHVTLSPK_374.9_459.3	B2MG_HUMAN	1.48233058
TLLPVSKPEIR_418.3_288.2	CO5_HUMAN	1.439531341
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	1.424401638
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	1.379872204
DAGLSWGSAR_510.3_390.2	NEUR4_HUMAN	1.334272677
AEHPTWGDEQLFQTTR_639.3_569.3	PGH1_HUMAN	1.30549273
FQSVFTVTR_542.8_623.4	C1QC_HUMAN	1.302847429
VPGLYYFTYHASSR_554.3_420.2	C1QB_HUMAN	1.245565877
AYSLSR_406.2_577.3	SAMP_HUMAN	1.220777002
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	1.216612522
NAVVGLEQPHGLVVHPLR_688.4_890.6	LRP1_HUMAN	1.212935735
TSDQIHFFAK_447.6_659.4	ANT3_HUMAN	1.176238265
GTLYNDCPGPGQDTCR_697.0_335.2	TNR1A_HUMAN	1.1455649
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	1.048896429
ALNSIIDVYHK_424.9_774.4	S10A8_HUMAN	1.028522516
VELAPLPSWQPVGK_760.9_342.2	ICAM1_HUMAN	0.995831393

10

20

30

40

【表 2 0 - 6】

トランジション	タンパク質	SumBestCoefs
LSETNR_360.2_330.2	PSG1_HUMAN	0.976094717
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.956286531
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	0.947931674
LPATEKPVLLSK_432.6_347.2	HYOU1_HUMAN	0.932537153
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	0.905955419
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	0.9032484
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.884340285
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	0.881493383
AGFAGDDAPR_488.7_701.3	ACTB_HUMAN	0.814836556
YEFLNGR_449.7_606.3	PLMN_HUMAN	0.767373087
VIAVNEVGR_478.8_284.2	CHL1_HUMAN	0.721519592
SLSQQIENIR_594.3_531.3	CO1A1_HUMAN	0.712051082
EWVAIESDSVQPVPR_856.4_486.2	CNDP1_HUMAN	0.647712421
YGLVTYATYPK_638.3_843.4	CFAB_HUMAN	0.618499569
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_286.2	CNDP1_HUMAN	0.606626346
NSDQEIDFK_548.3_409.2	S10A5_HUMAN	0.601928175
NVNQSLLELHK_432.2_543.3	FRIH_HUMAN	0.572008792
IAQYYTTFK_598.8_884.4	F13B_HUMAN	0.495062844
GPITSAELNDPQSILLR_632.4_601.4	EGLN_HUMAN	0.47565795
YTTEIK_434.2_704.4	C1R_HUMAN	0.433318952
GYVVIKPLVWV_643.9_304.2	SAMP_HUMAN	0.427905264
LDFHFSSDR_375.2_464.2	INHBC_HUMAN	0.411898116
IPSNPSHR_303.2_496.3	FBLN3_HUMAN	0.390037291
APLTKPLK_289.9_357.2	CRP_HUMAN	0.38859469
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	0.371359974
YENYTSSFFIR_713.8_756.4	IL12B_HUMAN	0.346336267
SPQAFYR_434.7_556.3	REL3_HUMAN	0.345901234
SVDEALR_395.2_488.3	PRDX2_HUMAN	0.307518869
FVFGTTPEDILR_697.9_742.4	TSP1_HUMAN	0.302313589
FTFTLHLETPKPSISSNLNPR_829.4_787.4	PSG1_HUMAN	0.269826678
VGEYSLYIGR_578.8_708.4	SAMP_HUMAN	0.226573173
ILPSVPK_377.2_244.2	PGH1_HUMAN	0.225429414
LFIPQITR_494.3_614.4	PSG9_HUMAN	0.18285533
TGYFDGISR_589.8_857.4	FBLN1_HUMAN	0.182474114
HYGGLTGLNK_530.3_759.4	PGAM1_HUMAN	0.152397007
NQSPVLEPVGR_598.3_866.5	KS6A3_HUMAN	0.128963949
IGKPAPDFK_324.9_294.2	PRDX2_HUMAN	0.113383235
TSESTGSLPSPFLR_739.9_716.4	PSMG1_HUMAN	0.108159874
ESDTSYVSLK_564.8_347.2	CRP_HUMAN	0.08569303
ETPEGAEAKPWYEPIYLGQVFQLEK_951.1_877.5	TNFA_HUMAN	0.039781728
TSDQIHFFFAK_447.6_512.3	ANT3_HUMAN	0.008064465

10

20

30

40

【 0 2 0 0】

表 2 1 . 投げ縄 3 2 中期ウィンドウ

【表 2 1】

変数	UniProt ID	係数
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	6.99
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	6.43
VLEPTLK 400.3 458.3	VTDB_HUMAN	3.99
SLDFTELDVAAEK 719.4 316.2	ANGT_HUMAN	3.33
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	2.44
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	2.27
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 251.2	FA12_HUMAN	2.14
QGHNSVFLIK 381.6 520.4	HEMO_HUMAN	0.25
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	-2.81
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	-3.46
VNHVTLSPK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	-6.61

10

【0 2 0 1】

表 2 2 . 投げ縄 1 0 0 中期ウィンドウ

【表 2 2】

変数	UniProt ID	係数
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	6.89
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	4.67
GEVTTYTSQVSK 650.3 750.4	EGLN_HUMAN	3.4
QVFAVQR 424.2 473.3	ELNE_HUMAN	1.94
VELAPLPSWQPVGK 760.9 342.2	ICAM1_HUMAN	1.91
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 251.2	FA12_HUMAN	1.8
SLDFTELDVAAEK 719.4 316.2	ANGT_HUMAN	1.67
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	1.53
YGIEEHGK 311.5 341.2	CXA1_HUMAN	1.51
HYINLITR 515.3 301.1	NPY_HUMAN	1.47
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	1.46
GVTGYFTFNLYLK 508.3 260.2	PSG5_HUMAN	1.28
FSLVSGWGQLLDR 493.3 403.2	FA7_HUMAN	0.84
DALSSVQESQVAQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	0.41
VELAPLPSWQPVGK 760.9 400.3	ICAM1_HUMAN	0.3
AVDIPGLEAATPYR 736.9 399.2	TENA_HUMAN	-0.95
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	-1.54
DVLLLVHNLQPQLTGHIIWYK 791.8 310.2	PSG7_HUMAN	-1.54
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN	-1.91
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	-2.3
VNHVTLSPK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	-3.6
EVFSKPISWEELLQ 852.9 376.2	FA40A_HUMAN	-3.96

20

30

【0 2 0 2】

表 2 3 . 投げ縄タンパク質中期ウィンドウ

【表 2 3】

変数	UniProt_ID	係数
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	5.84
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	5.58
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	2.11
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	1.83
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_251.2	FA12_HUMAN	1.62
HYINLITR_515.3_301.1	NPY_HUMAN	1.39
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	1.37
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	1.17
VELAPLPSWQPVGK_760.9_342.2	ICAM1_HUMAN	1.13
QVFAVQR_424.2_473.3	ELNE_HUMAN	0.79
ANLNNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	0.23
DVLLLVHNLQPQLTGHWYK_791.8_310.2	PSG7_HUMAN	-0.61
VEHSDLSFSK_383.5_234.1	B2MG_HUMAN	-0.69
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	-0.85
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-1.45
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	-1.9
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	-2.07
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	-2.32

10

【0 2 0 3】

表 2 4 . 投げ縄全中期ウィンドウ

20

【表 2 4】

変数	UniProt_ID	係数
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	2.48
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	2.41
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	1.07
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.64
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	0.58
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_251.2	FA12_HUMAN	0.21
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	-0.62
VNHVTLSPK_374.9_244.2	B2MG_HUMAN	-1.28

30

【0 2 0 4】

表 2 5 . 投げ縄 3 2 中後期ウィンドウ

【表 2 5】

変数	UniProt_ID	係数
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	4.35
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	2.42
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	1.46
DFNQFSSGEK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	1.37
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	0.89
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.85
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.56
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.53
SLQAFVAVAAAR_566.8_804.5	IL23A_HUMAN	0.39
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	0.26
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	0.24
AQPVQVAEGSEPDGFWALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	-2.08
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-2.09
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-3.37

40

【0 2 0 5】

表 2 6 . 投げ縄 1 0 0 中後期ウィンドウ

【表 2 6】

変数	UniProt ID	係数
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	3.82
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	2.94
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	2.39
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	2.05
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	1.9
NQSPVLEPVGR_598.3_866.5	KS6A3_HUMAN	1.87
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	1.4
TQILEWAAER_608.8_761.4	EGLN_HUMAN	1.29
VVGGLVALR_442.3_784.5	FA12_HUMAN	1.24
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	1.14
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	0.84
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.74
GTLYLNDCPGPGQDTCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.51
SLQNASAIESILK_687.4_860.5	IL3_HUMAN	0.44
DLHLSDVFLK_396.2_260.2	CO6_HUMAN	0.38
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.37
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.3
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.19
ANLNNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	0.19
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.15
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	-0.09
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	-0.52
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	-0.62
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	-1.29
TAHISGLPPSTDFIVYLSGLAPSIR_871.5_472.3	TENA_HUMAN	-1.53
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-1.73
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	-1.95
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-2.9
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-3.04
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	-3.49
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	-3.71

10

20

30

【0 2 0 6】

表 2 7 . 投げ縄タンパク質中後期ウィンドウ

【表 2 7】

変数	UniProt ID	係数
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	4.25
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	3.06
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	2.36
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	2.11
TQILEWAAER_608.8_761.4	EGLN_HUMAN	1.81
NQSPVLEPVGR_598.3_866.5	KS6A3_HUMAN	1.79
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	1.72
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.98
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.98
NCSFSIYPVVIK_770.4_555.4	CRHBP_HUMAN	0.76
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.63
SLQNASAIESILK_687.4_860.5	IL3_HUMAN	0.59
ANLINNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	0.55
GTLYLNDCPGPGQDTCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.55
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.46
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.22
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.11
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.01
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	-0.76
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	-1.31
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-1.59
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	-1.73
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	-2.02
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	-3
TGVAVNKPAAFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	-3.15
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	-3.49
VNHVTLSQLPK_374.9_244.2	B2MG_HUMAN	-3.82
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-4.94

10

20

【0 2 0 7】

表 2 8 . 投げ縄全中後期ウィンドウ

【表 2 8】

変数	UniProt ID	係数
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	2.38
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.96
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.34
DPTFIPAPIQAK_433.2_461.2	ANGT_HUMAN	0.33
DFNQFSSGK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	0.13
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.03
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	-0.02
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-0.05
VNHVTLSQLPK_374.9_244.2	B2MG_HUMAN	-0.12
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	-0.17
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	-0.31
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	-0.35
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-0.43
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-2.33

30

40

【0 2 0 8】

表 2 9 . 投げ縄 3 2 後期ウィンドウ

【表 2 9】

変数	UniProt ID	係数
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	3.24
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	2.65
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	2.55
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	2.12
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	1.63
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	1.22
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	0.96
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.86
GTLYLNDCPGPGQDTCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.45
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	-1.73
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	-2.56
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	-3.04
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-3.33
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	-4.24
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-5.83
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-6.52
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	-6.55

10

【0 2 0 9】

表 3 0 : 投げ縄 1 0 0 後期 ウィンドウ

20

【表 3 0】

変数	UniProt ID	係数
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	4.13
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	3.57
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	3.41
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	1.64
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	1.57
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	1.45
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.71
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	0.68
FFQYDTWK_567.8_712.3	IGF2_HUMAN	0.42
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR_693.0_545.3	PAI1_HUMAN	0.36
GTLYLNDCPGPGQDTCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.21
LIEIANHVVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.1
VGVISFAQK_474.8_580.3	TFR2_HUMAN	0.08
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	-0.36
ALNFGGIGVVVGHETHAFDDQGR_837.1_360.2	ECE1_HUMAN	-0.65
AYSILSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	-1.23
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	-1.63
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	-2.29
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	-2.58
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	-2.73
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	-2.87
AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	TENA_HUMAN	-3.9
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-5.29
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-5.51
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	-6.49

30

40

【0 2 1 0】

表 3 1 : 投げ縄タンパク質後期ウィンドウ

【表 3 1】

変数	UniProt ID	係数
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	3.33
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	3.25
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	2.41
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	1.82
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	1.32
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	1.27
GTLYLNDCPGPGQDTDCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.26
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR_693.0_545.3	PAI1_HUMAN	0.18
LTTVDIVTLR_565.8_815.5	IL2RB_HUMAN	0.18
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	-0.11
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	-0.89
AYSDLR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	-1.47
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	-1.79
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	-2.22
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	-2.41
AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	TENA_HUMAN	-2.94
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-5.18
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	-5.71
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-7.33

10

【0 2 1 1】

表 3 2 : 投げ縄全後期ウィンドウ

20

【表 3 2】

変数	UniProt ID	係数
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.5
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	0.15
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.11
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	0.08
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.06
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	-0.39
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	-1.57
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	-2.46
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	-2.92

30

【0 2 1 2】

表 3 3 : ランダムフォレスト 3 2 早期ウィンドウ

【表 3 3】

変数	タンパク質	MeanDecreaseGini
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	3.224369171
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	1.869007658
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	1.770198171
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	1.710936472
ITGFLKPGK_320.9_301.2	LBP_HUMAN	1.623922439
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	1.408035272
ELIEELVNITQNQK_557.6_618.3	IL13_HUMAN	1.345412168
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	1.311332013
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	1.308902373
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	1.308093745
DAGLSWGSAR_510.3_390.2	NEUR4_HUMAN	1.297033607
TLLPVSKEPEIR_418.3_288.2	CO5_HUMAN	1.291280928
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	1.28622301
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	1.191731825
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	1.078909138
ITLPDFTGDLR_624.3_920.5	LBP_HUMAN	1.072613747
AHYDLR_387.7_566.3	FETUA_HUMAN	1.029562263
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	1.00992071
DVLLLVHNLPQNLPQYFWYK_810.4_967.5	PSG9_HUMAN	1.007095529
SFRPFVPR_335.9_635.3	LBP_HUMAN	0.970312536
SDLEVAHYK_531.3_617.3	CO8B_HUMAN	0.967904893
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	CO8G_HUMAN	0.960398254
VFQFLEK_455.8_276.2	CO5_HUMAN	0.931652095
SLLQPNK_400.2_599.4	CO8A_HUMAN	0.926470249
SFRPFVPR_335.9_272.2	LBP_HUMAN	0.911599611
FLNWIK_410.7_561.3	HABP2_HUMAN	0.852022868
LSSPAVITDK_515.8_743.4	PLMN_HUMAN	0.825455824
DVLLLVHNLPQNLPQYFWYK_810.4_594.3	PSG9_HUMAN	0.756797142
ALVLELAK_428.8_672.4	INHBE_HUMAN	0.748802555
DISEVVTTPR_508.3_787.4	CFAB_HUMAN	0.733731518

10

20

【0 2 1 3】

表 3 4 . ランダムフォレスト 1 0 0 早期ウィンドウ

30

【表 3 4】

変数	タンパク質	MeanDecreaseGini
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	1.709778508
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN	0.961692716
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	0.901586746
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	0.879119498
IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	APOB_HUMAN	0.842483095
ITGFLKPGK_320.9_301.2	LBP_HUMAN	0.806905233
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	0.790429706
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	0.710312386
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	0.709531553
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	0.624325189
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN	0.618684313
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	0.617501242
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	0.609275999
DAGLSWGSAR_510.3_390.2	NEUR4_HUMAN	0.588718595
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	0.58669845
TLLPVSKPEIR_418.3_288.2	CO5_HUMAN	0.5670608
ELIEELVNITQNQK_557.6_618.3	IL13_HUMAN	0.555624783
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	0.537678415
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.535543137
TASDFITK_441.7_710.4	GELS_HUMAN	0.532743323
ITLPDFTGDLR_624.3_920.5	LBP_HUMAN	0.51667902
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	0.511314017
AVLHIGEK_289.5_348.7	THBG_HUMAN	0.510284122
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	0.503907813
LPNNVLQEK_527.8_730.4	AFAM_HUMAN	0.501281631
AHYDLR_387.7_566.3	FETUA_HUMAN	0.474166711
IAPQLSTEELVSLGK_857.5_333.2	AFAM_HUMAN	0.459595701
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.44680777
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.434157773
DALSSVQESQVAQQR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.432484862

10

20

【0 2 1 4】

表 3 5 . ランダムフォレストタンパク質早期ウィンドウ

30

【表 3 5】

変数	タンパク質	MeanDecreaseGini
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	2.881452809
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN	1.833987752
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	1.608843881
IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	APOB_HUMAN	1.594658208
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	1.290134412
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	1.167981736
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	1.152847453
DAGLSWGSAR_510.3_390.2	NEUR4_HUMAN	1.146752656
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	1.060168583
AVLHIGEK_289.5_348.7	THBG_HUMAN	1.033625773
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	1.022356789
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	0.990074129
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK_810.4_967.5	PSG9_HUMAN	0.929633865
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.905895642
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	CO8G_HUMAN	0.883887371
NNQLVAGYLQGPVNLEEK_700.7_999.5	IL1RA_HUMAN	0.806472085
SLLQPNK_400.2_599.4	CO8A_HUMAN	0.783623222
DALSSVQESQVAQQR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	0.774365756
NIQSVNVK_451.3_674.4	GROA_HUMAN	0.767963386
HPWIVHWDQLPQYQLNR_744.0_1047.0	KS6A3_HUMAN	0.759960139
TTSDGGYSFK_531.7_860.4	INHA_HUMAN	0.732813448
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.718779092
LSSPAVITDK_515.8_743.4	PLMN_HUMAN	0.699547739
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.693159192
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.647300964
DISEVVTPR_508.3_787.4	CFAB_HUMAN	0.609165621
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN	0.60043345
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	0.596079858
ALQDQLVLVAAK_634.9_289.2	ANGT_HUMAN	0.579034994
ALVLELAK_428.8_672.4	INHBE_HUMAN	0.573458483

10

20

【0 2 1 5】

表 3 6 . ランダムフォレスト全早期ウィンドウ

30

【表 3 6】

変数	タンパク質	MeanDecreaseGini
ELIEELVNITQNQK_557.6_517.3	IL13_HUMAN	0.730972421
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN	0.409808774
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN	0.409298983
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	0.367730833
ITGFLKPGK_320.9_301.2	LBP_HUMAN	0.350485117
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	0.339289475
ELIEELVNITQNQK_557.6_618.3	IL13_HUMAN	0.334303166
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN	0.329800706
IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	APOB_HUMAN	0.325596677
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	0.31473104
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	0.299810081
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN	0.295613448
ITLPDFTGDLR_624.3_920.5	LBP_HUMAN	0.292212699
DAGLSWGSAR_510.3_390.2	NEUR4_HUMAN	0.285812225
TLLPVSKPEIR_418.3_288.2	CO5_HUMAN	0.280857718
FSVVYAK_407.2_579.4	FETUA_HUMAN	0.278531322
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN	0.258938798
AHYDLR_387.7_566.3	FETUA_HUMAN	0.256160046
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	0.245543641
HTLNQIDEVK_598.8_951.5	FETUA_HUMAN	0.239528081
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN	0.227485958
VFQFLEK_455.8_276.2	CO5_HUMAN	0.226172392
DVLLL VHNLPQNLPGYFWYK_810.4_967.5	PSG9_HUMAN	0.218613384
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN	0.217171548
SFRPFVPR_335.9_635.3	LBP_HUMAN	0.214798112
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.211756476
SVSLPSLDPASAK_636.4_473.3	APOB_HUMAN	0.211319422
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.206574494
HFQNLGK_422.2_285.1	AFAM_HUMAN	0.204024196
AVLHIGEK_289.5_348.7	THBG_HUMAN	0.201102917

10

20

30

【0 2 1 6】

表 3 7 . ランダムフォレスト Summed Gini 早期ウィンドウ

【表 37 - 1】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
ELIEELVNITQNQK 557.6 517.3	IL13_HUMAN	242.5373659
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	115.1113943
FLNWIK 410.7 560.3	HABP2_HUMAN	107.4572447
ITLPDFTGDLR 624.3 288.2	LBP_HUMAN	104.0742727
LIQDAVTGLTVNGQITGDK 972.0 798.4	ITIH3_HUMAN	103.3238077
DAGLSWGSAR 510.3 390.2	NEUR4_HUMAN	70.4151533
AHYDLR 387.7 288.2	FETUA_HUMAN	140.2670822
FSVVYAK 407.2 381.2	FETUA_HUMAN	121.3664352
LPNNVLQEK 527.8 844.5	AFAM_HUMAN	115.5211679
ITGFLKPGK 320.9 429.3	LBP_HUMAN	114.9512704
ITGFLKPGK 320.9 301.2	LBP_HUMAN	112.916627
IEGNLIFDPNNYLPK 874.0 414.2	APOB_HUMAN	52.21169288
VQTAHFK 277.5 431.2	CO8A_HUMAN	144.5237215
TLLPVSKPEIR 418.3 288.2	CO5_HUMAN	96.16982897
QALEEFQK 496.8 680.3	CO8B_HUMAN	85.35050759
FSVVYAK 407.2 579.4	FETUA_HUMAN	73.23969945
ELIEELVNITQNQK 557.6 618.3	IL13_HUMAN	61.61450671
TASDFITK 441.7 781.4	GELS_HUMAN	61.32155633
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 967.5	PSG9_HUMAN	99.68404123
AVLHIGEK 289.5 348.7	THBG_HUMAN	69.96748485
ITLPDFTGDLR 624.3 920.5	LBP_HUMAN	56.66810872
WWGGQPLWITATK 772.4 929.5	ENPP2_HUMAN	56.54173176
VQEAHLTEDQIFYFPK 655.7 701.4	CO8G_HUMAN	47.92505575
DADPDTFFAK 563.8 825.4	AFAM_HUMAN	40.34147696
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	145.0311483
FGFGGSTDSGPIR 649.3 745.4	ADA12_HUMAN	109.4072996
FLPCENK 454.2 550.2	IL10_HUMAN	105.7756691
VQTAHFK 277.5 502.3	CO8A_HUMAN	101.5877845
VFQFLEK 455.8 276.2	CO5_HUMAN	95.71159157
TYLHTYESEI 628.3 908.4	ENPP2_HUMAN	94.92157517
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	90.67568777
NKPGVYTDVAYYLAWIR 677.0 545.3	FA12_HUMAN	90.35890105
LEEHYELR 363.5 580.3	PAI2_HUMAN	88.44833508
HPWIVHWDQLPQYQLNR 744.0 1047.0	KS6A3_HUMAN	88.37680942
HTLNQIDEVK 598.8 951.5	FETUA_HUMAN	87.63064143
LPNNVLQEK 527.8 730.4	AFAM_HUMAN	86.64484642
ALDLSLK 380.2 575.3	ITIH3_HUMAN	83.51201287
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	82.47620831
LSSPAVITDK 515.8 830.5	PLMN_HUMAN	81.5433587
LEEHYELR 363.5 288.2	PAI2_HUMAN	79.01571985
NVIQISNDLENLR 509.9 402.3	LEP_HUMAN	78.86670236
SGFSFGFK 438.7 732.4	CO8B_HUMAN	78.71961929
SDLEVAHYK 531.3 617.3	CO8B_HUMAN	78.24005567
NADYSYSVWK 616.8 333.2	CO5_HUMAN	76.07974354
AHYDLR 387.7 566.3	FETUA_HUMAN	74.68253347
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER 822.8 580.3	CO8G_HUMAN	73.75860248
LIENGYFHPVK 439.6 627.4	F13B_HUMAN	73.74965194
ALDLSLK 380.2 185.1	ITIH3_HUMAN	72.760739
WWGGQPLWITATK 772.4 373.2	ENPP2_HUMAN	72.51936706

10

20

30

40

【表 3 7 - 2】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
FGFGGSTDGPIR 649.3 946.5	ADA12_HUMAN	72.49183198
GLQYAAQEGLLALQSELLR 1037.1 929.5	LBP_HUMAN	67.17588648
HFQNLGK 422.2 527.2	AFAM_HUMAN	66.11702719
YSHYNER 323.5 581.3	HABP2_HUMAN	65.56238612
ISQGEADINIAFYQR 575.6 684.4	MMP8_HUMAN	65.50301246
TGVAVNKPAEFTVDAK 549.6 258.1	FLNA_HUMAN	64.85259525
NIQSVNVK 451.3 674.4	GROA_HUMAN	64.53010225
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 672.4	APOC3_HUMAN	64.12149927
SLLQPNK 400.2 599.4	CO8A_HUMAN	62.68167847
SFRPFVPR 335.9 635.3	LBP_HUMAN	61.90157662
NNQLVAGYLQGNVNLEEK 700.7 999.5	IL1RA_HUMAN	61.54435815
LYYGDDEK 501.7 563.2	CO8A_HUMAN	60.16700473
SWNEPLYHLVTEVR 581.6 716.4	PRL_HUMAN	59.78209065
SGVDLADSNQK 567.3 662.3	VGFR3_HUMAN	58.93982896
GTLYLNDPCPGQDTCR 697.0 335.2	TNR1A_HUMAN	58.72963941
HATLSLSIPR 365.6 472.3	VGFR3_HUMAN	57.98669834
FIVGFTR 420.2 261.2	CCL20_HUMAN	57.23165578
QNYHQDSEAAINR 515.9 544.3	FRIH_HUMAN	57.21116697
DVLLLVHNLPGYFWYK 810.4 594.3	PSG9_HUMAN	56.84150484
FLNWIK 410.7 561.3	HABP2_HUMAN	56.37258274
SLQAFVAVAAR 566.8 487.3	IL23A_HUMAN	56.09012981
HFQNLGK 422.2 285.1	AFAM_HUMAN	56.04480022
GPGEDFR 389.2 322.2	PTGDS_HUMAN	55.7583763
NKPGVYTDVAYYLAWIR 677.0 821.5	FA12_HUMAN	55.53857645
LIQDAVTGLTVNGQITGDK 972.0 640.4	ITIH3_HUMAN	55.52577583
YYGYTGAFR 549.3 450.3	TRFL_HUMAN	54.27147366
TLNAYDHR 330.5 312.2	PAR3_HUMAN	54.19190934
IQTHSTTYR 369.5 627.3	F13B_HUMAN	54.18950583
TASDFITK 441.7 710.4	GELS_HUMAN	54.1056456
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	53.8997252
DADPDFFAK 563.8 302.1	AFAM_HUMAN	53.85914848
SVSLPSLDPASAK 636.4 473.3	APOB_HUMAN	53.41996191
TTSDGGYSFK 531.7 860.4	INHA_HUMAN	52.24655536
AFTECCVVASQLR 770.9 574.3	CO5_HUMAN	51.67853429
ELPQSIVYK 538.8 409.2	FBLN3_HUMAN	51.35853002
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	51.23842124
FQLSETNR 497.8 605.3	PSG2_HUMAN	51.01576848
GSLVQASEANLQAAQDFVR 668.7 806.4	ITIH1_HUMAN	50.81923338
FSLVSGWGQLLDR 493.3 403.2	FA7_HUMAN	50.54425114
ECEELEEK 533.2 405.2	IL15_HUMAN	50.41977421
NADYSYSVWK 616.8 769.4	CO5_HUMAN	50.36434595
SLLQPNK 400.2 358.2	CO8A_HUMAN	49.75593162
LIEIANHVVDK 384.6 683.4	ADA12_HUMAN	49.43389721
DISEVVTPR 508.3 787.4	CFAB_HUMAN	49.00234897
AEVIWTSSDHQVLSGK 586.3 300.2	PDIL1_HUMAN	48.79028835
SGVDLADSNQK 567.3 591.3	VGFR3_HUMAN	48.70665587
SILFLGK 389.2 201.1	THBG_HUMAN	48.5997957
AVLHIGEK 289.5 292.2	THBG_HUMAN	48.4605866
QLYGDTGVLGR 589.8 501.3	CO8G_HUMAN	48.11414904
FSLVSGWGQLLDR 493.3 516.3	FA7_HUMAN	47.59635333

10

20

30

40

【表 37 - 3】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
DSPVLIDFFEDTER_841.9_399.2	HRG_HUMAN	46.83840473
INPASLKD_429.2_630.4	C163A_HUMAN	46.78947931
GAVHVVAETDYQSFVLYLER_822.8_863.5	CO8G_HUMAN	46.66185339
FLQEQGHR_338.8_497.3	CO8G_HUMAN	46.64415952
LNIGYIEDLK_589.3_837.4	PAI2_HUMAN	46.5879123
LSSPAVITDK_515.8_743.4	PLMN_HUMAN	46.2857838
GLQYAAQEGLLALQSELLR_1037.1_858.5	LBP_HUMAN	45.7427767
SDGAKPGPR_442.7_213.6	COLI_HUMAN	45.27828366
GYQELLEK_490.3_502.3	FETA_HUMAN	43.52928868
GGEGTGYFVDFSVR_745.9_869.5	HRG_HUMAN	43.24514327
ADLFYDVEALDLESPK_913.0_447.2	HRG_HUMAN	42.56268679
ADLFYDVEALDLESPK_913.0_331.2	HRG_HUMAN	42.48967422
EAQLPVIENK_570.8_699.4	PLMN_HUMAN	42.21213429
SILFLGK_389.2_577.4	THBG_HUMAN	42.03379581
HTLNQIDEVK_598.8_958.5	FETUA_HUMAN	41.98377176
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	41.89547273
FLPCENK_454.2_390.2	IL10_HUMAN	41.66612478
LIEIANHVVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	41.50878046
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	41.27830935
SLQAFVAVAAR_566.8_804.5	IL23A_HUMAN	41.00430596
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	40.90053801
SLPVSDSVLSGFQR_810.9_836.4	CO8G_HUMAN	40.62020941
DGSPDVTADIGANTPDATK_973.5_531.3	PGRP2_HUMAN	40.33913091
NTGVISVTTGLDR_716.4_662.4	CADH1_HUMAN	40.05291612
ALVLELAK_428.8_672.4	INHBE_HUMAN	40.01646465
YEFLNGR_449.7_293.1	PLMN_HUMAN	39.83344278
WGAAPYR_410.7_577.3	PGRP2_HUMAN	39.52766213
TFLTVYWTPER_706.9_401.2	ICAM1_HUMAN	39.13662034
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	38.77511119
VGVISFAQK_474.8_693.4	TFR2_HUMAN	38.5823457
IIEVEEQEDPYLNDR_996.0_777.4	FBLN1_HUMAN	38.30913304
TGYFDGISR_589.8_694.4	FBLN1_HUMAN	38.30617106
LQGTLPVEAR_542.3_571.3	CO5_HUMAN	37.93064544
DSPVLIDFFEDTER_841.9_512.3	HRG_HUMAN	37.4447737
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	37.02483715
DGSPDVTADIGANTPDATK_973.5_844.4	PGRP2_HUMAN	36.59864788
ILILPSVTR_506.3_785.5	PSGx_HUMAN	36.43814815
SVSLPSLDPASAK_636.4_885.5	APOB_HUMAN	36.27689491
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	36.18771771
VAPGVANPGTPLA_582.3_555.3	A6NIT4_HUMAN	35.70677357
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_906.5	AFAM_HUMAN	35.14441609
AGLLRPDYALLGHR_518.0_369.2	PGRP2_HUMAN	35.13047098
GDTYPAELYITGSILR_885.0_1332.8	F13B_HUMAN	34.97832404
LFIPQITR_494.3_727.4	PSG9_HUMAN	34.76811249
GYQELLEK_490.3_631.4	FETA_HUMAN	34.76117605
VSEADSSNADWVTK_754.9_533.3	CFAB_HUMAN	34.49787512
LNIGYIEDLK_589.3_950.5	PAI2_HUMAN	34.48448691
SFRPFVPR_335.9_272.2	LBP_HUMAN	34.27529415
ILDGGNK_358.7_490.2	CXCL5_HUMAN	34.2331388
EANQSTLENFLER_775.9_678.4	IL4_HUMAN	34.14295797

10

20

30

40

【表 3 7 - 4】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
DFNQFSSGEK 386.8 189.1	FETA_HUMAN	34.05459951
IEEIAAK 387.2 660.4	CO5_HUMAN	33.93778148
TEFLSNYLTVNDDITLVPGLGR 846.8 600.3	ENPP2_HUMAN	33.87864446
LPATEKPVLLSK 432.6 347.2	HYOU1_HUMAN	33.69005522
FLQEQGHR 338.8 369.2	CO8G_HUMAN	33.61179024
APLTKPLK 289.9 357.2	CRP_HUMAN	33.59900279
YSHYNER 323.5 418.2	HABP2_HUMAN	33.50888447
TSYQVYSK 488.2 787.4	C163A_HUMAN	33.11650018
IALGGLLFPASNLR 481.3 657.4	SHBG_HUMAN	33.02974341
TGISPLALIK 506.8 741.5	APOB_HUMAN	32.64471573
LYYGDDEK 501.7 726.3	CO8A_HUMAN	32.60782458
IVLSLDVPIGLLQILLEQAR 735.1 503.3	UCN2_HUMAN	32.37907686
EAQLPVIENK 570.8 329.2	PLMN_HUMAN	32.34049256
TGYFDGISR 589.8 857.4	FBLN1_HUMAN	32.14526507
VGVISFAQK 474.8 580.3	TFR2_HUMAN	32.11753213
FQSVFTVTR 542.8 623.4	C1QC_HUMAN	32.11360444
TSDQIHFFFAK 447.6 659.4	ANT3_HUMAN	31.95867038
IAPQLSTEELVSLGEK 857.5 333.2	AFAM_HUMAN	31.81531364
EVFSKPISWEELLQ 852.9 260.2	FA40A_HUMAN	31.36698726
DEIPHNDIALLK 459.9 260.2	HABP2_HUMAN	31.1839869
NYFTSVAHPNLFIAIK 608.3 319.2	IL1A_HUMAN	31.09867061
ITENDIQIALDDAK 779.9 632.3	APOB_HUMAN	30.77026845
DTYVSSFPR 357.8 272.2	TCEA1_HUMAN	30.67784731
TDAPDLPEENQAR 728.3 843.4	CO5_HUMAN	30.66251941
LFYADHPFIFLVR 546.6 647.4	SERPH_HUMAN	30.65831566
TEQAAVAR 423.2 487.3	FA12_HUMAN	30.44356842
AVGYLITGYQR 620.8 737.4	PZP_HUMAN	30.36425528
HSHEQDLR 370.2 288.2	HRG_HUMAN	30.34684703
IALGGLLFPASNLR 481.3 412.3	SHBG_HUMAN	30.34101643
IAQYYTFFK 598.8 884.4	F13B_HUMAN	30.23453833
SLPVSDSVLSGFQAR 810.9 723.3	CO8G_HUMAN	30.11396489
IIGSDADIK 494.8 762.4	C1S_HUMAN	30.06572687
QTLSTVTPK 580.8 545.3	PZP_HUMAN	30.04139865
HYFIAAVER 553.3 658.4	FA8_HUMAN	29.80239884
QVCADPSEEWVQK 788.4 374.2	CCL3_HUMAN	29.61435573
DLHLSDVFLK 396.2 366.2	CO6_HUMAN	29.60077507
NIQSVNVK 451.3 546.3	GROA_HUMAN	29.47619619
QTLSTVTPK 580.8 818.4	PZP_HUMAN	29.40047934
HSHEQDLR 370.2 403.2	HRG_HUMAN	29.32242262
LLEVPEGR 456.8 356.2	C1S_HUMAN	29.14169137
LIENGYFHPVK 439.6 343.2	F13B_HUMAN	28.63056809
EDTPNSVWEPK 686.8 630.3	C1S_HUMAN	28.61352686
AFTECCVVASQLR 770.9 673.4	CO5_HUMAN	28.57830281
VNHVTLSPK 374.9 459.3	B2MG_HUMAN	28.27203693
VSFSSPLVAISGVALR 802.0 715.4	PAPP1_HUMAN	28.13008712
DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER 796.4 456.2	GELS_HUMAN	28.06549895
VVGGLVALR 442.3 784.5	FA12_HUMAN	28.00684006
NEIVFPAGILQAPFYTR 968.5 357.2	ECE1_HUMAN	27.97758456
QVCADPSEEWVQK 788.4 275.2	CCL3_HUMAN	27.94276837
LQDAGVYR 461.2 680.3	PDIL1_HUMAN	27.88063261

10

20

30

40

【表 3 7 - 5】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
IQTHSTTYR 369.5 540.3	F13B_HUMAN	27.68873826
TPSAAYLWVGTGASEAEK 919.5 849.4	GELS_HUMAN	27.66889639
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR 770.5 256.2	SHBG_HUMAN	27.63105727
ALQDQLVLVAAK 634.9 289.2	ANGT_HUMAN	27.63097319
IEEIAAK 387.2 531.3	CO5_HUMAN	27.52427934
TAVTANLDIR 537.3 288.2	CHL1_HUMAN	27.44246841
VSEADSSNADWVTK 754.9 347.2	CFAB_HUMAN	27.43976782
ITENDIQIALDDAK 779.9 873.5	APOB_HUMAN	27.39263522
SSNNPHSPIVEEFQVPYK 729.4 521.3	C1S_HUMAN	27.34493617
HPWIVHWDQLPQYQLNR 744.0 918.5	KS6A3_HUMAN	27.19681613
TPSAAYLWVGTGASEAEK 919.5 428.2	GELS_HUMAN	27.17319953
AFLEVNEEGSEAAASTAVVIAGR 764.4 614.4	ANT3_HUMAN	27.10487351
WGAAPYR 410.7 634.3	PGRP2_HUMAN	27.09930054
IEVNESGTVASSSTAVIVSAR 693.0 545.3	PAI1_HUMAN	27.02567296
AEAQAQYSAAVAK 654.3 908.5	ITIH4_HUMAN	26.98305259
VPLALFALNR 557.3 917.6	PEPD_HUMAN	26.96988826
TLEAQLTPR 514.8 685.4	HEP2_HUMAN	26.94672621
QALEEFQK 496.8 551.3	CO8B_HUMAN	26.67037155
WNFAYWAAHQPSR 607.3 545.3	PRG2_HUMAN	26.62600679
IYLQGR 423.7 570.3	ITIH2_HUMAN	26.58752589
FFQYDTWK 567.8 840.4	IGF2_HUMAN	26.39942037
NEIWYR 440.7 357.2	FA12_HUMAN	26.35177282
GEGTGYFVDFSVR 745.9 722.4	HRG_HUMAN	26.31688167
VGEYSLYIGR 578.8 708.4	SAMP_HUMAN	26.17367498
TAHISGLPSTDFIVYLSGLAPSIR 871.5 800.5	TENA_HUMAN	26.13688183
GVTGYFTFNLYLK 508.3 260.2	PSG5_HUMAN	26.06007032
DYWSTVK 449.7 620.3	APOC3_HUMAN	26.03765187
YENYTSSFFIR 713.8 756.4	IL12B_HUMAN	25.9096605
YGLVTYATYPK 638.3 334.2	CFAB_HUMAN	25.84440452
LFIPQITR 494.3 614.4	PSG9_HUMAN	25.78081129
YEFLNGR 449.7 606.3	PLMN_HUMAN	25.17159874
SEPRPGVLLR 375.2 454.3	FA7_HUMAN	25.16444381
NSDQEIDFK 548.3 294.2	S10A5_HUMAN	25.12266401
YEVQGEVFTKPQLWP 911.0 293.1	CRP_HUMAN	24.77595195
GVTGYFTFNLYLK 508.3 683.9	PSG5_HUMAN	24.75289081
ISLLIESWLEPVR 834.5 371.2	CSH_HUMAN	24.72379326
ALLLWVPTTR 563.3 373.2	PAR4_HUMAN	24.68096599
VNHVTLSPK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	24.53420489
SGAQTWTELPWPHEK 613.3 793.4	HEMO_HUMAN	24.25610995
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK 758.0 623.4	GELS_HUMAN	24.18769142
DLPHITVDR 533.3 490.3	MMP7_HUMAN	24.02606052
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	24.00163743
AVGYLITGYQR 620.8 523.3	PZP_HUMAN	23.93958524
GFQALGDAADIR 617.3 717.4	TIMP1_HUMAN	23.69249513
YEVQGEVFTKPQLWP 911.0 392.2	CRP_HUMAN	23.67764212
SDGAKPGPR 442.7 459.2	COL1_HUMAN	23.63551614
GFQALGDAADIR 617.3 288.2	TIMP1_HUMAN	23.55832742
IAPQLSTEELVSLGK 857.5 533.3	AFAM_HUMAN	23.38139357
DTDTGALLFIGK 625.8 217.1	PEDF_HUMAN	23.33375418
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 380.2	FA12_HUMAN	23.27455931

10

20

30

40

【表 3 7 - 6】

トランジション	タンパク質	SumBestGini
IYLQGR 423.7 329.2	ITIH2_HUMAN	23.19122626

50

【 0 2 1 7 】

表 3 8 . ランダムフォレスト 3 2 中期ウィンドウ

【表 3 8】

変数	UniProt_ID	MeanDecreaseGini
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	2.27812193
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	2.080133179
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	1.952233942
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	1.518833357
VEHSDLSFSK 383.5 234.1	B2MG_HUMAN	1.482593086
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	1.448810425
VNHVTLSQPK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	1.389922815
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	1.386794676
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	1.371530925
VLEPTLK 400.3 587.3	VTDB_HUMAN	1.368583173
VLEPTLK 400.3 458.3	VTDB_HUMAN	1.336029064
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	1.307024357
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN	1.282930911
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 251.2	FA12_HUMAN	1.25362163
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	1.205539225
VEHSDLSFSK 383.5 468.2	B2MG_HUMAN	1.201047302
SLDFTELDVAAEK 719.4 316.2	ANGT_HUMAN	1.189617326
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	1.120706696
TYLHTYSEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	1.107036657
VNHVTLSQPK 374.9 459.3	B2MG_HUMAN	1.083264902
IEEIAAK 387.2 660.4	CO5_HUMAN	1.043635292
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	0.962643698
TLLPVSKPEIR 418.3 514.3	CO5_HUMAN	0.933440467
TEQAAVAR 423.2 615.4	FA12_HUMAN	0.878933553
DLHLSDVFLK 396.2 260.2	CO6_HUMAN	0.816855601
ALQDQLVLVAAK 634.9 289.2	ANGT_HUMAN	0.812620232
SLQAFVAVAAR 566.8 804.5	IL23A_HUMAN	0.792274782
QGHNSVFLIK 381.6 260.2	HEMO_HUMAN	0.770830031
ALQDQLVLVAAK 634.9 956.6	ANGT_HUMAN	0.767468246
SLDFTELDVAAEK 719.4 874.5	ANGT_HUMAN	0.745827911

10

20

30

【 0 2 1 8 】

表 3 9 . ランダムフォレスト 1 0 0 中期ウィンドウ

【表 3 9】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	1.241568411
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	0.903126414
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	0.846216563
ANLINNIFELAGLGK 793.9 299.2	LCAP_HUMAN	0.748261193
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	0.717545171
VEHSDLSFSK 383.5 234.1	B2MG_HUMAN	0.683219617
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	0.671091545
LNIGYIEDLK 589.3 950.5	PAI2_HUMAN	0.652293621
VLEPTLK 400.3 587.3	VTDB_HUMAN	0.627095631
VNHVTLSQLPK 374.9 244.2	B2MG_HUMAN	0.625773888
VLEPTLK 400.3 458.3	VTDB_HUMAN	0.613655529
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN	0.576305627
TLFIFGVTK 513.3 811.5	PSG4_HUMAN	0.574056825
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	0.570270447
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN	0.556087614
EVFSKPISWEELLQ 852.9 376.2	FA40A_HUMAN	0.531461012
VEHSDLSFSK 383.5 468.2	B2MG_HUMAN	0.531214597
TIAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	0.53070743
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	0.521633041
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	0.514509661
SLDFTELDVAAEK 719.4 316.2	ANGT_HUMAN	0.50489698
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	0.4824926
LHEAFSPVSYQHDLALLR 699.4 251.2	FA12_HUMAN	0.48217238
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	0.472286273
AVDIPGLEAATPYR 736.9 399.2	TENA_HUMAN	0.470892051
FSLVSGWGQLLDR 493.3 403.2	FA7_HUMAN	0.465839813
GEVTTYTTSQVSK 650.3 750.4	EGLN_HUMAN	0.458736205
VNHVTLSQLPK 374.9 459.3	B2MG_HUMAN	0.454348892
HFQNLGK 422.2 527.2	AFAM_HUMAN	0.45127405
YGIEEHGK 311.5 341.2	CXA1_HUMAN	0.430641646

10

20

【 0 2 1 9 】

表 4 0 . ランダムフォレストタンパク質中期ウィンドウ

30

【表 4 0】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	2.09649626
LLAPSDSPEWLSFDVTVGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	1.27664656
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	1.243884833
ANLINNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	1.231814882
VEHSDLSFSK_383.5_234.1	B2MG_HUMAN	1.188808078
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	1.185075445
LNIGYIEDLK_589.3_950.5	PAI2_HUMAN	1.122351536
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	1.062664798
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	1.019466776
Tlafvr_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.98797064
TLFIFGVTK_513.3_811.5	PSG4_HUMAN	0.980159531
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	0.960286027
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.947091926
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.946937719
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	0.916262164
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_251.2	FA12_HUMAN	0.891310053
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	0.884498494
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.869043942
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.865435217
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	0.844842109
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.792615068
DVLLLVHNLQPQLTGHIWYK_791.8_310.2	PSG7_HUMAN	0.763629346
GPITSAELNDPQSILLR_632.4_826.5	EGLN_HUMAN	0.762305265
VVLSSGSGPLDLPLVLGLPLQLK_791.5_598.4	SHBG_HUMAN	0.706312721
SLQNASAIESILK_687.4_860.5	IL3_HUMAN	0.645503581
HYINLITR_515.3_301.1	NPY_HUMAN	0.62631682
VELAPLPSWQPVGK_760.9_342.2	ICAM1_HUMAN	0.608991877
LQVNTPLVGASLLR_741.0_925.6	BPIA1_HUMAN	0.607801279
TLEAQLTPR_514.8_814.4	HEP2_HUMAN	0.597771074
SDGAKPGPR_442.7_459.2	COLI_HUMAN	0.582773073

10

20

【 0 2 2 0】

表 4 1 . ランダムフォレスト全中期ウィンドウ

30

【表 4 1】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	0.493373282
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	0.382180772
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	0.260292083
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	0.243156718
NADYSYSVWK_616.8_769.4	CO5_HUMAN	0.242388196
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	0.238171849
VEHSDLSFSK_383.5_234.1	B2MG_HUMAN	0.236873731
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	0.224727161
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	0.222105614
TLFIFGVTK_513.3_811.5	PSG4_HUMAN	0.210807574
ANLNNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	0.208714978
LNIGYIEDLK_589.3_950.5	PAI2_HUMAN	0.208027555
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	0.197362212
VNHVTLSPK_374.9_244.2	B2MG_HUMAN	0.195728091
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.189969499
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.189572857
AGTIIPR_364.2_486.3	IL17_HUMAN	0.188351054
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	0.185069517
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	0.173688295
TIAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.170636045
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.170608352
TLLIANETLR_572.3_703.4	IL5_HUMAN	0.16745571
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.161514946
LHEAFSPVSYQHDLALLR_699.4_251.2	FA12_HUMAN	0.15852146
DGSPDVTADIGANTPDATK_973.5_844.4	PGRP2_HUMAN	0.154028378
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.153725879
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	0.150920884
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	0.150319671
FSLVSGWGQLLDR_493.3_403.2	FA7_HUMAN	0.144781622
IEEIAAK_387.2_660.4	CO5_HUMAN	0.141983196

10

20

【0 2 2 1】

表 4 2 . ランダムフォレスト 3 2 中後期ウィンドウ

30

【表 4 2】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	4.566619475
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	3.062474666
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	3.033740627
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	2.825082394
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	2.787777983
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	2.730532075
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	2.671290375
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	2.621357053
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	2.57568964
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	2.516708906
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	2.497348374
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	2.457401462
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	2.396824268
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	2.388105564
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	2.340473883
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	2.332007976
FGFGGSTDSPGIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	2.325669514
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	2.31761671
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	2.245221163
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	2.212307699
TEQAAVAR_423.2_615.4	FA12_HUMAN	2.105860336
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	2.098321893
TEQAAVAR_423.2_487.3	FA12_HUMAN	2.062684763
DFNQFSSGEK_386.8_333.2	FETA_HUMAN	2.05160689
SLQAFVAVAAAR_566.8_804.5	IL23A_HUMAN	1.989521006
SLDFTELDVAAEK_719.4_316.2	ANGT_HUMAN	1.820628782
DPTFIPAPIQAK_433.2_556.3	ANGT_HUMAN	1.763514326
DPTFIPAPIQAK_433.2_461.2	ANGT_HUMAN	1.760870392
VLEPTLK_400.3_458.3	VTDB_HUMAN	1.723389354
YENYTSSFFIR_713.8_756.4	IL12B_HUMAN	1.63355187

10

20

【0 2 2 2】

表 4 3 . ランダムフォレスト 1 0 0 中後期ウィンドウ

30

【表 4 3】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	1.995805024
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN	1.235926416
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	1.187464899
EVFSKPISWEELLQ_852.9_376.2	FA40A_HUMAN	1.166642578
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_574.3	GELS_HUMAN	1.146077071
Tlafvr_353.7_492.3	FA7_HUMAN	1.143038275
ANLINNIFELAGLGK_793.9_299.2	LCAP_HUMAN	1.130656591
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	1.098305298
ELPQSIVYK_538.8_417.7	FBLN3_HUMAN	1.096715712
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR_730.1_430.3	TGFB1_HUMAN	1.086171713
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	1.071880823
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	1.062278869
TQILEWAAER_608.8_761.4	EGLN_HUMAN	1.059019017
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	1.057920661
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	1.038388955
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	1.028275728
AVDIPGLEAATPYR_736.9_399.2	TENA_HUMAN	1.026032369
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	1.015065282
YGIEEHGK_311.5_599.3	CXA1_HUMAN	0.98667651
VLEPTLK_400.3_587.3	VTDB_HUMAN	0.970330675
DVLLLVHNLQPQLTGHIWYK_791.8_883.0	PSG7_HUMAN	0.934747674
TAHISGLPPSTDFIVYLSGLAPSIR_871.5_472.3	TENA_HUMAN	0.889111923
TLNAYDHR_330.5_312.2	PAR3_HUMAN	0.887605636
FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	ADA12_HUMAN	0.884305889
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.880889836
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	0.863585472
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.849232356
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.843334824
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	0.842319271
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.828959173

10

20

【0 2 2 3】

表 4 4 . ランダムフォレストタンパク質中後期ウィンドウ

30

【表 4 4】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN	3.202123047
ANLINNIFELAGLGK 793.9 299.2	LCAP_HUMAN	2.100447309
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	2.096157529
AQPVQVAEGSEPDGFWREALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN	2.052960939
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	2.046139797
TQILEWAAER 608.8 761.4	EGLN_HUMAN	1.99287941
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	1.920894959
TGVAVNKPAEFTVDAK 549.6 258.1	FLNA_HUMAN	1.917665697
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	1.883557705
DALSSVQESQVAQQR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	1.870232155
EVFSKPISWEELLQ 852.9 376.2	FA40A_HUMAN	1.869000136
LIEIANHVDK 384.6 683.4	ADA12_HUMAN	1.825457092
VLEPTLK 400.3 587.3	VTDB_HUMAN	1.695327774
TEQAAVAR 423.2 615.4	FA12_HUMAN	1.685013152
LLAPSDSPEWLSFDVTGVVR 730.1 430.3	TGFB1_HUMAN	1.684068039
TLNAYDHR 330.5 312.2	PAR3_HUMAN	1.673758239
AVDIPGLEAATPYR 736.9 399.2	TENA_HUMAN	1.648896853
DVLLLVHNLQPQLTGHIIWYK 791.8 883.0	PSG7_HUMAN	1.648146088
AEIEYLEK 497.8 552.3	LYAM1_HUMAN	1.645833005
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	1.639121965
AGLLRPDYALLGHR 518.0 595.4	PGRP2_HUMAN	1.610227875
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	1.606978339
QINSYVK 426.2 496.3	CBG_HUMAN	1.554905578
LTTVDIVTLR 565.8 815.5	IL2RB_HUMAN	1.484081016
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR 789.1 746.4	FETUA_HUMAN	1.43173022
AEVIWTSSDHQVLSGK 586.3 300.2	PD1L1_HUMAN	1.394857397
ALEQDLPVNIK 620.4 570.4	CNDP1_HUMAN	1.393464547
DFNQFSSGEK 386.8 333.2	FETA_HUMAN	1.374296237
TSYQVYSK 488.2 787.4	C163A_HUMAN	1.36141387
TLEAQLTPR 514.8 685.4	HEP2_HUMAN	1.311118611

10

20

【0 2 2 4】

表 4 5 . ランダムフォレスト全中後期ウィンドウ

30

【表 4 5】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN	0.685165163
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN	0.426827804
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	0.409942379
YGIEEHGK 311.5 341.2	CXA1_HUMAN	0.406589512
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	0.402152062
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN	0.374861014
ANLINNIFELAGLGK 793.9 299.2	LCAP_HUMAN	0.367089422
TQILEWAAER 608.8 761.4	EGLN_HUMAN	0.353757524
AVYEAVLR 460.8 587.4	PEPD_HUMAN	0.350518668
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN	0.344669505
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN	0.338752336
LIEIANHVDK 384.6 683.4	ADA12_HUMAN	0.321850027
ELPQSIVYK 538.8 417.7	FBLN3_HUMAN	0.301819017
EVFSKPISWEELLQ 852.9 376.2	FA40A_HUMAN	0.299561811
LIEIANHVDK 384.6 498.3	ADA12_HUMAN	0.298253589
VLEPTLK 400.3 587.3	VTDB_HUMAN	0.296206088
YGIEEHGK 311.5 599.3	CXA1_HUMAN	0.295621408
DVLLLVHNLQPQLTGHYWK 791.8 883.0	PSG7_HUMAN	0.292937475
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	0.275902848
DALSSVQESQVAQQAR 573.0 502.3	APOC3_HUMAN	0.275664578
FGFGGSTDSPGPIR 649.3 745.4	ADA12_HUMAN	0.27120436
AVDIPGLEAATPYR 736.9 399.2	TENA_HUMAN	0.266568271
TGVAVNKPAEFTVDAK 549.6 258.1	FLNA_HUMAN	0.262537889
TLNAYDHR 330.5 312.2	PAR3_HUMAN	0.259901193
IYLQPGR 423.7 329.2	ITIH2_HUMAN	0.259086112
AEVIWTSSDHQVLSGK 586.3 300.2	PD1L1_HUMAN	0.25722354
VPSHAVVAR 312.5 515.3	TRFL_HUMAN	0.256151812
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	0.251704855
FGFGGSTDSPGPIR 649.3 946.5	ADA12_HUMAN	0.249400642
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	0.245930393

10

20

【 0 2 2 5】

表 4 6 . ランダムフォレスト 3 2 後期ウィンドウ

30

【表 4 6】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	1.889521223
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	1.75233545
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	1.676813493
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	1.600684153
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	1.462889662
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	1.364115361
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	1.324317148
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	1.305932064
ITQDAQLK_458.8_702.4	CBG_HUMAN	1.263533228
FGFGGSTDSPGIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	1.245153376
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	1.236529173
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	1.221866266
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	1.169575572
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	1.126684146
VGVISFAQK_474.8_580.3	TFR2_HUMAN	1.075283855
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	1.07279097
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	1.05759256
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	1.028933332
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	1.014443799
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	1.010573267
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	0.992175141
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	0.95649585
YENYTSSFFIR_713.8_756.4	IL12B_HUMAN	0.955085198
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_447.2	CBG_HUMAN	0.944726739
TLPFSR_360.7_506.3	LYAM1_HUMAN	0.944426109
VLSSIEQK_452.3_691.4	1433S_HUMAN	0.933902495
AEIEYLEK_497.8_389.2	LYAM1_HUMAN	0.891235263
GTLYLNDCPGPGQDTCR_697.0_666.3	TNR1A_HUMAN	0.87187037
SGVDLADSNQK_567.3_662.3	VGFR3_HUMAN	0.869821307
SGVDLADSNQK_567.3_591.3	VGFR3_HUMAN	0.839946466

10

20

【0 2 2 6】

表 4 7 . ランダムフォレスト 1 0 0 後期ウィンドウ

30

【表 4 7】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	0.971695767
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	0.920098693
TGVAVNKPAAFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.786924487
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	0.772867983
AALAAFNAQNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	0.744138513
AYSILSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	0.736078079
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.681784822
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	0.585819307
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	0.577161158
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.573055613
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.569156128
ITQDAQLK_458.8_702.4	CBG_HUMAN	0.551017844
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.539330047
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	0.527652175
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	0.484155289
FQLPGQK_409.2_429.2	PSG1_HUMAN	0.480394031
AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	TENA_HUMAN	0.475252565
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.4728541
YISPDQLADLYK_713.4_277.2	ENOA_HUMAN	0.470079977
TLPFSR_360.7_506.3	LYAM1_HUMAN	0.46881451
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	0.4658941
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	0.463604174
YSHYNER_323.5_418.2	HABP2_HUMAN	0.453076307
VGVISFAQK_474.8_580.3	TFR2_HUMAN	0.437768219
LQDAGVYR_461.2_680.3	PD1L1_HUMAN	0.428524689
AEIEYLEK_497.8_389.2	LYAM1_HUMAN	0.42041448
TSYQVYSK_488.2_787.4	C163A_HUMAN	0.419411932
SVVLIPLGAVDDGEHSQNEK_703.0_798.4	CNDP1_HUMAN	0.415325735
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.407951733
ILDGGNK_358.7_603.3	CXCL5_HUMAN	0.401059572

10

20

【0 2 2 7】

表 4 8 . ランダムフォレストタンパク質後期ウィンドウ

30

【表 4 8】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
AVYEAVLR 460.8 587.4	PEPD_HUMAN	1.836010146
AEIEYLEK 497.8 552.3	LYAM1_HUMAN	1.739802548
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR 789.1 746.4	FETUA_HUMAN	1.455337749
TGVAVNKPAEFTVDAK 549.6 258.1	FLNA_HUMAN	1.395043941
AYSILSR 406.2 375.2	SAMP_HUMAN	1.177349958
LIEIANHVDK 384.6 683.4	ADA12_HUMAN	1.14243936
QINSYVK 426.2 496.3	CBG_HUMAN	1.05284482
ALEQDLPVNIK 620.4 798.5	CNDP1_HUMAN	0.971678206
YISPDQLADLYK 713.4 277.2	ENOA_HUMAN	0.902293734
AVDIPGLEAATPYR 736.9 286.1	TENA_HUMAN	0.893163413
SPEAEDPLGVER 649.8 314.1	Z512B_HUMAN	0.856551531
ILDGGNK 358.7 603.3	CXCL5_HUMAN	0.841485153
VGVISFAQK 474.8 580.3	TFR2_HUMAN	0.835256078
YYGYTGAFR 549.3 450.3	TRFL_HUMAN	0.831195917
YSHYNER 323.5 418.2	HABP2_HUMAN	0.814479968
FQLPGQK 409.2 276.1	PSG1_HUMAN	0.77635168
YENYTSSFFIR 713.8 756.4	IL12B_HUMAN	0.761241391
TEQAAVAR 423.2 615.4	FA12_HUMAN	0.73195592
SGVDLADSNQK 567.3 662.3	VGFR3_HUMAN	0.72504131
VLSSIEQK 452.3 691.4	1433S_HUMAN	0.713380314
GTLYLNDCPGPGQDTDCR 697.0 666.3	TNR1A_HUMAN	0.704248586
TSYQVYSK 488.2 787.4	C163A_HUMAN	0.69026345
TLEAQLTPR 514.8 685.4	HEP2_HUMAN	0.654641588
AEVIWTSSDHQVLSGK 586.3 300.2	PD1L1_HUMAN	0.634751081
TAVTANLDIR 537.3 288.2	CHL1_HUMAN	0.619871203
ITENDIQIALDDAK 779.9 632.3	APOB_HUMAN	0.606313398
TASDFITK 441.7 781.4	GELS_HUMAN	0.593535076
SPQAFYR 434.7 556.3	REL3_HUMAN	0.592004045
NHYTESISVAK 624.8 415.2	NEUR1_HUMAN	0.588383911
LTTVDIVTLR 565.8 815.5	IL2RB_HUMAN	0.587343951

10

20

【 0 2 2 8】

表 4 9 . ランダムフォレスト全後期ウィンドウ

30

【表 4 9】

変数	UniProt ID	MeanDecreaseGini
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	0.437300283
AEIEYLEK_497.8_552.3	LYAM1_HUMAN	0.371624293
AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	FETUA_HUMAN	0.304039734
TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	FLNA_HUMAN	0.280588526
AVYEAVLR_460.8_750.4	PEPD_HUMAN	0.266788699
AYSILSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	0.247412666
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.229955358
LIEIANHVDK_384.6_683.4	ADA12_HUMAN	0.218186524
ITQDAQLK_458.8_702.4	CBG_HUMAN	0.217646659
WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	CBG_HUMAN	0.213840705
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.212794469
LIEIANHVDK_384.6_498.3	ADA12_HUMAN	0.208620264
QINSYVK_426.2_610.3	CBG_HUMAN	0.202054546
QINSYVK_426.2_496.3	CBG_HUMAN	0.197235139
FQLPGQK_409.2_429.2	PSG1_HUMAN	0.188311102
VFQYIDLHQDEFVQTLK_708.4_375.2	CNDP1_HUMAN	0.180534913
ALEQDLPVNIK_620.4_798.5	CNDP1_HUMAN	0.178464358
YYGYTGAFR_549.3_450.3	TRFL_HUMAN	0.176050092
ALFLDALGPPAVTR_720.9_640.4	INHA_HUMAN	0.171492975
FQLPGQK_409.2_276.1	PSG1_HUMAN	0.167576198
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_447.2	CBG_HUMAN	0.162231844
ALEQDLPVNIK_620.4_570.4	CNDP1_HUMAN	0.162165399
VPSHAVVAR_312.5_515.3	TRFL_HUMAN	0.156742065
AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	TENA_HUMAN	0.153681405
FTFTLHLETPKPSISSSNLNPR_829.4_874.4	PSG1_HUMAN	0.152042057
VGVISFAQK_474.8_580.3	TFR2_HUMAN	0.149034355
TLPFSR_360.7_506.3	LYAM1_HUMAN	0.143223501
SLDFTELDVAAEK_719.4_874.5	ANGT_HUMAN	0.141216186
SPEAEDPLGVER_649.8_314.1	Z512B_HUMAN	0.139843479
YGIEEHGK_311.5_341.2	CXA1_HUMAN	0.135236953

10

20

【0 2 2 9】

表 5 0 . 早期ウィンドウのための選択トランジション

30

【表 5 0】

トランジション	親タンパク質
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN
VQTAHFK_277.5_431.2	CO8A_HUMAN
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN
LIENGYFHPVK_439.6_627.4	F13B_HUMAN
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN
TEFLSNYLTVNDDITLVPGLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN
TASDFITK_441.7_781.4	GELS_HUMAN
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN
AHYDLR_387.7_288.2	FETUA_HUMAN
ITLPDFTGDLR_624.3_288.2	LBP_HUMAN
IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	APOB_HUMAN
ITGFLKPGK_320.9_301.2	LBP_HUMAN
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN
VFQFLEK_455.8_811.4	CO5_HUMAN
LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_798.4	ITIH3_HUMAN
DADPDTFFAK_563.8_825.4	AFAM_HUMAN

10

20

【 0 2 3 0】

表 5 1 . 早期ウィンドウのための選択タンパク質

【表 5 1】

タンパク質	
補体成分C6前駆体	CO6_HUMAN
インター-アルファ-トリプシンインヒビター重鎖H3プレプロタンパク質	ITIH3_HUMAN
凝固因子XIII B鎖	F13B_HUMAN
エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーメンバー2	ENPP2_HUMAN
補体成分C8ベータ鎖	CO8B_HUMAN
チロキシン結合グロブリン前駆体	THBG_HUMAN
ヒアルロナン結合タンパク質2	HABP2_HUMAN
リポ多糖結合タンパク質	LBP_HUMAN
補体因子B	CFAB_HUMAN
ゲルソリン	GELS_HUMAN
アフアミン前駆体	AFAM_HUMAN
アポリポタンパク質B-100前駆体	APOB_HUMAN
補体成分C5	CO5_HUMAN
アルファ-2-HS-糖タンパク質	FETUA_HUMAN
補体成分C8ガンマ鎖	CO8G_HUMAN

30

40

【 0 2 3 1】

表 5 2 . 中後期ウィンドウのための選択トランジション

【表 5 2】

トランジション	親タンパク質
VPLALFALNR 557.3 620.4	PEPD_HUMAN
VFQFLEK 455.8 811.4	CO5_HUMAN
AQPVQVAEGSEPDGFWREALGGK 758.0 574.3	GELS_HUMAN
LIEIANHVDK 384.6 498.3	ADA12_HUMAN
TLAFVR 353.7 492.3	FA7_HUMAN
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN
AVYEAVLR 460.8 587.4	PEPD_HUMAN
SEPRPGVLLR 375.2 654.4	FA7_HUMAN
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN

10

【 0 2 3 2 】

表 5 3 . 中後期ウィンドウのための選択タンパク質

【表 5 3】

タンパク質	
Xaa-Proジペプチダーゼ	PEPD_HUMAN
ロイシル-シスチニルアミノペプチダーゼ	LCAP_HUMAN
補体成分C5	CO5_HUMAN
ゲルソリン	GELS_HUMAN
補体成分C6前駆体	CO6_HUMAN
エンドグリン前駆体	EGLN_HUMAN
EGF含有フィブリン様細胞外マトリックスタンパク質1	FBLN3_HUMAN
凝固因子VIIアイソフォームa	FA7_HUMAN
ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質12	ADA12_HUMAN
ビタミンD結合タンパク質アイソフォーム1前駆体	VTDB_HUMAN
凝固因子XII前駆体	FA12_HUMAN
コルチコステロイド結合グロブリン	CBG_HUMAN

20

【 0 2 3 3 】

(実施例 6) 早産バイオマーカーをさらに改良するための研究 V

30

追加の仮説依存発見研究を、さらに改良された、スケジュールされたMRMアッセイを用いて実施した。あまり頑強ではないトランジションを再び除去し、分析性能を改善させ、以前の研究において同定された目的の79の分析物に対応する安定同位体標識標準(SIS)の包含のためのスペースを作った。SISペプチドは、それらの内因性ペプチド対応物と同一のアミノ酸配列、クロマトグラフィーおよびMS断片化挙動を有するが、質量が異なる。したがって、それらを使用して、LC-MS分析のばらつきを低下させ、分析物の同一性を確認することができる。試料は、約60の自然PTB症例(37週未満での出産、0日)および180の満期産対照(37週を上回るまたはそれと等しい出産、0日)を含んだ。各症例は、「対応」対照を採血の1日以内に指定し、2つの「ランダム」対照を同じ3週間採血ウィンドウ(妊娠17~19、20~22、または23~25週)に一致させた。分析の目的のために、これら3つの採血ウィンドウを組み合わせた。本研究において、トリプシン消化物を、SIS標準を含む溶液中で再構成させたことを除き、試料を、本質的に、以前に記載された通りに処理した。生分析物ピーク面積をBox-Cox変換し、実行順序および回帰によるバッチ効果について補正し、単変量および多変量統計分析のために使用した。単変量分析は、>37週(表54)での出産または>40週(表55)での出産のいずれかとして定義された症例対対照を考慮したt検定からの全ての分析物についての調整ピーク面積についてのp値の決定を含んだ。単変量分析は、また、出産までの時間(出生時の妊娠期間マイナス採血時の妊娠期間)(表56)および出生時の妊娠期間(表57)への、各分析物の調整ピーク面積の依存性を評価する線形モデルについてのp値の決定を含んだ。追加の生ピーク面積比を、内因性分析物およびそれらの

40

50

対応する S I S 対応物について算出し、B o x - C o x 変換し、次に、単変量および多変量統計分析のために使用した。上記単変量分析を、分析物 / S I S ピーク面積比の値について繰り返し、それぞれ表 5 8 ~ 6 1 に要約した。

【 0 2 3 4 】

多変量ランダムフォレスト回帰モデルを、分析物値および臨床的変数（例えば、母体年齢（M A G E）、ボディ・マス・インデックス（B M I））を使用して構築し、出生時の妊娠期間（G A B）を予測した。ランダムフォレストの精度を、予測および実際の G A B の相関に関して、ならびに実際の G A B からの予測された G A B の平均絶対偏差（M A D）に関して評価した。精度を、さらに、満期産または早産として対象を分類するための量的変数として予測された G A B を使用した場合での受信者動作特徴曲線下面積（A U C）を決定することにより評価した。ランダムフォレストの重要度値を経験累積分布関数に適合させ、確率（P）を算出した。本発明者らは、調整された分析物のピーク面積値（表 6 2）および分析物 / S I S のピーク面積比の値（表 6 3）を使用して、ランダムフォレストモデルにおける重要度ランキング（ $P > 0.7$ ）により分析物を報告する。

10

【 0 2 3 5 】

早産の確率 p （P T B）は、出生時での予測された妊娠期間（G A B）を使用して、以下の通りに推定することができる。推定値は、P T B 予測方法を開発するために使用される対象を提供する S e r a P A P R 臨床試験に登録された女性に基づく。

【 0 2 3 6 】

j 日間プラスまたはマイナス k 日間の予測された G A B を伴う女性の間で、 p （P T B）は、実際に 3 7 週間の妊娠期間前に出産した、 j 日間プラスまたはマイナス k 日間の予測された G A B を伴う、P A P R 臨床試験における女性の割合として推定した。

20

【 0 2 3 7 】

より一般的には、 j 日間プラスまたはマイナス k 日間の予測された G A B を伴う女性について、出生時での実際の妊娠期間が、指定された妊娠期間よりも小さくなる確率 p （実際の G A B < 指定された G A B）は、実際に指定された妊娠期間の前に出産した、 j 日間プラスまたはマイナス k 日間の予測された G A B を伴う、P A P R 臨床試験における女性の割合として推定した。図 1 は、出生時での実際の妊娠期間対ランダムフォレスト回帰モデルからの予測される妊娠期間の散布図を示す。図 2 は、ランダムフォレスト回帰モデルからの予測された妊娠期間対出生時での実際の妊娠期間（G A B）の分布を示し、ここで実際の G A B は（i）3 7 週未満、（i i）3 7 ~ 3 9 週、および（i i i）4 0 週またはそれ超のカテゴリ中に与えられた。

30

【 0 2 3 8 】

表 5 4 . 調整ピーク面積についての単変量 p 値（< 3 7 週対 > 3 7 週）

【表 5 4 - 1】

トランジション	タンパク質	p値
SPELQAEAK_486.8_659.4	APOA2_HUMAN	0.00246566
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_457.3	SHBG_HUMAN	0.002623332
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_256.2	SHBG_HUMAN	0.002822593
SPELQAEAK_486.8_788.4	APOA2_HUMAN	0.003183869
VVLSSSGPGLDLPLVLGLPLQLK_791.5_768.5	SHBG_HUMAN	0.004936049
VVLSSSGPGLDLPLVLGLPLQLK_791.5_598.4	SHBG_HUMAN	0.005598977
DYWSTVK_449.7_347.2	APOC3_HUMAN	0.005680405
DYWSTVK_449.7_620.3	APOC3_HUMAN	0.006288693
WGAAPYR_410.7_634.3	PGRP2_HUMAN	0.006505238
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.007626246
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	0.008149335
LSIPQITTK_500.8_687.4	PSG5_HUMAN	0.009943955
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	APOC3_HUMAN	0.010175055
IALGGLLPASNLR_481.3_657.4	SHBG_HUMAN	0.010784167
AKPALEDLR_506.8_813.5	APOA1_HUMAN	0.011331968
WGAAPYR_410.7_577.3	PGRP2_HUMAN	0.011761088
VPLALFALNR_557.3_620.4	PEPD_HUMAN	0.014050395
FSLVSGWGQLLDR_493.3_447.3	FA7_HUMAN	0.014271151
LSIPQITTK_500.8_800.5	PSG5_HUMAN	0.014339942
TLAFVR_353.7_274.2	FA7_HUMAN	0.014459876
DVLLLVHNLQNLPGYFWYK_810.4_960.5	PSG9_HUMAN	0.016720007
FSVVYAK_407.2_381.2	FETUA_HUMAN	0.016792786
DVLLLVHNLQNLPGYFWYK_810.4_215.1	PSG9_HUMAN	0.017335929
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.018147773
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.019056484
WNFAYWAAHQPSR_607.3_545.3	PRG2_HUMAN	0.019190043
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	0.020218682
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_623.4	GELS_HUMAN	0.020226218
GWVTDGFSSLK_598.8_953.5	APOC3_HUMAN	0.023192703
IALGGLLPASNLR_481.3_412.3	SHBG_HUMAN	0.023916911
WNFAYWAAHQPSR_607.3_673.3	PRG2_HUMAN	0.026026975
FGFGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.027731407
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	0.031865281
DADPDTFFAK_563.8_302.1	AFAM_HUMAN	0.0335897
LFIPQITR_494.3_614.4	PSG9_HUMAN	0.034140767
DVLLLVHNLQNLPGYFWYK_810.4_328.2	PSG9_HUMAN	0.034653304
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.036441189
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN	0.038539433
IHPSYTNYSR_384.2_452.2	PSG2_HUMAN	0.039733019
AGLLRPDYALLGHR_518.0_369.2	PGRP2_HUMAN	0.040916226
ILILPSVTR_506.3_559.3	PSGx_HUMAN	0.042460036
YYLQGAK_421.7_516.3	ITIH4_HUMAN	0.044511962
TPSAAYLWVGTGASEAEK_919.5_849.4	GELS_HUMAN	0.046362381
AGLLRPDYALLGHR_518.0_595.4	PGRP2_HUMAN	0.046572355
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	0.04754503
FSLVSGWGQLLDR_493.3_403.2	FA7_HUMAN	0.048642964
VNFTEIQK_489.8_765.4	FETA_HUMAN	0.04871392
LFIPQITR_494.3_727.4	PSG9_HUMAN	0.049288923
DISEVVTNR_508.3_787.4	CFAB_HUMAN	0.049458374

【表 5 4 - 2】

トランジション	タンパク質	p値
SEPRPGVLLR_375.2_454.3	FA7_HUMAN	0.049567047

表 5 5 . 調整ピーク面積についての単変量 p 値 (< 3 7 週対 > 4 0 週)

【表 5 5 - 1】

トランジション	タンパク質	p値
SPELQAEAK_486.8_659.4	APOA2_HUMAN	0.001457796
DYWSTVK_449.7_347.2	APOC3_HUMAN	0.001619622
DYWSTVK_449.7_620.3	APOC3_HUMAN	0.002068704
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	APOC3_HUMAN	0.00250563
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	APOC3_HUMAN	0.002543943
SPELQAEAK_486.8_788.4	APOA2_HUMAN	0.003108814
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.004035832
DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	APOC3_HUMAN	0.00434652
SEYGAALAWEK_612.8_788.4	CO6_HUMAN	0.005306924
GWVTDGFSSLK_598.8_953.5	APOC3_HUMAN	0.005685534
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	CO6_HUMAN	0.005770384
TYLHTYESEI_628.3_515.3	ENPP2_HUMAN	0.005798991
ENPAVIDFELAPIVDLVR_670.7_601.4	CO6_HUMAN	0.006248095
ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	CO6_HUMAN	0.006735817
TYLHTYESEI_628.3_908.4	ENPP2_HUMAN	0.007351774
AGLLRPDYALLGHR_518.0_369.2	PGRP2_HUMAN	0.009541521
AKPALEDLR_506.8_813.5	APOA1_HUMAN	0.009780371
SEYGAALAWEK_612.8_845.5	CO6_HUMAN	0.010085363
FSLVSGWGQLLDR_493.3_447.3	FA7_HUMAN	0.010401836
WGAAPYR_410.7_634.3	PGRP2_HUMAN	0.011233623
ENPAVIDFELAPIVDLVR_670.7_811.5	CO6_HUMAN	0.012029564
DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_215.1	PSG9_HUMAN	0.014808277
LFIPQITR_494.3_614.4	PSG9_HUMAN	0.015879755
WGAAPYR_410.7_577.3	PGRP2_HUMAN	0.016562435
AGLLRPDYALLGHR_518.0_595.4	PGRP2_HUMAN	0.016793521
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.016919708
FSLVSGWGQLLDR_493.3_403.2	FA7_HUMAN	0.016937583
WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	ENPP2_HUMAN	0.019050115
GYVIKPLVWV_643.9_304.2	SAMP_HUMAN	0.019675317
DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_960.5	PSG9_HUMAN	0.020387647
FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	ADA12_HUMAN	0.020458335
DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_328.2	PSG9_HUMAN	0.021488084
WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	ENPP2_HUMAN	0.021709354
LDFHFSSDR_375.2_448.2	INHBC_HUMAN	0.022403383
LFIPQITR_494.3_727.4	PSG9_HUMAN	0.025561103
TEFLSNYLTNVDITLVPGLGR_846.8_600.3	ENPP2_HUMAN	0.029344366
LSIPQITTK_500.8_800.5	PSG5_HUMAN	0.031361776
ALVLELAK_428.8_672.4	INHBE_HUMAN	0.031690737
SEPRPGVLLR_375.2_454.3	FA7_HUMAN	0.033067953
LSIPQITTK_500.8_687.4	PSG5_HUMAN	0.033972449
LDFHFSSDR_375.2_611.3	INHBC_HUMAN	0.034500249
LDFHFSSDR_375.2_464.2	INHBC_HUMAN	0.035166664
GAVHVVAETDYQSFAVLYLER_822.8_580.3	CO8G_HUMAN	0.037334975
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_854.4	AFAM_HUMAN	0.039258528
AYSLSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	0.04036485
YYLQGAK_421.7_516.3	ITIH4_HUMAN	0.042204165
ILPSVPK_377.2_264.2	PGH1_HUMAN	0.042397885
ELLESYIDGR_597.8_710.4	THRB_HUMAN	0.043053589
ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_256.2	SHBG_HUMAN	0.045692283

10

20

30

40

【表 5 5 - 2】

トランジション	タンパク質	p値
VGYSLYIGR_578.8_871.5	SAMP_HUMAN	0.04765767
ANDQYLTAALHNLDEAVK_686.4_317.2	IL1A_HUMAN	0.048928376
YYGYTGAFR_549.3_551.3	TREL_HUMAN	0.049568351

【0 2 4 0】

表 5 6 . 出産までの時間線型モデルにおける調整ピーク面積についての単変量 p 値

【表 5 6】

タンパク質	p値
ADA12_HUMAN	0.003412707
ENPP2_HUMAN	0.003767393
ADA12_HUMAN	0.004194234
ENPP2_HUMAN	0.004298493
ADA12_HUMAN	0.004627197
ADA12_HUMAN	0.004918852
ENPP2_HUMAN	0.005792374
CO6_HUMAN	0.005858282
ENPP2_HUMAN	0.007123606
CO6_HUMAN	0.007162317
ENPP2_HUMAN	0.008228726
ENPP2_HUMAN	0.009168492
PSG9_HUMAN	0.011531192
PSG9_HUMAN	0.019389627
PSG9_HUMAN	0.023680865
INHBE_HUMAN	0.02581564
B2MG_HUMAN	0.026544689
LBP_HUMAN	0.031068274
PSG9_HUMAN	0.031091843
APOA2_HUMAN	0.033130498
INHBC_HUMAN	0.03395215
CBG_HUMAN	0.034710348
PSGx_HUMAN	0.035719227
CBG_HUMAN	0.036331871
CSH_HUMAN	0.039896611
CSH_HUMAN	0.04244001
SAMP_HUMAN	0.047112128
LBP_HUMAN	0.048141371
LBP_HUMAN	0.048433174
CO6_HUMAN	0.04850949
PSGx_HUMAN	0.049640167

10

20

30

【0 2 4 1】

表 5 7 . 出生時の妊娠期間線型モデルにおける調整ピーク面積についての単変量 p 値

40

【表 5 7 - 1】

トランジション	タンパク質	p値
ENPAVIDFELAPIVDLVR 670.7 811.5	CO6_HUMAN	0.000117239
ENPAVIDFELAPIVDLVR 670.7 601.4	CO6_HUMAN	0.000130113
TYLHTYESEI 628.3 908.4	ENPP2_HUMAN	0.000160472
TYLHTYESEI 628.3 515.3	ENPP2_HUMAN	0.000175167
TEFLSNYLTVNDDITLVPRTLGR 846.8 600.3	ENPP2_HUMAN	0.000219886
TEFLSNYLTVNDDITLVPRTLGR 846.8 699.4	ENPP2_HUMAN	0.000328416
WWGGQPLWITATK 772.4 373.2	ENPP2_HUMAN	0.000354644
WWGGQPLWITATK 772.4 929.5	ENPP2_HUMAN	0.000390821
SEYGAALAWEK 612.8 788.4	CO6_HUMAN	0.000511882
LDFHFSSDR 375.2 448.2	INHBC_HUMAN	0.000600637
ALVLELAK 428.8 672.4	INHBE_HUMAN	0.000732445
GLQYAAQEGLLALQSELLR 1037.1 929.5	LBP_HUMAN	0.000743924
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 960.5	PSG9_HUMAN	0.000759173
FGFGGSTDSGPIR 649.3 745.4	ADA12_HUMAN	0.001224347
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 328.2	PSG9_HUMAN	0.001241329
GYVIKPLVWV 643.9 304.2	SAMP_HUMAN	0.001853785
SPELQAEAK 486.8 659.4	APOA2_HUMAN	0.001856303
GLQYAAQEGLLALQSELLR 1037.1 858.5	LBP_HUMAN	0.001978165
LDFHFSSDR 375.2 611.3	INHBC_HUMAN	0.002098948
LIEIANHVDK 384.6 683.4	ADA12_HUMAN	0.002212096
SFRPFVPR 335.9 272.2	LBP_HUMAN	0.002545286
SFRPFVPR 335.9 635.3	LBP_HUMAN	0.002620268
WSAGLTSSQVDLYIPK 883.0 515.3	CBG_HUMAN	0.002787272
DLHLSDVFLK 396.2 260.2	CO6_HUMAN	0.002954612
LIEIANHVDK 384.6 498.3	ADA12_HUMAN	0.002955081
DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK 810.4 215.1	PSG9_HUMAN	0.003541011
LFIPQITR 494.3 614.4	PSG9_HUMAN	0.003750666
FGFGGSTDSGPIR 649.3 946.5	ADA12_HUMAN	0.003773696
YYLQGAK 421.7 516.3	ITIH4_HUMAN	0.004064026
SEYGAALAWEK 612.8 845.5	CO6_HUMAN	0.004208136
AITPPHPASQANIIFDITEGNLR 825.8 459.3	FBLN1_HUMAN	0.004709104
LDFHFSSDR 375.2 464.2	INHBC_HUMAN	0.005355741
HELTDEELQSLFTNFANVVDK 817.1 854.4	AFAM_HUMAN	0.005370567
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 696.4	CO6_HUMAN	0.005705922
ITQDAQLK 458.8 702.4	CBG_HUMAN	0.006762484
ITLPDFTGDLR 624.3 920.5	LBP_HUMAN	0.006993268
SILFLGK 389.2 577.4	THBG_HUMAN	0.007134146
WSAGLTSSQVDLYIPK 883.0 357.2	CBG_HUMAN	0.007670388
GVTSVSQIFHSPDLAIR 609.7 472.3	IC1_HUMAN	0.007742729
VGEYSLYIGR 578.8 871.5	SAMP_HUMAN	0.007778691
ITLPDFTGDLR 624.3 288.2	LBP_HUMAN	0.008179918
YYLQGAK 421.7 327.1	ITIH4_HUMAN	0.008404686
ALNHLPLEYNSALYSR 621.0 538.3	CO6_HUMAN	0.008601162
DYWSTVK 449.7 620.3	APOC3_HUMAN	0.008626786
TVQAVLTVPK 528.3 855.5	PEDF_HUMAN	0.008907523
ITGFLKPGK 320.9 301.2	LBP_HUMAN	0.009155417
LFIPQITR 494.3 727.4	PSG9_HUMAN	0.009571006
SPELQAEAK 486.8 788.4	APOA2_HUMAN	0.009776508
DYWSTVK 449.7 347.2	APOC3_HUMAN	0.00998356

10

20

30

40

【表 5 7 - 2】

トランジション	タンパク質	p値
ITGFLKPGK_320.9_429.3	LBP_HUMAN	0.010050264
FLNWIK_410.7_560.3	HABP2_HUMAN	0.010372454
DLHLSDVFLK_396.2_366.2	CO6_HUMAN	0.010806378
GVTSVSQIFHSPDLAIR_609.7_908.5	IC1_HUMAN	0.011035991
VEHSDLSFSK_383.5_468.2	B2MG_HUMAN	0.011113172
LLDSLPSDTR_558.8_276.2	IC1_HUMAN	0.011589013
LLDSLPSDTR_558.8_890.4	IC1_HUMAN	0.011629438
QALEEFQK_496.8_551.3	CO8B_HUMAN	0.011693839
LLDSLPSDTR_558.8_575.3	IC1_HUMAN	0.012159314
IIGGSDADIK_494.8_762.4	C1S_HUMAN	0.013080243
AFIQLWAFDAVK_704.9_650.4	AMBP_HUMAN	0.013462234
GFQALGDAADIR_617.3_717.4	TIMP1_HUMAN	0.014370997
LPNNVLQEK_527.8_730.4	AFAM_HUMAN	0.014424891
DTDTGALLFIGK_625.8_217.1	PEDF_HUMAN	0.014967952
VQTAHFK_277.5_502.3	CO8A_HUMAN	0.01524844
ILILPSVTR_506.3_559.3	PSGx_HUMAN	0.015263132
SILFLGK_389.2_201.1	THBG_HUMAN	0.015265233
TVQAVLTPK_528.3_428.3	PEDF_HUMAN	0.015344052
VEPLYELVTATDFAYSSTVR_754.4_712.4	CO8B_HUMAN	0.015451068
FSLVSGWGQLLDR_493.3_447.3	FA7_HUMAN	0.015510454
GWVTDGFSSLK_598.8_854.4	APOC3_HUMAN	0.01610797
LSETNR_360.2_519.3	PSG1_HUMAN	0.016433362
TQILEWAAER_608.8_632.3	EGLN_HUMAN	0.01644844
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_318.1	CBG_HUMAN	0.016720367
TNLESILSYPK_632.8_936.5	IC1_HUMAN	0.017314185
TNLESILSYPK_632.8_807.5	IC1_HUMAN	0.017593786
AYSILSR_406.2_375.2	SAMP_HUMAN	0.018531348
YEVQGEVFTKPQLWP_911.0_392.2	CRP_HUMAN	0.019111323
AYSILSR_406.2_577.3	SAMP_HUMAN	0.019271266
QALEEFQK_496.8_680.3	CO8B_HUMAN	0.019429489
APLTKPLK_289.9_398.8	CRP_HUMAN	0.020110081
FQPTLLTLPR_593.4_276.1	IC1_HUMAN	0.020114306
ITQDAQLK_458.8_803.4	CBG_HUMAN	0.020401782
AVLHIGEK_289.5_292.2	THBG_HUMAN	0.02056597
ANDQYL TAAALHNLDEAVK_686.4_317.2	IL1A_HUMAN	0.020770124
VGEYSLYIGR_578.8_708.4	SAMP_HUMAN	0.021126414
TLYSSSPR_455.7_533.3	IC1_HUMAN	0.021306106
VEHSDLSFSK_383.5_234.1	B2MG_HUMAN	0.021640643
HELTDEELQSLFTNFANVVDK_817.1_906.5	AFAM_HUMAN	0.021921609
TLYSSSPR_455.7_696.3	IC1_HUMAN	0.022196181
GYVIKPLVWV_643.9_854.6	SAMP_HUMAN	0.023126336
DEIPHNDIALLK_459.9_260.2	HABP2_HUMAN	0.023232158
ILILPSVTR_506.3_785.5	PSGx_HUMAN	0.023519909
WNFAYWAAHQPSR_607.3_545.3	PRG2_HUMAN	0.023697087
FQPTLLTLPR_593.4_712.5	IC1_HUMAN	0.023751959
AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_623.4	GELS_HUMAN	0.024262721
DEIPHNDIALLK_459.9_510.8	HABP2_HUMAN	0.024414348
GDSGGAFVQDPNDK_739.3_716.3	C1S_HUMAN	0.025075028
FLNWIK_410.7_561.3	HABP2_HUMAN	0.025649617
APLTKPLK_289.9_357.2	CRP_HUMAN	0.025961162

10

20

30

40

【表 5 7 - 3】

トランジション	タンパク質	p値
ALDLSLK_380.2_185.1	ITIH3_HUMAN	0.026233504
GWVTDGFSSLK_598.8_953.5	APOC3_HUMAN	0.026291884
SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_447.2	CBG_HUMAN	0.026457136
GDSGGAFVQDPNDK_739.3_473.2	C1S_HUMAN	0.02727457
YEVQGEVFTKPQLWP_911.0_293.1	CRP_HUMAN	0.028244448
HVVQLR_376.2_614.4	IL6RA_HUMAN	0.028428028
DTDTGALLFIGK_625.8_818.5	PEDF_HUMAN	0.028773557
EVPLSALTNILSAQLISHWK_740.8_996.6	PAI1_HUMAN	0.029150774
AFTECCVVASQLR_770.9_574.3	CO5_HUMAN	0.029993325
TLAFVR_353.7_492.3	FA7_HUMAN	0.030064307
LWAYLTIQELLAK_781.5_300.2	ITIH1_HUMAN	0.030368674
DEIPHNDIALLK_459.9_245.1	HABP2_HUMAN	0.031972082
AGLLRPDYALLGHR_518.0_369.2	PGRP2_HUMAN	0.032057409
AVYEAVLR_460.8_587.4	PEPD_HUMAN	0.032527521
LPNNVLQEK_527.8_844.5	AFAM_HUMAN	0.033807082
GAVHVVAETDYQSFVLYLER_822.8_580.3	CO8G_HUMAN	0.034370139
WNFAYWAAHQPSR_607.3_673.3	PRG2_HUMAN	0.0349737
EAQLPVIENK_570.8_329.2	PLMN_HUMAN	0.035304322
VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	CO8G_HUMAN	0.035704382
AFIQLWAFDAVK_704.9_836.4	AMBP_HUMAN	0.035914532
SGFSFGFK_438.7_585.3	CO8B_HUMAN	0.037168221
SGFSFGFK_438.7_732.4	CO8B_HUMAN	0.040182596
DADPDTFFAK_563.8_302.1	AFAM_HUMAN	0.041439744
EAQLPVIENK_570.8_699.4	PLMN_HUMAN	0.041447675
IIGSDADIK_494.8_260.2	C1S_HUMAN	0.041683256
AVLTIDEK_444.8_718.4	A1AT_HUMAN	0.043221658
SEPRPGVLLR_375.2_654.4	FA7_HUMAN	0.044079127
YHFEALADTGISSEFYDNANDLLSK_940.8_874.5	CO8A_HUMAN	0.045313634
HFQNLGK_422.2_527.2	AFAM_HUMAN	0.047118971
LEQGENVFLQATDK_796.4_822.4	C1QB_HUMAN	0.047818928
NTVISVNPSTK_580.3_732.4	VCAM1_HUMAN	0.048102262
YYGYTGAFR_549.3_551.3	TRFL_HUMAN	0.048331316
ISLLIESWLEPVR_834.5_500.3	CSH_HUMAN	0.049561581
LQVLGK_329.2_416.3	A2GL_HUMAN	0.049738493

10

20

30

【0 2 4 2】

表 5 8 . ピーク面積比についての単変量 p 値 (< 3 7 週対 > 3 7 週)

【表 5 8】

UniProt_ID	トランジション	p値
SHBG_HUMAN	IALGGLFPASNLR_481.3_657.4	0.006134652
SHBG_HUMAN	IALGGLFPASNLR_481.3_412.3	0.019049498
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	0.020688543
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_292.2	0.0291698
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK_810.4_960.5	0.033518454
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	0.043103265
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_614.4	0.04655948

40

【0 2 4 3】

表 5 9 . ピーク面積比についての単変量 p 値 (< 3 7 週対 > 4 0 週)

【表 5 9】

UniProt_ID	トランジション	p値
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	0.011174438
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	0.015231617
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_614.4	0.018308413
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_727.4	0.027616871
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLQPQLPGYFWYK_810.4_960.5	0.028117582
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_292.2	0.038899107
CO6_HUMAN	ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	0.040662269
ENPP2_HUMAN	TYLHTYESEI_628.3_908.4	0.044545826

10

【0 2 4 4】

表 6 0 . 出産までの時間線型モデルにおけるピーク面積比についての単変量 p 値

【表 6 0 - 1】

UniProt_ID	トランジション	p値
ADA12_HUMAN	FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	5.85E-27
ADA12_HUMAN	FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	2.65E-24
PSG4_HUMAN	TLFIFGVTK_513.3_215.1	1.07E-20
PSG4_HUMAN	TLFIFGVTK_513.3_811.5	2.32E-20
PSGx_HUMAN	ILILPSVTR_506.3_785.5	8.25E-16
PSGx_HUMAN	ILILPSVTR_506.3_559.3	9.72E-16
PSG1_HUMAN	FQLPGQK_409.2_429.2	1.29E-12
PSG11_HUMAN	LFIPQITPK_528.8_261.2	2.11E-12
PSG1_HUMAN	FQLPGQK_409.2_276.1	2.33E-12
PSG11_HUMAN	LFIPQITPK_528.8_683.4	3.90E-12
PSG6_HUMAN	SNPVTLNVLYGPDLP_585.7_817.4	5.71E-12
PSG6_HUMAN	SNPVTLNVLYGPDLP_585.7_654.4	1.82E-11
VGFR3_HUMAN	SGVDLADSNQK_567.3_662.3	4.57E-11
INHBE_HUMAN	ALVLELAK_428.8_331.2	1.04E-08
PSG2_HUMAN	IHPSYTNYP_384.2_452.2	6.27E-08
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_727.4	1.50E-07
VGFR3_HUMAN	SGVDLADSNQK_567.3_591.3	2.09E-07
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_614.4	2.71E-07
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_960.5	3.10E-07
PSG2_HUMAN	IHPSYTNYP_384.2_338.2	2.55E-06
ITIH3_HUMAN	LIQDAVTGLTVNGQITGDK_972.0_640.4	2.76E-06
ENPP2_HUMAN	TYLHTYESEI_628.3_908.4	2.82E-06
ENPP2_HUMAN	WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	3.75E-06
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_328.2	3.94E-06
B2MG_HUMAN	VEHSDLSFSK_383.5_468.2	5.42E-06
ENPP2_HUMAN	WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	7.93E-06
ANGT_HUMAN	ALQDQLVLVAAK_634.9_289.2	1.04E-05
B2MG_HUMAN	VNHVTLSPK_374.9_244.2	1.46E-05
AFAM_HUMAN	LPNNVLQEK_527.8_730.4	1.50E-05
AFAM_HUMAN	LPNNVLQEK_527.8_844.5	1.98E-05
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_292.2	2.15E-05
ENPP2_HUMAN	TYLHTYESEI_628.3_515.3	2.17E-05
IL12B_HUMAN	DIKPDPPK_511.8_342.2	3.31E-05
AFAM_HUMAN	DADPDTEFAK_563.8_302.1	6.16E-05
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_348.7	8.34E-05
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_215.1	0.000104442
B2MG_HUMAN	VEHSDLSFSK_383.5_234.1	0.000140786
TRFL_HUMAN	YYGYTGAFR_549.3_450.3	0.000156543
HEMO_HUMAN	QGHNSVFLIK_381.6_260.2	0.000164578
AIBG_HUMAN	LLELTGPK_435.8_227.2	0.000171113
CO6_HUMAN	ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	0.000242116
CO6_HUMAN	ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	0.00024681
ALS_HUMAN	IRPHTFTGLSGLR_485.6_432.3	0.000314359
ITIH2_HUMAN	LSNENHGIAQR_413.5_544.3	0.0004877
PEDF_HUMAN	TVQAVLTPK_528.3_855.5	0.000508174
AFAM_HUMAN	HFQNLGK_422.2_527.2	0.000522139
FLNA_HUMAN	TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	0.000594403
ANGT_HUMAN	ALQDQLVLVAAK_634.9_956.6	0.000640673
AFAM_HUMAN	HFQNLGK_422.2_285.1	0.000718763

10

20

30

40

【表 6 0 - 2】

UniProt_ID	トランジション	p値
HGFA_HUMAN	LHKPGVYTR_357.5_692.4	0.000753293
HGFA_HUMAN	LHKPGVYTR_357.5_479.3	0.000909298
HABP2_HUMAN	FLNWIK_410.7_561.3	0.001282014
FETUA_HUMAN	HTLNQIDEVK_598.8_951.5	0.001389792
AFAM_HUMAN	DADPDTFFAK_563.8_825.4	0.001498237
B2MG_HUMAN	VNHVTLSPK_374.9_459.3	0.001559862
ALS_HUMAN	IRPHTFTGLSGLR_485.6_545.3	0.001612361
A1BG_HUMAN	LLELTGPK_435.8_644.4	0.002012656
F13B_HUMAN	LIENGYFHPVK_439.6_343.2	0.00275216
ITIH2_HUMAN	LSNENHGIAQR_413.5_519.8	0.00356561
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_672.4	0.00392745
F13B_HUMAN	LIENGYFHPVK_439.6_627.4	0.00434836
PEDF_HUMAN	TVQAVLTVPK_528.3_428.3	0.00482765
PLMN_HUMAN	YEFLNGR_449.7_293.1	0.007325436
HEMO_HUMAN	QGHNSVFLIK_381.6_520.4	0.009508516
FETUA_HUMAN	HTLNQIDEVK_598.8_958.5	0.010018936
CO5_HUMAN	LQGTLPVEAR_542.3_842.5	0.011140661
PLMN_HUMAN	YEFLNGR_449.7_606.3	0.01135322
CO5_HUMAN	TLLPVSKPEIR_418.3_288.2	0.015045275
HABP2_HUMAN	FLNWIK_410.7_560.3	0.01523134
APOC3_HUMAN	DALSSVQESQVAQQAR_573.0_502.3	0.01584708
CO5_HUMAN	LQGTLPVEAR_542.3_571.3	0.017298064
CFAB_HUMAN	DISEVVTPR_508.3_472.3	0.021743221
CERU_HUMAN	TTIEKPVWLGFLGPIIK_638.0_640.4	0.02376225
CO8G_HUMAN	SLPVSDSVLSGFQR_810.9_723.3	0.041150397
CO8G_HUMAN	FLQEQGHR_338.8_497.3	0.042038143
CO5_HUMAN	VFQFLEK_455.8_811.4	0.043651929
CO8B_HUMAN	QALEEFQK_496.8_680.3	0.04761631

10

20

【 0 2 4 5】

表 6 1 . 出生時の妊娠期間線型モデルにおけるピーク面積比についての単変量 p 値

【表 6 1】

UniProt_ID	トランジション	p値
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_960.5	0.000431547
B2MG_HUMAN	VEHSDLSFSK_383.5_468.2	0.000561148
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_328.2	0.000957509
ENPP2_HUMAN	TYLHTYESEI_628.3_908.4	0.001058809
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_292.2	0.001180484
ENPP2_HUMAN	WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	0.001524983
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_614.4	0.001542932
ENPP2_HUMAN	WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	0.002047607
ENPP2_HUMAN	TYLHTYESEI_628.3_515.3	0.003087492
PSG9_HUMAN	LFIPQITR_494.3_727.4	0.00477154
PSG9_HUMAN	DVLLLVHNLPGYFWYK_810.4_215.1	0.004824351
THBG_HUMAN	AVLHIGEK_289.5_348.7	0.006668084
AFAM_HUMAN	LPNNVLQEK_527.8_730.4	0.006877647
ADA12_HUMAN	FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	0.011738104
PEDF_HUMAN	TVQAVLTVPK_528.3_855.5	0.013349511
A1BG_HUMAN	LLELTGPK_435.8_227.2	0.015793885
ITIH3_HUMAN	ALDLSLK_380.2_185.1	0.016080436
ADA12_HUMAN	FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	0.017037089
B2MG_HUMAN	VEHSDLSFSK_383.5_234.1	0.017072093
CO6_HUMAN	ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	0.024592775
TRFL_HUMAN	YYGYTGAFR_549.3_450.3	0.030890831
AFAM_HUMAN	DADPDTFFAK_563.8_302.1	0.033791429
CO6_HUMAN	ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_538.3	0.034865341
AFAM_HUMAN	LPNNVLQEK_527.8_844.5	0.039880594
PEDF_HUMAN	TVQAVLTVPK_528.3_428.3	0.040854402
PLMN_HUMAN	EAQLPVIENK_570.8_329.2	0.041023812
LBP_HUMAN	ITLPDFTGDLR_624.3_920.5	0.042276813
CO8G_HUMAN	VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	0.042353851
PLMN_HUMAN	YEFLNGR_449.7_606.3	0.04416504
B2MG_HUMAN	VNHVTLSQLPK_374.9_459.3	0.045458409
CFAB_HUMAN	DISEVVTPR_508.3_472.3	0.046493405
INHBE_HUMAN	ALVLELAK_428.8_331.2	0.04789353

10

20

30

【0 2 4 6】

表 6 2 . 調整ピーク面積を使用したランダムフォレスト重要度値

【表 6 2 - 1】

トランジション	ランク	重要度
INHBE_ALVLELAK_428.8_672.4	1	2964.951571
EGLN_TQILEWAAER_608.8_761.4	2	1218.3406
FA7_SEPRPGVLLR_375.2_654.4	3	998.92897
CBG_ITQDAQLK_458.8_702.4	4	930.9931102
ITIH3_ALDLSLK_380.2_185.1	5	869.6315408
ENPP2_WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	6	768.9182114
CBG_ITQDAQLK_458.8_803.4	7	767.8940452
PSG1_LSETNR_360.2_519.3	8	714.6160065
CAA60698_LEPLYSASGGLRPLVIK_637.4_834.5	9	713.4086612
INHBC_LDFHFSSDR_375.2_611.3	11	681.2442909
CBG_QINSYVK_426.2_610.3	12	674.3363415
LBP_GLQYAAQEGLLALQSELLR_1037.1_858.5	13	603.197751
AIBG_LLELTGPK_435.8_644.4	14	600.9902818
CO6_DLHLSDVFLK_396.2_366.2	15	598.8214342
VCAM1_TQIDSPLSGK_523.3_816.5	16	597.4038769
LRP1_NAVVQGLEQPHGLVVHPLR_688.4_285.2	17	532.0500081
CBG_QINSYVK_426.2_496.3	18	516.5575201
CO6_ENPAVIDFELAPIVDLVR_670.7_811.5	19	501.4669261
ADA12_FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	20	473.5510333
CO6_DLHLSDVFLK_396.2_260.2	21	470.5473702
ENPP2_TYLHTYESEI_628.3_908.4	22	444.7580726
AIBG_LLELTGPK_435.8_227.2	23	444.696292
FRIH_QNYHQDSEAINR_515.9_544.3	24	439.2648872
ENPP2_TFFLSNYLTNVDDITLVPGLTGR_846.8_600.3	25	389.3769604
CBG_WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_515.3	26	374.0749768
C1QC_FQSVFTVTR_542.8_623.4	27	370.6957977
GELS_DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER_796.4_456.2	28	353.1176588
AIBG_ATWSGAVLAGR_544.8_643.4	29	337.4580124
APOA1_AKPALEDLR_506.8_813.5	30	333.5742035
ENPP2_TYLHTYESEI_628.3_515.3	31	322.6339162
PEPD_AVYEAVLR_460.8_750.4	32	321.4377907
TIMP1_GFQALGDAADIR_617.3_717.4	33	310.0997949
ADA12_LIEIANHVDK_384.6_498.3	34	305.8803542
PGRP2_WGAAPYR_410.7_577.3	35	303.5539874
PSG9_LFIPQITR_494.3_614.4	36	300.7877317
HABP2_FLNWIK_410.7_560.3	37	298.3363186
CBG_WSAGLTSSQVDLYIPK_883.0_357.2	38	297.2474385
PSG2_IHPSYTNYSR_384.2_452.2	39	292.6203405
PSG5_LSIPQITTK_500.8_800.5	40	290.2023364
HABP2_FLNWIK_410.7_561.3	41	289.5092933
CO6_SEYGAALAWEK_612.8_788.4	42	287.7634114
ADA12_LIEIANHVDK_384.6_683.4	43	286.5047372
EGLN_TQILEWAAER_608.8_632.3	44	284.5138846
CO6_ENPAVIDFELAPIVDLVR_670.7_601.4	45	273.5146272
FA7_FSLVSGWGQLLDR_493.3_447.3	46	271.7850098
ITIH3_ALDLSLK_380.2_575.3	47	269.9425709
ADA12_FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	48	264.5698225
FETUA_AALAAFNAQNNGSNFQLEEISR_789.1_746.4	49	247.4728828
FBLN1_AITPPHPASQANIIFDITEGNLR_825.8_459.3	50	246.572102

10

20

30

40

【表 6 2 - 2】

トランジション	ランク	重要度
TSP1_FVFGTTPEDILR_697.9_843.5	51	245.0459575
VCAM1_NTVISVNPSTK_580.3_732.4	52	240.576729
ENPP2_TEFLSNYLTNVDDITLVPGLGR_846.8_699.4	53	240.1949512
FBLN3_ELPQSIVYK_538.8_409.2	55	233.6825304
ACTB_VAPEEHPVLLTEAPLNPK_652.0_892.5	56	226.9772749
TSP1_FVFGTTPEDILR_697.9_742.4	57	224.4627393
PLMN_EAQLPVIENK_570.8_699.4	58	221.4663735
C1S_IIGGSDADIK_494.8_260.2	59	218.069476
IL1A_ANDQYLTAALHNLDEAVK_686.4_317.2	60	216.5531949
PGRP2_WGAAPYR_410.7_634.3	61	211.0918302
PSG5_LSIPQITTK_500.8_687.4	62	208.7871461
PSG6_SNPVTLNVLYGPDLP_585.7_654.4	63	207.9294937
PRG2_WNFAYWAAHQPSR_607.3_545.3	64	202.9494031
CXCL2_CQCLQTLQGIHLK_13p8RT_533.6_567.4	65	202.9051326
CXCL2_CQCLQTLQGIHLK_13p48RT_533.6_695.4	66	202.6561548
G6PE_LLDDEFSSGR_585.8_553.3	67	201.004611
GELS_TASDFITK_441.7_710.4	68	200.2704809
B2MG_VEHSDLSFSK_383.5_468.2	69	199.880987
CO8B_IPGIFELGISSQSDR_809.9_849.4	70	198.7563875
PSG8_LQLSETNR_480.8_606.3	71	197.6739966
LBP_GLYAAQEGLLALQSELLR_1037.1_929.5	72	197.4094851
AFAM_LPNNVLQEK_527.8_844.5	73	196.8123228
MAGE	74	196.2410502
PSG2_IHPSYTNYSR_384.2_338.2	75	196.2410458
PSG9_LFIPQITR_494.3_727.4	76	193.5329266
TFR1_YNSQLLSFVR_613.8_734.5	77	193.2711994
C1R_QRPPDLTSSNAVDLLFFTDESISR_961.5_866.3	78	193.0625419
PGH1_ILPSVPK_377.2_264.2	79	190.0504508
FA7_SEPRPGVLLR_375.2_454.3	80	188.2718422
FA7_TLAFVR_353.7_274.2	81	187.6895294
PGRP2_DGSPDVTTADIGANTPDATK_973.5_844.4	82	185.6017519
C1S_IIGGSDADIK_494.8_762.4	83	184.5985543
PEPD_VPLALFALNR_557.3_620.4	84	184.3962957
C1S_EDTPNSVWEPK_686.8_630.3	85	179.2043504
CHL1_TAVTANLDIR_537.3_802.4	86	174.9866792
CHL1_VIAVNEVGR_478.8_744.4	88	172.2053147
SDF1_ILNTPNCALQIVAR_791.9_341.2	89	171.4604557
PAI1_EVPLSALTNILSAQLISHWK_740.8_996.6	90	169.5635635
AMBP_AFIQLWAFDAVK_704.9_650.4	91	169.2124477
G6PE_LLDDEFSSGR_585.8_944.4	92	168.2398598
THBG_SILFLGK_389.2_577.4	93	166.3110206
PRDX2_GLFHIDGK_431.8_545.3	94	164.3125132
ENPP2_WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	95	163.4011689
VGFR3_SGVDLADSNQK_567.3_662.3	96	162.8822352
C1S_EDTPNSVWEPK_686.8_315.2	97	161.6140915
AFAM_DADPDITFAK_563.8_302.1	98	159.5917449
CBG_SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_447.2	99	156.1357404
C1S_LLEVPEGR_456.8_686.4	100	155.1763293
PTGDS_GPGEDFR_389.2_623.3	101	154.9205208
ITIH2_IYLQPGR_423.7_329.2	102	154.6552717

10

20

30

40

【表 6 2 - 3】

トランジション	ランク	重要度
FA7_TLAFVR_353.7_492.3	103	152.5009422
FA7_FSLVSGWGQLLDR_493.3_403.2	104	151.9971204
SAMP_VGEYSLYIGR_578.8_871.5	105	151.4738449
APOH_EHSSLAFWK_552.8_267.1	106	151.0052645
PGRP2_AGLLRPDYALLGHR_518.0_595.4	107	150.4149907
C1QC_FNAVLTNPQGDYDTSTGK_964.5_333.2	108	149.2592827
PGRP2_AGLLRPDYALLGHR_518.0_369.2	109	147.3609354
PGRP2_TFTLLDPK_467.8_686.4	111	145.2145223
CO5_TDAPDLPEENQAR_728.3_843.4	112	144.5213118
THRB_ELLESYIDGR_597.8_839.4	113	143.924639
GELS_DPDQTDGLGLSYLSSHIANVER_796.4_328.1	114	142.8936101
TRFL_YYGYTGAFR_549.3_450.3	115	142.8651352
HEMO_QGHNSVFLIK_381.6_260.2	116	142.703845
C1S_GDSGGAFVQDPNDK_739.3_716.3	117	142.2799122
B1A4H9_AHQLAIDTYQEFR_531.3_450.3	118	138.196407
C1S_SSNPHSPIVEEFQVPYNK_729.4_261.2	119	136.7868935
HYOU1_LPATEKPVLLSK_432.6_347.2	120	136.1146437
FETA_GYQELLEK_490.3_502.3	121	135.2890322
LRP1_SERPPIFEIR_415.2_288.2	122	134.6569527
CO6_SEYGAALAWEK_612.8_845.5	124	132.8634704
CERU_TTIEKPVWLGFLGPIIK_638.0_844.5	125	132.1047746
IBP1_AQETSGEEISK_589.8_850.4	126	130.934446
SHBG_VVLSSGSGPGLDLPLVLGLPLQLK_791.5_768.5	127	128.2052287
CBG_SETEIHQGFQHLHQLFAK_717.4_318.1	128	127.9873837
A1AT_LSITGTYDLK_555.8_696.4	129	127.658818
PGRP2_DGSPDVTADIGANTPDATK_973.5_531.3	130	126.5775806
C1QB_LEQGENVFLQATDK_796.4_675.4	131	126.1762726
EGLN_GPITSAEELNDPQSILLR_632.4_826.5	132	125.7658253
IL12B_YENYTSSFFIR_713.8_293.1	133	125.0476631
B2MG_VEHSDLSFSK_383.5_234.1	134	124.9154706
PGH1_AEHPTWGDEQLFQTR_639.3_765.4	135	124.8913193
INHBE_ALVLELAK_428.8_331.2	136	124.0109276
HYOU1_LPATEKPVLLSK_432.6_460.3	137	123.1900369
CXCL2_CQCLQTLQGIHLK_13p48RT_533.6_567.4	138	122.8800873
PZP_AVGYLITGYQR_620.8_523.3	139	122.4733204
AFAM_IAPQLSTEELVSLGEK_857.5_333.2	140	122.4707849
ICAM1_VELAPLPSWQPVGK_760.9_400.3	141	121.5494206
CHL1_VIAVNEVGR_478.8_284.2	142	119.0877137
APOB_ITENDIQIALDDAK_779.9_632.3	143	118.0222045
SAMP_AYSDLSR_406.2_577.3	144	116.409429
AMBP_AFIQLWAFDAVK_704.9_836.4	145	116.1900846
EGLN_GPITSAEELNDPQSILLR_632.4_601.4	146	115.8438804
LRP1_NAVVQGLEQPHGLVHPLR_688.4_890.6	147	114.539707
SHBG_VVLSSGSGPGLDLPLVLGLPLQLK_791.5_598.4	148	113.1931134
IBP1_AQETSGEEISK_589.8_979.5	149	112.9902709
PSG6_SNPVTLNVLYGPDLP_585.7_817.4	150	112.7910917
APOC3_DYWSTVK_449.7_347.2	151	112.544736
C1R_WILTAHTLYPK_471.9_621.4	152	112.2199708
ANGT_ADSQAQLLSTVVGVFTAPGLHLK_822.5_983.6	153	111.9634671
PSG9_DVLLLHNLQNLPGYFWYK_810.4_328.2	154	111.5743214

10

20

30

40

【表 6 2 - 4】

トランジション	ランク	重要度
AIAT_AVLTIDEK_444.8_605.3	155	111.216651
PSGx_ILILPSVTR_506.3_785.5	156	110.8482935
THRB_ELLESYIDGR_597.8_710.4	157	110.7496103
SHBG_ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_256.2	158	110.5091269
PZP_QTLSWTVTPK_580.8_545.3	159	110.4675104
SHBG_ALALPPLGLAPLLNLWAKPQGR_770.5_457.3	160	110.089808
PSG4_TLFIFGVTK_513.3_811.5	161	109.9039967
PLMN_YEFLNGR_449.7_293.1	162	109.6880397
PEPD_AVYEAVLR_460.8_587.4	163	109.3697285
PLMN_LSSPAVITDK_515.8_830.5	164	108.963353
FINC_SYTITGLQPGTDYK_772.4_352.2	165	108.452612
CIR_WILTAHTLYPK_471.9_407.2	166	107.8348417
CHL1_TAVTANLDIR_537.3_288.2	167	107.7278897
TENA_AVDIPGLEAATPYR_736.9_286.1	168	107.6166195
CRP_YEVQGEVFTKPQLWP_911.0_293.1	169	106.9739589
APOB_SVSLPSLDPASAK_636.4_885.5	170	106.5901668
PRDX2_SVDEALR_395.2_488.3	171	106.2325046
CO8A_YHFEALADTGISSEFYDNANDLLSK_940.8_301.1	172	105.8963287
CIQC_FQSVFTVTR_542.8_722.4	173	105.4338742
PSGx_ILILPSVTR_506.3_559.3	174	105.1942655
VCAM1_TQIDSPLSGK_523.3_703.4	175	105.0091767
VCAM1_NTVISVNPSTK_580.3_845.5	176	104.8754444
CSH_ISLLIESWLEPVR_834.5_500.3	177	104.6158295
HGFA_EALVPLVADHK_397.9_439.8	178	104.3383142
CGB1_CRPINATLAVEK_457.9_660.4	179	104.3378072
APOB_IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	180	103.9849346
C1QB_LEQGENVFLQATDK_796.4_822.4	181	103.9153207
APOH_EHSSLAFWK_552.8_838.4	182	103.9052103
CO5_LQGTLPVEAR_542.3_842.5	183	103.1061869
SHBG_IALGGLLPASNLR_481.3_412.3	184	102.2490294
B2MG_VNHVTLSPK_374.9_459.3	185	102.1204362
APOA2_SPELQAEAK_486.8_659.4	186	101.9166647
FLNA_TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	187	101.5207852
PLMN_YEFLNGR_449.7_606.3	188	101.2531011

10

20

30

【 0 2 4 7 】

表 6 3 . ピーク面積比を使用したランダムフォレスト重要度値

【表 6 3 - 1】

変数	ランク	重要度
HABP2_FLNWIK_410.7_561.3	1	3501.905733
ADA12_FGFGGSTDSGPIR_649.3_946.5	2	3136.589992
A1BG_LLELTGPK_435.8_227.2	3	2387.891934
B2MG_VEHSDLSFSK_383.5_234.1	4	1431.31771
ADA12_FGFGGSTDSGPIR_649.3_745.4	5	1400.917331
B2MG_VEHSDLSFSK_383.5_468.2	6	1374.453629
APOB_IEGNLIFDPNNYLPK_874.0_414.2	7	1357.812445
PSG9_DVLLL VHNLPQNLPGYFWYK_810.4_960.5	8	1291.934596
A1BG_LLELTGPK_435.8_644.4	9	1138.712941
ITIH3_ALDLSLK_380.2_185.1	10	1137.127027
ENPP2_TYLHTYESEI_628.3_908.4	11	1041.036693
IL12B_YENYTSSFFIR_713.8_293.1	12	970.1662913
ENPP2_WWGGQPLWITATK_772.4_373.2	13	953.0631062
ENPP2_TYLHTYESEI_628.3_515.3	14	927.3512901
PSG9_LFIPQITR_494.3_614.4	15	813.9965357
MAGE	16	742.2425022
ENPP2_WWGGQPLWITATK_772.4_929.5	17	731.5206413
CERU_TTIEKPVWLGFGLPIIK_638.0_640.4	18	724.7745695
ITIH3_ALDLSLK_380.2_575.3	19	710.1982467
PSG2_IHPSYTNYSR_384.2_452.2	20	697.4750893
ITIH1_LWAYLTIQELLAK_781.5_371.2	21	644.7416886
INHBE_ALVLELAK_428.8_331.2	22	643.008853
HGFA_LHKPGVYTR_357.5_692.4	23	630.8698445
TRFL_YYGYTGAFR_549.3_450.3	24	609.5866675
THBG_AVLHIGEK_289.5_348.7	25	573.9320948
GELS_TASDFITK_441.7_710.4	26	564.3288862
PSG9_LFIPQITR_494.3_727.4	27	564.1749327
VGFR3_SGVDLADSNQK_567.3_662.3	28	563.8087791
INHA_TTSDGGYSFK_531.7_860.4	29	554.210214
PSG9_DVLLL VHNLPQNLPGYFWYK_810.4_328.2	30	545.1743627
HYOU1_LPATEKPVLLSK_432.6_347.2	31	541.6208032
CO8G_VQEAHLTEDQIFYFPK_655.7_701.4	32	541.3193428
BMI	33	540.5028818
HGFA_LHKPGVYTR_357.5_479.3	34	536.6051948
PSG2_IHPSYTNYSR_384.2_338.2	35	536.5363489
GELS_AQPVQVAEGSEPDGFWEALGGK_758.0_623.4	36	536.524931
PSG6_SNPVTLNVLYGPDLP_585.7_654.4	37	520.108646
HABP2_FLNWIK_410.7_560.3	38	509.0707814
PGH1_ILPSVPK_377.2_527.3	39	503.593718
HYOU1_LPATEKPVLLSK_432.6_460.3	40	484.047422
CO6_ALNHLPLEYNSALYSR_621.0_696.4	41	477.8773179
INHBE_ALVLELAK_428.8_672.4	42	459.1998276
PLMN_LSSPAVITDK_515.8_743.4	43	452.9466414
PSG9_DVLLL VHNLPQNLPGYFWYK_810.4_215.1	44	431.8528248
BGH3_LTLLAPLNSVFK_658.4_875.5	45	424.2540315
AFAM_LPNNVLQEK_527.8_730.4	46	421.4953221
ITIH2_LSNENHGIAQR_413.5_519.8	47	413.1231437
GELS_TASDFITK_441.7_781.4	48	404.2679723
FETUA_AHYDLR_387.7_566.3	49	400.4711207

10

20

30

40

【表 6 3 - 2】

CERU_TTIEKPVWLGFLGPIIK_638.0_844.5	50	396.2873451
PSGx_ILILPSVTR_506.3_785.5	51	374.5672526
APOB_SVSLPSLDPASAK_636.4_885.5	52	371.1416438
FLNA_TGVAVNKPAEFTVDAK_549.6_258.1	53	370.4175588
PLMN_YEFLNGR_449.7_606.3	54	367.2768078
PSGx_ILILPSVTR_506.3_559.3	55	365.7704321

【 0 2 4 8 】

以上の記載から、変形形態および改変形態を、種々の使用法および条件に採用するために、本明細書に記載される本発明に対して作製することができることは明らかであろう。そのような実施形態も以下の特許請求の範囲内である。

10

【 0 2 4 9 】

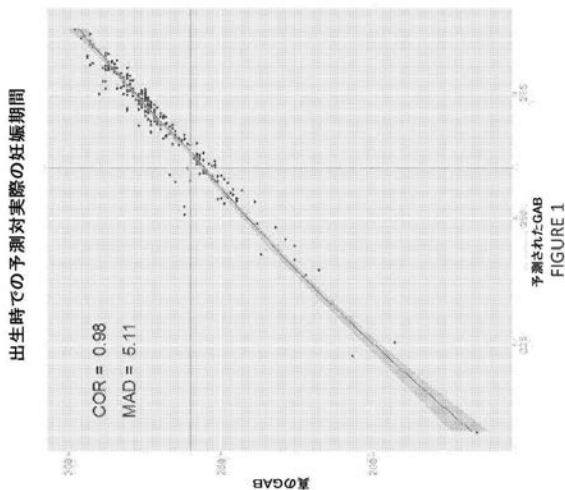
本明細書における変数の任意の定義におけるエレメントのリストの列挙は、任意の単一のエレメントまたは列挙されたエレメントの組合せ（またはサブコンビネーション）としてのその変数の定義を含む。本明細書における実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその部分と組み合わせて、その実施形態を含む。

【 0 2 5 0 】

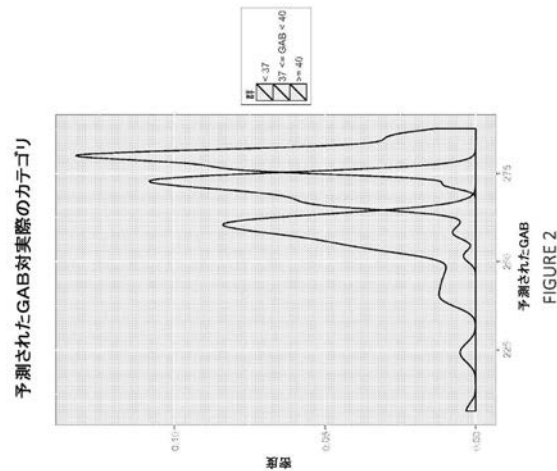
本明細書において言及する全ての特許および刊行物は、各々の独立した特許および刊行物が、参照により組み入れられることが具体的かつ個別に示されるかのように、本明細書において同程度に参照により組み入れられる。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



【配列表】

2016518589000001.app

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **JP 2016-120711-2014**
PCT/US14/28412

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

-Please See Supplemental Page-

- 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 claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

-Please See Supplemental Page-

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

14/028412/07/11.2014
International Application No.
PCT/US14/28412

-***-Box No. III: Observations Where Unity of Invention Is Lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+: Claims 1-79 are directed toward a panel of isolated biomarkers, and methods of determining probability for preterm birth or term birth in a pregnant female, and a method of predicting GAB comprising detecting or quantifying N biomarkers selected from the biomarkers listed in said panel.

The panel of isolated biomarkers and methods of determining probability for preterm birth in a pregnant female will be searched to the extent that the markers encompass the first two markers listed in Table 1, namely (ELLESYIDGR) SEQ ID NO: 2 (Homo sapiens amino acid sequence) and (ITLPDFTGDLR) SEQ ID NO: 3 (Homo sapiens amino acid sequence). It is believed that Claims 1 (in-part), 2 (in-part), 3 (in-part), 4 (in-part), 5 (in-part), 6 (in-part), 7 (in-part), 8 (in-part), 9 (in-part), 10 (in-part), 11 (in-part), 12 (in-part), 13 (in-part), 14 (in-part), 15 (in-part), 16 (in-part), 17 (in-part), 18 (in-part), 19 (in-part), 20 (in-part), 21 (in-part), 22 (in-part), 23 (in-part), 24 (in-part), 25 (in-part), 26 (in-part), 27 (in-part), 28 (in-part), 29 (in-part), 30 (in-part), 31 (in-part), 32 (in-part), 33 (in-part), 34 (in-part), 35 (in-part), 36 (in-part), 37 (in-part), 38 (in-part), 39 (in-part), 40 (in-part), 41 (in-part), 42 (in-part), 43 (in-part), 44 (in-part), 45 (in-part), 46 (in-part), 47 (in-part), 48 (in-part), 49 (in-part), 50 (in-part), 51 (in-part), 52 (in-part), 53 (in-part), 54 (in-part), 55 (in-part), 56 (in-part), 57 (in-part), 58 (in-part), 59 (in-part), 60 (in-part), 61 (in-part), 62 (in-part), 63 (in-part), 64 (in-part), 65 (in-part), 66 (in-part), 67 (in-part) and 68 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 2 (Homo sapiens amino acid sequence), 3 (Homo sapiens amino acid sequence). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected methods and/or marker sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An Exemplary Election would be: SEQ ID NO: 1 (Homo sapiens amino acid sequence).

Groups I+ share the technical features including a panel of isolated biomarkers comprising N of the biomarkers listed in Tables 1 through 63; a method of determining probability for preterm birth in a pregnant female, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from said pregnant female, and analyzing said measurable feature to determine the probability for preterm birth in said pregnant female; a method of determining probability for preterm birth in a pregnant female, the method comprising: (a) quantifying in a biological sample obtained from said pregnant female an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63; (b) multiplying said amount by a predetermined coefficient, (c) determining the probability for preterm birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said probability; a method of determining probability for term birth in a pregnant female, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from said pregnant female, and analyzing said measurable feature to determine the probability for term birth in said pregnant female; a method of predicting GAB, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from a pregnant female, and analyzing said measurable feature to predict GAB; a method of predicting GAB, the method comprising: (a) quantifying in a biological sample obtained from said pregnant female an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63; (b) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (c) determining the predicted GAB birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said predicted GAB; a method of predicting time to birth in a pregnant female, the method comprising: (a) obtaining a biological sample from said pregnant female; (b) quantifying an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in said biological sample; (c) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (d) determining predicted GAB in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said predicted GAB; and (e) subtracting the estimated GA at time biological sample was obtained from the predicted GAB to predict time to birth in said pregnant female.

-***-Continued on Next Supplemental Page-***-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

2016.07.11.2014
International application No.

PCT/US14/28412

---Continued from Previous Supplemental Page:

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2010/0017143 A1 to Nagalla, et al. (hereinafter 'Nagalla') in view of US 7,790,463 B2 to Mor, et al. (hereinafter 'Mor').

Nagalla discloses a panel of isolated biomarkers (a panel of biomarkers; paragraph [0124]) comprising N of the biomarkers (comprising 2-20 (N) of the biomarkers; paragraph [0124]) listed in Tables 1 through 63 (tryptic peptides of LPS binding protein, CRP; paragraphs [0152], [0177], [0183]; Table 2); a method of determining probability for preterm birth in a pregnant female (a method of determining a risk of preterm labor (a method of determining probability for preterm birth in a pregnant female); paragraphs [0037], [0055], [0135]), the method comprising detecting a measurable feature (detecting an quantity (detecting a measurable feature); paragraph [0072]) of each of N biomarkers (of 2-20 biomarkers (of each of N biomarkers); paragraphs [0072], [0101], [0124]) selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 (tryptic peptides of LPS binding protein, CRP; paragraphs [0152], [0177], [0183]; Table 2; SEQ ID NO: 13, residues 57-67; and SEQ ID NO: 68, residues 210-224) in a biological sample obtained from said pregnant female (in a biological sample obtained from the pregnant female; paragraphs [0101], [0124]), and analyzing said measurable feature (determining a deviation from a normal maternal proteomic profile (analyzing said measurable feature); paragraphs [0037], [0055]) to determine the probability for preterm birth in said pregnant female (to determine the probability for preterm birth in the pregnant female; paragraphs [0037], [0055], [0101]); a method of determining probability for preterm labor in a pregnant female (a method of determining a risk of preterm labor; paragraphs [0037], [0055], [0135]), the method comprising: (a) quantifying in a biological sample obtained from said pregnant female an amount (detecting an quantity in a biological sample from a pregnant female; paragraphs [0072], [0101], [0124]) of each of N biomarkers (of 2-20 biomarkers (of each of N biomarkers); paragraphs [0072], [0101], [0124]) selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 (tryptic peptides of LPS binding protein, CRP; paragraphs [0152], [0177], [0183]; Table 2; SEQ ID NO: 13, residues 57-67; SEQ ID NO: 68, residues 210-224); and an accurate estimation of gestational age (accurate estimation of gestational age; paragraph [0096]).

Nagalla does not disclose (b) multiplying said amount by a predetermined coefficient, (c) determining the probability for preterm birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said probability; a method of determining probability for term birth in a pregnant female, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from said pregnant female, and analyzing said measurable feature to determine the probability for term birth in said pregnant female; a method of predicting GAB, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from a pregnant female, and analyzing said measurable feature to predict GAB; a method of predicting GAB, the method comprising: (a) quantifying in a biological sample obtained from said pregnant female an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63; (b) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (c) determining the predicted GAB birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said predicted GAB; a method of predicting time to birth in a pregnant female, the method comprising: (a) obtaining a biological sample from said pregnant female; (b) quantifying an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in said biological sample; (c) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (d) determining predicted GAB in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said predicted GAB; and (e) subtracting the estimated GA at time biological sample was obtained from the predicted GAB to predict time to birth in said pregnant female.

Mor discloses methods related to the detection and/or monitoring of the progression of pregnancy and complications thereof, including preterm labor (methods related to the detection and/or monitoring of the progression of pregnancy and complications thereof, including preterm labor; column 9, lines 22-35) including the measurement of markers in a sample from a pregnant female (including the measurement of markers in a sample from a pregnant female; column 9, lines 37-41), and (b) multiplying said measurement by a predetermined coefficient (multiplying the value by 0 if the score falls in a normal interval ((b) multiplying said measurement by a predetermined coefficient); column 10, lines 57-65), and (c) determining the probability for preterm birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said probability (determining the probability for preterm birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to said probability; column 10, lines 57-67 to column 11, line 1); and (b) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient (assigning a score of 0 if the measurement is within the normal interval, and assigning a score of 1 otherwise (multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient); column 10, lines 57-65).

---Continued on Next Supplemental Page---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US14/28412

-----Continued from Previous Supplemental Page:

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the previous disclosure of Nagalla, in order to have included the score calculation methods of Mor, for enabling a controlled and reproducible means of calculating a single risk score from a multifactorial measurement, as previously disclosed by Nagalla. Furthermore, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, based on the prediction of a risk of preterm birth, to have also calculated the complementary score, a probability of term birth, based upon the same measurements previously disclosed by Nagalla, wherein the probability of term birth was complementary to the probability of preterm birth, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from said pregnant female, and analyzing said measurable feature to determine the probability for term birth in said pregnant female. Additionally, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time the invention, to have utilized the methods of accurate gestational age estimation, and prediction of preterm birth previously disclosed by Nagalla, or complementary full term birth to have produced methods of predicting the gestational age at birth of an offspring, including a method of predicting GAB, the method comprising detecting a measurable feature of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in a biological sample obtained from a pregnant female, and analyzing the measurable feature to predict GAB; a method of predicting GAB, the method comprising: (a) quantifying in a biological sample obtained from the pregnant female an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63; (b) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (c) determining the predicted GAB birth in said pregnant female comprising adding said individual products to obtain a total risk score that corresponds to the predicted GAB; a method of predicting time to birth in a pregnant female, the method comprising: (a) obtaining a biological sample from the pregnant female; (b) quantifying an amount of each of N biomarkers selected from the biomarkers listed in Tables 1 through 63 in the biological sample; (c) multiplying and/or thresholding said amount by a predetermined coefficient, (d) determining predicted GAB in the pregnant female comprising adding the individual products to obtain a total risk score that corresponds to the predicted GAB; and (e) subtracting the estimated GA at time biological sample was obtained from the predicted GAB to predict time to birth in the pregnant female, using the methods of Nagalla, modified by the thresholding and summational risk factor calculation previously disclosed by Mor, for enabling a physician, obstetrician or other healthcare provider to determine the potential need for progesterational treatment, or lack thereof.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by a combination of the Nagalla and Mor references, unity of invention is lacking.

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 Q 1/68 A

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ヒッコック, ダーリン エドワード

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 9, ソルトレイク シティ, イー. パーリーズ ウェイ
2 7 4 9, スイート 2 0 0

(72)発明者 ボニフェイス, ジョン ジェイ

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 9, ソルトレイク シティ, イー. パーリーズ ウェイ
2 7 4 9, スイート 2 0 0

(72)発明者 クリッチフィールド, グレゴリー チャールズ

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 9, ソルトレイク シティ, イー. パーリーズ ウェイ
2 7 4 9, スイート 2 0 0

(72)発明者 フレイシャー, トレイシー クリスティーン

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 9, ソルトレイク シティ, イー. パーリーズ ウェイ
2 7 4 9, スイート 2 0 0

Fターム(参考) 2G041 CA01 EA04 FA12 GA09 HA01 KA01 LA08

2G045 AA25 CA25 CA26 DA36

4B063 QA01 QA13 QA19 QQ03 QQ43 QQ53 QQ79 QR32 QR35 QR55

QR62 QS16 QS25 QX02

专利名称(译)	生物标志物和预测早产的方法		
公开(公告)号	JP2016518589A	公开(公告)日	2016-06-23
申请号	JP2016502779	申请日	2014-03-14
[标]申请(专利权)人(译)	セラプログノスティックスインコーポレイテッド		
申请(专利权)人(译)	塞拉预后扫描公司		
[标]发明人	ヒッコックダーリンエドワード ボニフェイスジョンジェイ クリッチフィールドグレゴリーチャールズ フレイシャートレイシークリスティーン		
发明人	ヒッコック, ダーリン エドワード ボニフェイス, ジョン ジェイ クリッチフィールド, グレゴリー チャールズ フレイシャー, トレイシー クリスティーン		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N27/62 C12Q1/68		
CPC分类号	G01N33/689 G01N2800/368 G01N2800/60		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.D G01N27/62.V G01N27/62.X G01N27/62.D C12Q1/68.A		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/EA04 2G041/FA12 2G041/GA09 2G041/HA01 2G041/KA01 2G041/LA08 2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QX02		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	61/919586 2013-12-20 US 61/798504 2013-03-15 US		
其他公开文献	JP2016518589A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开提供了用于确定怀孕女性中早产的概率的生物标志物组，方法和试剂盒。本公开部分地基于以下发现：从怀孕女性获得的生物学样品中的某些蛋白质和肽在怀孕女性中差异表达，这些女性在未来发展中或与早产相比患早产的风险增加。控件。本公开进一步部分地基于出乎意料的发现，即结合这些蛋白质和肽中的一种或多种的面板可以用于以相对高的敏感性和特异性在确定怀孕女性的早产可能性的方法中。本文公开的这些蛋白质和肽可作为生物标记物，用于对测试样品进行分类，预测早产的可能性，单独或在一组生物标记物中监测怀孕女性早产的进展。

Predicted vs. Actual Gestational Age at Birth

