

(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2008-545399

(P2008-545399A)

(43) 公表日 平成20年12月18日(2008.12.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 F	4 B O 6 3
G O 1 N 37/00 (2006.01)	G O 1 N 37/00 1 O 2	4 C O 8 4
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-512570 (P2008-512570)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月18日 (2006.5.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月26日 (2007.12.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/019614
 (87) 国際公開番号 W02006/125195
 (87) 国際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)
 (31) 優先権主張番号 60/681,984
 (32) 優先日 平成17年5月18日 (2005.5.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591011502
 ワイス
 W y e t h
 アメリカ合衆国07940-0874ニュー
 ジャージー州 マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血病疾患遺伝子およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、白血病の診断、または進行もしくは治療を評価するための、全血試料または末梢血単核細胞 (P B M C) を含む試料の使用を特徴とする。疾患でないヒトまたは異なる種類の白血病である患者と比較して、白血病患者の未分画の P B M C で示差的に発現される遺伝子は、本発明に従って同定できる。これらの遺伝子は、白血病疾患遺伝子であり、目的の被験体における白血病の存在または進行を検出するために用いることができる。本発明の対象となる白血病は、限定されないが、急性骨髄性白血病 (A M L) および骨髄異形成症候群 (M D S) を含む。 A M L または M D S 疾患遺伝子の限定しない例は、表 2、4 および 6 に示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨髄異形成症候群（MDS）を診断、または発生、発達、進行もしくは治療をモニタリングするための方法であって、

（1）被験体の末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成する工程と、

（2）該遺伝子発現プロファイルを1つまたは複数の参照発現プロファイルと比較する工程と

を含み、

該遺伝子発現プロファイルおよび該1つまたは複数の参照発現プロファイルが、末梢血単核細胞（PBMC）中の1つまたは複数のMDS疾患遺伝子の発現パターンを含み、該遺伝子発現プロファイルと該1つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性が、該被験体におけるMDSの存在、不在、発生、発達、進行または治療の有効性を示す、方法。

10

【請求項 2】

前記末梢血試料が、全血または濃縮された未分画のPBMCを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記1つまたは複数のMDS疾患遺伝子が、表4または6から選択される1つまたは複数の遺伝子を含む、請求項1～2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

前記1つまたは複数のMDS疾患遺伝子が、表4または6から選択される10以上の遺伝子を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記1つまたは複数のMDS疾患遺伝子が、表8から選択される1つまたは複数のMDS疾患遺伝子を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記1つまたは複数の参照発現プロファイルが、疾患でないヒトを表す参照発現プロファイルを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

工程（2）が、前記遺伝子発現プロファイルを、前記1つまたは複数の参照発現プロファイルと、k最近傍分析または重みつき多数決アルゴリズムにより比較することを含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

工程（2）の比較に基づいて前記被験体のMDSを診断または評価する工程をさらに含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

被験体の白血病を診断、または発生、発達、進行もしくは治療をモニタリングするための方法であって、

（1）該被験体の末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成する工程と、

（2）該遺伝子発現プロファイルを1つまたは複数の参照発現プロファイルと比較する工程と

を含み、

該遺伝子発現プロファイルおよび該1つまたは複数の参照発現プロファイルが、末梢血単核細胞（PBMC）中の表4または6から選択される1つまたは複数の白血病疾患遺伝子の発現パターンを含み、該遺伝子発現プロファイルと該1つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性が、該被験体における白血病の存在、不在、発生、発達、進行または治療の有効性を示し、該1つまたは複数の白血病疾患遺伝子が、表2に記載されていない、方法。

40

【請求項 10】

前記末梢血試料が、全血または濃縮された未分画のPBMCを含む、請求項9に記載の

50

方法。

【請求項 1 1】

前記 1 つまたは複数の白血病疾患遺伝子が、表 4 または 6 から選択される 10 以上の遺伝子を含む、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 1 2】

表 4 または 6 から選択される 1 つまたは複数の白血病疾患遺伝子が、表 8 に記載される 1 つまたは複数の遺伝子も含む、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 1 つまたは複数の参照発現プロファイルが、疾患でないヒトを表す参照発現プロファイルを含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

工程 (2) が、前記遺伝子発現プロファイルを、前記 1 つまたは複数の参照発現プロファイルと、k 最近傍分析または重みつき多数決アルゴリズムにより比較することを含む、請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、請求項 9 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記白血病が、骨髄異形成症候群である、請求項 9 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 7】

工程 (2) の比較に基づいて前記被験体の白血病を診断または評価する工程をさらに含む、請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

急性骨髄性白血病 (AML) に進行する可能性がある MDS 患者を同定するための方法であって、

(1) MDS 患者の末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成する工程と、

(2) 該遺伝子発現プロファイルを 1 つまたは複数の参照発現プロファイルと比較する工程と

を含み、

30

該遺伝子発現プロファイルおよび該 1 つまたは複数の参照発現プロファイルが、末梢血単核細胞 (PBMC) 中の表 6 から選択される 1 つまたは複数の白血病疾患遺伝子の発現パターンを含み、該遺伝子発現プロファイルと該 1 つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性が、該 MDS 患者が AML に進行する可能性を示す、方法。

【請求項 1 9】

前記 1 つまたは複数の参照発現プロファイルが、AML 患者を表す参照発現プロファイルを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記末梢血試料が、全血または濃縮された未分画の PBMC を含む、請求項 18 または 19 に記載の方法。

40

【請求項 2 1】

表 6 から選択される 1 つまたは複数の白血病疾患遺伝子が、表 8 にも記載される、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

複数のアドレスを有する基板を含む、骨髄異形成症候群 (MDS) を診断する方法に使用するためのアレイであって、各アドレスがその上に配置される別個のプローブを含み、該複数のアドレスの少なくとも 15% の上に、末梢血単核細胞中の MDS 疾患遺伝子を特異的に検出できるプローブが配置されている、アレイ。

【請求項 2 3】

50

前記複数のアドレスの少なくとも30%の上に、末梢血単核細胞中のMDS疾患遺伝子の特異的に検出できるプローブが配置されている、請求項22に記載のアレイ。

【請求項24】

前記複数のアドレスの少なくとも50%の上に、末梢血単核細胞中のMDS疾患遺伝子の特異的に検出できるプローブが配置されている、請求項22に記載のアレイ。

【請求項25】

前記MDS疾患遺伝子が、表4から選択される、請求項22から24のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項26】

前記プローブが、核酸プローブである、請求項22から25のいずれか一項に記載のアレイ。 10

【請求項27】

前記プローブが、抗体プローブである、請求項22から25のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項28】

複数のアドレスを有する基板を含む、白血病を診断する方法に使用するためのアレイであって、各アドレスがその上に配置される別個のプローブを含み、該複数のアドレスの少なくとも15%の上に、表4または6から選択される遺伝子の特異的に検出できるプローブが配置され、該遺伝子が表2に記載されていない、アレイ。

【請求項29】

前記複数のアドレスの少なくとも30%の上に、表4または6から選択される遺伝子の特異的に検出できるプローブが配置され、該遺伝子が表2に記載されていない、請求項28に記載のアレイ。 20

【請求項30】

前記複数のアドレスの少なくとも50%の上に、表4または6から選択される遺伝子の特異的に検出できるプローブが配置され、該遺伝子が表2に記載されていない、請求項28に記載のアレイ。

【請求項31】

前記プローブが、核酸プローブである、請求項28から30のいずれか一項に記載のアレイ。 30

【請求項32】

前記プローブが、抗体プローブである、請求項28から30のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項33】

複数のデジタルコード化された発現信号を含むデジタルコード化された発現プロファイルを含むコンピュータ読み取り可能な媒体であって、該複数のデジタルコード化された発現信号のそれぞれが、表4または6から選択される遺伝子の発現を表す値を含み、該遺伝子が表2に記載されていない、コンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項34】

前記値が、骨髓異形成症候群(MDS)の患者の末梢血単核細胞中の遺伝子の発現を表す、請求項33に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。 40

【請求項35】

前記値が、急性骨髓性白血病(AML)の患者の末梢血単核細胞中の遺伝子の発現を表す、請求項33に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項36】

前記デジタルコード化された発現プロファイルが、少なくとも10のデジタルコード化された発現信号を含む、請求項33に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項37】

骨髓異形成症候群(MDS)の診断用のキットであって、
a) 末梢血単核細胞中のMDS疾患遺伝子の特異的に検出できる1つまたは複数のプロー 50

ブと、

b) それぞれが、該 1 つまたは複数のプローブにより検出可能な M D S 疾患遺伝子の参照発現レベルを表す 1 つまたは複数の対照とを含むキット。

【請求項 38】

前記 M D S 疾患遺伝子が、表 4 から選択される、請求項 37 に記載のキット。

【請求項 39】

表 4 から選択される前記 M D S 疾患遺伝子が、表 8 にも記載される、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 40】

白血病の診断用のキットであって、

a) 表 4 または 6 から選択される遺伝子を特異的に検出できる 1 つまたは複数のプローブであって、該遺伝子は表 2 に記載されない、プローブと、

b) それぞれが、該 1 つまたは複数のプローブにより検出可能な疾患遺伝子の参照発現レベルを表す 1 つまたは複数の対照とを含むキット。

【請求項 41】

表 4 または 6 から選択される前記遺伝子が、表 8 にも記載される、請求項 40 に記載のキット。

【請求項 42】

個体に関する決定を行うための方法であって、

該個体の末梢血試料中の表 4 または 6 から選択される 1 つまたは複数の遺伝子の発現の関数である値に基づいて、該個体をクラスに割り当てることにより、該個体に関する決定を行う工程を含み、該遺伝子は表 2 に記載されない、方法。

【請求項 43】

表 4 または 6 から選択される前記 1 つまたは複数の遺伝子が、表 8 にも記載される請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記決定が記録される、請求項 42 または 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記決定が、コンピュータ読み取り可能な媒体に記録される請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記方法が、前記割り当てに基づいて白血病治療を選択する工程をさらに含む、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記方法が、前記割り当てに基づいて白血病治療を施す工程をさらに含む、請求項 42 から 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記方法が、前記割り当てに基づいて白血病治療のための処方箋を発行、伝送または受領する工程をさらに含む、請求項 42 から 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記方法が、前記割り当てに基づいて白血病治療の承認、白血病治療のための支払いまたは白血病治療への支払いのための資金の移送を行う工程をさらに含む、請求項 42 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(技術分野)

本発明は、白血病疾患遺伝子ならびに白血病の診断および治療のためにそれを使用する方法に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

(背景)

骨髄異形成症候群(MDS)は、種々の臨床的な経過および結果を特徴とする骨髄細胞前駆体のクローン疾患の不均質な群である。MDSの患者の約30%は、結局、急性骨髄性白血病(AML)に進行し、患者のこの部分集合の早期の同定に特に適する臨床的診断アッセイは、これらの個体で治療の選択項目に焦点を当てる助けになるだろう。

【0003】

最近の発現プロファイリング研究により、MDSの患者からのAC133⁺造血幹細胞画分におけるAMLに対する違いが明らかになっている(非特許文献1)。同様の結果が、MDSの患者の骨髄から精製されたCD34⁺細胞の転写プロファイルで観察されており、これは、疾患でない患者からのCD34⁺細胞の転写プロファイルとは完全に異なる(非特許文献2)。しかし、これらの研究は、特定の細胞サブタイプのポジティブ選択を含み、これは困難で時間がかかる。

【非特許文献1】Miyazatoら、Blood(2001年)98:422~427頁

【非特許文献2】Hofmannら、Blood(2002年)100:3553~3560頁

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

本発明は、AMLおよびMDSの診断または進行もしくは治療の評価のための、末梢血単核細胞(PBMC)を含有する末梢血試料の使用を特徴とする。本発明は、血液試料からの特定の細胞サブタイプのポジティブ選択を必要としないので、白血病の迅速な診断および評価が可能になる。よって、本発明に適する末梢血試料は、限定されないが、全血試料または未分画のPBMCを含む試料を含む。多くの場合、用いられる末梢血試料は、濃縮された未分画のPBMCを含む。「濃縮された」とは、試料中のPBMCの百分率が、全血中のものよりも高いことを意味する。多くの場合、濃縮された試料中の細胞の少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、99%または100%がPBMCである。濃縮された未分画のPBMCは、フィコール勾配遠心分離、または細胞精製チューブ(CPT)を用いることにより全血から調製できる。その他の従来の方法を用いて、濃縮された未分画のPBMCを調製することもできる。

【0005】

本発明は、その発現プロファイルが白血病の存在、状態、進行または治療を示す遺伝子を提供する。本発明が対象とする白血病は、限定されないが、AMLおよびMDSを含む。例えば、表4は、疾患でない被験体からのPBMCに対して、MDS患者からのPBMCで示差的に発現される遺伝子を示す。表6は、MDS患者からのPBMCに対して、AML患者からのPBMCで示差的に発現される遺伝子を示す。表8は、その発現レベルがAMLのヒトをMDSのヒトから、AMLのヒトを疾患でないヒトから、そしてMDSのヒトを疾患でないヒトから区別するために有用な遺伝子を示す。急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病またはヘアリーセル白血病も、本発明によると分析できるだろう。

【0006】

よって、ある態様において、本発明は、表4または表6からの遺伝子を用いて、被験体における白血病(例えばAMLまたはMDSのような)の診断、または発生、発達、進行もしくは治療をモニタリングするための方法を提供する。上記の方法は、被験体からの末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成し、そして遺伝子発現プロファイルを1つまたは複数の参照発現プロファイル(例えば、疾患でないヒトを表す発現プロファイル、白血病のヒトを表す発現プロファイル、または境界と診断されるヒトを表す発現プロファイ

10

20

30

40

50

ル)と比較することを含む。遺伝子発現プロファイルおよび参照発現プロファイルは、P B M C中の表4または6から選択される1つまたは複数の遺伝子の発現パターンを含む。ある実施形態においては、表2に示す遺伝子を付加的に含むことはできるが、表2に示すものとは異なる遺伝子を、表4または6から選択する。ある実施形態においては、表4または6から選択される遺伝子は、表8に記載するものである。遺伝子発現プロファイルと1つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性は、被験体における白血病の存在、不在、発生、発達、進行または治療の有効性を示す。遺伝子発現プロファイルおよび参照発現プロファイルは、1つの遺伝子のみまたは2つ以上(例えば3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、8つ以上、10以上、15以上、20以上、40以上、60以上、100以上、200以上、300以上、または400以上)の遺伝子の発現パターンを含み得る。ある実施形態においては、より少ない数の遺伝子(例えば2つ、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、8つまで、10まで、15まで、20まで、40まで、60まで、100まで、または200まで)を用いる。

10

20

30

40

50

【0007】

目的の被験体における白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、被験体の末梢血試料中の各遺伝子のRNA転写産物レベルを測定することにより決定できる。この目的のために適する方法は、限定されないが、定量RT-PCR、核酸アレイ、ノーザンブロット、*in situ*ハイブリダイゼーション、スロットブロッティング、およびヌクレアーゼ保護アッセイを含む。白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、被験体の末梢血試料中の各遺伝子のタンパク質産物レベルを測定することによっても決定できる。この目的のために適する方法は、限定されないが、イムノアッセイ(例えばELISA、RIA、FACSまたはウェスタンブロット)、タンパク質アレイ、二次元ゲル電気泳動、および質量分析を含む。

【0008】

本発明において用いられる典型的な参照発現プロファイルは、疾患でないヒトまたは既知の白血病の患者の末梢血試料中の白血病疾患遺伝子の発現パターンを示唆する値または範囲を含む。ある例において、参照発現プロファイルは、疾患でないヒトの末梢血試料中の各白血病疾患遺伝子の平均発現レベルを含む。別の例において、参照発現プロファイルは、既知の白血病の患者の末梢血試料中の各白血病疾患遺伝子の平均発現レベルを含む。さらに別の実施形態において、参照発現プロファイルは、それぞれが異なる白血病患者または疾患でないヒトの末梢血試料中の白血病疾患遺伝子の発現プロファイルである、2つ以上の個別の発現プロファイルを含む。さらなる実施形態において、参照発現プロファイルは、疾患でないヒトまたは既知の白血病の患者の末梢血試料中の各白血病疾患遺伝子の発現レベルにおける変化量を反映する範囲を含む。

【0009】

本発明において用いられる参照発現プロファイルは、目的の被験体の末梢血試料と同じ種類の末梢血試料を用い、同じ作成手順および方法に従って作成できる。参照発現プロファイルは、予め決定または予め記録できる。また、これは、目的の被験体の発現プロファイルの測定と同時にまたはその後決定することもできる。

【0010】

参照発現プロファイルとの目的の被験体の発現プロファイルの比較は、手作業でまたは電子工学的に行うことができる。目的の被験体の発現プロファイルと参照発現プロファイルとの間の差異または類似性は、被験体における白血病の存在もしくは不在、または進行もしくは非進行を示す。

【0011】

ある実施形態において、比較に用いられる各白血病疾患遺伝子の発現レベルは、マイクロアレイの最近傍分析または有意性分析の下でのクラス区分に関連づけられる。クラス区分は、疾患でないヒトおよび特定された白血病の患者の未分画のP B M C中の遺伝子の理想的発現パターンを表す(例えば疾患でないヒトのP B M C中で均一に高く、かつ白血病患者のP B M C中で均一に低い、またはその逆)。目的の被験体の疾患の状態(疾患なし

に対して白血病)は、目的の被験体における白血病疾患遺伝子の発現プロファイルを、同じ遺伝子の参照発現プロファイルと、k最近傍アルゴリズムまたは重みつき多数決アルゴリズム(weighted voting algorithm)を用いて比較することにより予測できる。比較に基づいて、試料を採取した被験体が白血病であると診断できるかまたは疾患でないと診断できるか、あるいは既存の白血病を、進行または治療に関連することのような変化について評価できる。

【0012】

本発明は、MDSの診断または発生、発達、進行もしくは治療のモニタリングのための一般的な方法も提供する。上記の方法は、被験体からの末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成し、そして遺伝子発現プロファイルを1つまたは複数の参照発現プロファイル(例えば、疾患でないヒトを表す発現プロファイル、MDSのヒトを表す発現プロファイル、AMLのような非MDS白血病のヒトを表す発現プロファイル、または境界と診断されるヒトを表す発現プロファイル)と比較することを含む。遺伝子発現プロファイルおよび1つまたは複数の参照発現プロファイルは、PBMC中の1つまたは複数のMDS疾患遺伝子の発現パターンを含む。遺伝子発現プロファイルと1つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性は、被験体におけるMDSの存在、不在、発生、発達、進行または治療の有効性を示す。MDS疾患遺伝子は、表4、6または8から選択される1つまたは複数の遺伝子を任意に含み得る。遺伝子発現プロファイルおよび参照発現プロファイルは、1つの遺伝子のみまたは2つ以上(例えば3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、8つ以上、10以上、15以上、20以上、40以上、60以上、100以上、200以上、300以上、または400以上)の遺伝子の発現パターンを含み得る。ある実施形態においては、より少ない数の遺伝子(例えば2つ、3つまで、4つまで、5つまで、6つまで、8つまで、10まで、15まで、20まで、40まで、60まで、100まで、または200まで)を用いる。参照発現プロファイルとの遺伝子発現プロファイルの比較は、例えばk最近傍分析または重みつき多数決アルゴリズムにより行うことができる。比較に基づいて、試料を採取した被験体がMDSであると診断できるか、またはMDSでないかもしくは疾患でないと診断できるか、あるいは既存のMDSを、進行または治療に関連することのような変化について評価できる。

【0013】

本発明は、表6からの1つまたは複数の遺伝子を用いて、急性骨髄性白血病(AML)に進行する可能性があるMDS患者を同定する方法も提供する。上記の方法は、MDS患者からの末梢血試料から遺伝子発現プロファイルを作成し、そして遺伝子発現プロファイルを1つまたは複数の参照発現プロファイル(例えば、AMLのヒトを表す発現プロファイル、AMLに進行することが知られているMDSのヒトを表す発現プロファイル、またはAMLに進行しないことが知られているMDSのヒトを表す発現プロファイル)と比較することを含む。遺伝子発現プロファイルおよび1つまたは複数の参照発現プロファイルは、表6から選択される1つまたは複数の白血病疾患遺伝子のPBMC中の発現パターンを含む。遺伝子発現プロファイルと1つまたは複数の参照発現プロファイルとの間の差異または類似性は、そのMDS患者がAMLに進行する可能性があることを示す。表6から選択される白血病疾患遺伝子は、表2からの遺伝子も含み得るが、表2に示すものとは任意に異なってもよい。表6から選択される白血病疾患遺伝子は、任意に、表8にも記載されるものであってもよい。

【0014】

別の態様において、本発明は、興味のある患者における白血病の治療の有効性を評価するための方法の特徴とする。これらの方法は、興味のある患者の末梢血試料中の少なくとも1つの白血病疾患遺伝子の発現プロファイルを、同じ遺伝子の参照発現プロファイルと比較することを含み、該末梢血試料が治療の開始後に患者から単離されたものであり、かつ用いられる白血病疾患遺伝子のそれぞれが、疾患でないヒトの末分画のPBMCと比較して、評価される白血病である患者の末分画のPBMCで示差的に発現されている。ある例において、評価される白血病はMDSであり、用いられる白血病疾患遺伝子は、表4か

10

20

30

40

50

ら選択される1つまたは複数の遺伝子を含む。興味のある患者における白血病疾患遺伝子の発現プロファイルと、疾患でないヒトにおける対応する発現プロファイルとの間の差異が治療経過の間に消滅または減少することは、興味のある患者についての治療の有効性を示す。従来の方法と比較すると、遺伝子発現プロファイリングに基づく方法は、疾患の進行または寛解の検出のための感度が改善されているだろう。

【0015】

別の態様において、本発明は、興味のある患者におけるMDSのAMLへの進行の予防における治療の有効性を評価する方法を特徴とする。これらの方法は、興味のある患者の末梢血試料中の少なくとも1つの白血病疾患遺伝子の発現プロファイルを、同じ遺伝子の参照発現プロファイルと比較することを含み、該末梢血試料が治療の開始後に患者から単離されたものであり、かつ用いられる白血病疾患遺伝子のそれぞれが、AML患者と比較して、MDS患者の未分画のPBM Cで示差的に発現されている。この目的のために適する白血病疾患遺伝子の例は、限定されないが、表6に示すものである。治療経過の間の興味のある患者における白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、患者におけるMDSのAMLへの進行の予防における治療の有効性を示す。

10

【0016】

本発明は、例えばMDSまたはその他の白血病を診断するために有用なアレイも提供する。上記のアレイは、いくつかのアドレスを有する基板を含み、別個の核酸配列または別個の抗体可変領域のような別個のプローブが各アドレスの上に配置されている。ある実施形態において、アドレスの少なくとも15%（または少なくとも30%または少なくとも50%）は、PBM C中のMDS疾患遺伝子の特異的に検出できるプローブを有し、該MDS疾患遺伝子は、表4から任意に選択してよい。別の実施形態において、アドレスの少なくとも15%（または少なくとも30%または少なくとも50%）は、表4または6から選択される遺伝子の特異的に検出できるプローブを有し、該選択される遺伝子は、表2からの遺伝子も含み得るが、表2に記載するものとは異なる。

20

【0017】

本発明は、例えば末梢血試料から遺伝子発現プロファイルの評価する参照発現プロファイルとして有用な、コンピュータ読み取り可能な媒体にコードされていてもよいデジタルコード化された発現プロファイルも提供する。各発現プロファイルは、表4または6から選択される遺伝子の発現を表す値を含む、1つまたは複数のデジタルコード化された発現信号を含み、表2からの遺伝子の発現を表す値を含むデジタルコード化された発現信号を発現プロファイルに付加的に含む得るが、選択される遺伝子は、表2に記載するものとは異なる。デジタルコード化された発現信号における値は、例えば、MDSのヒトまたはAMLのヒトのPBM Cにおける遺伝子の発現を表し得る。各発現プロファイルは、単独のデジタルコード化された発現信号を含み得るか、または2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つもしくはそれより多く、例えば少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも100、または少なくとも200のデジタルコード化された発現信号を含み得る。

30

【0018】

別の態様において、本発明は、白血病に診断のために有用なキットを提供する。ある実施形態において、キットは、PBM C中のMDS疾患遺伝子（任意に表4から選択される）を特異的に検出できる1つまたは複数のプローブを含む。プローブは、任意に、ストリンジェントまたはRNA転写産物に対する核酸アレイハイブリダイゼーション条件の下でハイブリダイズするMDS疾患遺伝子のポリヌクレオチド、またはその相補鎖であるか、あるいは任意にMDS疾患遺伝子の産物に結合する抗体可変領域である。別の実施形態において、キットは、表4および6から選択される遺伝子の特異的に検出できる1つまたは複数のプローブを含み、選択される遺伝子は、表2からの遺伝子のプローブも付加的に含むことができるが、表2に記載するものとは異なる。表4および6から選択される遺伝子は、任意に、表8にも記載されるものからでもあり得る。キットは、それぞれがプローブにより検出可能な遺伝子の参照発現レベルを示す1つまたは複数の対照も含む。

40

50

【 0 0 1 9 】

別の態様において、本発明は、AMLまたはMDSのような白血病のための治療の経過についての支払いクラスの選択のような決定を行う方法の特徴とする。上記の方法は、個体からの末梢血試料中の1つまたは複数の遺伝子の発現の関数である値に基づいて個体をクラスに割り当てることにより、該個体に関する決定を行うことを含む。遺伝子は、表4および6に記載するものからの1つまたは複数の遺伝子を含み、表2に記載するものは含まないが、表2に記載する遺伝子の発現も考慮できる。ある実施形態において、1つまたは複数の遺伝子は、表8に記載するものからも選択される。決定は、個体のクラスへの割り当てに基づく、例えば、AML治療、MDS治療、その他の白血病の治療、または治療を行わないことのような治療の選択を含み得る。決定は、割り当てに基づく、治療の執行もしくは治療の執行の低減；処方箋の発行、伝送もしくは受領；または治療の承認、治療のための支払いもしくは治療の支払いのための資金の移送を行うことも含み得る。本明細書で用いる場合、「治療」とは、疾患または状態に対処するための任意の行動のことであり、この行動が、例えば予防のため、治癒のためまたは緩和のため；または疾患もしくは状態の原因または症状に対処するため；または例えば第2の治療の有効性を改善するかもしくは副作用に対処することにより第2の治療を改善するためを意図するかを問わない。決定は、例えばコンピュータ読み取り可能な媒体に記録してよい。

10

【 0 0 2 0 】

本発明は、それに対して個体に関する決定を行う情報を提供する方法も特徴とする。上記の方法は、被験体の評価を（例えば受領することにより）提供することを含み、ここで該評価は、例えば被験体の末梢血試料中の1つまたは複数の遺伝子の発現レベルを決定することにより値を提供することのような本明細書に記載される方法により行われる。遺伝子は、表4および6に記載するものからの1つまたは複数の遺伝子を含み、表2に記載するものは含まないが、表2に記載する遺伝子の発現も考慮できる。上記の方法は、参照値の値の比較を提供することにより、それに対して被験体についての決定を行う情報を提供することも含む。上記の方法は、決定を行うこと、または例えばコンピュータ、コンパクトディスク、電話、ファクシミリもしくは手紙により、第3の関係者に情報を伝達することも含み得る。決定は、支払いのための被験体を選択すること、あるいは被験体が白血病（例えばAMLまたはMDS）において観察される遺伝子発現レベル、パターンまたはプロファイルを示すならば第1の行動方針を、また被験体が別の白血病（例えばMDSまたはAML）もしくは白血病でないヒトにおいて観察される遺伝子発現レベル、パターンまたはプロファイルを示すならば第2の行動方針を行うかまたはそのための支払いを承認することを含み得る。支払いは、第1の関係者から第2の関係者に行うことができる。第1の関係者は、例えば第3の関係の支払者、保険会社、雇用主、雇用主が後援する保健計画、HMOまたは政府主体のような患者以外の関係者であり得る。ある実施形態において、第2の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、政府主体、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択される。

20

30

【 0 0 2 1 】

ある態様において、本発明は、データ記録を作製する方法の特徴とする。上記の方法は、本明細書に記載される方法の結果を、例えばコンピュータ読み取り可能記録のような記録に入力することを含む。ある実施形態において、上記の記録は、第3の関係の支払者、保険会社、雇用主、雇用主が後援する保健計画、HMO、または政府主体、あるいは健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、政府主体、または薬剤を販売もしくは供給する主体に評価されるかおよび/または伝送される。

40

【 0 0 2 2 】

ある態様において、本開示は、データを提供する方法の特徴とする。上記の方法は、支払いが提供されるかを決定するために、例えば本明細書に記載される方法により作成した、本明細書に記載されるデータを提供して、例えば本明細書に記載される記録のような記録を提供することを含む。ある実施形態において、上記のデータは、コンピュータ、コンパクトディスク、電話、ファクシミリ、eメールまたは手紙により提供される。ある実施

50

形態において、データは、第1の関係者により第2の関係者に提供される。ある実施形態において、第1の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、政府主体、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択される。ある実施形態において、第2の関係者は、第3の関係の支払者、保険会社、雇用主、雇用主が後援する保健計画、HMO、または政府主体である。ある実施形態において、第1の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択され、第2の関係者は政府主体である。ある実施形態において、第1の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択され、第2の関係者は保険会社である。

【0023】

ある態様において、本開示は、本明細書に記載される記録を伝送する方法を特徴とする。上記の方法は、記録を第2の関係者に、例えばコンピュータ、コンパクトディスク、電話、ファクシミリ、eメール、または手紙により伝送する第1の関係者を含む。ある実施形態において、第2の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、政府主体、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択される。ある実施形態において、第1の関係者は、保険会社または政府主体であり、第2の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、政府主体、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択される。ある実施形態において、第1の関係者は、政府主体または保険会社であり、第2の関係者は、被験体、健康管理提供者、治療する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する主体から選択される。

【0024】

本発明のその他の特徴、目的および利点は、以下に続く詳細な説明から明らかである。しかし、本発明の好ましい実施形態について示す詳細な説明は、説明のためにのみそのようにするのであり、限定のためではない。本発明の範囲内での種々の変更および改変は、詳細な説明から、当業者に明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

(詳細な説明)

本発明は、AMLおよびMDSを診断または、進行もしくは治療をモニタリングするための、全血試料または未分画のPBMCを含む試料の使用を特徴とする。疾患でないヒトにおけるものと比較して、AML(またはMDS)患者の未分画のPBMCで示差的に発現される遺伝子は、同定できる。これらの遺伝子は、目的の被験体におけるAML(またはMDS)の診断または治療の評価のための代用マーカーとして用いることができる。MDS患者におけるものと比較して、AML患者の未分画のPBMCで示差的に発現される遺伝子も同定できる。これらの遺伝子は、興味のある患者におけるMDSの進行をモニタリングするために用いることができる。本発明は、特定の細胞サブタイプ(例えばCD34⁺またはAC133⁺)のポジティブ選択を必要とせず、それによりAMLおよびMDSの迅速な診断および評価を可能にする。急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病またはヘアリーセル白血病のようなその他の白血病は、本発明により同様に評価できる。

【0026】

本発明の種々の態様を、以下の小段落でさらに詳細に説明する。小段落の使用は、本発明を限定することを意味しない。各小段落は、本発明の任意の態様に適用してよい。本出願において、「または」の使用は、特に記載しない限り「および/または」を意味する。

【0027】

A. 白血病疾患遺伝子の同定のための一般的な方法

本発明は、疾患でないヒトまたは異なる種類の白血病の患者におけるものと比較して、白血病患者の未分画のPBMCで示差的に発現される遺伝子の同定のための、核酸アレイの使用を特徴とする。核酸アレイは、一度に、多数の遺伝子の発現プロファイルの定量的検出を可能にする。この目的のために適切な核酸アレイの限定しない例は、Genech

10

20

30

40

50

i p (登録商標) マイクロアレイ (カリフォルニア州、サンタ クララ、アフィメトリクス (Affymetrix))、cDNA マイクロアレイ (カリフォルニア州、パロアルト、アギレントテクノロジーズ (Agilent Technologies)) およびビーズアレイ (米国特許第 6 2 8 8 2 2 0 号および第 6 3 9 1 5 6 2 号) を含む。

【0028】

核酸アレイとハイブリダイズされるポリヌクレオチドは、1つまたは複数の標識成分で標識して、ハイブリダイズしたポリヌクレオチド複合体の検出を可能にできる。標識成分は、分光学的、光化学的、生化学的、生物電子工学的、免疫化学的、電気的、光学的または化学的な手段により検出可能な組成物を含み得る。標識成分の例は、限定されないが、放射性同位体、化学発光化合物、標識結合タンパク質、重金属原子、分光学的マーカー (例えば蛍光マーカーまたは色素)、磁気標識、結合した酵素、質量分析タグ、スピン標識、電子伝達供与体および受容体などを含む。核酸アレイにハイブリダイズされるポリヌクレオチドは、cDNA、cRNA またはその他の種類の核酸分子であり得る。

10

【0029】

ハイブリダイゼーション反応は、絶対的またはディファレンシャルハイブリダイゼーションフォーマットにおいて行うことができる。絶対的ハイブリダイゼーションフォーマットにおいて、AML もしくは MDS 患者または疾患でないヒトからの未分画 P BMC のようなある試料に由来するポリヌクレオチドは、核酸アレイ上のプローブにハイブリダイズする。ハイブリダイゼーション複合体の形成後に検出される信号は、試料中のポリヌクレオチドのレベルと相互関係がある。ディファレンシャルハイブリダイゼーションフォーマットにおいて、一方は AML または MDS 患者からおよび他方は疾患でないヒトからのような2つの生体試料に由来するポリヌクレオチドは、異なる標識成分 (例えばそれぞれ Cy 3 および Cy 5) で標識される。これらの異なって標識されたポリヌクレオチドの混合物は、核酸アレイとハイブリダイズする。次いで、2つの異なる標識からの放射を別個に検出可能な条件下で、核酸アレイを調べる。

20

【0030】

核酸アレイから集められた信号は、例えばアフィメトリクスまたはアギレントテクノロジーズより提供されるソフトウェアのような市販で入手可能なソフトウェアを用いて分析できる。スキャン感度、プローブの標識または cDNA 定量のためのような対照を、ハイブリダイゼーション実験に含むことができる。多くの実施形態において、核酸アレイからの信号は、さらに分析する前にスケール変更または標準化される。複数のアレイを類似の試験条件下で用いる場合に、遺伝子の発現信号を標準化して、ハイブリダイゼーション強度における変化量を考慮に入れることができる。別個のポリヌクレオチド複合体ハイブリダイゼーションについての信号も、各アレイに含まれる内部標準化対照に由来する強度を用いて標準化できる。さらに、試料間で比較的一定の発現レベルである遺伝子を用いて、その他の遺伝子の発現レベルを標準化できる。ある実施形態において、発現レベルは、試料間で、平均が 0 で標準偏差が 1 であるように標準化される。別の実施形態において、核酸アレイからの発現信号は、異なるクラスの試料間で最小限または小さい変化量を示す遺伝子を除く変化量フィルタの支配下にある。

30

【0031】

白血病患者の未分画の P BMC における発現プロファイルは、疾患でないヒトにおける対応する発現プロファイルと比較される。疾患でないヒトの未分画の P BMC におけるものと比較して、白血病患者の未分画の P BMC で示差的に発現される遺伝子を同定できる。これらの遺伝子は、以下、白血病疾患遺伝子という。「示差的に発現される」とは、白血病患者の未分画の P BMC における白血病疾患遺伝子の平均発現レベルが、疾患でないヒトの未分画の P BMC におけるものと統計学的に有意に異なることを意味する。多くの場合、観察される差分の学生 t 検定の p 値 (例えば両側分布、2 標本不等分散性) は、0.05 以下、0.01 以下、0.005 以下、0.001 以下、0.0005 以下、0.0001 以下またはそれ未満である。白血病患者の未分画の P BMC における白血病疾患遺伝子の平均発現レベルは、疾患でない P BMC におけるものよりも実質的

40

50

により高いかまたは低いことが可能である。例えば、白血病患者のP B M Cにおける白血病疾患遺伝子の平均発現レベルは、疾患でないヒトのP B M Cにおけるものよりも少なくとも1、2、3、4、5、10、20またはそれより多い倍数でより高いかまたは低いことが可能である。異なる白血病（例えばM D Sに対してA M L）を有する患者において示差的に発現される白血病疾患遺伝子は、同様に同定できる。

【0032】

白血病疾患遺伝子は、教師ありまたは教師なしのクラスタリングアルゴリズムを用いても同定できる。教師ありのクラスタリングアルゴリズムの限定しない例は、最近傍分析、サポートベクターマシン、S A M（マイクロアレイの有意性分析）法、人工ニューラルネットワーク、およびS P L A S Hを含む。教師なしのクラスタリングアルゴリズムの限定

10

【0033】

近傍分析としても知られる最近傍分析は、その全てが本明細書に参照として組み込まれるGolubら、(1999年) Science、286:531~537頁; Slonimら、(2000年) Procs. of the Fourth Annual International Conference on Computational Molecular Biology、日本、東京、4月8日~11日、263~272頁; および米国特許第6647341号に記載されている。この分析において、各遺伝子の発現プロファイルは、発現ベクトル $g = (e_1, e_2, e_3, \dots, e_n)$ (ここで、 e_i は、第*i*番目の試料中の遺伝子「*g*」の発現レベルに相当する) により表される。クラス区分は、理想化された発現パターン $c = (c_1, c_2, c_3, \dots, c_n)$ (ここで、第*i*番目の試料がクラス0またはクラス1から単離されたかに依存して $c_i = 1$ または -1) により表すことができる。クラス0は、第1の疾患状態（例えば疾患でない）を有する被験体を含み、クラス1は第2の疾患状態（例えばA M LまたはM D S）を有する被験体を含む。その他の形のクラス区分も用いることができる。典型的には、クラス区分は、理想化された発現パターンを表し、ここで遺伝子の発現レベルは、一方のクラスにおける試料について均一に高く、他方のクラスにおける試料について均一に低い。

20

【0034】

遺伝子「*g*」とクラス区分との相関関係は、信号対雑音スコア：

30

$$P(g, c) = [\mu_1(g) - \mu_2(g)] / [\sigma_1(g) + \sigma_2(g)]$$

(式中、 $\mu_1(g)$ および $\mu_2(g)$ は、それぞれクラス0およびクラス1における遺伝子「*g*」の \log 変換された発現レベルの平均を表し、 $\sigma_1(g)$ および $\sigma_2(g)$ は、それぞれクラス0およびクラス1における遺伝子「*g*」の \log 変換された発現レベルの標準偏差を表す) により測定できる。信号対雑音スコアのより高い絶対値は、遺伝子が一方のクラスにおいて他方よりも高く発現していることを示す。ある例において、信号対雑音スコアを導き出すのに用いられる試料は、濃縮されたかまたは精製された未分画のP B M Cを含み、よって、信号対雑音スコア $P(g, c)$ は、クラス区分と未分画のP B M Cにおける遺伝子「*g*」の発現レベルとの間の相関関係を表す。遺伝子「*g*」とクラス区分との相関関係は、当業者により認識されるように、ピアソンの相関係数またはユークリッド距離のようなその他の方法により測定することもできる。

40

【0035】

未分画のP B M Cにおける遺伝子発現プロファイルとクラス区分との相関関係の有意性は、ランダム順列検定を用いて評価できる。ランダムパターンと比較して、クラス区分の近傍内の遺伝子の著しく高い密度は、これらの遺伝子の多くがクラス区分と著しく相関関係がある発現パターンを有することを示唆する。遺伝子とクラス区分との間の相関関係は、近傍分析プロットを通じて図で見ることができ、ここでy軸はクラス区分の周囲の種々の近傍内の遺伝子の数を表し、x軸は近傍のサイズ(すなわち $P(g, c)$) を示す。ランダムに並べ替えたクラス区分の対応する近傍内の遺伝子の数についての異なる有意水準を示す曲線も、プロットに含み得る。

50

【0036】

多くの実施形態において、本発明により同定される白血病疾患遺伝子は、近傍分析プロットにおける平均の有意水準を超える。このことは、これらの白血病疾患遺伝子のそれぞれについての相関関係の尺度 $P(g, c)$ は、 $P(g, c)$ のサイズであるクラス区分の範囲内の遺伝子の数の平均の有意水準にてランダムに並べ替えたクラス区分の対応する近傍内の遺伝子の数より大きい。本発明により同定される白血病疾患遺伝子は、有意水準の40%、30%、20%、10%、5%、2%または1%を超えることもできる。本明細書で用いる場合、 $x\%$ の有意水準は、ランダム近傍の $x\%$ がクラス区分の周囲の真の近傍と同様に多くの遺伝子を含むことを意味する。

【0037】

最近傍分析により同定される白血病疾患遺伝子は、クラス予測因子を構築するのに用いることができる。各クラス予測因子は、2つ以上の白血病疾患遺伝子を含み、目的の被験体を疾患状態（例えばAML、MDS、または疾患でない）に割り当てるために用いることができる。ある実施形態において、クラス予測因子は、順列検定によりクラス区分と著しく相関関係がある（例えば、1%、2%、5%、10%、20%、30%、40%または50%有意水準を超える遺伝子）白血病疾患遺伝子を含むかまたは該遺伝子からなる。別の実施形態においては、クラス予測因子は、 $P(g, c)$ の上位の絶対値を有する白血病疾患遺伝子を含むかまたは該遺伝子からなる。

【0038】

SAM法を用いて、未分画のPBMC中の遺伝子発現プロファイルと疾患状態を関連させることができる。マイクロアレイの予測分析(PAM)法を用いて、定義済みの疾患または疾患でないクラスを最もよく特徴付けることができるクラス予測因子を同定し、新しい試料のクラスのメンバーであるかを予測することができる。例えば、Tibshiraniら、(2002年) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99: 6567~6572頁を参照されたい。

【0039】

本発明のクラス予測因子の予測精度は、10分割交差検証法、4分割交差検証法のようなk分割交差検証法、またはリーブ-ワン-アウト交差検証法により評価できる。典型的なk分割交差検証法において、データはほぼ等しいサイズのk個の部分集合に分割される。モデルはk回学習し、各回に1つの部分集合を学習せずに残し、省いた部分集合を試験試料として用いて予測誤差を算出する。kが試料サイズに等しい場合に、これはリーブ-ワン-アウト交差検証法になる。

【0040】

その他の方法を用いて白血病疾患遺伝子を同定することもできる。これらの方法は、限定されないが、定量RT-PCR、ノーザンブロット、in situハイブリダイゼーション、タンパク質アレイ、イムノアッセイ（例えばELISA、RIAまたはウェスタンブロット）、ディファレンシャルディスプレイ、遺伝子発現の連続解析(SAGE)、提示ディファレンシャル解析(RDA)、サブトラクティブハイブリダイゼーション、Gene Calling（登録商標）（コネチカット州、ニューヘブーン、キュラゲン(CuraGen)）および全遺伝子発現解析(TOGA)を含む。このようにして同定された遺伝子は、被験体のあるクラスの未分画のPBMCで、被験体の別のクラスと比較して示差的に発現され、被験体の各クラスは異なる疾患状態（例えばAML、MDSまたは疾患でない）を有する。

【0041】

上記の方法を用いて、未分画のPBMC中でのその発現プロファイルが白血病進行の異なる段階、または治療に対する白血病患者の異なる臨床応答の予測となる遺伝子を同定することもできる。例えば、結局はAMLに進行するMDS患者のPBMCにおける遺伝子発現プロファイルは、AMLに進行しないMDS患者における対応する遺伝子発現プロファイルと比較できる。患者のこれらの2つのクラスで示差的に発現する遺伝子を同定でき、MDSからAMLへの進行の予測のために用いることができる。別の場合、白血病の患

10

20

30

40

50

者は、治療に対するそれらの応答に基づいて群に分けることができる。次いで、全体的な遺伝子発現解析を用いて、患者の別の群に対してある群のP B M Cで示差的に発現される遺伝子を同定する。このようにして同定された遺伝子は、治療に対する白血病患者の臨床的成果の予測となる。

【 0 0 4 2 】

B . A M L および M D S 疾患遺伝子の同定

H G - U 1 3 3 A G e n e c h i p (登 録 商 標) (ア フ ィ メ ト リ ク ス 、 イ ン コ ー ポ レ ー テ ッ ド) を 用 い て 、 A M L ま た は M D S 疾 患 遺 伝 子 を 同 定 し た 。 疾 患 で な い ヒ ト に お け る も の と 比 較 し て 、 A M L (ま た は M D S) 患 者 の 未 分 画 の P B M C で 示 差 的 に 発 現 さ れ た 遺 伝 子 も 同 定 し た 。 M D S 患 者 に お け る も の と 比 較 し て A M L 患 者 の 未 分 画 の P B M C

10

【 0 0 4 3 】

表 1 は 、 A M L 試 料 に ハ イ ブ リ ダ イ ズ さ せ た と き に 、 疾 患 な し の 試 料 と 比 較 し て 上 昇 ま た は 減 少 し た 信 号 を 示 す H G - U 1 3 3 A G e n e c h i p (登 録 商 標) に つ い て の 識 別 子 を 列 挙 す る 。 表 1 に お け る 各 識 別 子 は 、 疾 患 で な い ヒ ト に お け る も の と 比 較 し て 、 A M L 患 者 の 未 分 画 の P B M C で 示 差 的 に 発 現 さ れ る A M L 疾 患 遺 伝 子 に 相 当 す る 。 各 識 別 子 で の ハ イ ブ リ ダ イ ゼ ー シ ョ ン 信 号 は 、 未 分 画 の P B M C に お け る 対 応 す る 遺 伝 子 の 発 現 レ ベ ル を 表 す 。

【 0 0 4 4 】

表 1 は 、 A M L 試 料 (「 A M L 平 均 」) ま た は 疾 患 な し の 試 料 (「 疾 患 な し 平 均 」) に つ い て の 各 識 別 子 で の 平 均 ハ イ ブ リ ダ イ ゼ ー シ ョ ン 信 号 も 示 す 。 こ れ ら の 信 号 の 標 準 偏 差 (そ れ ぞ れ 「 A M L S t D e v 」 お よ び 「 疾 患 な し S t D e v 」) も 提 供 さ れ る 。 さ ら に 、 A M L と 疾 患 な し の ハ イ ブ リ ダ イ ゼ ー シ ョ ン 信 号 と の 比 (「 A M L / 疾 患 な し 」) 、 お よ び 観 察 さ れ る 差 分 に つ い て の ス チ ュ ー デ ン ト の t 検 定 の p 値 (両 側 分 布 、 2 試 料 不 等 分 散) が 提 供 さ れ る 。

20

【 0 0 4 5 】

【表 1 - 1】

表1. 疾患なしのPBMCに対してAMLのPBMCで示差的に発現される遺伝子

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
203948_s_at	83	90.08	1.78	0.6	46.69	4.63E-06
203949_at	74.97	74.62	2.13	0.63	35.14	1.19E-06
206310_at	43.47	45.59	1.91	0.6	22.75	3.86E-06
209905_at	21.08	26.23	1	0	21.08	5.44E-05
214575_s_at	36.92	53.62	1.84	0.52	20.02	3.88E-04
206871_at	35.58	46.76	1.93	0.94	18.41	1.23E-04
214651_s_at	29.61	36.55	1.82	0.39	16.25	5.98E-05
210084_x_at	14.5	18.69	1.02	0.15	14.18	1.20E-04
205683_x_at	20.42	29.24	1.47	0.5	13.92	4.32E-04
204798_at	35.69	23.65	2.76	0.68	12.95	7.41E-10
217023_x_at	13.08	16.84	1.09	0.29	12.02	1.41E-04
216474_x_at	18.92	23.18	1.71	0.55	11.06	8.25E-05
202016_at	34.28	47.36	3.11	0.78	11.02	3.63E-04
207134_x_at	17.75	26.02	1.62	0.58	10.94	6.98E-04
215382_x_at	15.19	17.97	1.4	0.5	10.85	5.25E-05
205950_s_at	101.03	143.73	9.31	13.71	10.85	5.23E-04
205051_s_at	16.39	18.21	1.6	0.5	10.24	2.37E-05
211709_s_at	32.19	29.76	3.2	0.79	10.06	1.23E-06
205131_x_at	12.31	15.08	1.29	0.46	9.55	1.02E-04
219054_at	14.61	13.58	1.76	0.43	8.32	2.05E-06
204304_s_at	12.47	10.57	1.62	0.49	7.69	4.74E-07
206674_at	15.97	13.11	2.16	0.64	7.41	2.90E-07
207741_x_at	14.33	16.08	1.96	0.3	7.33	5.05E-05
202589_at	32.89	33.91	4.64	2.3	7.08	1.63E-05
210783_x_at	7.31	8.23	1.04	0.21	6.99	5.96E-05
211922_s_at	38.47	29.59	5.73	1.84	6.71	1.13E-07
201427_s_at	6.64	9.12	1	0	6.64	7.13E-04
206111_at	63.06	66.87	9.56	4	6.6	2.95E-05
202503_s_at	25.86	23.52	4.04	1.94	6.39	2.92E-06
220377_at	6.28	7.57	1.02	0.15	6.14	1.93E-04
201310_s_at	29.44	18.39	4.98	1.12	5.92	2.13E-09
219672_at	28.78	39.65	4.91	4.73	5.86	9.81E-04
205624_at	20.11	22.49	3.56	1.53	5.66	9.30E-05
205609_at	6.83	5.82	1.22	0.42	5.59	1.49E-06
206834_at	183.31	194.83	33.4	32.53	5.49	5.46E-05
201162_at	17.72	13.64	3.38	1.81	5.25	3.09E-07
201432_at	121.17	72.24	23.38	6.17	5.18	1.43E-09
204430_s_at	5.86	7.6	1.13	0.34	5.17	6.73E-04
220416_at	9.64	7.98	1.87	0.34	5.16	1.24E-06
211743_s_at	7.58	9.79	1.53	0.5	4.95	7.28E-04
201416_at	30.64	33.41	6.2	2.21	4.94	1.01E-04
213150_at	8.39	10.1	1.71	0.46	4.9	3.44E-04
209543_s_at	11.39	9	2.33	0.71	4.88	6.90E-07
213258_at	5.25	3.91	1.09	0.29	4.82	2.40E-07
210664_s_at	5.89	5.35	1.24	0.43	4.73	8.77E-06

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

【表 1 - 2】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
206067_s_at	4.72	5.53	1	0	4.72	2.81E-04
209757_s_at	4.69	4.26	1	0	4.69	8.72E-06
213515_x_at	345.06	330.45	73.71	67.77	4.68	2.22E-05
219837_s_at	5.72	6.62	1.24	0.43	4.6	2.68E-04
218899_s_at	6.19	8.02	1.36	0.48	4.57	9.36E-04
210665_at	5.06	5.18	1.11	0.32	4.55	5.86E-05
206478_at	13.97	15.39	3.09	1.22	4.52	1.57E-04
201825_s_at	11.22	8.13	2.49	0.66	4.51	2.04E-07
202441_at	20.61	12.29	4.62	1.51	4.46	3.52E-09
209160_at	9.64	11.28	2.2	0.76	4.38	3.56E-04
218788_s_at	17.11	14.28	3.98	0.78	4.3	3.35E-06
219551_at	11.97	7.82	2.8	0.81	4.28	3.42E-08
201163_s_at	19.17	12.42	4.49	2.06	4.27	2.92E-08
204419_x_at	397.14	390.41	93.36	93.39	4.25	5.06E-05
209710_at	17.31	19.22	4.09	1.69	4.23	2.21E-04
201307_at	13.53	9.93	3.2	0.84	4.23	3.73E-07
213147_at	7.92	7.47	1.89	0.71	4.19	2.64E-05
203675_at	19.83	13.78	4.78	1.44	4.15	1.45E-07
221004_s_at	14.44	12.46	3.51	1.27	4.11	7.39E-06
204848_x_at	350.78	342.96	85.67	86.93	4.09	5.66E-05
205366_s_at	4.39	4.7	1.13	0.34	3.87	2.03E-04
202252_at	14.53	9.36	3.76	1.23	3.87	5.11E-08
213110_s_at	4.56	4.12	1.18	0.39	3.87	2.06E-05
219654_at	5.14	3.9	1.33	0.48	3.85	1.23E-06
218280_x_at	75.11	62.63	19.58	4.15	3.84	6.14E-06
220232_at	8.14	5.68	2.13	0.66	3.82	2.74E-07
201324_at	8.75	9.34	2.36	0.93	3.71	2.34E-04
201892_s_at	41.5	26.91	11.18	3.72	3.71	7.86E-08
218718_at	13.42	10.26	3.62	0.78	3.7	1.78E-06
209398_at	23.19	20.56	6.29	2.77	3.69	2.04E-05
201417_at	38.19	27.63	10.4	3.22	3.67	7.05E-07
201459_at	7.31	5.12	2.02	0.81	3.61	4.46E-07
218313_s_at	7.83	5.61	2.18	0.49	3.6	6.70E-07
207459_x_at	7.25	6.62	2.02	0.58	3.59	3.58E-05
214407_x_at	7.72	8.29	2.16	0.47	3.58	2.91E-04
202502_at	6.92	4.56	1.93	0.39	3.58	1.42E-07
201418_s_at	9.78	6.97	2.76	1.71	3.55	7.35E-07
214290_s_at	168.36	110.3	48.13	13.86	3.5	1.53E-07
209790_s_at	6.28	5.76	1.8	0.46	3.49	4.47E-05
204069_at	8.19	8.72	2.36	0.61	3.48	3.01E-04
203502_at	13.47	14.94	3.89	3.01	3.46	5.36E-04
209813_x_at	30.97	36.16	9.04	4.22	3.42	9.06E-04
219218_at	4.86	4.24	1.44	0.5	3.37	2.70E-05
202444_s_at	6.69	3.21	2.02	0.26	3.31	2.44E-10
201193_at	7.61	6.8	2.31	0.51	3.29	4.31E-05
212175_s_at	12.56	7.35	3.82	0.98	3.28	2.59E-08

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

【表 1 - 3】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
201013_s_at	8.75	6.01	2.69	0.73	3.25	6.77E-07
205769_at	3.89	3.18	1.2	0.4	3.24	1.32E-05
208680_at	42.5	25.46	13.24	2.54	3.21	5.23E-08
212141_at	3.19	2.95	1	0	3.19	7.85E-05
213541_s_at	4.86	2.52	1.53	0.5	3.17	2.40E-09
222036_s_at	6.39	6.14	2.02	0.15	3.16	1.44E-04
220668_s_at	6.08	3.9	1.93	0.39	3.15	2.45E-07
218847_at	8.67	3.51	2.76	1.38	3.15	2.96E-12
217294_s_at	36.61	21.02	11.67	5.21	3.14	2.68E-08
215215_s_at	3.33	2.77	1.07	0.25	3.13	2.12E-05
213779_at	5.47	3.64	1.76	0.48	3.12	5.52E-07
218825_at	4.36	2.95	1.4	0.5	3.12	7.45E-07
212009_s_at	3.81	2.69	1.22	0.42	3.11	1.68E-06
205996_s_at	11.11	6.23	3.58	1.03	3.11	1.76E-08
218729_at	4.89	4.04	1.58	0.5	3.1	2.14E-05
209930_s_at	11.42	6.97	3.69	1.35	3.09	1.09E-07
218858_at	5.97	4.88	1.93	0.33	3.09	1.82E-05
216153_x_at	29.97	23.26	9.73	3.49	3.08	8.64E-06
204409_s_at	7.72	8.44	2.51	1.67	3.08	8.03E-04
205202_at	6.58	5.44	2.16	0.47	3.05	2.34E-05
205382_s_at	46.89	39.19	15.36	5.37	3.05	2.83E-05
216920_s_at	30.69	34.05	10.07	4.57	3.05	9.28E-04
209576_at	3.11	3.4	1.02	0.15	3.04	7.79E-04
202246_s_at	11.17	5.49	3.69	0.9	3.03	1.18E-09
212115_at	3.69	3.83	1.22	0.56	3.02	4.78E-04
204168_at	9.67	5.87	3.2	0.97	3.02	1.25E-07
211820_x_at	3.61	3.84	1.2	0.4	3.01	6.29E-04
215806_x_at	31.5	33.49	10.53	5	2.99	6.66E-04
205768_s_at	3.31	2.71	1.11	0.32	2.98	2.58E-05
210829_s_at	6.28	5.19	2.11	0.44	2.97	2.80E-05
208107_s_at	4.03	3.11	1.36	0.48	2.97	1.07E-05
200923_at	10.36	9.66	3.49	1.12	2.97	1.47E-04
203116_s_at	21.44	21.93	7.22	5.62	2.97	5.10E-04
204900_x_at	7.83	7.26	2.64	0.83	2.96	1.38E-04
202845_s_at	10.08	6.03	3.42	2.08	2.95	1.36E-07
203787_at	6.92	5.81	2.36	0.48	2.94	3.89E-05
204170_s_at	6.92	3.81	2.36	0.53	2.94	2.14E-08
201413_at	10.03	5.78	3.42	0.92	2.93	5.86E-08
201054_at	11.72	7.27	4.02	1.2	2.91	2.70E-07
201952_at	12.81	10.38	4.42	1.48	2.9	2.70E-05
204647_at	8.94	8.61	3.09	0.9	2.9	2.54E-04
209892_at	27.53	24.22	9.51	3.7	2.89	8.53E-05
219789_at	4.94	3.59	1.71	0.46	2.89	4.95E-06
202946_s_at	5.89	5.45	2.04	0.21	2.88	1.59E-04
204011_at	5.5	5.81	1.91	0.42	2.88	7.38E-04
214909_s_at	11.25	6.93	3.91	1.29	2.88	2.71E-07

10

20

30

40

【表 1 - 4】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
204391_x_at	7.97	3.36	2.78	0.7	2.87	4.74E-11
213035_at	10.75	7.04	3.8	1.06	2.83	9.99E-07
214657_s_at	7.83	5.17	2.78	0.88	2.82	1.23E-06
210613_s_at	7.94	4.79	2.82	0.86	2.81	2.23E-07
200615_s_at	6.36	3.59	2.27	0.89	2.81	6.19E-08
215537_x_at	12.36	8.06	4.42	1.83	2.8	1.10E-06
206480_at	2.92	2.41	1.04	0.21	2.79	4.45E-05
222067_x_at	13.25	9.5	4.78	1.52	2.77	5.86E-06
204173_at	6.33	2.39	2.29	0.55	2.77	4.04E-12
212268_at	43.75	24.26	15.89	3.52	2.75	5.30E-08
201309_x_at	5.5	3.18	2	0.43	2.75	1.23E-07
215182_x_at	6.72	3.61	2.44	0.62	2.75	2.81E-08
201037_at	16.86	11.29	6.13	1.46	2.75	1.97E-06
214236_at	4.69	4.62	1.71	0.46	2.74	4.55E-04
210644_s_at	20.72	11.39	7.56	2.2	2.74	4.64E-08
206323_x_at	68.94	44.22	25.16	7.82	2.74	9.69E-07
201563_at	6.67	4.33	2.44	0.55	2.73	1.24E-06
213301_x_at	6.83	3.08	2.51	0.59	2.72	5.42E-10
218039_at	7.06	4.54	2.6	0.62	2.71	1.12E-06
212174_at	18.47	12.28	6.82	1.72	2.71	2.03E-06
218069_at	8.83	6.68	3.27	1.3	2.7	1.77E-05
216202_s_at	11.42	9.55	4.22	1.52	2.7	7.19E-05
201014_s_at	6.83	4.72	2.53	0.63	2.7	4.10E-06
202564_x_at	5.69	3.05	2.11	0.75	2.7	3.35E-08
203588_s_at	10.83	7.22	4.02	1.18	2.69	2.26E-06
208864_s_at	35.33	16.41	13.18	3.66	2.68	1.41E-09
218883_s_at	10.42	7.78	3.89	0.86	2.68	1.49E-05
215489_x_at	9.69	9.52	3.62	1.05	2.68	5.30E-04
209360_s_at	8.19	4.89	3.07	1.07	2.67	3.42E-07
201503_at	6.75	5.41	2.53	0.59	2.66	4.32E-05
203282_at	8.08	4.91	3.04	0.74	2.66	4.98E-07
200696_s_at	24	12.45	9.07	2.36	2.65	2.10E-08
217869_at	16.92	9.81	6.4	1.47	2.64	2.13E-07
208579_x_at	20.39	15.09	7.73	2.14	2.64	1.53E-05
213129_s_at	5.14	3.39	1.96	0.21	2.63	2.36E-06
218342_s_at	8.92	4.56	3.4	0.99	2.62	1.78E-08
204026_s_at	6.69	5.11	2.56	0.62	2.62	2.53E-05
209825_s_at	4.94	2.77	1.89	0.38	2.62	1.18E-07
209179_s_at	14.14	7.86	5.42	1.6	2.61	1.09E-07
217975_at	4.22	3.3	1.62	0.49	2.6	3.93E-05
217791_s_at	7.11	3.71	2.73	0.75	2.6	3.00E-08
208967_s_at	11.47	5.19	4.42	0.87	2.59	1.23E-09
202371_at	8.64	5.83	3.33	0.8	2.59	4.15E-06
212055_at	9.67	6.17	3.73	1.32	2.59	1.69E-06
200703_at	16.92	13.59	6.56	2.25	2.58	6.22E-05
202262_x_at	12.42	6.88	4.82	1.45	2.57	1.20E-07

10

20

30

40

【表 1 - 5】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
209200_at	3.31	3.14	1.29	0.46	2.56	5.08E-04
213572_s_at	41.53	24.93	16.2	4	2.56	6.00E-07
210762_s_at	4.78	3.99	1.87	0.4	2.56	1.07E-04
200658_s_at	9.78	6.12	3.82	1.28	2.56	1.37E-06
210999_s_at	5.11	3.43	2	0.21	2.56	4.21E-06
205518_s_at	7.94	3.85	3.11	0.68	2.55	7.90E-09
217809_at	26.75	12.88	10.49	2.16	2.55	6.77E-09
220725_x_at	15.72	8.62	6.2	1.25	2.54	1.18E-07
208857_s_at	6.03	4.17	2.38	0.58	2.54	7.84E-06
210401_at	16.5	7.44	6.51	2.37	2.53	1.55E-09
201555_at	11.86	8.32	4.69	1.08	2.53	9.94E-06
202708_s_at	19.72	16.67	7.8	2.69	2.53	1.43E-04
201826_s_at	5.06	2.66	2	0	2.53	5.32E-08
211684_s_at	11.61	6.56	4.6	1.19	2.52	2.26E-07
201951_at	3.42	2.68	1.36	0.48	2.52	5.47E-05
201564_s_at	3.47	2.83	1.38	0.49	2.52	9.43E-05
201897_s_at	6.81	4.76	2.71	0.59	2.51	1.03E-05
213395_at	5.56	2.8	2.22	0.64	2.5	2.54E-08
208690_s_at	30	17.54	12.02	3.06	2.5	5.11E-07
204565_at	5.03	2.32	2.02	0.26	2.49	4.01E-09
201015_s_at	6.72	5.47	2.71	1.67	2.48	1.26E-04
209409_at	4.81	3.05	1.96	0.21	2.46	2.57E-06
208490_x_at	9.44	7.09	3.84	1.26	2.46	3.84E-05
203560_at	4.64	3.86	1.89	0.32	2.46	1.44E-04
213170_at	7.03	2.97	2.87	0.63	2.45	5.82E-10
205227_at	3.81	2.96	1.56	0.5	2.45	6.61E-05
218927_s_at	6.08	4.29	2.49	1.06	2.44	1.69E-05
209318_x_at	5.92	3.99	2.42	0.5	2.44	7.63E-06
200783_s_at	5.75	4.29	2.36	0.86	2.44	3.75E-05
213346_at	6.11	4.14	2.51	0.51	2.43	8.55E-06
205418_at	4.97	4.29	2.04	0.77	2.43	2.60E-04
202107_s_at	12.08	9.55	4.98	1.06	2.43	8.20E-05
204082_at	10.89	8.83	4.49	0.92	2.43	1.15E-04
202862_at	5.33	2.98	2.2	0.46	2.42	3.03E-07
212526_at	4.89	3.08	2.02	0.15	2.42	2.71E-06
210358_x_at	7.31	4.48	3.02	0.99	2.42	1.91E-06
220615_s_at	3.92	3.71	1.62	0.49	2.41	7.40E-04
201938_at	28.17	16.22	11.73	2.54	2.4	6.26E-07
201202_at	11.14	9.72	4.64	1.48	2.4	3.25E-04
200648_s_at	27.33	24.54	11.42	5.94	2.39	5.01E-04
201277_s_at	30.36	19.61	12.71	2.46	2.39	4.92E-06
210044_s_at	11.19	4.9	4.69	2.14	2.39	2.22E-09
214501_s_at	61.94	30.01	25.98	5.58	2.38	2.15E-08
206589_at	6.03	4.12	2.53	1.24	2.38	1.56E-05
201240_s_at	19.72	11.22	8.33	3.05	2.37	6.69E-07
208626_s_at	14.83	7.22	6.29	1.52	2.36	2.87E-08

10

20

30

40

【 0 0 5 0 】

【表 1 - 6】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
205349_at	22.08	15.46	9.4	4.4	2.35	2.52E-05
216833_x_at	4.75	4.18	2.02	0.26	2.35	4.00E-04
216609_at	9.69	4.7	4.13	1.84	2.35	3.31E-08
218026_at	9.22	5.9	3.93	0.86	2.34	5.33E-06
211464_x_at	3.33	2.03	1.42	0.5	2.34	2.51E-06
208677_s_at	10.56	4.99	4.51	1.41	2.34	1.72E-08
216981_x_at	8.11	2.35	3.47	0.89	2.34	2.27E-14
203744_at	5.25	1.63	2.24	0.43	2.34	2.96E-13
218461_at	4.72	3.33	2.02	0.15	2.34	2.47E-05
201036_s_at	5.22	3.55	2.24	0.43	2.33	1.53E-05
205600_x_at	7.08	3.68	3.04	1	2.33	1.45E-07
207002_s_at	5.11	3.09	2.2	0.55	2.32	2.31E-06
211713_x_at	4.17	3.41	1.8	0.5	2.31	2.05E-04
208818_s_at	21.83	11.69	9.44	2.24	2.31	2.69E-07
219007_at	5.33	3.59	2.31	0.7	2.31	1.48E-05
201619_at	13.22	8.5	5.73	1.98	2.31	7.59E-06
201231_s_at	101.25	40.88	43.93	7.96	2.3	5.73E-10
221471_at	8.08	3.71	3.53	0.81	2.29	1.27E-08
216705_s_at	10.56	5.94	4.62	1.34	2.28	8.43E-07
212415_at	14	8.68	6.13	1.56	2.28	4.60E-06
205601_s_at	5.53	3.87	2.42	0.58	2.28	3.00E-05
209208_at	6.58	3.5	2.89	0.83	2.28	3.02E-07
202309_at	9.72	6.08	4.27	0.89	2.28	5.23E-06
201218_at	4.56	3.05	2	0.37	2.28	1.50E-05
218188_s_at	7.83	3.71	3.44	0.72	2.27	2.80E-08
200983_x_at	12.58	8.09	5.53	1.42	2.27	8.67E-06
208964_s_at	10.31	4.05	4.53	0.87	2.27	3.72E-10
210365_at	8.78	5.84	3.87	1.62	2.27	1.71E-05
220741_s_at	8.92	5.11	3.93	1.23	2.27	1.33E-06
203589_s_at	5.53	3.04	2.44	0.59	2.26	6.20E-07
201664_at	16.97	10.4	7.51	1.55	2.26	4.16E-06
208527_x_at	9.03	5.15	4	0.95	2.26	1.27E-06
201448_at	4.61	3.09	2.04	0.21	2.26	1.72E-05
205692_s_at	6.11	3.85	2.71	1.08	2.25	7.70E-06
217727_x_at	17.36	9.58	7.71	2.93	2.25	8.03E-07
217786_at	6.5	3.55	2.89	0.88	2.25	6.22E-07
218585_s_at	3	2.65	1.33	0.48	2.25	6.54E-04
205608_s_at	5.69	2.69	2.53	0.59	2.25	3.35E-08
205453_at	15.08	11.26	6.73	2.31	2.24	9.34E-05
204386_s_at	25.72	13.32	11.51	2.57	2.23	2.36E-07
210052_s_at	4.42	2.47	1.98	0.4	2.23	9.78E-07
209111_at	5.11	2.12	2.29	0.51	2.23	1.99E-09
208898_at	5.06	2.56	2.27	0.54	2.23	1.62E-07
200821_at	13.83	6.62	6.24	1.68	2.22	5.72E-08
207719_x_at	9.06	2.68	4.09	0.9	2.21	2.09E-13
209199_s_at	9.83	6.95	4.44	1.59	2.21	5.25E-05

10

20

30

40

【表 1 - 7】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
214500_at	7.22	6.2	3.27	0.99	2.21	5.45E-04
209806_at	43.28	21.85	19.58	5.29	2.21	1.77E-07
201028_s_at	55.5	32.88	25.16	5.38	2.21	3.32E-06
216554_s_at	25.67	7.76	11.64	2.1	2.2	5.42E-13
218099_at	4.75	3.76	2.16	0.52	2.2	2.18E-04
221581_s_at	24.86	12.8	11.29	2.6	2.2	2.72E-07
222294_s_at	7.39	5.81	3.36	1.05	2.2	2.12E-04
203688_at	4.69	2.79	2.13	0.55	2.2	3.64E-06
200728_at	49.89	15.96	22.71	5.86	2.2	2.37E-12
201562_s_at	5.42	1.5	2.47	0.73	2.2	1.75E-14
203608_at	3.75	2.14	1.71	0.73	2.19	2.43E-06
211714_x_at	60.39	32.21	27.58	4.67	2.19	5.66E-07
206057_x_at	8.36	2.77	3.82	0.96	2.19	7.42E-12
207761_s_at	25.67	15.98	11.73	2.31	2.19	8.33E-06
212739_s_at	8.17	3.5	3.73	1.12	2.19	6.36E-09
201060_x_at	19.39	7.18	8.87	2.46	2.19	1.65E-10
200769_s_at	5.78	2.82	2.64	0.71	2.18	1.09E-07
206445_s_at	24	10.31	11	2.39	2.18	6.92E-09
208858_s_at	11.89	5.96	5.47	2.03	2.17	2.26E-07
202546_at	49.39	24.62	22.71	6.17	2.17	1.82E-07
218279_s_at	4.44	3.33	2.04	0.3	2.17	1.25E-04
203253_s_at	9.11	4.01	4.2	0.94	2.17	1.36E-08
209177_at	5.25	2.96	2.42	0.66	2.17	1.92E-06
210549_s_at	2.17	1.92	1	0	2.17	8.57E-04
201329_s_at	14.92	12.27	6.91	3.99	2.16	5.35E-04
201301_s_at	9.25	6.86	4.29	1.83	2.16	1.42E-04
201589_at	7.47	5.37	3.47	0.79	2.16	8.16E-05
204429_s_at	8.33	5.28	3.87	1.12	2.16	1.40E-05
200806_s_at	25.44	14.18	11.84	2.44	2.15	1.71E-06
212296_at	12.31	5.3	5.73	1.01	2.15	9.97E-09
218160_at	6.86	4.01	3.2	0.79	2.14	4.05E-06
204039_at	24.53	20.97	11.47	4.18	2.14	7.35E-04
200727_s_at	10.36	3.6	4.84	1.76	2.14	4.97E-11
217814_at	7.72	3.52	3.62	0.94	2.13	4.02E-08
222037_at	2.89	2.29	1.36	0.48	2.13	3.35E-04
202345_s_at	11.17	9.71	5.24	1.46	2.13	8.72E-04
203040_s_at	9.22	5.83	4.33	1.21	2.13	1.63E-05
216071_x_at	5	2.12	2.36	0.93	2.12	1.11E-08
200812_at	13.81	8.47	6.51	1.74	2.12	1.07E-05
201098_at	7.33	2.85	3.47	0.87	2.12	1.19E-09
202974_at	40.47	30.63	19.13	8.34	2.12	2.27E-04
201577_at	22.25	10.65	10.53	2.35	2.11	1.31E-07
218686_s_at	3.47	2.08	1.64	0.57	2.11	8.24E-06
218048_at	24.25	20.49	11.49	1.91	2.11	6.78E-04
201487_at	19.44	13.36	9.22	2.61	2.11	6.05E-05
203196_at	4.31	3.38	2.04	0.37	2.11	3.08E-04

10

20

30

40

【 0 0 5 2 】

【表 1 - 8】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
210849_s_at	7.11	2.53	3.38	1.05	2.11	1.31E-10
212694_s_at	5.75	2.1	2.73	0.58	2.1	3.01E-10
217799_x_at	10.14	8.05	4.82	1.51	2.1	3.80E-04
209365_s_at	4.11	2.34	1.96	0.67	2.1	3.90E-06
217988_at	20.17	12.11	9.6	2.24	2.1	8.48E-06
203904_x_at	10.53	4.75	5.02	1.36	2.1	4.53E-08
200986_at	4.14	2.96	1.98	0.45	2.09	1.08E-04
201491_at	10.56	6.28	5.04	0.93	2.09	7.56E-06
201663_s_at	13.53	7.67	6.47	1.32	2.09	3.51E-06
200942_s_at	17.33	7.41	8.29	1.87	2.09	1.47E-08
200973_s_at	6.78	3.14	3.24	1	2.09	8.67E-08
207943_x_at	6.92	2.75	3.31	0.85	2.09	2.78E-09
208899_x_at	5.47	2.2	2.62	0.72	2.09	3.61E-09
218966_at	6.94	4.57	3.33	0.9	2.08	3.83E-05
220240_s_at	4.17	2.04	2	0.37	2.08	2.48E-07
209026_x_at	51.78	25.3	24.89	3.87	2.08	2.53E-07
201403_s_at	20.44	7.99	9.84	2.17	2.08	2.12E-09
213113_s_at	9.36	3.13	4.51	1.6	2.08	3.53E-11
213971_s_at	4.56	2.5	2.2	0.4	2.07	2.33E-06
211769_x_at	6.94	2.71	3.36	0.83	2.07	2.26E-09
201161_s_at	37.5	30.34	18.13	12.68	2.07	8.21E-04
202990_at	13.28	9.72	6.42	1.69	2.07	1.72E-04
218418_s_at	4.36	2.04	2.11	0.57	2.07	1.36E-07
202429_s_at	8.94	5.13	4.33	1.15	2.06	5.39E-06
209215_at	8.81	5.52	4.27	1.62	2.06	2.44E-05
217949_s_at	10.36	6.16	5.02	1.03	2.06	9.23E-06
206499_s_at	6.14	2.26	2.98	0.72	2.06	5.40E-10
218027_at	9.33	4.24	4.53	0.87	2.06	7.08E-08
219479_at	2.19	1.8	1.07	0.25	2.06	6.63E-04
208880_s_at	7.22	2.75	3.51	2.4	2.06	1.60E-08
215416_s_at	11.83	4.07	5.76	1.05	2.06	1.08E-10
219559_at	8.42	3.14	4.11	1.03	2.05	9.10E-10
211342_x_at	5.78	2.45	2.82	1.47	2.05	4.07E-08
217724_at	29.67	14.99	14.51	2.43	2.04	6.51E-07
212330_at	17.25	11.56	8.44	3.31	2.04	7.30E-05
208817_at	8.31	3.45	4.07	1.01	2.04	1.23E-08
204040_at	4.58	2.75	2.24	0.68	2.04	1.37E-05
213854_at	4.44	2.2	2.18	0.44	2.04	4.56E-07
200729_s_at	27.19	8.63	13.33	3.33	2.04	1.28E-11
201970_s_at	11.22	8.6	5.51	1.74	2.04	3.64E-04
203021_at	6.06	4.66	2.98	0.99	2.03	3.92E-04
AFFX-r2- Hs28SrRNA- 3_at	18.14	13.08	8.93	5.55	2.03	2.75E-04
200900_s_at	4.92	2.85	2.42	0.62	2.03	8.48E-06
203800_s_at	7.31	3.68	3.6	0.78	2.03	7.24E-07
212320_at	40.81	19.46	20.16	3.1	2.02	2.59E-07

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

【表 1 - 9】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
217892_s_at	5.67	1.96	2.8	0.73	2.02	1.64E-10
218270_at	7.5	4.58	3.71	1.27	2.02	2.16E-05
202567_at	18.58	9.97	9.2	1.65	2.02	2.37E-06
201302_at	10.89	6.47	5.4	1.68	2.02	1.45E-05
214113_s_at	4.17	2.34	2.07	0.25	2.02	4.98E-06
206438_x_at	17.64	5.63	8.76	2.28	2.01	2.03E-11
200683_s_at	7.25	5.94	3.6	0.91	2.01	8.19E-04
205505_at	3.67	2.22	1.82	0.39	2.01	1.77E-05
218055_s_at	5.36	3.18	2.67	0.8	2.01	1.47E-05
209515_s_at	12.72	8.41	6.33	1.72	2.01	6.79E-05
221831_at	4.64	3.22	2.31	1.2	2.01	1.72E-04
221942_s_at	5.08	2.29	2.53	0.84	2.01	1.14E-07
213797_at	4.06	3.14	2.02	0.54	2.01	4.76E-04
209517_s_at	12.19	4.74	6.09	1.16	2	4.18E-09
213330_s_at	5.25	2.37	2.62	0.72	2	1.20E-07
213617_s_at	7.56	2.86	3.78	0.9	2	2.38E-09
207314_x_at	1.94	1.15	3.89	2.23	0.5	3.17E-06
219423_x_at	4.5	2.78	9	2.44	0.5	8.47E-11
35626_at	6.94	6.35	13.89	5.43	0.5	1.86E-06
211984_at	11.81	5.69	23.64	4.1	0.5	2.35E-15
203848_at	11.69	3.89	23.51	3.11	0.5	1.03E-22
200965_s_at	13.14	12.71	26.49	6.57	0.5	6.00E-07
201531_at	42.64	25.43	86.04	26.03	0.5	7.92E-11
207509_s_at	2.58	0.84	5.24	3.63	0.49	1.67E-05
205022_s_at	4.39	1.18	8.91	3.22	0.49	3.82E-12
207697_x_at	7.31	5.71	14.84	2.95	0.49	3.04E-09
205019_s_at	3.08	1.93	6.27	1.94	0.49	1.92E-10
210845_s_at	20.53	13.56	41.8	19.39	0.49	1.37E-07
203341_at	6.44	2.21	13.13	3.38	0.49	6.80E-17
209657_s_at	4.94	2.55	10.11	2.43	0.49	6.13E-14
220684_at	4.22	3.03	8.64	3.02	0.49	7.01E-09
203118_at	4.92	2.76	10.07	3.49	0.49	1.17E-10
211924_s_at	13.08	10.83	26.82	17.51	0.49	4.60E-05
32032_at	6	1.99	12.31	3.01	0.49	5.45E-18
218878_s_at	4.61	2.25	9.47	2.01	0.49	1.98E-15
212914_at	3.08	2.37	6.33	1.94	0.49	6.70E-09
204847_at	7.58	2.81	15.58	2.86	0.49	2.64E-20
206110_at	4.11	3.5	8.47	4.73	0.49	8.63E-06
213587_s_at	3.67	2.22	7.56	2.72	0.49	5.00E-10
203547_at	5.47	3.16	11.31	2.78	0.48	8.38E-13
214696_at	18.56	15.23	38.38	11.27	0.48	1.43E-08
220088_at	9.94	11.63	20.58	12.55	0.48	1.73E-04
202724_s_at	3.5	2.21	7.24	2.14	0.48	5.23E-11
200788_s_at	10.58	6.51	21.91	4.37	0.48	1.43E-12
201393_s_at	5.64	4.68	11.69	2.48	0.48	5.51E-09
213376_at	19.11	9.52	39.69	9.7	0.48	1.04E-14

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

【表 1 - 1 0】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
204621_s_at	6.89	5.44	14.31	4.68	0.48	1.11E-08
214945_at	2.58	1.65	5.38	2.79	0.48	3.42E-07
221757_at	11.92	8.24	24.82	5.78	0.48	5.42E-11
211985_s_at	8.83	5.51	18.42	4.38	0.48	3.30E-12
200871_s_at	114.36	92.98	239.29	39.36	0.48	1.63E-09
202842_s_at	13.33	7.04	27.91	6.64	0.48	2.16E-14
219155_at	7.72	3.68	16.18	3.79	0.48	8.61E-16
203234_at	7.36	6.6	15.42	5.81	0.48	2.03E-07
201170_s_at	24.28	14.69	50.93	13.42	0.48	2.42E-12
203973_s_at	27.83	27.62	58.4	26.75	0.48	3.47E-06
219040_at	4.64	1.99	9.76	4.19	0.48	6.47E-10
214714_at	21.69	10.31	45.67	6.4	0.48	2.31E-17
219279_at	4.47	3.08	9.42	2.41	0.47	4.42E-11
40420_at	12.36	4.94	26.07	5.45	0.47	4.30E-19
214467_at	6.61	5.73	13.96	3.36	0.47	8.57E-09
202518_at	8.14	3.49	17.2	3.07	0.47	4.27E-19
204224_s_at	12.31	6.64	26.02	5.13	0.47	4.35E-15
203045_at	10.53	9.69	22.31	8.95	0.47	3.33E-07
39582_at	5.56	3.89	11.78	2.45	0.47	1.97E-11
210225_x_at	3.22	3.17	6.84	2.38	0.47	3.53E-07
204891_s_at	10.81	13.93	22.96	10.47	0.47	5.17E-05
218711_s_at	2.67	0.93	5.67	2.06	0.47	1.60E-12
204615_x_at	16.78	6.89	35.67	7.66	0.47	9.15E-19
209959_at	2.47	2.44	5.27	2.64	0.47	4.53E-06
205254_x_at	2.81	2.93	5.98	1.7	0.47	4.07E-07
204396_s_at	3.5	2.52	7.47	1.78	0.47	4.98E-11
218319_at	20.83	13.47	44.58	8.71	0.47	8.34E-13
204369_at	4.14	1.96	8.87	2.55	0.47	1.47E-14
201662_s_at	4.5	1.7	9.64	2.62	0.47	9.45E-17
212998_x_at	13.08	9.49	28.04	10.7	0.47	3.46E-09
200921_s_at	53.22	28.35	114.13	18.76	0.47	5.58E-16
204588_s_at	18.61	20.76	39.91	12.4	0.47	1.36E-06
208881_x_at	18.72	6.34	40.2	8.52	0.47	2.85E-21
202861_at	10.44	7.95	22.44	9.06	0.47	1.34E-08
202464_s_at	11.58	10.18	24.91	10.44	0.46	1.50E-07
202388_at	76.19	54.29	164.22	41.31	0.46	2.71E-11
219118_at	4.44	2.69	9.62	4.28	0.46	4.33E-09
213906_at	3.03	3.32	6.56	2.78	0.46	2.86E-06
202880_s_at	15.92	8.13	34.47	6.64	0.46	9.28E-17
201631_s_at	17.97	23.34	38.98	25.56	0.46	2.35E-04
213758_at	4.75	2.56	10.31	2.75	0.46	1.89E-14
209616_s_at	2.92	2.74	6.33	3.05	0.46	1.05E-06
205281_s_at	3.75	1.95	8.18	1.66	0.46	1.44E-16
204215_at	9.06	5.19	19.76	5.5	0.46	1.33E-13
202478_at	5.25	5.33	11.51	3.92	0.46	1.68E-07
212812_at	5.5	4.01	12.07	4.32	0.46	6.01E-10

10

20

30

40

【 0 0 5 5】

【表 1 - 1 1】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
207826_s_at	1.61	1.02	3.56	2.27	0.45	2.92E-06
218764_at	15.89	10.54	35.09	7.49	0.45	3.50E-13
202072_at	2.72	3.04	6.02	5.11	0.45	5.57E-04
210439_at	1.67	1.88	3.69	1.64	0.45	2.90E-06
203320_at	17.06	9.47	37.76	9.28	0.45	3.65E-15
204440_at	22	15.12	48.71	17.66	0.45	1.79E-10
211458_s_at	18.22	12.73	40.36	14.48	0.45	1.95E-10
212769_at	4.28	2.43	9.49	3.85	0.45	1.48E-10
221841_s_at	26.53	35.63	59.04	20.05	0.45	9.97E-06
217784_at	2.56	1.56	5.69	1.82	0.45	1.90E-12
202782_s_at	5.61	2.91	12.56	3.79	0.45	2.24E-14
220987_s_at	7.81	4.43	17.47	3.82	0.45	9.43E-16
218708_at	13.78	5.39	30.84	10.28	0.45	2.34E-14
215785_s_at	7.61	5.25	17.04	6.85	0.45	6.95E-10
202969_at	3.78	1.87	8.47	2.2	0.45	2.29E-16
207000_s_at	3.94	2.62	8.84	1.77	0.45	1.12E-13
203146_s_at	4.81	2.96	10.78	2.74	0.45	4.69E-14
203555_at	4.53	2.1	10.16	3.03	0.45	2.68E-15
206130_s_at	2	2.22	4.49	1.63	0.45	4.62E-07
202928_s_at	4.06	2.2	9.11	3.08	0.45	6.61E-13
204627_s_at	3.78	5.4	8.49	4.01	0.45	4.89E-05
209674_at	3.64	2.73	8.18	3	0.44	4.83E-10
220319_s_at	12.56	7.6	28.22	13.99	0.44	1.37E-08
204158_s_at	10.03	6.08	22.56	10.29	0.44	2.24E-09
204731_at	3.86	3.47	8.69	3.62	0.44	3.88E-08
222315_at	1.83	1.13	4.13	2.07	0.44	1.83E-08
214617_at	12.61	16.66	28.44	15.51	0.44	3.89E-05
202284_s_at	8.89	8.02	20.07	6.83	0.44	5.60E-09
211429_s_at	42.89	42.53	96.87	27.37	0.44	1.47E-08
211919_s_at	85.36	57.12	192.87	44.91	0.44	1.78E-13
212508_at	18.44	8.34	41.78	8.05	0.44	2.82E-20
206472_s_at	5.03	3.13	11.4	5.22	0.44	2.29E-09
202761_s_at	5.06	4.7	11.49	3.49	0.44	3.75E-09
210146_x_at	4.69	4.33	10.69	3.95	0.44	1.22E-08
213193_x_at	36.97	43.8	84.31	30.06	0.44	7.58E-07
215275_at	5.08	4.33	11.6	2.02	0.44	8.07E-11
205070_at	4.56	1.93	10.4	3.65	0.44	1.03E-13
220890_s_at	21.25	7.85	48.53	8.16	0.44	6.68E-25
210606_x_at	3.72	3.43	8.51	3.35	0.44	1.80E-08
204491_at	4.58	2.64	10.49	2.91	0.44	9.84E-15
220066_at	2.44	1.89	5.6	1.97	0.44	2.04E-10
218964_at	2.31	1.01	5.29	1.65	0.44	1.85E-15
204019_s_at	8.22	7.92	18.87	8.96	0.44	2.32E-07
209688_s_at	4.11	1.53	9.44	2.57	0.44	3.01E-18
212400_at	6.97	5.85	16.04	4.38	0.43	1.01E-10
218032_at	13.33	6.46	30.69	6.13	0.43	1.76E-19

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P 値(不等)
206337_at	5.06	4.79	11.64	4.48	0.43	1.76E-08
219947_at	4.83	4.12	11.18	4.36	0.43	2.91E-09
204912_at	21.56	15.35	49.89	11.11	0.43	2.36E-13
207840_at	2.94	1.82	6.84	2.87	0.43	1.34E-10
204951_at	13.06	8.97	30.44	9.01	0.43	6.62E-13
214049_x_at	2.31	1.8	5.38	1.83	0.43	7.17E-11
218831_s_at	7.81	7.89	18.22	5.55	0.43	7.63E-09
208450_at	9.64	12.41	22.51	14.98	0.43	6.30E-05
205992_s_at	2.17	0.88	5.07	1.79	0.43	4.36E-14
206118_at	8.22	6.74	19.24	3.26	0.43	6.99E-12
208309_s_at	4.44	3.19	10.42	2.62	0.43	2.89E-13
60084_at	3.33	1.62	7.82	1.77	0.43	4.04E-19
202693_s_at	12.33	8.89	29.04	8.01	0.42	5.79E-13
207460_at	2.5	1.48	5.89	1.82	0.42	3.62E-14
204487_s_at	3.58	2.76	8.44	1.91	0.42	1.07E-12
217838_s_at	10.67	10.49	25.22	8.21	0.42	3.55E-09
202833_s_at	26.31	29.07	62.33	20.13	0.42	3.54E-08
210915_x_at	30.81	41.79	73.13	26.03	0.42	1.97E-06
212671_s_at	16.78	17.19	39.93	22.25	0.42	1.10E-06
207339_s_at	17.11	21.69	40.8	17.23	0.42	1.22E-06
221724_s_at	3.5	2.99	8.36	2.78	0.42	1.32E-10
221059_s_at	31.17	21.47	74.56	15.03	0.42	6.90E-15
209201_x_at	75.19	49.33	179.91	39.06	0.42	1.63E-15
212501_at	86.17	73.18	206.33	47.17	0.42	8.81E-12
201739_at	23.75	24.43	56.96	26.6	0.42	1.15E-07
207072_at	4.08	3.15	9.82	4.27	0.42	9.05E-10
200920_s_at	35.61	25.77	85.78	35.09	0.42	1.24E-10
203334_at	3.61	1.95	8.71	2.18	0.41	9.88E-18
204622_x_at	18.31	17.05	44.18	16.48	0.41	1.60E-09
212231_at	4.17	2.13	10.07	2.21	0.41	1.45E-19
202968_s_at	5.33	2.6	12.89	3.62	0.41	2.13E-17
202637_s_at	9.5	6.86	23.02	8.76	0.41	2.23E-11
213539_at	19.25	20.53	46.69	18.53	0.41	2.78E-08
205291_at	9.94	6.68	24.13	9.38	0.41	1.22E-11
202723_s_at	5.75	3.17	13.98	5.55	0.41	2.90E-12
206343_s_at	1.39	0.77	3.38	1.63	0.41	5.98E-10
203543_s_at	4.5	4.14	10.98	3.51	0.41	1.87E-10
202644_s_at	59.19	51.04	144.44	34.17	0.41	5.67E-12
209345_s_at	7.08	6.23	17.29	3.22	0.41	6.62E-12
219622_at	10.28	8.75	25.09	9.02	0.41	1.13E-10
219528_s_at	7.08	8.42	17.36	4.22	0.41	2.09E-08
217591_at	2.06	1.07	5.04	2.38	0.41	2.28E-10
211796_s_at	27.44	38.15	67.36	21.64	0.41	8.01E-07
204838_s_at	2.33	0.89	5.73	2.78	0.41	2.59E-10
213915_at	18.33	20.83	45.07	17.39	0.41	4.26E-08
216248_s_at	20.22	17.84	49.91	17.47	0.41	1.04E-10

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

【表 1 - 1 3】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
213142_x_at	8.86	6.46	21.93	5.84	0.4	3.38E-14
203888_at	2.03	2.54	5.02	3.2	0.4	1.09E-05
211841_s_at	2.5	2.08	6.2	1.56	0.4	1.02E-12
204118_at	62.5	46.31	155.16	22.34	0.4	9.75E-15
212841_s_at	1.28	0.61	3.18	1.99	0.4	1.41E-07
205255_x_at	16.17	14.85	40.62	15.77	0.4	4.07E-10
209871_s_at	1.92	1.89	4.82	2.07	0.4	4.73E-09
208601_s_at	2.03	1.66	5.11	2.05	0.4	9.10E-11
218454_at	22.08	29.37	55.98	18.38	0.39	1.30E-07
209536_s_at	5.33	2.99	13.53	4.6	0.39	6.76E-15
203708_at	15.56	14.78	39.62	11.95	0.39	3.49E-11
202048_s_at	6.08	3.87	15.51	4.48	0.39	5.89E-16
208078_s_at	19.14	16.05	49.02	13.66	0.39	4.77E-13
209447_at	3.42	3.02	8.76	2.33	0.39	1.51E-12
212313_at	5.28	3.91	13.56	3.61	0.39	6.79E-15
218205_s_at	20.5	7.16	53.16	16.23	0.39	4.03E-18
209824_s_at	5.67	4.17	14.82	5.23	0.38	2.79E-13
213958_at	16.64	18.55	43.58	12.27	0.38	4.17E-10
221558_s_at	8.64	9.5	22.76	8.03	0.38	8.56E-10
217911_s_at	3.67	2.54	9.69	2.02	0.38	1.48E-17
208622_s_at	15.17	10.19	40.31	11.92	0.38	4.22E-16
218345_at	5.08	5.64	13.53	8.52	0.38	9.04E-07
204777_s_at	6.61	6.7	17.62	7.23	0.38	5.40E-10
213300_at	7.72	3.86	20.64	11.03	0.37	9.54E-10
210054_at	8.53	5.57	22.8	5.3	0.37	1.89E-18
219117_s_at	13.44	13.14	36	14.7	0.37	2.29E-10
204244_s_at	5.5	3.33	14.73	4.12	0.37	6.56E-18
202531_at	21.03	10.29	56.42	18.7	0.37	1.19E-16
222142_at	3.25	1.63	8.73	2	0.37	2.29E-22
205241_at	7	5.53	18.93	7.57	0.37	3.84E-12
202320_at	2.08	0.87	5.64	3.27	0.37	5.08E-09
204103_at	4.97	5.31	13.51	14.8	0.37	6.82E-04
206881_s_at	2.25	1.66	6.13	3.42	0.37	5.33E-09
212956_at	2.14	1.15	5.84	2.27	0.37	3.58E-14
211583_x_at	1.53	0.77	4.18	1.74	0.37	3.06E-13
211962_s_at	9.39	6.99	25.69	6.67	0.37	1.52E-16
204411_at	1.78	1.24	4.87	2.01	0.37	1.46E-12
208657_s_at	3.61	2.39	9.91	2.33	0.36	6.92E-19
219593_at	4.25	4.62	11.71	3.75	0.36	4.65E-11
222150_s_at	6.83	4.88	19	6.51	0.36	6.54E-15
201425_at	12.89	13.33	35.84	8.67	0.36	1.85E-12
201565_s_at	28.14	20.24	78.27	22.51	0.36	1.22E-16
202643_s_at	24.31	20.55	67.76	21.16	0.36	3.10E-14
209501_at	6.56	3.79	18.38	4.61	0.36	1.08E-20
221890_at	2.44	1.42	6.87	3.41	0.36	6.50E-11
202295_s_at	16.17	14.15	45.93	10.89	0.35	2.00E-15

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
201341_at	6.69	7.59	19.07	7.92	0.35	4.50E-10
211840_s_at	2.28	1.37	6.49	2.41	0.35	4.46E-15
218486_at	6.61	3.84	18.89	4.38	0.35	5.27E-22
212196_at	8.97	6.51	25.67	6.11	0.35	1.52E-18
219359_at	5.64	4.62	16.31	6.72	0.35	1.37E-12
204655_at	11.97	13.9	34.98	16.75	0.34	2.21E-09
206366_x_at	2.03	2.63	5.93	3.3	0.34	7.78E-08
214146_s_at	30.83	37.74	90.76	32.92	0.34	1.46E-10
38037_at	6.39	8.63	18.84	10.71	0.34	1.33E-07
209062_x_at	4.06	2.67	12.07	2.98	0.34	9.87E-21
213524_s_at	33.97	35.69	101.51	48.5	0.33	2.99E-10
213135_at	5	4.5	15.02	3.44	0.33	1.80E-16
202524_s_at	13.56	11.11	40.89	10.45	0.33	1.10E-17
210479_s_at	3.94	3.3	11.96	3.57	0.33	1.86E-16
210279_at	4.28	5.27	13.02	7.35	0.33	2.25E-08
1405_i_at	11.69	15.87	35.67	15.86	0.33	2.64E-09
204198_s_at	12.08	10.51	37	14.46	0.33	1.17E-13
201566_x_at	5.64	4.5	17.31	6.7	0.33	2.67E-14
204197_s_at	19.69	17.33	60.64	15.02	0.32	3.00E-17
218793_s_at	2.03	1.16	6.24	2	0.32	1.17E-18
209728_at	11.25	18.4	34.69	35.17	0.32	2.53E-04
202206_at	14.14	12.67	43.8	14.09	0.32	1.53E-15
213624_at	2.19	2.74	6.82	3.37	0.32	1.74E-09
218696_at	6.86	4.13	21.42	5.15	0.32	2.48E-23
212195_at	8.11	7.38	25.33	6.15	0.32	3.87E-17
206296_x_at	2.86	1.71	8.96	4.89	0.32	1.58E-10
201189_s_at	2.94	2.91	9.31	2.22	0.32	3.76E-16
219099_at	3.78	2.51	11.96	3.3	0.32	1.10E-20
212187_x_at	4.03	2.93	12.91	6.52	0.31	1.65E-11
209604_s_at	7.36	6.16	23.6	7.61	0.31	7.32E-17
204794_at	7.64	7.51	24.51	7.87	0.31	3.14E-15
210113_s_at	3.61	2.61	11.64	3.86	0.31	9.95E-18
204790_at	2.81	1.51	9.07	4.45	0.31	3.37E-12
202208_s_at	8.67	8.45	28.07	13.73	0.31	2.85E-11
203821_at	11.81	15.7	38.84	20.42	0.3	2.38E-09
214567_s_at	1.39	0.9	4.58	2.31	0.3	7.72E-12
203887_s_at	4.28	5.84	14.13	9.37	0.3	1.57E-07
206655_s_at	2.36	1.64	7.82	4.21	0.3	5.47E-11
214219_x_at	2	1.41	6.78	3.91	0.3	2.94E-10
204793_at	4.81	4.69	16.31	3.6	0.29	2.70E-18
214470_at	18.14	17.22	61.67	18.24	0.29	1.86E-17
202207_at	20.22	16.82	69.47	14.62	0.29	9.60E-22
202988_s_at	2.58	1.54	8.89	8.21	0.29	6.99E-06
211748_x_at	5.36	3.94	18.47	10.14	0.29	6.29E-11
210164_at	8.28	10.61	28.6	12.55	0.29	1.45E-11
221756_at	13.81	11.17	47.98	13.2	0.29	1.38E-20

10

20

30

40

【表 1 - 15】

識別子	AML 平均	AML StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	AML/ 疾患なし	P値(不等)
208146_s_at	10.75	9.07	38.51	13.32	0.28	1.04E-17
206390_x_at	16.11	23.68	58.53	25.43	0.28	3.02E-11
214032_at	4.78	4.92	17.49	6.3	0.27	4.56E-16
216834_at	10.5	11.27	38.56	28.38	0.27	9.67E-08
210426_x_at	4.17	3.96	15.78	4.91	0.26	4.55E-19
220646_s_at	4.36	5.93	17.51	6.99	0.25	4.98E-14
203414_at	7.78	5.11	31.47	7.37	0.25	5.84E-28
210512_s_at	3	2.33	12.18	7.16	0.25	6.16E-11
203271_s_at	1.58	0.91	6.6	2.19	0.24	1.08E-20
204081_at	7.83	4.77	32.69	13.35	0.24	1.14E-16
204115_at	2.75	2.76	11.8	5	0.23	8.80E-16
37145_at	14.22	22.96	62.47	30.08	0.23	3.86E-12
205495_s_at	12.86	19.7	57.69	30.42	0.22	1.07E-11
205237_at	29.56	38.91	132.64	44.91	0.22	1.12E-17
210031_at	11.72	12.49	53.98	16.51	0.22	1.72E-21
220532_s_at	3	3.88	14.02	12.01	0.21	3.51E-07
221211_s_at	2.44	1.08	11.93	5.59	0.2	6.63E-15
201506_at	6.56	9.19	47.31	12.83	0.14	2.13E-27

10

20

【 0 0 6 0 】

【表 2 - 1】

表2. 疾患なしのPBMCに対してAMLのPBMCで示差的に発現される遺伝子のアノテーション

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
203948_s.at	MPO	ミエロペルオキシダーゼ	Hs.1817	J02694
203949_at	MPO	ミエロペルオキシダーゼ	Hs.1817	NM_000250
206310_at	SPINK2	セリンプロテアーゼインヒビター、カザール型、2(アクロシントリプシンインヒビター)	Hs.98243	NM_021114
209905_at	HOXA9	ホメオボックスA9	Hs.127428	AI246769
214575_s.at	AZU1	アズロシジン(カチオン性抗菌性タンパク質37)	Hs.72885	NM_001700
206871_at	ELA2	エラスターゼ2、好中性	Hs.99863	NM_001972
214651_s.at	HOXA9	ホメオボックスA9	Hs.127428	U41813
210084_x.at	TPS1, TPSB1	トリプターゼベータ1、トリプターゼ、アルファ	Hs.347933	AF206665
205683_x.at	TPS1, TPSB1, TPSB2	トリプターゼベータ1、トリプターゼベータ2、トリプターゼ、アルファ	Hs.347933	NM_003294
204798_at	MYB	v-myb骨髄芽球症ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ(トリ)	Hs.1334	NM_005375
217023_x.at	TPSB1, TPSB2	トリプターゼベータ1、トリプターゼベータ2	Hs.294158, Hs.347933	AF099143
216474_x.at	TPSB1, TPSB2	トリプターゼベータ1、トリプターゼベータ2	Hs.347933	AF206667
202016_at	MEST	中胚葉特異的転写産物ホモログ(マウス)	Hs.79284	NM_002402
207134_x.at	TPS1, TPSB1, TPSB2	トリプターゼベータ1、トリプターゼベータ2、トリプターゼ、アルファ	Hs.294158	NM_024164
215382_x.at	TPS1, TPSB1	トリプターゼベータ1、トリプターゼ、アルファ	Hs.347933	AF206666
205950_s.at	CA1	炭酸脱水酵素I	Hs.23118	NM_001738
205051_s.at	KIT	v-kitハーディーザッカーマン(Hardy-Zuckerman)4 ネコ肉腫ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ	Hs.81665	NM_000222
211709_s.at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	BC005810
205131_x.at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	NM_002975
219054_at	FLJ14054	機能未知タンパク質FLJ4054	Hs.13528	NM_024563
204304_s.at	PROML1	プロミン様1(マウス)	Hs.112360	NM_006017
206674_at	FLT3	fms関連チロシンキナーゼ3	Hs.385	NM_004119
207741_x.at	TPS1	トリプターゼ、アルファ	Hs.334455	NM_003293
202589_at	TYMS	チミジル酸シンターゼ	Hs.82962	NM_001071
210783_x.at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	D86586
211922_s.at	CAT	カタラーゼ	Hs.76359	AY028632
201427_s.at	SEPP1	セレン含有タンパク質P、プラズマ、1	Hs.3314	NM_005410

10

20

30

40

【表 2 - 2】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
206111_at	RNASE2	リボヌクレアーゼ、RNアーゼAファミリー、2(肝臓、好酸球由来ニューロトキシン)	Hs.728	NM_002934
202503_s_at	KIAA0101	KIAA0101遺伝子産物	Hs.81892	NM_014736
220377_at	HSPC053	HSPC053タンパク質	Hs.128155	NM_014151
201310_s_at	P311	P311タンパク質	Hs.142827	NM_004772
219672_at	ERAF	赤血球関連因子	Hs.274309	NM_016633
205624_at	CPA3	カルボキシペプチダーゼA3(肥満細胞)	Hs.646	NM_001870
205609_at	ANGPT1	アンジオポエチン1	Hs.2463	NM_001146
206834_at	HBD	ヘモグロビン、デルタ	Hs.36977	NM_000519
201162_at	IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質7	Hs.119206	NM_001553
201432_at	CAT	カタラーゼ	Hs.76359	NM_001752
204430_s_at	SLC2A5	溶質輸送体ファミリー2(グルコース/フラクトース促進輸送因子)、メンバー5	Hs.33084	NM_003039
220416_at	KIAA1939	KIAA1939タンパク質	Hs.182738	NM_024837
211743_s_at	PRG2	プロテオグリカン2、骨髄(ナチュラルキラー細胞活性化因子、好酸球顆粒主要塩基性タンパク質)	Hs.99962	BC005929
201416_at	MEIS3, SOX4	Meis1、骨髄エクトロピックウイルス組込み部位1ホモログ3(マウス)、SRY(性決定領域Y)ボックス4	Hs.83484	BG528420
213150_at	HOXA10	ホメオボックスA10	Hs.110637	BF792917
209543_s_at	CD34, FLJ00005	CD34抗原、FLJ00005タンパク質	Hs.367690	M81104
213258_at			Hs.288582	BF511231
210664_s_at	TFPI	組織因子経路インヒビター(リポタンパク質関連凝固インヒビター)	Hs.170279	AF021834
206067_s_at	WT1	ウィルムス腫瘍1	Hs.1145	NM_024426
209757_s_at	MYCN	v-myc 骨髄細胞腫ウイルス関連腫瘍遺伝子、神経芽腫由来(トリ)	Hs.25960	BC002712
213515_x_at	GARS, HBG1, HBG2	グリシル-tRNAシンセターゼ、ヘモグロビン、ガンマA、ヘモグロビン、ガンマG	Hs.283108	AI133353
219837_s_at	C17	サイトカイン様タンパク質C17	Hs.13872	NM_018659
218899_s_at	BAALC	脳急性白血球病、細胞質	Hs.169395	NM_024812
210665_at	TFPI	組織因子経路インヒビター(リポタンパク質関連凝固インヒビター)	Hs.170279	AF021834
206478_at	KIAA0125	KIAA0125遺伝子産物	Hs.38365	NM_014792
201825_s_at	LOC51097	CGI-49タンパク質	Hs.238126	AL572542
202441_at	KEO4	Caenorhabditis elegansタンパク質に類似	Hs.285818	AL568449

10

20

30

40

【表 2 - 3】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
209160_at	AKR1C3	アルドーケト還元酵素ファミリー1、メンバーC3(3-アルファヒドロキシステロイド脱水素酵素、II型)	Hs.78183	AB018580
218788_s_at	FLJ21080	機能未知タンパク質FLJ21080	Hs.8109	NM_022743
219551_at	BM040	性質不明の骨髄タンパク質BM040	Hs.26892	NM_018456
201163_s_at	IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質7	Hs.119206	NM_001553
204419_x_at	GARS, HBG1, HBG2	グリシル-tRNAシンセターゼ、ヘモグロビン、ガンマA、ヘモグロビン、ガンマG	Hs.283108	NM_000184
209710_at	MGC2306	機能未知タンパク質MGC2306	Hs.760	AL563460
201307_at	FLJ10849	機能未知タンパク質FLJ10849	Hs.8768	AL534972
213147_at	HOXA10	ホメオボックスA10	Hs.110637	AI375919
203675_at	NUCB2	ヌクレオペンディン2	Hs.3164	NM_005013
221004_s_at	ITM3	内在性膜タンパク質3	Hs.111577	NM_030926
204848_x_at	HBG1, HBG2	ヘモグロビン、ガンマA、ヘモグロビン、ガンマG	Hs.266959	NM_000559
205366_s_at	HOXB6	ホメオボックスB6	Hs.98428	NM_018952
202252_at	RAB13	RAB13、膜RAS腫瘍遺伝子ファミリー	Hs.151536	NM_002870
213110_s_at	COL4A5	コラーゲン、IV型、アルファ5(アルポート症候群)	Hs.169825	AW052179
219654_at	PTPLA	タンパク質テロシンホスファターゼ様(触媒作用アルギニンの代わりにプロリン)、メンバーa	Hs.114062	NM_014241
218280_x_at	H2AFO	H2Aヒストンファミリー、メンバーO	Hs.795	NM_003516
220232_at	FLJ21032	機能未知タンパク質FLJ21032	Hs.247474	NM_024906
201324_at	EMP1	上皮膜タンパク質1	Hs.79368	NM_001423
201892_s_at	IMPDH2	IMP(イオシンリン酸)脱水素酵素2	Hs.75432	NM_000884
218718_at	PDGFC	血小板由来成長因子C	Hs.43080	NM_016205
209398_at	H1F2	H1ヒストンファミリー、メンバー2	Hs.7644	BC002649
201417_at				AL136179
201459_at	RUVBL2	RuvB様2(大腸菌)	Hs.6455	NM_006666
218313_s_at	GALNT7	UDP-N-アセチル-アルファ-D-ガラクトサミン:ポリペプチドN-アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ7(GalNAc-T7)	Hs.246315	NM_017423
207459_x_at	GYPA, GYPB	グリコホリンA(MN血液型群を含む)、グリコホリンB(Ss血液型群を含む)	Hs.343871	NM_002100

10

20

30

40

【表 2 - 4】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
214407_x.at	GYPA, GYPB	グリコホリンA(MN血液型群を含む)、グリコホリンB(Ss血液型群を含む)	Hs.108694	AI240545
202502_at	ACADM	アシル-CoエンザイムA脱水素酵素、C-4~C-12直鎖	Hs.79158	NM_000016
201418_s.at	MEIS3, SOX4	Meis1、骨髄エクトロピックウイルス組込み部位1ホモログ3(マウス)、SRY(性決定領域Y)ボックス4	Hs.83484	NM_003107
214290_s.at	H2AFO	H2Aヒストンファミリー、メンバーO	Hs.795	AI313324
209790_s.at	CASP6	カスパーゼ6、アポトーシス関連システインプロテアーゼ	Hs.3280	BC000305
204069_at	MEIS1	Meis1、骨髄エクトロピックウイルス組込み部位1ホモログ(マウス)	Hs.170177	NM_002398
203502_at	BPGM	2、3-ビスホスホグリセレートムターゼ	Hs.198365	NM_001724
209813_x.at	TRG@	T細胞受容体ガンマ遺伝子座	Hs.112259	M16768
219218_at	FLJ23058	機能未知タンパク質FLJ23058	Hs.98968	NM_024696
202444_s.at	KEO4	Caenorhabditis elegansタンパク質C42C1.9に類似	Hs.285818	NM_006459
201193_at	IDH1	イソクエン酸脱水素酵素1(NADP+)、可溶性	Hs.11223	NM_005896
212175_s.at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	AL513611
201013_s.at	PAICS	ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキシラーゼ、ホスホリボシルアミノイミダゾールスクシノカルボキサミドシンセターゼ	Hs.117950	AA902652
205769_at	FACVL1	脂肪酸-Coエンザイムアリガーゼ、超長鎖1	Hs.11729	NM_003645
208680_at	PRDX1	ペルオキシレドキシシン1	Hs.180909	L19184
212141_at	MCM4	MCM4ミニ染色体維持欠損4(S. cerevisiae)	Hs.154443	AA604621
213541_s.at	ERG	v-ets赤芽球症ウイルスE26腫瘍遺伝子様(トリ)	Hs.45514	AI351043
222036_s.at	MCM4	MCM4ミニ染色体維持欠損4(S. cerevisiae)	Hs.154443	AI859865
220668_s.at	DNMT3B	DNA(シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ3ベータ	Hs.251673	NM_006892
218847_at	IMP-2	IGF-II mRNA結合タンパク質2	Hs.30299	NM_006548
217294_s.at	ENO1	エノラーゼ1、(アルファ)	Hs.254105	U88968
215215_s.at	LOC81691	エキソヌクレアーゼNEF-sp	Hs.177926	AC004381
213779_at	LOC129080	推定上のemu1	Hs.289106	AL031186
218825_at	LOC51162	NEU1タンパク質	Hs.91481	NM_016215
212009_s.at	STP1	ストレス誘導リン酸化タンパク質1(Hsp70/Hsp90形成タンパク質)	Hs.75612	AL553320
205996_s.at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	NM_013411

10

20

30

40

【表 2 - 5】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
218729_at	LXN	ラテキシタンパク質	Hs.109276	NM_020169
209930_s_at	NFE2	核因子(赤血球由来2)、45kD	Hs.75643	L13974
218858_at	FLJ12428	機能未知タンパク質FLJ12428	Hs.87729	NM_022783
216153_x_at	RECK	カザールモチーフを持つ復帰誘導システインリッチタンパク質	Hs.29640	AK022897
204409_s_at	EIF1AY	真核転写開始因子1A、Y染色体	Hs.155103	BC005248
205202_at	PCMT1	タンパク質-L-イソアスパラギン酸(D-アスパラギン酸)O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.79137	NM_005389
205382_s_at	DF	補体のDコンポーネント(アジブシン)	Hs.155597	NM_001928
216920_s_at	TRG@	T細胞受容体ガンマ遺伝子座	Hs.112259	M27331
209576_at	GNAI1	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)、アルファ阻害活性ポリペプチド1	Hs.203862	AL049933
202246_s_at	CDK4	サイクリン依存性キナーゼ4	Hs.95577	NM_000075
212115_at	FLJ13092	機能未知タンパク質FLJ13092	Hs.172035	AK023154
204168_at	MGST2	ミクロソームのグルタチオンS-トランスフェラーゼ2	Hs.81874	NM_002413
211820_x_at	GYPA	グリコホリンA(MN血液型群を含む)	Hs.108694	U00179
215806_x_at	TRGC2	T細胞受容体ガンマ定常2	Hs.274509	M13231
205768_s_at	FACVL1	脂肪酸-CoenzymeAリガーゼ、超長鎖1	Hs.11729	NM_003645
210829_s_at	SSBP2	一本鎖DNA結合タンパク質2	Hs.169833	AF077048
208107_s_at	LOC81691	エキソヌクレアーゼNEF-sp	Hs.177926	NM_030941
200923_at	LGALS3BP	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質	Hs.79339	NM_005567
203116_s_at	FECH	フェロケラターゼ(プロトポルフィリン症)	Hs.26	NM_000140
204900_x_at	SAP30	sin3関連ポリペプチド、30kD	Hs.20985	NM_003864
202845_s_at	RALBP1	ralA結合タンパク質1	Hs.75447	NM_006788
203787_at	SSBP2	一本鎖DNA結合タンパク質2	Hs.169833	NM_012446
204170_s_at	CKS2	CDC28タンパク質キナーゼ2	Hs.83758	NM_001827
201413_at	HSD17B4	ヒドロキシステロイド(17-β)脱水素酵素4	Hs.75441	NM_000414
201054_at	HNRPA0	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質A0	Hs.77492	BE966599
201952_at	ALGAM	活性化白血球細胞接着分子	Hs.10247	AA156721
204647_at	HOMER-3	ホーマー、ニューロン前初期遺伝子、3	Hs.166146	NM_004838
209892_at	FUT4	フコシルトランスフェラーゼ4(アルファ(1,3)フコシルトランスフェラーゼ、骨髄特異的)	Hs.2173	AF305083

10

20

30

40

【表 2 - 6】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
219789_at	NPR3	ナトリウム利尿ペプチド受容体C/グアニル酸シクラーゼC (房室ナトリウム利尿ペプチド受容体C)	Hs.123655	AI628360
202946_s_at	BTBD3	BTB(POZ)ドメイン含有3	Hs.7935	NM_014962
204011_at	SPRY2	スプローティ(sprouty)ホモログ2(ショウジョウバエ)	Hs.18676	NM_005842
214909_s_at	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルアミノ加水分解酵素2	Hs.247362	AK026191
204391_x_at	TTF1	転写中間因子1	Hs.183858	NM_015905
213035_at	KIAA0379	KIAA0379タンパク質	Hs.32556	AI081194
214657_s_at	MEN1	多発性内分泌腫瘍I	Hs.240443	AJ134977
210613_s_at	SYNGR1	シナプトグリン1	Hs.6139	BC000731
200615_s_at	AP2B1	アダプタ関連タンパク質複合体2、ベータ1サブユニット	Hs.74626	AL567295
215537_x_at	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルアミノ加水分解酵素2	Hs.247362	AJ012008
206480_at	LTC4S	ロイコトリエンC4シンターゼ	Hs.456	NM_000897
222067_x_at	H2BFB	H2Bヒストンファミリー、メンバーB	Hs.180779	AL353759
204173_at	MLC1SA	ミオシン軽鎖1遅筋a	Hs.90318	NM_002475
212268_at	SERPINB1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイドB(オボアルブミン)、メンバー1	Hs.183583	NM_030666
201309_x_at	P311	P311タンパク質	Hs.142827	U36189
215182_x_at			Hs.274511	AL050122
201037_at	PFKP	ホスホフラクトキナーゼ、血小板	Hs.99910	NM_002627
214236_at			Hs.172405	AA166684
210644_s_at	LAIR1	白血球関連Ig様受容体1	Hs.115808	AF109683
206323_x_at	OPHN1	オリゴフレニン1	Hs.128824	NM_002547
201563_at	SORD	ソルビトール脱水素酵素	Hs.878	L29008
213301_x_at	TTF1	転写中間因子1	Hs.183858	AL538264
218039_at	ANKT	核小体タンパク質ANKT	Hs.279905	NM_016359
212174_at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	W02312
218069_at	MGC5627	機能未知タンパク質MGC5627	Hs.237971	NM_024096
216202_s_at	SPTLC2	セリンパルミトイルトランスフェラーゼ、長鎖塩基サブユニット2	Hs.59403	U15555
201014_s_at	PAICS	ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキシラーゼ、ホスホリボシルアミノイミダゾールスクシノカルボキサミドシンターゼ	Hs.117950	NM_006452
202564_x_at	ARL2	ADPリボシル化因子様2	Hs.154162	NM_001667
203588_s_at	TFDP2	転写因子Dp-2(E2F二量体化パートナー2)	Hs.19131	BG034328
208864_s_at	TXN	チオレドキシシン	Hs.76136	AF313911
218883_s_at	FLJ23468	機能未知タンパク質FLJ23468	Hs.38178	NM_024629

10

20

30

40

【表 2 - 7】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
215489_x_at	HOMER-3	ホーマー、ニューロン前初期遺伝子、3	Hs.166146	AI871287
209360_s_at	RUNX1	ラント関連転写因子1(急性骨髄性白血病1;aml1 腫瘍遺伝子)	Hs.129914	D43968
201503_at	G3BP	Ras-GTPアーゼ活性化タンパク質SH3ドメイン結合タンパク質	Hs.220689	BG500067
203282_at	GBE1	グルカン(1,4- α)、分岐酵素1(グリコーゲン分岐酵素、アンダーセン病、IV型糖源病)	Hs.1691	NM_000158
200696_s_at	GSN	ゲルソリン(アミロイド病、フィンランド型)	Hs.290070	NM_000177
217869_at	HSD17B12	ヒドロキシステロイド(17- β)脱水素酵素12	Hs.279617	NM_016142
208579_x_at	H2B/S, H2BFS	H2Bヒストンファミリー、メンバーS、ヒストンファミリーメンバー	Hs.367748	NM_017445
213129_s_at	GCSH	グリシン切断系タンパク質H(アミノメチル輸送体)	Hs.356054	AI970157
218342_s_at	FLJ23309	機能未知タンパク質FLJ23309	Hs.87128	NM_024896
204026_s_at	ZWINT	ZW10相互作用物質	Hs.42650	NM_007057
209825_s_at	UMP5K	ウリジン-リン酸キナーゼ	Hs.75939	BC002906
209179_s_at	LENG4	白血球受容体クラスタ(LRC)メンバー4	Hs.78768	BC003164
217975_at	LOC51186	pp21ホモログ	Hs.15984	NM_016303
217791_s_at	PYCS	ピロリン-5-カルボン酸シンセターゼ(グルタミン酸ガンマ-セミアルデヒドシンセターゼ)	Hs.114366	NM_002860
208967_s_at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	U39945
202371_at	FLJ21174	機能未知タンパク質FLJ21174	Hs.194329	NM_024863
212055_at	DKFZP586M1523	DKFZP586M1523タンパク質	Hs.22981	BF689173
200703_at	PIN	ダイニン、細胞質、軽量タンパク質	Hs.5120	NM_003746
202262_x_at	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルアミノ加水分解酵素2	Hs.247362	NM_013974
209200_at	MEF2C	MADSボックス転写エンハンサー因子2、ポリペプチドC(筋細胞エンハンサー因子2C)	Hs.78995	AL536517
213572_s_at	SERPINB1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイドB(オボアルブミン)、メンバー1	Hs.183583	AI554300
210762_s_at	DLC1	肝臓癌で欠失される遺伝子1	Hs.8700	AF026219
200658_s_at	PHB	プロヒビチン	Hs.75323	AL560017
210999_s_at	GRB10	成長因子受容体結合タンパク質10	Hs.81875	U66065

10

20

30

40

【表 2 - 8】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
205518_s_at	CMAH	シチジナーリン酸-N-アセチルノイラミン酸水酸化酵素(CMP-N-アセチルノイラミン酸モノオキシゲナーゼ)	Hs.24697	NM_003570
217809_at	HSPC028	HSPC028タンパク質	Hs.5216	NM_014038
220725_x_at	FLJ23558	機能未知タンパク質FLJ23558	Hs.288552	NM_025095
208857_s_at	PCMT1	タンパク質-L-イソアスパラギン酸(D-アスパラギン酸)O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.79137	M93008
210401_at	P2RX1	プリン受容体P2X、リガンド開口型イオンチャネル、1	Hs.41735	U45448
201555_at	MCM3	MCM3ミニ染色体維持欠損3(<i>S. cerevisiae</i>)	Hs.179565	NM_002388
202708_s_at	H2BFQ	H2Bヒストンファミリー、メンバーQ	Hs.2178	NM_003528
201826_s_at	LOC51097	CGI-49タンパク質	Hs.238126	NM_016002
211684_s_at	DNCI2	ダイニン、細胞質、中間ポリペプチド2	Hs.66881	AF250307
201951_at	ALCAM	活性化白血球細胞接着分子	Hs.10247	BF242905
201564_s_at	SNL	singed様(fascinホモログ、ウニ)(ショウジョウバエ)	Hs.118400	NM_003088
201897_s_at	CKS1	CDC28タンパク質キナーゼ1	Hs.348669	NM_001826
213395_at	MLC1	皮質嚢胞を有する巨脳白質脳症1	Hs.74518	AL022327
208690_s_at	PDLIM1	PDZおよびLIMドメイン1(エルフィン)	Hs.75807	BC000915
204565_at	HT012	性質不明の視床下部タンパク質HT012	Hs.9676	NM_018473
201015_s_at	JUP	接合部プラコグロビン	Hs.2340	NM_021991
209409_at	GRB10	成長因子受容体結合タンパク質10	Hs.81875	D86962
208490_x_at	H2BFG	H2Bヒストンファミリー、メンバーG	Hs.182137	NM_003522
203560_at	GGH	ガンマーグルタミル加水分解酵素(コンジュガーゼ、フォリルガンマグルタミル加水分解酵素)	Hs.78619	NM_003878
213170_at	GL683	グルタチオンペルオキシダーゼに弱く類似2	Hs.43728	AA406605
205227_at	IL1RAP	インターロイキン1受容体アクセサリタンパク質	Hs.173880	NM_002182
218927_s_at	C4S-2	コンドロイチン4-O-スルホトランスフェラーゼ2	Hs.25204	NM_018641
209318_x_at	PLAGL1	多形性腺腫遺伝子様1	Hs.75825	BG547855
200783_s_at	STMN1	スタスミン1/腫瘍性タンパク質18	Hs.250811	NM_005563
213346_at	LOC93081	機能未知タンパク質BC015148	Hs.13413	BE748563
205418_at	FES	ネコ肉腫腫瘍遺伝子	Hs.7636	NM_002005

10

20

30

40

【表 2 - 9】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
202107_s.at	MCM2	MCM2ミニ染色体維持欠損2、マイトチン(<i>S. cerevisiae</i>)	Hs.57101	NM_004526
204082_at	PBX3	プレB細胞白血病転写因子3	Hs.294101	NM_006195
202862_at	FAH	フマリルアセト酢酸加水分解酵素(フマリルアセトアセターゼ)	Hs.73875	NM_000137
212526_at	KIAA0610	KIAA0610タンパク質	Hs.118087	AK002207
210358_x.at	GATA2, MGC2306	GATA結合タンパク質2、機能未知タンパク質MGC2306	Hs.760	BC002557
220615_s.at	FLJ10462	機能未知タンパク質FLJ10462	Hs.100895	NM_018099
201938_at	CDK2AP1	CDK2関連タンパク質1	Hs.3436	NM_004642
201202_at	PCNA	増殖細胞核抗原	Hs.78996	NM_002592
200648_s.at	GLUL	グルタミン酸-アンモニアリガーゼ(グルタミンシンターゼ)	Hs.170171	NM_002065
201277_s.at	HNRPAB	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質A/B	Hs.81361	NM_004499
210044_s.at	LYL1	リンパ芽急性白血病由来配列1	Hs.46446	BC002796
214501_s.at	H2AFY	H2Aヒストンファミリー、メンバーY	Hs.75258	AF044286
206589_at	GFI1	成長因子非依存性1	Hs.73172	NM_005263
201240_s.at	KIAA0102	KIAA0102遺伝子産物	Hs.77665	NM_014752
208626_s.at	VATI	小胞アミン輸送タンパク質1	Hs.157236	BC001913
205349_at	GNA15	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)、アルファ15(Gqクラス)	Hs.73797	NM_002068
216833_x.at	GYPB, GYPE	グリコホリンB(Ss血液型群を含む)、グリコホリンE	Hs.372513	U05255
216609_at			Hs.336933	AF065241
218026_at	HSPC009	HSPC009タンパク質	Hs.16059	NM_014019
211464_x.at	CASP6	カスパーゼ6、アポトーシス関連システインプロテアーゼ	Hs.3280	U20537
208677_s.at	BSG	ペイシジン(OK血液型群)	Hs.74631	AL550657
216981_x.at	SPN	シアロフォリン(gpL115、ロイコシアリン、CD43)	Hs.80738	X60502
203744_at	HMG4	高移動度群(非ヒストン染色体性)タンパク質4	Hs.19114	NM_005342
218461_at	LOC51184	タンパク質x_0004	Hs.284164	NM_016301
201036_s.at	HADHSC	L-3-ヒドロキシアシル-CoエンザイムA脱水素酵素、短鎖	Hs.8110	NM_005327
205600_x.at	HOXB5	ホメオボックスB5	Hs.22554	AI052747
207002_s.at	PLAGL1	多形性腺腫遺伝子様1	Hs.75825	NM_002656
211713_x.at	KIAA0101	KIAA0101遺伝子産物	Hs.81892	BC005832
208818_s.at	COMT	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.240013	BC000419
219007_at	FLJ13287	機能未知タンパク質FLJ13287	Hs.53263	NM_024647
201619_at	PRDX3	ペルオキシレドキシシン3	Hs.75454	NM_006793
201231_s.at	ENO1	エノラーゼ1、(アルファ)	Hs.254105	NM_001428
221471_at	TDE1	腫瘍示差発現1	Hs.272168	AW173623

10

20

30

40

【表 2 - 10】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
216705_s_at	ADA	アデノシンデアミナーゼ	Hs.1217	X02189
212415_at	37501	セブチン6	Hs.90998	AW150913
205601_s_at	HOXB5	ホメオボックスB5	Hs.22554	NM_002147
209208_at	MPDU1	マンノース-6-リン酸リコシル転移酵素1	Hs.6710	AF059752
202309_at	MTHFD1	メチレンテトラヒドロフォレート脱水素酵素(NADP+依存性)、メチレンテトラヒドロフォレートシクロヒドロラーゼ、ホルミルテトラヒドロフォレートシンセターゼ	Hs.172665	NM_005956
201218_at	CTBP2	C末端結合タンパク質2	Hs.171391	N23018
218188_s_at	TMM13	ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ13ホモログ(酵母)	Hs.23410	NM_012458
200983_x_at	CD59	CD59抗原p18-20(モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32およびG344により同定される抗原)	Hs.278573	BF983379
208964_s_at	FADS1	脂肪酸デサチュラーゼ	Hs.132898	AL512760
210365_at	RUNX1	ラント関連転写因子1(急性骨髄性白血病1;aml1腫瘍遺伝子)	Hs.129914	D43967
220741_s_at	SID6-306	無機ピロホスファターゼ	Hs.5123	NM_006903
203589_s_at	TFDP2	転写因子Dp-2(E2F二量体化パートナー)	Hs.19131	NM_006286
201664_at	SMC4L1	SMC4染色体の構造維持4様1(酵母)	Hs.50758	AL136877
208527_x_at	H2BFH	H2Bヒストンファミリー、メンバーH	Hs.182138	NM_003523
201448_at	TIA1	TIA1細胞障害性顆粒関連RNA結合タンパク質	Hs.239489	AL046419
205692_s_at	CD38	CD38抗原(p45)	Hs.66052	NM_001775
217727_x_at	VPS35	液胞タンパク質選別35(酵母)	Hs.264190	NM_018206
217786_at	SKB1	SKB1ホモログ(S. pombe)	Hs.12912	NM_006109
218585_s_at	RAMP	RA調節核マトリクス関連タンパク質	Hs.126774	NM_016448
205608_s_at	ANGPT1	アンジオポエチン1	Hs.2463	U83508
205453_at	HOXB2	ホメオボックスB2	Hs.2733	NM_002145
204386_s_at	MRP63	ミトコンドリアリボソームタンパク質63	Hs.182695	BF303597
210052_s_at	C20orf1	第20染色体オープンリーディングフレーム1	Hs.9329	AF098158
209111_at	RNF5	リングフィンガータンパク質5	Hs.216354	BC004155
208898_at	ATP6V1D	ATPアーゼ、H+輸送、リソソーム34kD、V1サブユニットD	Hs.272630	AF077614
200821_at	LAMP2	リソソーム関連膜タンパク質2	Hs.8262	NM_013995
207719_x_at	KIAA0470	KIAA0470遺伝子産物	Hs.25132	NM_014812
209199_s_at	MEF2C	MADSボックス転写エンハンサー因子2、ポリペプチドC(筋細胞エンハンサー因子2C)	Hs.78995	N22468

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
214500_at	H2AFY	H2Aヒストンファミリー、メンバーY	Hs.75258	AF044286
209806_at	H2B/S	ヒストンファミリーメンバー	Hs.247817	BC000893
201028_s_at	MIC2	モノクローナル抗体12E7、F21およびO13により同定される抗原	Hs.177543	U82164
216554_s_at	ENO1	エノラーゼ1、(アルファ)	Hs.254105	U88968
218099_at	HT008	性質不明の視床下部タンパク質HT008	Hs.16206	NM_018469
221581_s_at	WBSCR5	ウィリアムズ-ブ्यूレン症候群染色体領域5	Hs.56607	AF257135
222294_s_at			Hs.165337	AW971415
203688_at	PKD2	多発性嚢胞腎2(常染色体優性)	Hs.82001	NM_000297
200728_at	ACTR2	ARP2アクチン関連タンパク質2ホモログ(酵母)	Hs.42915	BE566290
201562_s_at	SORD	ソルビトール脱水素酵素	Hs.878	NM_003104
203608_at				AL031230
211714_x_at	FKBP1A	FK506結合タンパク質1A(12kD)	Hs.179661	BC005838
207761_s_at	DKFZP586A0522	DKFZP586A0522タンパク質	Hs.288771	NM_014033
206057_x_at	SPN	シアロフォリン(gpL115、ロイコシアリン、CD43)	Hs.80738	NM_003123
212739_s_at	NME4	非転移性細胞4、発現タンパク質	Hs.9235	AL523860
201060_x_at	EPB72	赤血球膜タンパク質バンド7. 2(ストマチン)	Hs.160483	AI537887
200769_s_at	MAT2A	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼII、アルファ	Hs.77502	NM_005911
206445_s_at	HRMT1L2	HMT1 hnRNPメチルトランスフェラーゼ様2(S. cerevisiae)	Hs.20521	NM_001536
208858_s_at	KIAA0747	KIAA0747タンパク質	Hs.8309	BC004998
202546_at	VAMP8	小胞関連膜タンパク質8(エンドブレビン)	Hs.172684	NM_003761
218279_s_at	H2AFO	H2Aヒストンファミリー、メンバーO	Hs.795	BC001629
203253_s_at	KIAA0433	KIAA0433タンパク質	Hs.26179	NM_015216
209177_at	DKFZP564J0123	DKFZP564J0123タンパク質	Hs.31387	BC002873
210549_s_at	SCYA23	誘導性小サイトカインサブファミリーA(Cys-Cys)、メンバー23	Hs.169191	U58913
201329_s_at	ETS2	v-ets赤芽球症ウイルスE26腫瘍遺伝子ホモログ2(トリ)	Hs.85146	NM_005239
201301_s_at	ANXA4	アネキシンA4	Hs.77840	BC000182
201589_at	SMC1L1	SMC1染色体の構造維持1様1(酵母)	Hs.211602	D80000

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
204429_s_at	SLC2A5	溶質輸送体ファミリー2(グルコース/フラクトース促進輸送因子)、メンバー5	Hs.33084	BE560461
200806_s_at	HSPD1	熱ショック60kDタンパク質1(シャペロニン)	Hs.79037	BE256479
212296_at	POH1	26Sプロテアソーム関連pad1ホモログ	Hs.178761	NM_005805
218160_at	NDUFA8	NADH脱水素酵素(ユビキノ)1アルファ部分複合体、8(19kD、PGIV)	Hs.31547	NM_014222
204039_at	GEBPA	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)、アルファ	Hs.76171	NM_004364
200727_s_at	ACTR2	ARP2アクチン関連タンパク質2ホモログ(酵素)	Hs.42915	AA699583
217814_at	GK001	GK001タンパク質	Hs.8207	NM_020198
222037_at	MCM4	MCM4ミニ染色体維持欠損4(<i>S. cerevisiae</i>)	Hs.154443	AI859865
202345_s_at	FABP5	脂肪酸結合タンパク質5(乾癬関連)	Hs.153179	NM_001444
203040_s_at	HMBS	ヒドロキシメチルピレンシンターゼ	Hs.82609	NM_000190
216071_x_at	TNRC11	トリヌクレオチドリピート含有11(THR関連タンパク質、230kDサブユニット)	Hs.211607	AF132033
200812_at	CCT7	シャペロニン含有TCP1、サブユニット7(エータ)	Hs.108809	NM_006429
201098_at	COPB2	コートマータンパク質複合体、サブユニットベータ2(ベータプライム)	Hs.75724	NM_004766
202974_at	MPP1	膜タンパク質、パルミトイル化1(55kD)	Hs.1861	NM_002436
201577_at	NME1	非転移性細胞1、発現タンパク質(NM23A)	Hs.118638	NM_000269
218686_s_at	FLJ22357	上皮成長因子受容体関連タンパク質に類似の機能未知タンパク質FLJ22357	Hs.57988	NM_022450
218048_at	BUP	BUPタンパク質	Hs.35660	NM_012071
201487_at	CTSC	カテプシンC	Hs.10029	NM_001814
203196_at	ABCC4	ATP結合カセット、サブファミリーC(CFTR/MRP)、メンバー4	Hs.139336	AI948503
210849_s_at	VPS41	液胞タンパク質選別41(酵素)	Hs.180941	AF135593
212694_s_at	PCCB	プロピオニルコエンザイムAカルボキシラーゼ、ベータポリペプチド	Hs.63788	NM_000532
217799_x_at	UBE2H	ユビキチン結合酵素E2H(UBC8ホモログ、酵母)	Hs.28505	NM_003344
209365_s_at	ECM1	細胞外マトリクスタンパク質1	Hs.81071	U65932
217988_at	HEI10	浸潤のエンハンサー10	Hs.107003	NM_021178

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
203904_x_at	KAI1	kangai1 (腫瘍形成性抑制6、前立腺:CD82抗原(R2白血球抗原、モノクローナル抗体IA4により検出される抗原))	Hs.323949	NM_002231
200986_at	SERPING1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイドG(C1インヒビター)、メンバー1、(血管浮腫、遺伝性)	Hs.151242	NM_000062
201491_at	C14orf3	染色体14オープンリーディングフレーム3	Hs.204041	NM_012111
201663_s_at	SMC4L1	SMC4染色体の構造維持4様1(酵母)	Hs.50758	NM_005496
200942_s_at	HSBP1	熱ショック因子結合タンパク質1	Hs.250899	NM_001537
200973_s_at	TSPAN-3	テトラスパン3	Hs.100090	NM_005724
207943_x_at	PLAGL1	多形性腺腫遺伝子様1	Hs.75825	NM_006718
208899_x_at	ATP6V1D	ATPアーゼ、H+輸送、リソソーム34kD、V1サブユニットD	Hs.272630	AF100741
220240_s_at	FLJ20623	機能未知タンパク質FLJ20623	Hs.27337	NM_017905
218966_at	MYO5C	ミオシン5C	Hs.111782	NM_018728
209026_x_at	FKBP1A	FK506結合タンパク質1A(12kD)	Hs.179661	AF141349
201403_s_at	MGST3	ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3	Hs.111811	NM_004528
213113_s_at	DKFZp762A227	機能未知タンパク質DKFZp762A227	Hs.274453	AI630178
213971_s_at	JJAZ1	JAZF1に結合	Hs.197803	AI924660
211769_x_at	TDE1	腫瘍示差発現1	Hs.272168	BC006088
201161_s_at	CSDA	寒冷ショックドメインタンパク質A	Hs.198726	NM_003651
202990_at	PYGL	ホスホリラーゼ、グリコーゲン; 肝臓(エール病、糖源病VI型)	Hs.771	NM_002863
218418_s_at	DKFZP434N161	DKFZP434N161タンパク質	Hs.284208	NM_015493
202429_s_at	PPP3CA	タンパク質ホスファターゼ3(以前は2B)、触媒性サブユニット、アルファアイソフォーム(カルシニューリンAアルファ)	Hs.272458	AI353950
209215_at	TETRA	テトラサイクリン輸送因子様タンパク質	Hs.157145	L11669
217949_s_at	IMAGE3455200	機能未知タンパク質IMAGE3455200	Hs.324844	NM_024006
206499_s_at	CHC1	染色体凝縮1	Hs.84746	NM_001269
218027_at	MRPL15	ミトコンドリアリボソームタンパク質L15	Hs.18349	NM_014175
219479_at	MGC5302	小胞体常在性タンパク質58; 機能未知タンパク質MGC5302	Hs.44970	NM_024089
208880_s_at	C20orf14	第20染色体オープンリーディングフレーム14	Hs.31334	AB019219

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
215416_s.at	STOML2	ストマチン(EPB72)様2	Hs.3439	AC004472
219559_at	C20orf59	第20染色体オープンリーディングフレーム59	Hs.353013	NM_022082
211342_x.at	TNRC11	トリスクレオチドリピート含有11(THR関連タンパク質、230kDサブユニット)	Hs.211607	BC004354
217724_at	PAI-RBP1	PAI-1 mRNA結合タンパク質	Hs.165998	AF131807
212330_at	TFDP1	転写因子Dp-1	Hs.79353	R60866
208817_at	COMT	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.240013	BC000419
204040_at	KIAA0161	KIAA0161遺伝子産物	Hs.78894	NM_014746
213854_at	SYNGR1	シナプトグリン1	Hs.6139	BF511590
200729_s.at	AGTR2	APR2アクチン関連タンパク質2ホモログ(酵母)	Hs.42915	NM_005722
201970_s.at	NASP	核自己抗原性精子タンパク質(ヒストン結合)	Hs.243886	NM_002482
203021_at	SLPI	分泌白血球プロテアーゼインヒビター(抗ロイコプロテイナーゼ)	Hs.251754	NM_003064
AFFX-r2-Hs28SrRNA-3_at				M11167
200900_s.at	M6PR	マンノース-6-リン酸受容体(カチオン依存性)	Hs.75709	AI583537
203800_s.at	MRPS14	ミトコンドリアリボソームタンパク質S14	Hs.247324	BG254653
212320_at				BC001002
217892_s.at	ARL4, EPLIN	ADP-リボシル化因子様4、腫瘍で欠失する上皮タンパク質	Hs.10706	NM_016357
218270_at	MRPL24	ミトコンドリアリボソームタンパク質L24	Hs.9265	NM_024540
202567_at	SNRPD3	核小リボスクレオタンパク質D3ポリペプチド(18kD)	Hs.1575	NM_004175
201302_at	ANXA4	アネキシンA4	Hs.77840	NM_001153
214113_s.at	RBM8A	RNA結合モチーフタンパク質8A	Hs.10283	AI738479
206438_x.at	FLJ12975	機能未知タンパク質FLJ12975	Hs.167165	NM_024809
200683_s.at	UBE2L3	ユビキチン結合酵素E2L 3	Hs.108104	BE964689
205505_at	GCNT1	グルコサミニル(N-アセチル)トランスフェラーゼ1、コア2(ペクター-1、6-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ)	Hs.159642	NM_001490
218055_s.at	FLJ10904	機能未知タンパク質FLJ10904	Hs.16470	NM_018268
209515_s.at	RAB27A	RAB27A、メンバー-RAS腫瘍遺伝子ファミリー	Hs.50477	U38654
221831_at			Hs.348898	AV741657

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
221942_s.at	GUCY1A3	グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、アルファ3	Hs.75295	AI719730
213797_at	cig5	ビピリン	Hs.17518	AI337069
209517_s.at	ASH2L	ash2(不在、低分子量またはホメオティック)様(ショウジョウバエ)	Hs.6856	AB020982
213330_s.at	STP1	ストレス誘導リン酸化タンパク質1(Hsp70/Hsp90形成タンパク質)	Hs.75612	BE886580
213617_s.at	DKFZP586M1523	DKFZP586M1523タンパク質	Hs.22981	BF063896
219423_x.at	TNFRSF12	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー12(移動鎖関連膜タンパク質)	Hs.180338	NM_003790
35626_at	SGSH	N-スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ(スルホアミダーゼ)	Hs.31074	U30894
207314_x.at	KIR3DL2	キラ細胞免疫グロブリン様受容体、3つのドメイン、長い細胞質尾部、2	Hs.56328	NM_006737
211984_at			Hs.374441	AI653730
203848_at	AKAP8	Aキナーゼ(PRKA)アンカータンパク質8	Hs.25059	AL050160
200965_s.at	ABLIM	アクチン結合LIMタンパク質	Hs.158203	NM_006720
201531_at	ZFP36	ジンクフィンガータンパク質36、C3H型、ホモログ(マウス)	Hs.343586	NM_003407
207509_s.at	LAIR2	白血球関連Ig様受容体2	Hs.43803	NM_002288
205022_s.at	CHES1	チェックポイントサプレッサー1	Hs.211773	NM_005197
207697_x.at	LILRB1, LILRB2	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーB(TMおよびITIMドメインを有する)、メンバー1、白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーB(TMおよびITIMドメインを有する)、メンバー2	Hs.22405	NM_005874
205019_s.at	VIPR1	血管作用性腸ペプチド受容体1	Hs.348500	NM_004624
210845_s.at	PLAUR	プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ受容体	Hs.179657	U08839
203341_at	CBF2	CCAATボックス結合転写因子	Hs.184760	NM_005760
209657_s.at	HSF2	熱ショック転写因子2	Hs.158195	M65217
220684_at	TBX21	Tボックス21	Hs.272409	NM_013351
203118_at	PCSK7	プロタンパク質コンバーターサブテリシン/ケキシシ型7	Hs.32978	NM_004716
211924_s.at	PLAUR	プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ受容体	Hs.179657	AY029180
32032_at	DGSI	ディジョージ症候群重要領域遺伝子DGSI; マウス発現配列2 胚性致死のオルソログであるとみられる	Hs.154879	L77566

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
218878_s_at	SIRT1	サーチュイン静止接合型情報調節2ホモログ1 (S. cerevisiae)	Hs.31176	NM_012238
212914_at	PKP4	プラコフィリン4	Hs.152151	AV648364
204847_at	ZNF-U69274	ジンクフィンガータンパク質	Hs.301956	NM_014415
206110_at	H3FK	H3ヒストンファミリー、メンバーK	Hs.70937	NM_003536
213587_s_at			Hs.351612	AI884867
203547_at	CD4	CD4抗原 (p55)	Hs.17483	U47924
214696_at	MGC14376	機能未知タンパク質MGC14376	Hs.29206	AF070569
220088_at	C5R1	補体コンポーネント5受容体1 (C5aリガンド)	Hs.2161	NM_001736
202724_s_at	FOXO1A	フォークヘッドボックスO1A (横紋筋肉腫)	Hs.170133	NM_002015
200788_s_at	PEA15	星状細胞中で濃縮されたリン酸化タンパク質15	Hs.194673	NM_003768
201393_s_at	IGF2R	インスリン様成長因子2受容体	Hs.76473	NM_000876
213376_at			Hs.372699	AI656706
204621_s_at	NR4A2	核受容体サブファミリー4、A群、メンバー2	Hs.82120	AI935096
214945_at	KIAA0752	KIAA0752タンパク質	Hs.126779	AW514267
221757_at	MGC17330	機能未知タンパク質MGC17330	Hs.26670	BE042976
211985_s_at			Hs.374441	AI653730
200871_s_at	PSAP	プロサポシン (異型ゴーシェ病および異型異染性白質ジストロフィー)	Hs.78575	NM_002778
202842_s_at	DNAJB9	DnaJ (Hsp40) ホモログ、サブファミリーB、メンバー9	Hs.6790	AL080081
219155_at	RDGBB	網膜変性症Bベータ	Hs.333212	NM_012417
203234_at	UP	ウリジンホスホリラーゼ	Hs.77573	NM_003364
201170_s_at	BHLHB2	塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスドメイン含有、クラスB、2	Hs.171825	NM_003670
203973_s_at	CEBPD	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP)、デルタ	Hs.76722	NM_005195
219040_at	FLJ22021	機能未知タンパク質FLJ22021	Hs.7258	NM_024535
214714_at	FLJ12298	機能未知タンパク質FLJ12298	Hs.284168	AK022360
219279_at	FLJ20220	機能未知タンパク質FLJ20220	Hs.21126	NM_017718
40420_at	STK10	セリン/スレオニンキナーゼ10	Hs.16134	AB015718
214467_at	GPR65	Gタンパク質結合受容体65	Hs.131924	NM_003608
202518_at	BCL7B	B細胞CLL/リンパ腫7B	Hs.16269	NM_001707
204224_s_at	GCHI	GTPシクロヒドロラーゼ1 (ドーパー応答性ジストニー)	Hs.86724	NM_000161
203045_at	NINJ1	ニンジュリン	Hs.11342	NM_004148
39582_at			Hs.26295	AL050166

10

20

30

40

【表 2 - 17】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
210225_x_at	LILRB3	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーB(TMおよびITIMドメインを有する)、メンバー3	Hs.105928	AF009635
204891_s_at	LCK	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	Hs.1765	NM_005356
218711_s_at	SDPR	血清欠乏応答(ホスファチジルセリン結合タンパク質)	Hs.26530	NM_004657
204615_x_at	ID1	イソペンテニル2リン酸デルタイソメラーゼ	Hs.76038	NM_004508
209959_at	NR4A3	核受容体サブファミリー4、A群、メンバー3	Hs.80561	U12767
205254_x_at	TCF7	転写因子7(T細胞特異的、HMGボックス)	Hs.169294	AW027359
204396_s_at	GPRK5	Gタンパク質結合受容体キナーゼ5	Hs.211569	NM_005308
218319_at	PELI1	ペリノホモログ1(ショウジョウバエ)	Hs.7886	NM_020651
204369_at	PIK3CA	ホスホイノシチド-3-キナーゼ、触媒性、アルファポリペプチド	Hs.85701	NM_006218
201662_s_at	FACL3	脂肪酸コエンザイムAリガーゼ、長鎖3	Hs.268012	D89053
212998_x_at	HLA-DQB1	主要組織適合複合体、クラスII、DQベータ1	Hs.73931	AI583173
200921_s_at	BTG1	B細胞移行遺伝子1、抗増殖性	Hs.77054	NM_001731
204588_s_at	SLC7A7	溶質輸送体ファミリー7(カチオン性アミノ酸輸送因子、y+系)、メンバー7	Hs.194693	NM_003982
208881_x_at	ID1	イソペンテニル2リン酸デルタイソメラーゼ	Hs.76038	BC005247
202861_at	PER1	周期ホモログ1(ショウジョウバエ)	Hs.68398	NM_002616
202464_s_at	PFKFB3	6-ホスホフラクト-2-キナーゼ/フラクトース-2, 6-ビスホスファターゼ3	Hs.195471	NM_004566
202388_at	RGS2	Gタンパク質調節因子2、24kD	Hs.78944	NM_002923
219118_at	FKBP11	FK506結合タンパク質11(19kDa)	Hs.24048	NM_016594
213906_at	MYBL1	v-myb骨髄芽球症ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ(トリ)様1	Hs.300592	AW592266
202880_s_at	PSCD1	プレクストリンホモロジー、Sec7およびコイルドコイルドメイン1(サイトヘン1)	Hs.1050	NM_004762
201631_s_at	IER3	前初期応答3	Hs.76095	NM_003897
213758_at			Hs.373513	AW337510
209616_s_at	CES1	カルボキシエステラーゼ1(単球/マクロファージセリンエステラーゼ1)	Hs.76688	S73751

10

20

30

40

【表 2 - 18】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
205281_s_at	PIGA	ホスファチジルイノシトールグリカン、クラスA(発作性夜間ヘモグロビン尿症)	Hs.51	NM_002641
204215_at	MGC4175	機能未知タンパク質MGC4175	Hs.322404	NM_024315
202478_at	GS3955	GS3955タンパク質	Hs.155418	NM_021643
212812_at			Hs.288232	AI700633
207826_s_at	ID3	DNA結合インヒビター3、ドミナントネガティブヘリックスループヘリックスタンパク質	Hs.76884	NM_002167
218764_at	MGC5363	機能未知タンパク質MGC5363	Hs.1880	NM_024064
202072_at	HNRPL	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質L	Hs.2730	NM_001533
210439_at	ICOS	誘導性T細胞補助刺激因子	Hs.56247	AB023135
203320_at	LNK	リンパ球アダプタタンパク質	Hs.13131	NM_005475
204440_at	CD83	CD83抗原(活性化Bリンパ球、免疫グロブリンスーパーファミリー)	Hs.79197	NM_004233
211458_s_at	GABARAPL3	GABA(A)受容体関連タンパク質様3	Hs.334497	AF180519
212769_at	TLE3	トランスデューシオン様エンハンサーオプスプリット3(E(sp1)ホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.287362	AI567426
221841_s_at	KLF4	クルッペル様因子4(腸)	Hs.356370	BF514079
217784_at	YKT6	SNAREタンパク質Ykt6	Hs.296244	BE384482
202782_s_at	SKIP	骨格筋および腎臓濃縮イノシトールホスファターゼ	Hs.178347	NM_016532
220987_s_at	DKFZP434J037	機能未知タンパク質DKFZp434J037	Hs.172012	NM_030952
218708_at	NXT1	NTF2様搬出因子1	Hs.24563	NM_013248
215785_s_at	CYFIP2	細胞質FMR1相互作用タンパク質2	Hs.258503	AL161999
202969_at			Hs.372643	AI216690
207000_s_at	PPP3CC	タンパク質ホスファターゼ3(以前は2B)、触媒性サブユニット、ガンマアイソフォーム(カルシニューリンAガンマ)	Hs.75206	NM_005605
203146_s_at	GABBR1	ガンマ-アミノ酪酸(GABA)B受容体、1	Hs.167017	NM_001470
203555_at	PTPN18	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型18(脳由来)	Hs.278597	NM_014369
206130_s_at	ASGR2	アシアロ糖タンパク質受容体2	Hs.1259	NM_001181
202928_s_at	PHF1	PHDフィンガータンパク質1	Hs.166204	NM_024165
204627_s_at	ITGB3	インテグリン、ベータ3(血小板糖タンパク質IIa、抗原CD61)	Hs.87149	M35999
209674_at	CRY1	クリプトクロム1(フォトリアーゼ様)	Hs.151573	D83702
220319_s_at	MIR	ミオシン調節軽鎖相互作用タンパク質	Hs.20072	NM_013262

10

20

30

40

【表 2 - 19】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
204158_s_at	TCIRG1	T細胞、免疫調節因子1、ATPアーゼ、H ⁺ 輸送、リソソームVOタンパク質aアイソフォーム3	Hs.46465	NM_006019
204731_at	TGFBR3	トランスフォーミング成長因子、ベータ受容体III(ベータグリカン、300kD)	Hs.342874	NM_003243
222315_at			Hs.292853	AW972855
214617_at	PRF1	パーフォリン1(ポア形成タンパク質)	Hs.2200	AI445650
202284_s_at	GDKN1A	サイクリン依存性キナーゼインヒビター1A(p21、Cip1)	Hs.179665	NM_000389
211429_s_at	SERPINA1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイドA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー1	Hs.297681	AF119873
211919_s_at	CXCR4	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)、受容体4(フーシン)	Hs.89414	AF348491
212508_at	MAP-1	アポトーシス修飾因子1	Hs.24719	AK024029
206472_s_at	TLE3	トランスデューシオン様エンハンサーオプスプリット3(E(sp1)ホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.287362	NM_005078
202761_s_at	SYNE-2	シナプス核発現遺伝子2	Hs.57749	NM_015180
210146_x_at	LILRB2	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーB(TMおよびITIMドメインを有する)、メンバー2	Hs.22405	AF004231
213193_x_at	TRB@	T細胞受容体ベータ遺伝子座	Hs.303157	AL559122
215275_at				AW963138
205070_at	ING3	増殖ファミリーのインヒビター、メンバー3	Hs.143198	NM_019071
220890_s_at	LOC51202	hqp0256タンパク質	Hs.284288	NM_016355
210606_x_at	KLRD1	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーD、メンバー1	Hs.41682	U30610
204491_at	PDE4D	ホスホジエステラーゼ4D、cAMP特異的(ホスホジエステラーゼE3 duncceホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.172081	R40917
220066_at	CARD15	カスパーゼ動員ドメインファミリー、メンバー15	Hs.135201	NM_022162
218964_at	DRIL2	デッドリンガー(dead ringer)(ショウジョウバエ)様2(ブライトおよびデッドリンガー)	Hs.10431	NM_006465
204019_s_at	DKFZP586F1318	機能未知タンパク質DKFZP586F1318	Hs.25213	NM_015677
209688_s_at	MGC13033	機能未知タンパク質MGC13033	Hs.26118	BC005078
212400_at			Hs.349755	AL043266
218032_at	SNN	スタンニン	Hs.76691	AF070673
206337_at	CCR7	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体7	Hs.1652	NM_001838

10

20

30

40

【表 2 - 20】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
219947_at	CLECSF6	C型(カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン)レクチン、スーパーファミリーメンバー6	Hs.115515	NM_016184
204912_at	IL10RA	インターロイキン10受容体、アルファ	Hs.327	NM_001558
207840_at	BY55	ナチュラルキラー細胞受容体、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー	Hs.81743	NM_007053
204951_at	ARHH	rasホモログ遺伝子ファミリーメンバーH	Hs.109918	NM_004310
214049_x_at	CD7	CD7抗原(p41)	Hs.36972	AI829961
218831_s_at	FCGRT	IgGのFcフラグメント、受容体、輸送体、アルファ	Hs.111903	NM_004107
208450_at	LGALS2	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、2(ガレクチン2)	Hs.113987	NM_006498
205992_s_at	IL15	インターロイキン15	Hs.168132	NM_000585
206118_at	STAT4	シグナル伝達性転写因子4	Hs.80642	NM_003151
208309_s_at	MALT1	粘膜関連リンパ組織リンパ腫移行遺伝子1	Hs.180566	NM_006785
60084_at	CYLD	円柱腫症(ターバン頭布腫症候群)	Hs.18827	AI453099
202693_s_at	STK17A	セリン/スレオニンキナーゼ17a(アポトーシス誘導)	Hs.9075	AW194730
207460_at	GZMM	グランザイムM(リンパ球met-アーゼ1)	Hs.268531	NM_005317
204487_s_at	KCNQ1	カリウム電圧開口型チャネル、KQT様サブファミリー、メンバー1	Hs.156115	NM_000218
217838_s_at	RNB6	RNB6	Hs.241471	NM_016337
202833_s_at	SERPINA1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイドA(アルファ1)抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー1	Hs.297681	NM_000295
210915_x_at	TRB@	T細胞受容体ベータ遺伝子座	Hs.303157	M15564
212671_s_at	HLA-DQA1, HLA-DQA2	主要組織適合複合体、クラスII、DQアルファ1、主要組織適合複合体、クラスII、DQアルファ2	Hs.198253	BG397856
207339_s_at	LTB	リンホトキシンベータ(TNFスーパーファミリー、メンバー3)	Hs.890	NM_002341
221724_s_at	CLECSF6	C型(カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン)レクチン、スーパーファミリーメンバー6	Hs.115515	AF200738
221059_s_at	GHST6	炭水化物(N-アセチルグルコサミン6-O)スルホトランスフェラーゼ6	Hs.157439	NM_021615
209201_x_at	CXCR4	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)、受容体4(フーシン)	Hs.89414	L01639
212501_at	CEBPB	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)、ベータ	Hs.99029	AL564683

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
201739_at	SGK	血清／グルココルチコイド調節キナーゼ	Hs.296323	NM_005627
207072_at	IL18RAP	インターロイキン18受容体アクセサリタンパク質	Hs.158315	NM_003853
200920_s_at	BTG1	B細胞移行遺伝子1、抗増殖性	Hs.77054	AL535380
203334_at	DDX8	DEAD／H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド8(RNAヘリカーゼ)	Hs.171872	NM_004941
204622_x_at	NR4A2	核受容体サブファミリー4、A群、メンバー2	Hs.82120	NM_006186
212231_at	FBXO21	Fボックスのみのタンパク質21	Hs.184227	AB020682
202968_s_at	DYRK2	二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ2	Hs.173135	Y09216
202637_s_at	ICAM1	細胞内接着分子1(CD54)、ヒトライノウイルス受容体	Hs.168383	AI608725
213539_at	CD3D	CD3D抗原、デルタポリペプチド(TIT3複合体)	Hs.95327	NM_000732
205291_at	IL2RB	インターロイキン2受容体、ベータ	Hs.75596	NM_000878
202723_s_at	FOXO1A	フォークヘッドボックスO1A(横紋筋肉腫)	Hs.170133	AW117498
206343_s_at	NRG1	ニューレグリン1	Hs.172816	NM_013959
203543_s_at	BTEB1	塩基性転写因子結合タンパク質1	Hs.150557	NM_001206
202644_s_at	TNFAIP3	腫瘍壊死因子、アルファ誘導タンパク質3	Hs.211600	NM_006290
209345_s_at	PI4KI	ホスファチジルイノシトール4-キナーゼII型	Hs.25300	AL561930
219622_at	RAB20	RAB20、メンバー-RAS腫瘍遺伝子ファミリー	Hs.179791	NM_017817
219528_s_at	BCL11B	B細胞CLL／リンパ腫11B(ジンクフィンガータンパク質)	Hs.57987	NM_022898
217591_at			Hs.272108	BF725121
211796_s_at	TRB@	T細胞受容体ベータ遺伝子座	Hs.303157	AF043179
204838_s_at	MLH3	mutLホモログ3(大腸菌)	Hs.279843	NM_014381
213915_at	NKG7	ナチュラルキラー細胞7群配列	Hs.10306	NM_005601
216248_s_at	NR4A2	核受容体サブファミリー4、A群、メンバー2	Hs.82120	S77154
213142_x_at	LOC54103	機能未知タンパク質	Hs.12969	AV700415
203888_at	THBD	トロンボモジュリン	Hs.2030	NM_000361
211841_s_at	TNFRSF12	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー12(移行鎖関連膜タンパク質)	Hs.180338	U94510
204118_at	CD48	CD48抗原(B細胞膜タンパク質)	Hs.901	NM_001778
212841_s_at	PPF1BP2	PTPRF相互作用タンパク質、結合タンパク質2(リプリンベータ2)	Hs.12953	AI692180
205255_x_at	TCF7	転写因子7(T細胞特異的、HMGボックス)	Hs.169294	NM_003202

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
209871_s_at	APBA2	アミロイドベータ(A4)前駆タンパク質結合、ファミリーA、メンバー2(X11様)	Hs.26468	AB014719
208601_s_at	TUBB1	チューブリン、ベータ1	Hs.303023	NM_030773
218454_at	FLJ22662	機能未知タンパク質FLJ22662	Hs.178470	NM_024829
209536_s_at	EHD4	EHDメイン含有4	Hs.356052	AF320070
203708_at	PDE4B	ホスホジエステラーゼ4B、cAMP特異的(ホスホジエステラーゼE4 duncceホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.188	NM_002600
202048_s_at	CBX6	クロモボックスホモログ6	Hs.107374	NM_014292
208078_s_at	TCF8	転写因子8(インターロイキン2の発現を抑圧する)	Hs.232068	NM_030751
209447_at	SYNE-1	シナプス核発現遺伝子1b	Hs.8182	AF043290
212313_at			Hs.5019	BC004344
218205_s_at	MKMK2	MAPキナーゼ相互作用セリン/スレオニンキナーゼ2	Hs.372455	NM_017572
209824_s_at	ARNTL	アリアル炭化水素受容体核移行因子様	Hs.74515	AB000812
213958_at	CD6	CD6抗原	Hs.81226	AW134823
221558_s_at	LEF1	リンパ球エンハンサー結合因子1	Hs.44865	AF288571
217911_s_at	BAG3	BCL-2関連アサノジン3	Hs.15259	NM_004281
208622_s_at	VIL2	ビリン2(エズリン)	Hs.155191	AA670344
218345_at	HCA112	肝細胞癌関連抗原112	Hs.12126	NM_018487
204777_s_at	MAL	mal、T細胞分化タンパク質	Hs.80395	NM_002371
213300_at	KIAA0404	KIAA0404タンパク質	Hs.105850	AW168132
210054_at	MGC4701	機能未知タンパク質MGC4701	Hs.116771	BC003648
219117_s_at	FKBP11	FK506結合タンパク質11(19kDa)	Hs.24048	NM_016594
204244_s_at	ASK	S期キナーゼ活性化因子	Hs.152759	NM_006716
202531_at	IRF1	インターフェロン調節因子1	Hs.80645	NM_002198
222142_at	CYLD	円柱腫症(ターバン頭布腫症候群)	Hs.18827	AK024212
205241_at	SCO2	SCOシトクロム酸化酵素欠損ホモログ2(酵母)	Hs.278431	NM_005138
202320_at	GTF3C1	基本転写因子III C、ポリペプチド1(アルファサブユニット、220kD)	Hs.331	NM_001520
204103_at	SCYA4	小誘導性サイトカインA4	Hs.75703	NM_002984
206881_s_at	LILRA3	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー(TMDメインを有さない)、メンバー3	Hs.113277	NM_006865
212956_at	KIAA0882	KIAA0882タンパク質	Hs.90419	AI348094
211583_x_at	LY117	リンパ球抗原117	Hs.88411	AF031136
211962_s_at	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3H型様1	Hs.85155	BG250310
204411_at	KIAA0449	KIAA0449タンパク質	Hs.169182	NM_017596
208657_s_at	MSF	MLLセプチン様融合	Hs.181002	AF142408

10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
219593_at	PHT2	ペプチド輸送因子3	Hs.237856	NM_016582
222150_s_at	LOC54103	機能未知タンパク質	Hs.12969	AK026747
201425_at	ALDH2	アルデヒド脱水素酵素2ファミリー(ミトコンドリア)	Hs.195432	NM_000690
201565_s_at	ID2	DNA結合のインヒビター2、ドミナントネガティブヘリックスルーパーヘリックスタンパク質	Hs.180919	NM_002166
202643_s_at	TNFAIP3	腫瘍壊死因子、アルファ誘導タンパク質3	Hs.211600	AI738896
209501_at	CDR2	小脳変性症関連タンパク質(62kD)	Hs.75124	AL582414
221890_at	ZNF335	ジンクフィンガータンパク質335	Hs.165983	NM_022095
202295_s_at	CTSH	カテプシンH	Hs.288181	NM_004390
201341_at	ENC1	外胚葉-神経皮質(BTB様ドメインを有する)	Hs.104925	NM_003633
211840_s_at	PDE4D	ホスホジエステラーゼ4D、cAMP特異的(ホスホジエステラーゼE3 duncceホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.172081	U50157
218486_at	TIEG2	TFGB誘導性初期成長応答2	Hs.12229	AA149594
212196_at			Hs.71968	AW242916
219359_at	FLJ22635	機能未知タンパク質FLJ22635	Hs.288529	NM_025092
204655_at	SCYA5	小誘導性サイトカインA5(RANTES)	Hs.241392	NM_002985
206366_x_at	SCYC1, SCYC2	小誘導性サイトカインサブファミリーC、メンバー1(リンホタチン)、小誘導性サイトカインサブファミリーC、メンバー2	Hs.3195	U23772
214146_s_at	PPBP	プロ血小板塩基性タンパク質(血小板塩基性タンパク質、ベータトロンボグロブリン、結合組織活性化ペプチドIII、好中球活性化ペプチド2を含む)	Hs.2164	R64130
38037_at	DTR	ジフテリアトキシン受容体(ヘパリン結合上皮成長因子様成長因子)	Hs.799	M60278
209062_x_at	NCOA3	核受容体補助活性化因子3	Hs.225977	AF010227
213524_s_at	G0S2	推定上のリンパ球G0/G1スイッチ遺伝子	Hs.95910	NM_015714
213135_at			Hs.82141	U90902
202524_s_at	KIAA0275	KIAA0275遺伝子産物	Hs.74583	NM_014767
210479_s_at	RORA	RAR関連オーファン受容体A	Hs.2156	L14611
210279_at	GPR18	Gタンパク質結合受容体18	Hs.88269	AF261135
1405_j_at	SCYA5	小誘導性サイトカインA5(RANTES)	Hs.241392	M21121
204198_s_at	RUNX3	ラント関連転写因子3	Hs.170019	AA541630
201566_x_at	ID2	DNA結合のインヒビター2、ドミナントネガティブヘリックスルーパーヘリックスタンパク質	Hs.180919	D13891

10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
204197_s.at	RUNX3	ラント関連転写因子3	Hs.170019	NM_004350
218793_s.at	SCML1	中肢の性嚢様1(ショウジョウバエ)	Hs.109655	NM_006746
209728_at	HLA-DRB4	主要組織適合複合体、クラスII、DRベータ4	Hs.318720	BC005312
202206_at	ARL7	ADPリボシル化因子様7	Hs.111554	AW450363
213624_at	ASM3A	酸性スフィンゴミエリナーゼ様ホスホジエステラーゼ	Hs.42945	AA873600
218696_at	EIF2AK3	真核転写開始因子2-アルファキナーゼ3	Hs.102506	NM_004836
212195_at			Hs.71968	AL049265
206296_x.at	MAP4K1	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ1	Hs.86575	NM_007181
201189_s.at	ITPR3	イノシトール1, 4, 5-三リン酸受容体、3型	Hs.77515	NM_002224
219099_at	C12orf5	染色体12オープンリーディングフレーム5	Hs.24792	NM_020375
212187_x.at	PTGDS	プロスタグランジンD2シンターゼ(21kD、脳)	Hs.8272	NM_000954
209604_s.at	GATA3	GATA結合タンパク質3	Hs.169946	BC003070
204794_at	DUSP2	二重特異性ホスファターゼ2	Hs.1183	NM_004418
210113_s.at	DEFCAP	死エフェクターフィラメント形成Cad-4様アポトーシスタンパク質	Hs.104305	AF310105
204790_at	MADH7	MAD、マザーズアゲインストデカペンタブレジックホモログ7(ショウジョウバエ)	Hs.100602	NM_005904
202208_s.at	ARL7	ADPリボシル化因子様7	Hs.111554	BC001051
203821_at	DTR	ジフテリアトキシン受容体(ヘパリン結合上皮成長因子様成長因子)	Hs.799	NM_001945
214567_s.at	SCYC1, SCYC2	小誘導性サイトカインサブファミリーC、メンバー1(リンホタチン)、小誘導性サイトカインサブファミリーC、メンバー2	Hs.174228	NM_003175
203887_s.at	THBD	トロンボモジュリン	Hs.2030	NM_000361
206655_s.at	GP1BB	糖タンパク質1b(血小板)、ベータポリペプチド	Hs.283743	NM_000407
214219_x.at	MAP4K1	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ1	Hs.86575	BE646618
204793_at	KIAA0443	KIAA0443遺伝子産物	Hs.113082	NM_014710
214470_at	KLRB1	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーB、メンバー1	Hs.169824	NM_002258
202207_at	ARL7	ADPリボシル化因子様7	Hs.111554	BG435404
202988_s.at	RGS1	Gタンパク質シグナル伝達の調節因子1	Hs.75256	NM_002922
211748_x.at	PTGDS	プロスタグランジンD2シンターゼ(21kD、脳)	Hs.8272	BC005939

10

20

30

40

【表 2 - 25】

識別子	遺伝子記号	遺伝子名称	Unigene 番号	Accession 番号
210164_at	GZMB	グランザイムB(グランザイム2、細胞毒性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ1)	Hs.1051	J03189
221756_at	MGC17330	機能未知タンパク質MGC17330	Hs.26670	AL540260
208146_s_at	CPVL	カルボキシペプチダーゼ、卵黄形成様	Hs.95594	NM_031311
206390_x_at	PF4	血小板因子4	Hs.81564	NM_002619
214032_at	ZAP70	ゼータ鎖(TCR)関連タンパク質キナーゼ(70kD)	Hs.234569	AI817942
216834_at	RGS1	Gタンパク質シグナル伝達の調節因子1	Hs.75256	S59049
210426_x_at	RORA	RAR関連オーファン受容体A	Hs.2156	U04897
220646_s_at	KLRF1	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーF、メンバー1	Hs.183125	NM_016523
203414_at	MMD	単球からマクロファージへの分化関連	Hs.79889	NM_012329
210512_s_at	VEGF	血管内皮成長因子	Hs.73793	AF022375
203271_s_at	UNG119	unc-119ホモログ(C. elegans)	Hs.81728	NM_005148
204081_at	NRGN	ニューログラニン(タンパク質キナーゼC基質、RC3)	Hs.26944	NM_006176
204115_at	GNG11	グアニンヌクレオチド結合タンパク質11	Hs.83381	NM_004126
37145_at	GNLY	グラニュリシン	Hs.105806	M85276
205495_s_at	GNLY	グラニュリシン	Hs.105806	NM_006433
205237_at	FCN1	フィコリン(コラーゲン/フィブリノゲンドメイン含有)1	Hs.252136	NM_002003
210031_at	CD3Z	CD3Z抗原、ゼータポリペプチド(TiT3複合体)	Hs.97087	J04132
220532_s_at	LR8	LR8タンパク質	Hs.190161	NM_014020
221211_s_at	C21orf7	第21染色体オープンリーディングフレーム7	Hs.41267	NM_020152
201506_at	TGFBI	トランスフォーミング成長因子、ベータ誘導、68kD	Hs.118787	NM_000358

10

20

30

HG-U133A Genechip (登録商標)上の各識別子は、Genechip (登録商標)上のそれぞれの領域に安定に付着している一連のオリゴヌクレオチドプローブ(PMまたは完全一致プローブ)を表す。識別子により同定される遺伝子のRNA転写産物(またはその相補鎖)は、核酸アレイハイブリダイゼーション条件下で、識別子の少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズできる。好ましくは、遺伝子のRNA転写産物(またはその相補鎖)は、核酸アレイハイブリダイゼーション条件下で、識別子のミスマッチ(MM)プローブにハイブリダイズしない。ミスマッチプローブは、ミスマッチプローブの中央またはその近くでの単一の同価置換以外是对應するPMプローブと同一である。例えば、25マーのPMプローブのMMプローブは、13番目の位置が同価塩基に変更される。

40

【0085】

ある実施形態において、識別子により同定される遺伝子のRNA転写産物(またはその相補鎖)は、核酸アレイハイブリダイゼーション条件下で、識別子のPMプローブの少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または100%にハイブリダイズできるが、対応するミスマッチプローブにはハイブリダイズできない。全体のハイブリダイゼーション強度(すなわちPM+MM)に対する対応するプローブ対のハイブリダイゼーション

50

ン強度の差（すなわちPM - MM）の比として測定される、これらのPMプローブのそれぞれの識別スコア（R）は、0.015、0.02、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5またはそれより大きいもの以上であり得る。別の実施形態において、遺伝子のRNA転写産物（またはその相補鎖）は、製造者の指示に従ってHG - U133A Genechip（登録商標）にハイブリダイズさせたときに、デフォルト設定の下で、対応する識別子にて「存在」の合図を生み出す（すなわち、閾値Tauは0.015であり、有意水準 α は0.4である）。その全体の内容が本明細書に参照として組み込まれるGenechip（登録商標）のExpression Analysis - Data Analysis Fundamentals（Part No. 701190 Rev. 2、アフィメトリクス インコーポレーテッド、2002年）を参照されたい。

10

【0086】

HG - U133A Genechip（登録商標）上の各PMプローブの配列、およびPMプローブを導き出した標的配列は、アフィメトリクスウェブサイトにてアフィメトリクスの配列データベースから容易に得ることができる。例えば、その全体の内容が本明細書に参照として組み込まれるHG - U133A__probe__tab.zipを参照されたい。

【0087】

表2は、表1の識別子により表される遺伝子を列挙する。これらの遺伝子、およびそれらの対応するunigeneのIDおよびEntrezアクセッション番号は、アフィメトリクスGenechip（登録商標）アノテーションにより同定できる。unigeneは、遺伝子指向型クラスタの重複しない組により構成される。各unigeneクラスタは、独特の遺伝子を表す配列を含むと考えられる。Entrezデータベースは、GenBank、RefSeqおよびPDBのような種々の出典からの配列を集めている。各識別子のオリゴヌクレオチドプローブは、その対応するEntrez配列から導き出すことができる。

20

【0088】

表3は、MDS試料にハイブリダイズさせたときに、疾患なしの試料と比較して上昇または減少した信号を示す識別子を示す。MDS（「MDS平均」）または疾患なし（「疾患なし平均」）の試料についての各識別子での平均ハイブリダイゼーション信号を、それらの対応する標準偏差（それぞれ「MDS StDev」および「疾患なしStDev」）とともに示す。さらに、平均ハイブリダイゼーション信号間の比（「MDS / 疾患なし」）、および観察された差分についての学生検定のp値（両側分布、2標本不等分散性）も示す。表4は、表3の識別子により表される遺伝子をさらに記載する。

30

【0089】

表5は、AML試料にハイブリダイズさせたときに、MDS試料と比較して上昇または減少した信号を示す識別子を示す。表1および3と同様に、AMLまたはMDS試料についての各識別子での平均ハイブリダイゼーション信号（それぞれ「AML平均」および「MDS平均」）、対応する標準偏差（それぞれ「AML StDev」および「MDS StDev」）、ハイブリダイズした信号間の比（「AML / MDS」）、ならびに観察された差分についてのp値を表5に示す。表5の識別子により表される遺伝子は、表6にさらに記載する。

40

【0090】

【表 3 - 1】

表3. 疾患なしのPBMCに対してMDSのPBMCで示差的に発現される遺伝子

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
205950_s_at	241.6	201.6	9.31	13.71	25.95	5.65E-05
202411_at	30.9	31.78	1.78	1.29	17.38	6.12E-04
219672_at	70.65	70.68	4.91	4.73	14.39	5.33E-04
214433_s_at	78.6	76.98	7.31	11.56	10.75	5.61E-04
206834_at	334.4	207.06	33.4	32.53	10.01	3.05E-06
204467_s_at	33.95	34.93	3.47	5.49	9.79	9.71E-04
206698_at	22.05	17.57	2.44	1.12	9.02	8.12E-05
205592_at	61.65	57.77	6.96	8.47	8.86	4.53E-04
211560_s_at	163.6	141.85	19.78	37.95	8.27	2.32E-04
207827_x_at	72.05	58.15	8.89	9.04	8.11	1.10E-04
213515_x_at	553.1	388	73.71	67.77	7.5	2.46E-05
204466_s_at	198.05	140.8	27	28.83	7.34	3.01E-05
211546_x_at	57.85	44.1	7.93	7.23	7.29	6.91E-05
204848_x_at	577.4	370.97	85.67	86.93	6.74	1.01E-05
204419_x_at	622.9	420.42	93.36	93.39	6.67	1.93E-05
203502_at	25.2	20.07	3.89	3.01	6.48	1.40E-04
204187_at	29.1	25.49	4.56	4.31	6.39	3.85E-04
207801_s_at	80.5	62.57	16.33	7.14	4.93	2.02E-04
202974_at	87.75	61.02	19.13	8.34	4.59	7.45E-05
221479_s_at	105.1	80.58	23.8	8.25	4.42	2.39E-04
212312_at	26.55	20.08	6.04	4.47	4.39	2.14E-04
217748_at	136.05	105.05	31.22	20.87	4.36	2.70E-04
202845_s_at	14.9	12.51	3.42	2.08	4.35	6.12E-04
210987_x_at	21.45	15.84	4.93	1.67	4.35	1.69E-04
208886_at	17.15	14.71	4.04	1.48	4.24	8.00E-04
217274_x_at	15.15	10.84	3.64	2.07	4.16	1.42E-04
200615_s_at	9.3	7.36	2.27	0.89	4.1	4.11E-04
200703_at	25.7	20.38	6.56	2.25	3.92	4.87E-04
215812_s_at	7.35	5.75	1.89	1.19	3.89	4.46E-04
200983_x_at	20.25	12.41	5.53	1.42	3.66	4.05E-05
201161_s_at	64.95	51.84	18.13	12.68	3.58	7.26E-04
219546_at	4.55	3.09	1.29	0.46	3.53	1.48E-04
217977_at	15.5	10.61	4.42	2.67	3.51	1.69E-04
202468_s_at	10.6	7.97	3.07	1.07	3.46	4.60E-04
201912_s_at	57.3	46.47	16.64	6.54	3.44	9.47E-04
209046_s_at	82.35	48.24	24.38	5.32	3.38	3.45E-05
205389_s_at	6.35	4.68	1.89	0.91	3.36	4.30E-04
217572_at	14.95	9.46	4.47	3.04	3.35	8.85E-05
209019_s_at	10.1	6.34	3.02	0.89	3.34	8.09E-05
205012_s_at	17.8	12.02	5.33	2.48	3.34	1.81E-04
201695_s_at	23	17.78	6.91	2.2	3.33	6.95E-04
59644_at	5.9	4.17	1.78	0.42	3.32	2.92E-04
217144_at	42.8	29.19	13.42	5.97	3.19	2.48E-04
221249_s_at	47.65	28.24	14.96	5.87	3.19	5.33E-05

10

20

30

40

【表 3 - 2】

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
205202_at	6.65	4.07	2.16	0.47	3.09	9.09E-05
201042_at	6	4.39	1.96	0.47	3.07	5.84E-04
217799_x_at	14.75	11.41	4.82	1.51	3.06	9.93E-04
210986_s_at	7.5	5.56	2.47	0.69	3.04	6.90E-04
201060_x_at	26.85	15.64	8.87	2.46	3.03	5.78E-05
202252_at	11.3	7.6	3.76	1.23	3.01	2.82E-04
206116_s_at	6.35	4.51	2.13	0.5	2.98	5.10E-04
220404_at	10.3	6.78	3.51	2.2	2.93	2.70E-04
201160_s_at	107.1	65.71	37.04	17.03	2.89	1.36E-04
203021_at	8.5	6.03	2.98	0.99	2.85	6.25E-04
218194_at	26	19.06	9.13	1.87	2.85	8.50E-04
209018_s_at	18.45	12.92	6.58	1.78	2.8	6.02E-04
214236_at	4.75	3.45	1.71	0.46	2.78	8.82E-04
217202_s_at	52.35	26.53	18.87	9.09	2.77	1.85E-05
200736_s_at	206.25	135.61	74.42	17.42	2.77	3.49E-04
201307_at	8.65	5.84	3.2	0.84	2.7	5.23E-04
212340_at	6	3.63	2.22	0.56	2.7	1.72E-04
209806_at	52.8	31.8	19.58	5.29	2.7	1.67E-04
36936_at	14.1	9.23	5.24	1.76	2.69	4.00E-04
206323_x_at	67.1	48.18	25.16	7.82	2.67	9.92E-04
209177_at	6.45	3.28	2.42	0.66	2.66	2.69E-05
208916_at	7.75	5.44	2.96	0.93	2.62	8.87E-04
208857_s_at	6.1	3.51	2.38	0.58	2.57	1.41E-04
200896_x_at	64.45	37.61	25.22	6.98	2.56	1.70E-04
220199_s_at	6.85	4.36	2.69	0.85	2.55	4.19E-04
215684_s_at	15.1	9.79	5.96	2.44	2.54	5.29E-04
218117_at	33.35	20.72	13.18	3.29	2.53	3.46E-04
202103_at	5.8	3.79	2.31	0.67	2.51	5.99E-04
218418_s_at	5.25	2.95	2.11	0.57	2.49	1.39E-04
221477_s_at	20.25	12.05	8.16	4.57	2.48	2.68E-04
202426_s_at	7.9	5.28	3.22	1.28	2.45	8.66E-04
203945_at	10.15	6.14	4.2	1.1	2.42	3.63E-04
211769_x_at	8.1	4.7	3.36	0.83	2.41	2.40E-04
201061_s_at	50.9	19.72	21.18	2.92	2.4	1.86E-06
221471_at	8.45	3.75	3.53	0.81	2.39	1.16E-05
202441_at	11.05	7.23	4.62	1.51	2.39	8.30E-04
208680_at	31.6	13.43	13.24	2.54	2.39	6.85E-06
209452_s_at	42.4	24.16	17.8	2.9	2.38	2.18E-04
209543_s_at	5.55	3.59	2.33	0.71	2.38	7.72E-04
209410_s_at	6.5	3.19	2.73	0.62	2.38	4.19E-05
206180_x_at	10.4	6.71	4.38	1.07	2.38	7.50E-04
201200_at	46.8	24.56	19.84	5.87	2.36	9.83E-05
209194_at	7.95	3.71	3.4	0.89	2.34	2.64E-05
220937_s_at	5.4	3.52	2.31	0.85	2.34	9.33E-04
48106_at	8.1	5.18	3.47	1.06	2.34	7.84E-04
205601_s_at	5.65	3.1	2.42	0.58	2.33	1.73E-04
201759_at	5.7	3.61	2.44	1.32	2.33	7.82E-04

10

20

30

40

【表 3 - 3】

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
214091_s_at	5.6	3.65	2.42	0.58	2.31	9.87E-04
212155_at	19.9	11.47	8.62	2.18	2.31	3.14E-04
203733_at	4.75	2.94	2.07	0.62	2.3	6.42E-04
221063_x_at	10.2	6.29	4.44	1.14	2.3	6.30E-04
200984_s_at	11	5.24	4.82	1.13	2.28	4.32E-05
209179_s_at	12.3	7.38	5.42	1.6	2.27	5.33E-04
211475_s_at	46.95	29.62	20.76	6.1	2.26	8.71E-04
204826_at	4.9	3.06	2.18	0.78	2.25	8.34E-04
220335_x_at	4.4	2.52	1.98	0.4	2.22	3.94E-04
55705_at	145.2	88.34	65.64	24.28	2.21	7.52E-04
200612_s_at	12.45	7.21	5.64	1.51	2.21	4.75E-04
217040_x_at	14.15	7.5	6.42	2.47	2.2	1.99E-04
205600_x_at	6.7	2.7	3.04	1	2.2	7.18E-06
216981_x_at	7.6	2.93	3.47	0.89	2.19	4.22E-06
200633_at	592.65	285.05	272.22	57.11	2.18	7.48E-05
212271_at	14.95	8.79	6.93	1.71	2.16	6.51E-04
202915_s_at	4.55	1.79	2.11	0.38	2.16	7.13E-06
201240_s_at	17.95	8.09	8.33	3.05	2.15	3.89E-05
210358_x_at	6.5	2.93	3.02	0.99	2.15	3.95E-05
201053_s_at	10.55	5.38	4.93	1.19	2.14	1.68E-04
200844_s_at	69.85	41.61	33	7.54	2.12	8.54E-04
212295_s_at	11.9	6.54	5.62	1.23	2.12	4.02E-04
218034_at	42.5	25.71	20.09	4.5	2.12	9.84E-04
205896_at	6.9	4.02	3.27	1.16	2.11	7.39E-04
218099_at	4.55	2.65	2.16	0.52	2.11	7.01E-04
208351_s_at	5.9	2.31	2.8	0.84	2.11	8.46E-06
204173_at	4.8	2.46	2.29	0.55	2.1	2.17E-04
218450_at	17.8	9.13	8.51	4.22	2.09	2.42E-04
203672_x_at	8.85	4.42	4.24	1.17	2.09	1.72E-04
201463_s_at	71.75	34.36	34.42	9.52	2.08	1.10E-04
217052_x_at	6.5	3.43	3.13	0.76	2.07	3.17E-04
202246_s_at	7.65	3.63	3.69	0.9	2.07	1.05E-04
204394_at	6.45	2.42	3.11	1.01	2.07	5.44E-06
204174_at	57.4	32.13	27.71	7.63	2.07	5.83E-04
218927_s_at	5.15	2.94	2.49	1.06	2.07	7.51E-04
210774_s_at	155.4	64.57	75.13	16.53	2.07	2.26E-05
218342_s_at	7	3.24	3.4	0.99	2.06	8.73E-05
210835_s_at	11.55	4.51	5.62	2.54	2.05	1.10E-05
217791_s_at	5.6	2.68	2.73	0.75	2.05	1.33E-04
206004_at	5	2.45	2.44	1.03	2.05	1.81E-04
206057_x_at	7.75	3.18	3.82	0.96	2.03	2.40E-05
206037_at	4.5	2.61	2.22	0.56	2.03	9.69E-04
202200_s_at	10.65	4.34	5.27	1.05	2.02	2.35E-05
207610_s_at	5.65	3.01	2.8	0.79	2.02	4.69E-04
218540_at	6.25	2.94	3.11	1.01	2.01	1.34E-04
208781_x_at	49.4	22.88	24.62	6.68	2.01	1.15E-04
203309_s_at	6	3.26	3	0.85	2	6.12E-04

10

20

30

40

【表 3 - 4】

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
203246_s_at	3.8	3.04	7.6	3.95	0.5	1.08E-04
218405_at	5.65	2.5	11.31	2.36	0.5	4.30E-10
203334_at	4.35	2.32	8.71	2.18	0.5	2.93E-08
209431_s_at	3.5	1.36	7.02	1.5	0.5	1.28E-11
204487_s_at	4.2	2.31	8.44	1.91	0.5	4.19E-08
218315_s_at	5.25	1.48	10.56	3.02	0.5	1.03E-13
222150_s_at	9.45	5.44	19	6.51	0.5	2.26E-07
204057_at	15.45	7.05	31.2	7.27	0.5	6.19E-10
218205_s_at	26.3	11.07	53.16	16.23	0.49	3.06E-10
214219_x_at	3.35	2.74	6.78	3.91	0.49	1.72E-04
212672_at	3.6	1.47	7.29	2.38	0.49	2.97E-10
204019_s_at	9.3	6.97	18.87	8.96	0.49	2.71E-05
204593_s_at	5.4	1.73	10.96	2.58	0.49	4.58E-14
208622_s_at	19.85	8.79	40.31	11.92	0.49	5.24E-10
212656_at	3.45	1.61	7.02	1.95	0.49	9.79E-10
202518_at	8.45	3.09	17.2	3.07	0.49	1.24E-12
219117_s_at	17.65	8.37	36	14.7	0.49	3.14E-08
203647_s_at	8.05	3.63	16.42	3.35	0.49	2.97E-10
204622_x_at	21.65	14.78	44.18	16.48	0.49	2.52E-06
206055_s_at	14.85	6.53	30.31	4.8	0.49	2.43E-10
204190_at	8.25	2.88	16.87	2.92	0.49	2.62E-13
202531_at	27.55	13.77	56.42	18.7	0.49	8.04E-09
201044_x_at	4.35	3.25	8.91	5.04	0.49	5.73E-05
202208_s_at	13.7	7.53	28.07	13.73	0.49	1.10E-06
202320_at	2.75	1.65	5.64	3.27	0.49	1.32E-05
201991_s_at	4.65	1.69	9.58	8.31	0.49	3.76E-04
209501_at	8.9	3.32	18.38	4.61	0.48	1.49E-12
64432_at	3.05	1.64	6.31	2.22	0.48	2.80E-08
212195_at	12.2	5.38	25.33	6.15	0.48	7.00E-11
205237_at	63.5	60.21	132.64	44.91	0.48	7.84E-05
203721_s_at	8.35	2.85	17.44	2.9	0.48	4.02E-14
222251_s_at	4.15	1.6	8.69	2.13	0.48	1.37E-12
209871_s_at	2.3	1.42	4.82	2.07	0.48	5.72E-07
205255_x_at	19.35	9.69	40.62	15.77	0.48	1.25E-08
202900_s_at	5.2	1.79	10.93	1.92	0.48	3.09E-14
203320_at	17.95	11.54	37.76	9.28	0.48	1.56E-07
213931_at	6.95	3.99	14.67	4.27	0.47	1.94E-08
203311_s_at	16.05	11.98	33.89	10.67	0.47	2.17E-06
214429_at	5.6	2.6	11.84	4.34	0.47	1.61E-09
216248_s_at	23.55	16.03	49.91	17.47	0.47	5.77E-07
221841_s_at	27.85	27.37	59.04	20.05	0.47	8.45E-05
201360_at	22.9	20.16	48.56	17.67	0.47	2.46E-05
218486_at	8.9	4.41	18.89	4.38	0.47	4.36E-10
205281_s_at	3.85	1.39	8.18	1.66	0.47	5.27E-14
203271_s_at	3.1	2.25	6.6	2.19	0.47	1.15E-06
212671_s_at	18.75	20.44	39.93	22.25	0.47	5.63E-04
208961_s_at	12.95	6.53	27.62	20.75	0.47	6.76E-05

10

20

30

40

【表 3 - 5】

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
210031_at	25.3	16.44	53.98	16.51	0.47	1.46E-07
204369_at	4.15	2.06	8.87	2.55	0.47	5.05E-10
201534_s_at	3.7	1.26	7.91	4.5	0.47	3.18E-07
210092_at	7.25	3.16	15.58	5.53	0.47	2.01E-10
201354_s_at	3.05	2.37	6.56	2.89	0.47	6.25E-06
221905_at	1.35	0.59	2.91	2.01	0.46	1.28E-05
204794_at	11.35	5.61	24.51	7.87	0.46	5.47E-10
213624_at	3.15	3.01	6.82	3.37	0.46	8.46E-05
202968_s_at	5.95	1.88	12.89	3.62	0.46	9.42E-15
213470_s_at	2.45	1.36	5.31	2.74	0.46	4.67E-07
217576_x_at	2.75	1.74	5.98	1.8	0.46	4.54E-08
217965_s_at	6.75	3.02	14.69	3.38	0.46	9.31E-12
218940_at	5.1	2.02	11.11	2.16	0.46	2.77E-13
204080_at	3.35	1.84	7.33	1.51	0.46	1.46E-09
213097_s_at	11.4	5.25	24.96	6.41	0.46	1.70E-11
221427_s_at	4.05	3.24	8.87	2.58	0.46	1.91E-06
209181_s_at	15.25	6.95	33.4	7.28	0.46	1.08E-11
218793_s_at	2.85	1.63	6.24	2	0.46	5.51E-09
208776_at	5.75	4.44	12.62	3.54	0.46	9.74E-07
203547_at	5.15	2.54	11.31	2.78	0.46	7.92E-11
208078_s_at	22.3	11.35	49.02	13.66	0.45	2.17E-10
214032_at	7.95	4.26	17.49	6.3	0.45	2.92E-09
202396_at	7.8	3.24	17.18	3.66	0.45	5.39E-13
209823_x_at	11.4	10.19	25.16	11.83	0.45	2.20E-05
221211_s_at	5.4	5.45	11.93	5.59	0.45	8.08E-05
202861_at	10.1	6.09	22.44	9.06	0.45	3.67E-08
201739_at	25.5	20.85	56.96	26.6	0.45	5.50E-06
214326_x_at	5.3	3.01	11.84	3.5	0.45	1.52E-09
210054_at	10.2	4.92	22.8	5.3	0.45	1.79E-11
201662_s_at	4.3	1.63	9.64	2.62	0.45	4.34E-14
215329_s_at	2.05	1.1	4.6	1.98	0.45	1.06E-08
60084_at	3.45	1.32	7.82	1.77	0.44	7.86E-15
203708_at	17.45	11.69	39.62	11.95	0.44	2.65E-08
216977_x_at	11.15	3.82	25.33	6.58	0.44	1.02E-15
203973_s_at	25.7	26.6	58.4	26.75	0.44	5.41E-05
205178_s_at	1.55	0.51	3.53	2.41	0.44	2.70E-06
201959_s_at	2.2	1.28	5.02	4.01	0.44	7.57E-05
206555_s_at	2.5	0.89	5.73	4.56	0.44	3.17E-05
220319_s_at	12.3	5.69	28.22	13.99	0.44	1.41E-08
200920_s_at	37.35	19.52	85.78	35.09	0.44	1.69E-09
217754_at	2.35	1.18	5.4	1.6	0.44	2.82E-11
209657_s_at	4.4	1.73	10.11	2.43	0.44	1.14E-14
209142_s_at	6.7	3.26	15.4	3.77	0.44	6.12E-12
218345_at	5.85	6.64	13.53	8.52	0.43	2.81E-04
210512_s_at	5.25	4.92	12.18	7.16	0.43	3.60E-05
212783_at	4.55	1.64	10.56	4.41	0.43	4.47E-11
217784_at	2.45	1.23	5.69	1.82	0.43	3.17E-11

10

20

30

40

【表 3 - 6】

識別子	MDS 平均	MDS StDev	疾患なし 平均	疾患なし StDev	MDS/ 疾患なし	P値(不等)
221756_at	20.55	11.73	47.98	13.2	0.43	2.16E-10
203751_x_at	5.7	3.16	13.33	3.77	0.43	1.08E-10
217234_s_at	7.9	4.14	18.51	6.19	0.43	7.36E-11
219099_at	5.1	2.75	11.96	3.3	0.43	4.53E-11
214911_s_at	5.65	3.12	13.29	4.34	0.43	1.51E-10
38037_at	8	9.9	18.84	10.71	0.42	2.95E-04
211840_s_at	2.75	1.29	6.49	2.41	0.42	2.96E-11
207826_s_at	1.5	0.61	3.56	2.27	0.42	5.96E-07
210113_s_at	4.9	3.29	11.64	3.86	0.42	6.61E-09
211841_s_at	2.6	1.47	6.2	1.56	0.42	5.57E-11
205321_at	7.55	8.45	18.04	8.74	0.42	5.08E-05
222142_at	3.6	1.54	8.73	2	0.41	5.69E-15
213566_at	5.6	7.17	13.6	4.88	0.41	1.03E-04
209062_x_at	4.9	3.78	12.07	2.98	0.41	2.34E-08
217957_at	6.5	2.74	16.02	6.23	0.41	3.86E-12
219359_at	6.6	2.41	16.31	6.72	0.4	5.17E-12
205019_s_at	2.5	1.4	6.27	1.94	0.4	8.36E-12
204793_at	6.5	5.06	16.31	3.6	0.4	1.62E-08
203848_at	9.35	3.27	23.51	3.11	0.4	5.74E-18
202684_s_at	2.45	0.69	6.2	2.2	0.4	7.16E-15
213758_at	4.05	2.21	10.31	2.75	0.39	1.17E-12
220890_s_at	18.95	7.05	48.53	8.16	0.39	2.63E-18
202820_at	3	2.2	7.78	3	0.39	3.44E-09
204087_s_at	3.15	1.46	8.18	2.17	0.39	3.61E-15
208146_s_at	14.6	12.27	38.51	13.32	0.38	1.67E-08
204244_s_at	5.55	2.16	14.73	4.12	0.38	2.60E-17
202283_at	2	1.26	5.44	2.13	0.37	3.82E-11
202072_at	2.2	2.02	6.02	5.11	0.37	5.67E-05
203821_at	14.05	20.26	38.84	20.42	0.36	5.78E-05
202988_s_at	3.05	1.85	8.89	8.21	0.34	3.49E-05
208960_s_at	7.6	5.28	22.67	18.86	0.34	7.21E-06
218696_at	7.1	2.99	21.42	5.15	0.33	2.07E-20
220532_s_at	4.2	8.7	14.02	12.01	0.3	5.19E-04
216834_at	11.3	10.54	38.56	28.38	0.29	4.74E-07
201506_at	12.85	17.41	47.31	12.83	0.27	1.03E-08
215666_at	1.15	0.37	4.71	5.03	0.24	2.34E-05
209728_at	5.95	13.64	34.69	35.17	0.17	1.29E-05

10

20

30

【 0 0 9 6 】

【表 4 - 1】

表4. 疾患なしのPBMCに対してMDSのPBMCで示差的に発現される遺伝子のアノテーション

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
205950_s_at	CA1	炭酸脱水酵素 1	Hs.23118	NM_001738
202411_at	IFI27	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質 27	Hs.278613	NM_005532
219672_at	ERAF	赤血球関連因子	Hs.274309	NM_016633
214433_s_at	SELENBP1	セレン結合タンパク質 1	Hs.334841	NM_003944
206834_at	HBD	ヘモグロビン、デルタ	Hs.36977	NM_000519
204467_s_at	SNCA	シヌクレイン、アルファ(アミロイド前駆体の非 A4 コンポーネント)	Hs.76930	NM_000345
206698_at	XK	ケル式血液型前駆体(マクアウト表現型)	Hs.78919	NM_021083
205592_at	SLC4A1	溶質輸送体ファミリー 4、アニオン交換体、メンバー 1(赤血球膜タンパク質バンド 3、デイゴ式血液型群)	Hs.185923	X77737
211560_s_at	ALAS2	アミレプリン酸、デルタ、シヌクレイン 2(鉄芽球性貧血/低色素性貧血)	Hs.323383	AF130113
207827_x_at	SNCA	シヌクレイン、アルファ(アミロイド前駆体の非 A4 コンポーネント)	Hs.76930	L36675
213515_x_at	GARS, HBG1, HBG2	グリシル-tRNA シンセターゼ、ヘモグロビン、ガンマ A、ヘモグロビン、ガンマ G	Hs.283108	AI133353
204466_s_at	SNCA	シヌクレイン、アルファ(アミロイド前駆体の非 A4 コンポーネント)	Hs.76930	BG260394
211546_x_at	SNCA	シヌクレイン、アルファ(アミロイド前駆体の非 A4 コンポーネント)	Hs.76930	L36674
204848_x_at	HBG1, HBG2	ヘモグロビン、ガンマ A、ヘモグロビン、ガンマ G	Hs.266959	NM_000559
204419_x_at	GARS, HBG1, HBG2	グリシル-tRNA シンセターゼ、ヘモグロビン、ガンマ A、ヘモグロビン、ガンマ G	Hs.283108	NM_000184
203502_at	BPGM	2,3-ビスホスホグリセレートムターゼ	Hs.198365	NM_001724
204187_at	GMPT	グアノシンリン酸還元酵素	Hs.1435	NM_006877
207801_s_at	RNF10	リングフィンガータンパク質 10	Hs.5094	NM_014868
202974_at	MPP1	膜タンパク質、パルミチル化 1(55kD)	Hs.1861	NM_002436
221479_s_at	BNIP3L	BCL2/アデノウイルス E1B 19kD 相互作用タンパク質 3 様	Hs.132955	AF060922
212312_at	BCL2L1	BCL2 様 1	Hs.305890	AL117381
217748_at	LOC51094	CGI-45 タンパク質	Hs.5298	NM_015999
202845_s_at	RALBP1	ralA 結合タンパク質 1	Hs.75447	NM_006788
210987_x_at	TPM1	トロポミオシン 1(アルファ)	Hs.77899	M19267
208886_at	H1F0	H1 ヒストンファミリー、メンバー 0	Hs.226117	BC000145
217274_x_at	MYL4	ミオン、軽量ホリヘプチド 4、アルカリ心筋、胚性	Hs.356717	X52005
200615_s_at	AP2B1	アダプター関連タンパク質複合体 2、ベータ 1 サブユニット	Hs.74626	AL567295
200703_at	PIN	ダイニン、細胞質、軽量ホリヘプチド	Hs.5120	NM_003746

10

20

30

40

【表 4 - 2】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
215812_s_at	SLC6A8	溶質輸送体ファミリー 6(神経伝達物質輸送因子、クアチン)、メンバー 8	Hs.187958	U41163
200983_x_at	CD59	CD59 抗原 p18-20(モノクローナル抗体 16.3A5, EJ16, EJ30, EL32 および G344 により同定される抗原)	Hs.278573	BF983379
201161_s_at	CSDA	寒冷ショックメインタンパク質 A	Hs.198726	NM_003651
219546_at	BIKE	マウス BMP-2 誘導性キナーゼのホモログ	Hs.20137	NM_017593
217977_at	SEPX1	セリン含有タンパク質 X、1	Hs.279623	NM_016332
202468_s_at	CTNNA1	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、アルファ様 1	Hs.58488	NM_003798
201912_s_at	GSPT1	G1 から S 期移行 1	Hs.2707	NM_002094
209046_s_at	GABARAPL2	GABA(A)受容体関連タンパク質様 2	Hs.6518	AB030710
205389_s_at	ANK1	アンキリン 1、赤血球	Hs.183805	A1659683
217572_at				AA654586
209019_s_at	PINK1	PTEN 誘導推定上のキナーゼ 1	Hs.6163	AF316873
205012_s_at	HAGH	ヒドロキシアシグルタチオン加水分解酵素	Hs.155482	NM_005326
201695_s_at	NP	ヌクレオチドホスホリラーゼ	Hs.75514	NM_000270
59644_at	BIKE	マウス BMP-2 誘導性キナーゼのホモログ	Hs.20137	A1735391
217144_at				X04801
221249_s_at	LOC81558	C/EBP 誘導タンパク質	Hs.9851	NM_030802
205202_at	PCMT1	タンパク質-L-イソアスパラギン酸(D-アスパラギン酸)O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.79137	NM_005389
201042_at				AL031651
217799_x_at	UBE2H	ユビキチン結合酵素 E2H(UBC8 ホモログ、酵母)	Hs.28505	NM_003344
210986_s_at	TPM1	トロポミオシン 1(アルファ)	Hs.77899	Z24727
201060_x_at	EPB72	赤血球膜タンパク質バンド 7.2(ストマチン)	Hs.160483	A1537887
202252_at	RAB13	RAB13、メンバー RAS 腫瘍遺伝子ファミリー	Hs.151536	NM_002870
206116_s_at	TPM1	トロポミオシン 1(アルファ)	Hs.77899	NM_000366
220404_at	PRO0611	PRO0611 タンパク質	Hs.163833	NM_014076
201160_s_at	CSDA	寒冷ショックメインタンパク質 A	Hs.198726	AL556190
203021_at	SLPI	分泌白血球プロテアーゼインヒビター(抗ロイコプロテイナーゼ)	Hs.251754	NM_003064
218194_at	DKFZP566E144	小フラグメントヌクレアーゼ	Hs.7527	NM_015523
209018_s_at	PINK1	PTEN 誘導推定上のキナーゼ 1	Hs.6163	BF432478
214236_at			Hs.172405	AA166684
217202_s_at				U08626
200736_s_at	GPX1	グルタチオンペルオキシダーゼ 1	Hs.76686	NM_000581
201307_at	FLJ10849	機能未知タンパク質 FLJ10849	Hs.8768	AL534972

10

20

30

40

【表 4 - 3】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
212340_at			Hs.82719	BE673723
209806_at	H2B/S	ヒストンファミリーメンバー	Hs.247817	BC000893
36936_at	TSTA3	組織特異的移植抗原 P35B	Hs.264428	U58766
206323_x_at	OPHN1	オリゴプレニン 1	Hs.128824	NM_002547
209177_at	DKFZP564J0123	DKFZ564J0123 タンパク質	Hs.31387	BC002873
208916_at	SLC1A5	溶質輸送体ファミリー 1(中性アミノ酸輸送因子)、メンバー 5	Hs.183556	AF105230
208857_s_at	PCMT1	タンパク質-L-イソアスパラギン酸(D-アスパラギン酸)O-メチルトランスフェラーゼ	Hs.79137	M93008
200896_x_at	HDGF	肝癌由来成長因子(高移動度群タンパク質 1 様)	Hs.89525	NM_004494
220199_s_at	FLJ12806	機能未知タンパク質 FLJ12806	Hs.107637	NM_022831
215684_s_at	FLJ21588	ASC-1 複合体サブユニット P100	Hs.334686	AL096741
218117_at	RBX1	リングボックス 1	Hs.279919	NM_014248
202103_at	BRD4	プロモドメイン含有 4	Hs.278675	AI91631
218418_s_at	DKFZP434N161	DKFZP434N161 タンパク質	Hs.284208	NM_015493
221477_s_at			Hs.177781	BF575213
202426_s_at	RXRA	レチノイド X 受容体、アルファ	Hs.20084	BE675800
203945_at	ARG2	アルギナーゼ、II 型	Hs.172851	NM_001172
211769_x_at	TDE1	腫瘍示差発現 1	Hs.272168	BC006088
201061_s_at	EPB72	赤血球膜タンパク質バンド 7.2(ストマチン)	Hs.160483	M81635
221471_at	TDE1	腫瘍示差発現 1	Hs.272168	AW173623
202441_at	KEO4	Caenorhabditis elegans タンパク質 C42C1.9 に類似	Hs.285818	AL568449
208680_at	PRDX1	ペルオキシシドキシシン 1	Hs.180909	L19184
209452_s_at	VTI2	小胞関連可溶性 NSF 付着タンパク質受容体 (v-SNARE;S.cerevisiae VTI1 のホモログ)	Hs.169206	AF035824
209543_s_at	CD34, FLJ00005	CD34 抗原, FLJ00005 タンパク質	Hs.367690	M81104
209410_s_at	GRB10	成長因子受容体結合タンパク質 10	Hs.81875	AF000017
206180_x_at	MGC2474, NXN	機能未知タンパク質 MGC2474、ヌクレオチドキシシン 1	Hs.324709	NM_023931
201200_at	GREG	E1A 刺激遺伝子の細胞性抑制因子	Hs.5710	NM_003851
209194_at	CETN2	セントリソ、EF-手タンパク質、2	Hs.82794	BC005334
220937_s_at	SIAT7D	シアリルトランスフェラーゼ 7D((アルファ-N-アセチルノイラミンル-2,3-ヘクターガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニド アルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ)	Hs.3972	NM_014403
48106_at	FLJ20489	機能未知タンパク質 FLJ20489	Hs.306989	H14241
205601_s_at	HOXB5	ホメオボックス B5	Hs.22554	NM_002147
201759_at	TBCD	チューブリン特異的シャペロン d	Hs.12570	AW247323

10

20

30

40

【表 4 - 4】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
214091_s_at	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ 3(血漿)	Hs.336920	AW149846
212155_at	NCOR1	核受容体補助抑制因子 1	Hs.144904	AA085748
203733_at	MYLE	MYLE タンパク質	Hs.11902	NM_014015
221063_x_at	FLJ12565	機能未知タンパク質 FLJ12565	Hs.16036	NM_022064
200984_s_at	CD59	CD59 抗原 p18-20(モノクローナル抗体 16.3A5, EJ16, EJ30, EL32 および G344 により同定される抗原)	Hs.278573	X16447
209179_s_at	LENG4	白血球受容体クラスター(LRC)メンバー 4	Hs.78768	BC003164
211475_s_at	BAG1	BCL-2 関連アサノゾン	Hs.41714	AF116273
204826_at	CCNF	サイクリン F	Hs.1973	NM_001761
220335_x_at	FLJ21736	機能未知タンパク質 FLJ21736	Hs.268700	NM_024922
55705_at	LOC91300	機能未知タンパク質 BC012775	Hs.9739	W07773
200612_s_at	AP2B1	アダプター関連タンパク質複合体 2、ベータ 1 サブユニット	Hs.74626	NM_001282
217040_x_at				AB025355
205600_x_at	HOXB5	ホモボックス B5	Hs.22554	AI052747
216981_x_at	SPN	シアロピリン(gpL115, ロイコシアリン, CD43)	Hs.80738	X60502
200633_at	UBB	ユビキチン B	Hs.183842	NM_018955
212271_at	MAPK1	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼ 1	Hs.324473	AA195999
202915_s_at	KIAA0475	KIAA0475 遺伝子産物	Hs.5737	BF115776
201240_s_at	KIAA0102	KIAA0102 遺伝子産物	Hs.77665	NM_014752
210358_x_at	GATA2, MGC2306	GATA 結合タンパク質 2、機能未知タンパク質 MGC2306	Hs.760	BC002557
201053_s_at	PSMF1	プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)インヒビターサブユニット(PI31)	Hs.75925	NM_006814
200844_s_at	AOP2	抗酸化剤タンパク質 2(非セレングルタチオンペルオキシダーゼ、酸性カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A2)	Hs.120	BE869583
212295_s_at			Hs.14846	AA148507
218034_at	LOC51024	CGI-135 タンパク質	Hs.84344	NM_016068
205896_at	SLC22A4	溶質輸送体ファミリー 22(有機カチオン輸送因子)、メンバー 4	Hs.77239	NM_003059
218099_at	HT008	性質不明の視床下部タンパク質 HT008	Hs.16206	NM_018469
208351_s_at	MAPK1	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼ 1	Hs.324473	NM_002745
204173_at	MLC1SA	ミオン軽鎖 1 遅筋 a	Hs.90318	NM_002475
218450_at	HEBP1	ヘム結合タンパク質 1	Hs.294133	NM_015987
203672_x_at	TAGLN2, TPMT	チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ、トランスゲリン 2	Hs.75725	U12387
201463_s_at	TALDO1	トランスアルドラーゼ 1	Hs.77290	NM_006755
217052_x_at			Hs.372418	AK024108
202246_s_at	CDK4	サイクリン依存性キナーゼ 4	Hs.95577	NM_000075

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

【表 4 - 5】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
204394_at	POV1	前立腺癌過剰発現遺伝子 1	Hs.18910	NM_003627
204174_at	ALOX5AP	アラキドン酸 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質	Hs.100194	NM_001629
218927_s_at	C4S-2	コントロールイン 4-O-スルホトランスフェラーゼ 2	Hs.25204	NM_018641
210774_s_at	NCOA4	核受容体補助活性化因子	Hs.99908	AL162047
218342_s_at	FLJ23309	機能未知タンパク質 FLJ23309	Hs.87128	NM_024896
210835_s_at	CTBP2	C-末端結合タンパク質 2	Hs.171391	AF222711
217791_s_at	PYCS	ピロリン-5-カルボン酸シンターゼ(グルタミン酸ガンマーセミアルデヒドシンターゼ)	Hs.114366	NM_002860
206004_at	TGM3	トランスグルタミナーゼ 3(E ホリヘプチド、タンパク質-グルタミンガンマーグルタミルトランスフェラーゼ)	Hs.2022	NM_003245
206057_x_at	SPN	シアロフィリン(gpL115、ロイコシアリン、CD43)	Hs.80738	NM_003123
206037_at	GCBL1	システイン結合ペプターアーゼ;細胞質(グルタミントランスアミナーゼ K、キヌレニンアミルトランスフェラーゼ)	Hs.46634	NM_004059
202200_s_at	SRPK1	SFRS タンパク質キナーゼ 1	Hs.75761	NM_003137
207610_s_at	EMR2	egf-様モジュール含有、ムチン様、ホルモン受容体様配列 2	Hs.137354	NM_013447
218540_at	THTP	チアミン三リン酸	Hs.15098	NM_024328
208781_x_at	SNX3	局在化ネキシン 1	Hs.12102	AF062483
203309_s_at	HPS1	ヘルマンスキープドフラック症候群 1	Hs.83951	NM_000195
203246_s_at	NPR2L	酵母窒素透過酵素に相同(候補腫瘍サブレッサー)	Hs.356137	NM_006545
218405_at	ABT1	TATA 結合タンパク質結合タンパク質	Hs.109428	NM_013375
203334_at	DDX8	DEAD/H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ホックスホリヘプチド 8(RNA ヘリカーゼ)	Hs.171872	NM_004941
209431_s_at	ZNF278	ジンクフィンガータンパク質 278	Hs.27801	AF254083
204487_s_at	KCNQ1	カリウム電圧開口型チャネル、KQT 様サブファミリー、メンバー 1	Hs.156115	NM_000218
218315_s_at	C20orf34	第 20 染色体オープンリーディングフレーム 34	Hs.306044	NM_016408
222150_s_at	LOC54103	機能未知タンパク質	Hs.12969	AK026747
204057_at	IGSBP1	インターフェロンコンセンサス配列結合タンパク質 1	Hs.14453	AI073984
218205_s_at	MKNK2	MAP キナーゼ相互作用ゼリン/スレオニンキナーゼ 2	Hs.372455	NM_017572
214219_x_at	MAP4K1	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 1	Hs.86575	BE646618
212672_at				U82828
204019_s_at	DKFZP586F1318	機能未知タンパク質 DKFZP586F1318	Hs.25213	NM_015677
204593_s_at	HSU79252	機能未知タンパク質 HSU79252	Hs.240062	AA046752

10

20

30

40

【表 4 - 6】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
208622_s_at	VIL2	ビリン2(エストリン)	Hs.155191	AA670344
212656_at	TSMF	Ts 転写伸長因子、ミコントリア	Hs.340959	AF110399
202518_at	BCL7B	B 細胞 CLL/リンパ腫 7B	Hs.16269	NM_001707
219117_s_at	FKBP11	FK506 結合タンパク質 11(19kDa)	Hs.24048	NM_016594
203647_s_at	FDX1	フェルトキシン 1	Hs.744	M18003
204622_x_at	NR4A2	核受容体サブファミリー 4、A 群、メンバー 2	Hs.82120	NM_006186
206055_s_at	SNRPA1	小核リボヌクレオタンパク質ホリヘプド A'	Hs.80506	NM_003090
204190_at	D13S106E	高度荷電タンパク質	Hs.151236	NM_005800
202531_at	IRF1	インターフェロン調節因子 1	Hs.80645	NM_002198
201044_x_at	DUSP1	二重特異性ホスファターゼ 1	Hs.171695	AA530892
202208_s_at	ARL7	ADP リボシル化因子様 7	Hs.111554	BC001051
202320_at	GTF3C1	基本転写因子 IIIc、ホリヘプド 1(アルファサブユニット、220kD)	Hs.331	NM_001520
201991_s_at	KIF5B	キネシンファミリーメンバー 5B	Hs.149436	BF223224
209501_at	CDR2	小脳変性症関連タンパク質(62kD)	Hs.75124	AL582414
64432_at			Hs.52166	W05463
212195_at			Hs.71968	AL049265
205237_at	FCN1	フィコリン(コラーゲン/フィブリノゲン/メイン含有)1	Hs.252136	NM_002003
203721_s_at	LOC51096	CGI-48 タンパク質	Hs.6153	NM_016001
222251_s_at	GMEB2	ゲルコルチコイド修飾要素結合タンパク質 2	Hs.28906	AL133646
209871_s_at	APBA2	アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合、ファミリー A、メンバー 2(X-11 様)	Hs.26468	AB014719
205255_x_at	TCF7	転写因子 7(T 細胞特異的、HMG ボックス)	Hs.169294	NM_003202
202900_s_at	NUP88	ヌクレオホリン 88kD	Hs.172108	NM_002532
203320_at	LNK	リンパ球アタクタタンパク質	Hs.13131	NM_005475
213931_at	ID2	DNA 結合インヒビター 2、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	Hs.180919	A1819238
203311_s_at	ARF6	ADP リボシル化因子 6	Hs.89474	M57763
214429_at	MTMR6	ミオチュプリン関連タンパク質 6	Hs.79877	U47635
216248_s_at	NR4A2	核受容体サブファミリー 4、A 群、メンバー 2	Hs.82120	S77154
221841_s_at	KLF4	クルッセル様因子 4(腸)	Hs.356370	BF514079
201360_at	CST3	シスタチン C(アミロイド血管症および脳出血)	Hs.135084	NM_000099
218486_at	TIEG2	TGFB 誘導早期成長応答 2	Hs.12229	AA149594
205281_s_at	PIGA	ホスファチジルイノシトールグリカン、クラス A(発作性夜間血色素尿症)	Hs.51	NM_002641
203271_s_at	UNC119	unc-119 ホモログ(C.elegans)	Hs.81728	NM_005148

10

20

30

40

【表 4 - 7】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
212671_s_at	HLA-DQA1, HLA-DQA2	主要組織適合複合体、クラス II, DQ アルファ 1、主要組織適合複合体、クラス II, DQ アルファ 2	Hs.198253	BG397856
208961_s_at	COPEB	コアプロモーターエレメント結合タンパク質	Hs.285313	AB017493
210031_at	CD3Z	CD3Z 抗原、セーネリヘプチド(TiT3 複合体)	Hs.97087	J04132
204369_at	PIK3CA	ホスホイノシチド-3-キナーゼ、触媒性、アルファホリヘプチド	Hs.85701	NM_006218
201534_s_at	UBL3	ユビキチン様 3	Hs.173091	AF044221
210092_at	MAGOH	マコーナシホモロウ、増殖関連(ショウジョウハエ)	Hs.57904	AF067173
201354_s_at	BAZ2A	ジungkフィンガードメイン近接プロトメイン、2A	Hs.277401	AA788652
221905_at	CYLD	円柱腫症(ターバン頭布腫症候群)	Hs.18827	BF516433
204794_at	DUSP2	二重特異性ホスファターゼ 2	Hs.1183	NM_004418
213624_at	ASM3A	酸スフィンゴエリナーゼ様ホスホエステラーゼ	Hs.42945	AA873600
202968_s_at	DYRK2	二重特異性チロシン(Y)-リン酸化調節キナーゼ 2	Hs.173135	Y09216
213470_s_at	HNRPH1	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 H1(H)	Hs.245710	BF983406
217576_x_at	SOS2	セブレンスの息子ホモロウ 2(ショウジョウハエ)	Hs.348496	BF692958
217965_s_at	HCNGP	転写調節タンパク質	Hs.27299	NM_013260
218940_at	FLJ13920	機能未知タンパク質 FLJ13920	Hs.13056	NM_024558
204080_at	FLJ13949	機能未知タンパク質 FLJ13949	Hs.288198	NM_025077
213097_s_at	ZRF1	スチオン関連因子 1	Hs.82254	A1338837
221427_s_at	HCLA-ISO	機能未知タンパク質 hCLA-ISO	Hs.143601	NM_030937
209181_s_at	RABGGTB	Rab グラニルゲラニルトランスフェラーゼ、ベータサブユニット	Hs.78948	U49245
218793_s_at	SCML1	中肢の性極様 1(ショウジョウハエ)	Hs.109655	NM_006746
208776_at	PSMD11	プロテアソーム(プロソーム、マクロリン)26S サブユニット、非 ATP アーゼ、11	Hs.90744	BF432873
203547_at	CD4	CD4 抗原(p55)	Hs.17483	U47924
208078_s_at	TCF8	転写因子 8(インターロイキン 2 発現を抑制する)	Hs.232068	NM_030751
214032_at	ZAP70	ゼータ鎖(TCR)関連タンパク質キナーゼ(70kD)	Hs.234569	A1817942
202396_at	TCERG1	転写伸長制御因子 1(GA150)	Hs.13063	NM_006706
209823_x_at	HLA-DQB1	主要組織適合複合体、クラス II, DQ ベータ 1	Hs.73931	M17955
221211_s_at	C21orf7	第 21 染色体オープンリーディングフレーム 7	Hs.41267	NM_020152
202861_at	PER1	期間ホモロウ 1(ショウジョウハエ)	Hs.68398	NM_002616
201739_at	SGK	血清/ケルコルチコイド調節キナーゼ	Hs.296323	NM_005627

10

20

30

40

【表 4 - 8】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
214326_x_at	JUND	junD 癌原遺伝子	Hs.2780	AI339541
210054_at	MGC4701	機能未知タンパク質 MGC4701	Hs.116771	BC003648
201662_s_at	FACL3	脂肪酸-コエンザイム A リカーゼ、長鎖 3	Hs.268012	D89053
215329_s_at	CDC2L1, CDC2L2	細胞分裂周期 2 様 1(PITSLRE タンパク質)、細胞分裂周期 2 様 2	Hs.183418, Hs.214291, Hs.355896	AL031282
60084_at	CYLD	円柱腫症(ターバン頭布腫症候群)	Hs.18827	AI453099
203708_at	PDE4B	ホスホジエステラーゼ 4B、cAMP 特異的(ホスホジエステラーゼ E4 dunce ホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.188	NM_002600
216977_x_at	SNRPA1	小核リボヌクレオタンパク質ホリパチド A'	Hs.80506	AJ130972
203973_s_at	CEBPD	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)、デルタ	Hs.76722	NM_005195
205178_s_at	RBBP6	網膜芽細胞腫結合タンパク質 6	Hs.85273	NM_006910
201959_s_at	KIAA0916	KIAA0916 タンパク質	Hs.151411	AA488899
206555_s_at	FLJ20274	機能未知タンパク質 FLJ20274	Hs.268371	NM_017736
220319_s_at	MIR	ミオン調節経路相互作用タンパク質	Hs.20072	NM_013262
200920_s_at	BTG1	B 細胞転座遺伝子 1、抗増殖	Hs.77054	AL535380
217754_at	KIAA0884, NOH61	KIAA0884 タンパク質、推定上の核小体 RNA ヘルパー	Hs.10098	NM_019082
209657_s_at	HSF2	熱ショック転写因子 2	Hs.158195	M65217
209142_s_at	UBE2G1	ユビキチン結合酵素 E2G 1(UBC7 ホモログ、C.elegans)	Hs.78563	BC002775
218345_at	HCA112	肝細胞癌関連抗原 112	Hs.12126	NM_018487
210512_s_at	VEGF	血管内皮成長因子	Hs.73793	AF022375
212783_at	DKFZp761B2423	機能未知タンパク質 DKFZp761B2423	Hs.91065	AI538172
217784_at	YKT6	SNARE タンパク質 Ykt6	Hs.296244	BE384482
221756_at	MGC17330	機能未知タンパク質 MGC17330	Hs.26670	AL540260
203751_x_at	JUND	junD 癌原遺伝子	Hs.2780	AI762296
217234_s_at	VIL2	ビリリン 2(エスリン)	Hs.155191	AF199015
219099_at	C12orf5	染色体 12 オープンリーディングフレーム 5	Hs.24792	NM_020375
214911_s_at	BRD2	プロトメイン含有 2	Hs.75243	S78771
38037_at	DTR	ジフテリアトキシン受容体(ヘパリン結合上皮成長因子様成長因子)	Hs.799	M60278
211840_s_at	PDE4D	ホスホジエステラーゼ 4D、cAMP 特異的(ホスホジエステラーゼ E3 dunce ホモログ、ショウジョウバエ)	Hs.172081	U50157
207826_s_at	ID3	DNA 結合インヒビター 3、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	Hs.76884	NM_002167
210113_s_at	DEFCAP	死エフェクターフラグメント形成 Ced-4 様アポトーシスタンパク質	Hs.104305	AF310105

10

20

30

40

【表 4 - 9】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
211841_s_at	TNFRSF12	腫瘍壊死因子受容体サブファミリー、メンバー 12(移行鎖関連膜タンパク質)	Hs.180338	U94510
205321_at	EIF2S3	真核転写開始因子 2、サブユニット 3(ガンマ、52kD)	Hs.211539	NM_001415
222142_at	CYLD	円柱腫症(ターバン頭布腫症候群)	Hs.18827	AK024212
213566_at	RNASE6	リボヌクレアーゼ、RNアーゼ A ファミリー、k6	Hs.23262	NM_005615
209062_x_at	NCOA3	核受容体補助活性化因子 3	Hs.225977	AF010227
217957_at	AF093680	マウス Gh3 またはキロシヨウジヨウハエ転写因子 IIB に類似	Hs.279818	NM_013242
219359_at	FLJ22635	機能未知タンパク質 FLJ22635	Hs.288529	NM_025092
205019_s_at	VIPR1	血管作用性小腸ペプチド受容体 1	Hs.348500	NM_004624
204793_at	KIAA0443	KIAA0443 遺伝子産物	Hs.113082	NM_014710
203848_at	AKAP8	A キナーゼ(PRKA)アンカータンパク質 8	Hs.25059	AL050160
202684_s_at	RNMT	RNA(グアニン-7)メチルトランスフェラーゼ	Hs.8086	AB020966
213758_at			Hs.373513	AW337510
220890_s_at	LOC51202	hqp0256 タンパク質	Hs.284288	NM_016355
202820_at	AHR	アリール炭化水素受容体	Hs.170087	NM_001621
204087_s_at	SLC5A6	溶質輸送体ファミリー 5(ナトリウム依存性ビタミン輸送因子)、メンバー 6	Hs.321579	NM_021095
208146_s_at	CPVL	カルボキシペプチダーゼ、卵黄形成様	Hs.95594	NM_031311
204244_s_at	ASK	S 期キナーゼの活性化因子	Hs.152759	NM_006716
202283_at	SERPINF1	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレイト F(アルファ-2 抗プラスミン、色素上皮由来因子)、メンバー 1	Hs.173594	NM_002615
202072_at	HNRPL	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 L	Hs.2730	NM_001533
203821_at	DTR	ジフテリアトキシン受容体(ヘパリン結合上皮成長因子様成長因子)	Hs.799	NM_001945
202988_s_at	RGS1	G タンパク質シグナル伝達制御因子 1	Hs.75256	NM_002922
208960_s_at	GOPEB	コアプロモーターエレメント結合タンパク質	Hs.285313	BE675435
218696_at	EIF2AK3	真核転写開始因子 2-アルファキナーゼ 3	Hs.102506	NM_004836
220532_s_at	LR8	LR8 タンパク質	Hs.190161	NM_014020
216834_at	RGS1	G タンパク質シグナル伝達制御因子 1	Hs.75256	S59049
201506_at	TGFBI	トランスフォーミング成長因子、ヘータ誘導、68kD	Hs.118787	NM_000358
215666_at	HLA-DRB4	主要組織適合複合体、クラス II、DR ベータ 4	Hs.318720	U70544

10

20

30

40

【表 4 - 1 0】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
209728_at	HLA-DRB4	主要組織適合複合体、クラス II, DR ベータ 4	Hs.318720	BC005312

【 0 1 0 6】

【表 5 - 1】

表5. MDSのPBMCに対してAMLのPBMCで示差的に発現される遺伝子

識別子	AML 平均	AML StDev	MDS 平均	MDS StDev	AML/MDS	P値(不等)
203948_s_at	83	90.08	12.7	17.49	6.54	5.29E-05
211709_s_at	32.19	29.76	5.45	6.46	5.91	6.46E-06
203949_at	74.97	74.62	12.95	17.99	5.79	2.44E-05
209905_at	21.08	26.23	3.8	5.36	5.55	4.65E-04
205131_x_at	12.31	15.08	2.5	2.42	4.92	4.87E-04
210783_x_at	7.31	8.23	1.65	1.42	4.43	2.64E-04
201416_at	30.64	33.41	7.2	7.78	4.26	2.42E-04
201418_s_at	9.78	6.97	3.15	3.07	3.1	9.23E-06
201310_s_at	29.44	18.39	9.55	7.82	3.08	7.33E-07
206674_at	15.97	13.11	5.25	7.03	3.04	2.05E-04
201417_at	38.19	27.63	12.85	12.2	2.97	1.72E-05
218788_s_at	17.11	14.28	6.15	7.07	2.78	3.31E-04
201162_at	17.72	13.64	6.4	8.48	2.77	3.47E-04
205609_at	6.83	5.82	2.55	1.64	2.68	1.58E-04
203787_at	6.92	5.81	2.65	0.88	2.61	1.09E-04
201459_at	7.31	5.12	2.8	2.98	2.61	1.16E-04
201163_s_at	19.17	12.42	7.4	6.44	2.59	2.07E-05
219218_at	4.86	4.24	1.9	0.79	2.56	2.21E-04
204168_at	9.67	5.87	3.9	2.15	2.48	2.88E-06
201970_s_at	11.22	8.6	4.55	3.89	2.47	2.12E-04
205382_s_at	46.89	39.19	19.25	19.8	2.44	9.38E-04
205996_s_at	11.11	6.23	4.6	2.16	2.42	7.67E-07
204039_at	24.53	20.97	10.2	7.31	2.4	5.33E-04
200796_s_at	7	5.91	2.95	1.96	2.37	4.79E-04
214500_at	7.22	6.2	3.05	2.31	2.37	7.09E-04
201825_s_at	11.22	8.13	4.75	3.26	2.36	1.07E-04
218313_s_at	7.83	5.61	3.35	1.98	2.34	7.44E-05
201892_s_at	41.5	26.91	17.85	21.46	2.32	7.60E-04
201015_s_at	6.72	5.47	2.9	2.38	2.32	6.69E-04
203675_at	19.83	13.78	8.6	5.64	2.31	8.09E-05
212141_at	3.19	2.95	1.4	0.5	2.28	9.95E-04
201946_s_at	17.81	9.45	8	5.58	2.23	9.87E-06
210365_at	8.78	5.84	3.95	2.76	2.22	1.07E-04
219007_at	5.33	3.59	2.4	0.75	2.22	2.80E-05
200806_s_at	25.44	14.18	11.55	6.67	2.2	7.32E-06
210092_at	15.89	7.14	7.25	3.16	2.19	7.96E-08
217988_at	20.17	12.11	9.25	6.39	2.18	4.89E-05
201487_at	19.44	13.36	8.95	4.37	2.17	8.20E-05
210829_s_at	6.28	5.19	2.9	1.33	2.16	6.22E-04
205769_at	3.89	3.18	1.8	0.62	2.16	4.65E-04
202546_at	49.39	24.62	22.95	10.97	2.15	1.04E-06
219551_at	11.97	7.82	5.6	3.93	2.14	1.63E-04
217370_x_at	4.92	2.6	2.3	1.03	2.14	2.34E-06
201014_s_at	6.83	4.72	3.2	1.24	2.14	8.15E-05
212009_s_at	3.81	2.69	1.8	1.24	2.11	3.74E-04

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

【表 5 - 2】

識別子	AML 平均	AML StDev	MDS 平均	MDS StDev	AML/MDS	P値(不等)
211023_at	8.42	5.79	4	2.34	2.1	1.93E-04
201952_at	12.81	10.38	6.1	2.94	2.1	7.49E-04
213129_s_at	5.14	3.39	2.45	0.83	2.1	4.92E-05
203253_s_at	9.11	4.01	4.35	2.21	2.09	4.63E-07
204082_at	10.89	8.83	5.2	2.65	2.09	8.19E-04
205885_s_at	8.33	5.61	4.05	2.01	2.06	1.44E-04
214501_s_at	61.94	30.01	30.3	22.59	2.04	4.93E-05
211450_s_at	4.58	2.38	2.25	1.07	2.04	6.07E-06
211713_x_at	4.17	3.41	2.05	0.69	2.03	8.81E-04
212175_s_at	12.56	7.35	6.25	2.81	2.01	3.15E-05
202188_at	5.22	2.68	2.6	1.6	2.01	2.86E-05
202502_at	6.92	4.56	3.45	2.42	2	4.77E-04
200812_at	13.81	8.47	6.9	4.64	2	2.36E-04
218711_s_at	2.67	0.93	5.35	2.54	0.5	1.56E-04
204197_s_at	19.69	17.33	39.6	16.5	0.5	1.21E-04
221882_s_at	3.03	1.06	6.15	2.91	0.49	1.30E-04
206785_s_at	1.33	0.72	2.75	1.59	0.48	9.32E-04
202587_s_at	3.28	1.45	6.8	3.74	0.48	5.24E-04
202207_at	20.22	16.82	42.55	23.83	0.48	8.54E-04
209452_s_at	19.89	8.01	42.4	24.16	0.47	5.69E-04
205174_s_at	2.78	2.04	6.05	3.56	0.46	8.27E-04
202083_s_at	4.75	3.04	10.35	6.23	0.46	9.21E-04
221477_s_at	9.17	6.71	20.25	12.05	0.45	7.98E-04
201393_s_at	5.64	4.68	13.1	7.64	0.43	4.74E-04
202996_at	3.17	2.43	7.65	4.39	0.41	2.70E-04
204698_at	5.56	7.44	13.5	6.09	0.41	8.36E-05
207072_at	4.08	3.15	10.4	6.77	0.39	6.22E-04
202426_s_at	3.06	1.97	7.9	5.28	0.39	6.78E-04
205291_at	9.94	6.68	26.4	15.47	0.38	1.50E-04
204319_s_at	14.28	7.53	39.9	29.17	0.36	9.51E-04
214617_at	12.61	16.66	37.65	26.32	0.33	6.42E-04
210164_at	8.28	10.61	25.15	17.77	0.33	6.17E-04
220646_s_at	4.36	5.93	13.55	9.33	0.32	4.51E-04
210075_at	7.44	4.88	24.1	19.01	0.31	9.73E-04
205495_s_at	12.86	19.7	42.15	31.09	0.31	7.08E-04
37145_at	14.22	22.96	51.55	38.57	0.28	5.05E-04
214146_s_at	30.83	37.74	140.55	115.79	0.22	4.79E-04

10

20

30

【 0 1 0 8 】

【表 6 - 1】

表6. MDSのPBMCに対してAMLのPBMCで示差的に発現される遺伝子のアノテーション

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
203948_s_at	MPO	ミエロペルオキシダーゼ	Hs.1817	J02694
211709_s_at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	BC005810
203949_at	MPO	ミエロペルオキシダーゼ	Hs.1817	NM_000250
209905_at	HOXA9	ホメオボックスA9	Hs.127428	A1246769
205131_x_at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	NM_002975
210783_x_at	SCGF	幹細胞成長因子;リンパ球分泌C型レクチン	Hs.105927	D86586
201416_at	MEIS3, SOX4	Meis1、骨髄エコトロピックウイルス組込み部位1ホモログ3 (マウス)、SRY(性決定領域Y)ボックス4	Hs.83484	BG528420
201418_s_at	MEIS3, SOX4	Meis1、骨髄エコトロピックウイルス組込み部位1ホモログ3 (マウス)、SRY(性決定領域、Y)ボックス4	Hs.83484	NM_003107
201310_s_at	P311	P311タンパク質	Hs.142827	NM_004772
206674_at	FLT3	fms関連チロシンキナーゼ3	Hs.385	NM_004119
201417_at				AL136179
218788_s_at	FLJ21080	機能未知タンパク質FLJ21080	Hs.8109	NM_022743
201162_at	IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質7	Hs.119206	NM_001553
205609_at	ANGPT1	アンジオポエチン1	Hs.2463	NM_001146
203787_at	SSBP2	一本鎖DNA結合タンパク質2	Hs.169833	NM_012446
201459_at	RUVBL2	RuvB様2(大腸菌)	Hs.6455	NM_006666
201163_s_at	IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質7	Hs.119206	NM_001553
219218_at	FLJ23058	機能未知タンパク質FLJ23058	Hs.98968	NM_024696
204168_at	MGST2	ミクロソームグルタチオンSトランスフェラーゼ2	Hs.81874	NM_002413
201970_s_at	NASP	核自己抗原性精子タンパク質(ヒストン結合)	Hs.243886	NM_002482
205382_s_at	DF	補体のDコンポーネント(アジブシン)	Hs.155597	NM_001928
205996_s_at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	NM_013411
204039_at	CEBPA	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)、アルファ	Hs.76171	NM_004364
200796_s_at	MCL1	骨髄細胞白血病配列1(BCL2関連)	Hs.86386	BF594446
214500_at	H2AFY	H2Aヒストンファミリー、メンバーY	Hs.75258	AF044286
201825_s_at	LOC51097	CGI-49タンパク質	Hs.238126	AL572542
218313_s_at	GALNT7	UDP-N-アセチル-アルファ-D-ガラクトサミン:ポリペ プチドN-アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ7(Gal Nac-T7)	Hs.246315	NM_017423
201892_s_at	IMPDH2	IMP(イノシン-リン酸)脱水素酵素2	Hs.75432	NM_000884
201015_s_at	JUP	接合部ブラコグロビン	Hs.2340	NM_021991
203675_at	NUCB2	ヌクレオビンデン2	Hs.3164	NM_005013
212141_at	MCM4	MCM4ミニ染色体維持欠損4(S. cerevisiae)	Hs.154443	AA604621
201946_s_at	CCT2	シャペロニン含有TCP1、サブユニット2(ベータ)	Hs.6456	AL545982
210365_at	RUNX1	runt関連転写因子1(急性骨髄性白血病1;aml1腫瘍遺伝 子)	Hs.129914	D43967
219007_at	FLJ13287	機能未知タンパク質FLJ13287	Hs.53263	NM_024647
200806_s_at	HSPD1	熱ショック60kDタンパク質1(シャペロニン)	Hs.79037	BE256479
210092_at	MAGO8	マゴ-ナシホモログ、増殖関連(ショウジョウバエ)	Hs.57904	AF067173
217988_at	HEI10	浸潤性エンハンサー10	Hs.107003	NM_021178
201487_at	CTSC	カテプシンC	Hs.10029	NM_001814
210829_s_at	SSBP2	一本鎖DNA結合タンパク質2	Hs.169833	AF077048
205769_at	FACVL1	脂肪酸-コエンザイムAリガーゼ、超長鎖1	Hs.11729	NM_003645

10

20

30

40

【表 6 - 2】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
202546_at	VAMP8	小胞関連膜タンパク質8(エンドブレビン)	Hs.172684	NM_003761
219551_at	BM040	性質不明の骨髄タンパク質BM040	Hs.26892	NM_018456
217370_x_at	FUS	融合、t(12:16)悪性脂肪肉腫由来	Hs.99969	S75762
201014_s_at	PAICS	ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキシラーゼ、ホスホリボシルアミノイミダゾールスクシノカルボキサミドシンセターゼ、	Hs.117950	NM_006452
212009_s_at	STIP1	ストレス誘導リン酸化タンパク質1(Hsp70/Hsp90形成タンパク質)	Hs.75612	AL553320
211023_at	PDHB	ピルビン酸脱水素酵素(リポアミド)ベータ	Hs.979	AL117618
201952_at	ALCAM	活性化白血球細胞接着分子	Hs.10247	AA156721
213129_s_at	GCSH	グリシン切断系タンパク質H(アミノメチル輸送体)	Hs.356054	AI970157
203253_s_at	KIAA0433	KIAA0433タンパク質	Hs.26179	NM_015216
204082_at	PBX3	プレB細胞白血球転写因子3	Hs.294101	NM_006195
205885_s_at	ITGA4	インテグリン、アルファ4(抗原CD49D、VLA-4受容体のアルファ4サブユニット)	Hs.40034	L12002
214501_s_at	H2AFY	H2Aヒストンファミリー、メンバーY	Hs.75258	AF044286
211450_s_at	MSH6	mutSホモログ6(大腸菌)	Hs.3248	D89646
211713_x_at	KIAA0101	KIAA0101遺伝子産物	Hs.81892	BC005832
212175_s_at	AK2	アデニル酸キナーゼ2	Hs.171811	AL513611
202188_at	KIAA0095	KIAA0095遺伝子産物	Hs.155314	NM_014669
202502_at	ACADM	アシル-CoエンザイムA脱水素酵素、C-4~C-12直鎖	Hs.79158	NM_000016
200812_at	CCT7	シャペロン含有TCP1、サブユニット7(エータ)	Hs.108809	NM_006429
218711_s_at	SDPR	血清欠乏応答(ホスファチジルセリン結合タンパク質)	Hs.26530	NM_004657
204197_s_at	RUNX3	runt関連転写因子3	Hs.170019	NM_004350
221882_s_at	TMEM8	膜貫通タンパク質8(5つの膜貫通ドメイン)	Hs.288940	AI636233
206785_s_at	KLRG2	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーC、メンバー2	Hs.177605	NM_002260
202587_s_at	AK1	アデニル酸キナーゼ1	Hs.76240	BC001116
202207_at	ARL7	ADPリボシル化因子様7	Hs.111554	BG435404
209452_s_at	VTI2	小胞関連可溶性NSF付着タンパク質受容体(v-SNARE; S. cerevisiae VTI1のホモログ)	Hs.169206	AF035824
205174_s_at	QPCT	グルタミンル-ペプチドシクロトランスフェラーゼ(グルタミンルシクラーゼ)	Hs.79033	NM_012413
202083_s_at	SEC14L1	SEC14様1(S. cerevisiae)	Hs.75232	AI017770
221477_s_at			Hs.177781	BF575213
201393_s_at	IGF2R	インスリン様成長因子2受容体	Hs.76473	NM_000876
202996_at	POLD4	ポリメラーゼ(DNA指向)、デルタ4	Hs.82520	NM_021173
204698_at	ISG20	インターフェロン刺激遺伝子(20kD)	Hs.183487	NM_002201
207072_at	IL18RAP	インターロイキン18受容体アクセサリタンパク質	Hs.158315	NM_003853
202426_s_at	RXRA	レチノイドX受容体、アルファ	Hs.20084	BE675800
205291_at	IL2RB	インターロイキン2受容体、ベータ	Hs.75596	NM_000878
204319_s_at	RGS10	Gタンパク質シグナル伝達制御因子10	Hs.82280	NM_002925
214617_at	PRF1	パーフォリン1(ポア形成タンパク質)	Hs.2200	AI445650
210164_at	GZMB	グランザイムB(グランザイム2、細胞毒性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ1)	Hs.1051	J03189
220646_s_at	KLRF1	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーF、メンバー1	Hs.183125	NM_016523
210075_at	LOC51257	機能未知タンパク質LOC51257	Hs.132744	AF151074
205495_s_at	GNLY	グラニュリシン	Hs.105806	NM_006433
37145_at	GNLY	グラニュリシン	Hs.105806	M85276

10

20

30

40

【表 6 - 3】

識別子	記号	名称	Unigene 番号	Accession 番号
214146_s_at	PPBP	プロ血小板塩基性タンパク質(血小板塩基性タンパク質、ペー タトロンボグロブリン、結合組織活性化ペプチドⅢ、好中球 活性化ペプチド2を含む)	Hs.2164	R64130

表 2、4 および 6 に記載の遺伝子は、アフィメトリクスアノテーションに従って同定した。表 1、3 および 5 の識別子に相当する遺伝子は、BLAST により、これらの識別子の標的配列をヒトゲノム配列データベースに対して検索することによっても同定できる。この目的のために適するデータベースは、限定されないが、メリーランド州、ベテスダの国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のヒトゲノムデータベースを含む。NCBI は、その配列データベースを検索するための「blastn」のような BLAST プログラムも提供する。識別子に相当する遺伝子の BLAST 検索は、識別子の標的配列の明確なセグメント (すなわち、未知のヌクレオチド残基を全く含まない配列セグメント) を用いて行うことができる。そのタンパク質コーディング配列が、明確なセグメントと著しい配列同一性 (例えば少なくとも 95%、96%、97%、98%、99% またはそれより多い配列同一性) を有する遺伝子を同定できる。このようにして同定される遺伝子の RNA 転写産物 (またはその相補鎖) は、ストリンジェントなまたは核酸アレイハイブリダイゼーションの条件下で、識別子の PM プローブにハイブリダイズできる。したがって、表 1、3 および 5 の識別子は、表に明示的に記載される遺伝子を表すだけでなく、列挙されていないにもかかわらずストリンジェントなまたは核酸アレイハイブリダイゼーションの条件下で識別子の PM プローブにハイブリダイズできる遺伝子も表す。

【0111】

本明細書で用いる場合、「ストリンジェントな条件」とは、少なくとも表 7 の G ~ L 条件と同様にストリンジェントである。「高度にストリンジェントな条件」とは、少なくとも表 7 の A ~ F 条件と同様にストリンジェントである。各条件について、ハイブリダイゼーションは、対応するハイブリダイゼーション条件 (ハイブリダイゼーション温度および緩衝液) の下で約 4 時間、続いて、対応する洗浄条件 (洗浄温度および緩衝液) の下で 20 分間の洗浄を 2 回行うことにより行われる。

【0112】

【表 7】

表 7. ストリンジェンシーの条件

ストリンジェンシーの条件	ホリヌクレオチドハイブリット	ハイブリット [†] の長さ (bp) [†]	ハイブリダイゼーション温度および緩衝液 [†]	洗浄温度および緩衝液 [†]
A	DNA:DNA	>50	65° C; 1xSSC または 42° C; 1xSSC, 50% ホルムアミド [†]	65° C; 0.3xSSC
B	DNA:DNA	<50	T _B *; 1xSSC	T _B *; 1xSSC
C	DNA:RNA	>50	67° C; 1xSSC または 45° C; 1xSSC, 50% ホルムアミド [†]	67° C; 0.3xSSC
D	DNA:RNA	<50	T _D *; 1xSSC	T _D *; 1xSSC
E	RNA:RNA	>50	70° C; 1xSSC または 50° C; 1xSSC, 50% ホルムアミド [†]	70° C; 0.3xSSC
F	RNA:RNA	<50	T _F *; 1xSSC	T _F *; 1xSSC
G	DNA:DNA	>50	65° C; 4xSSC または 42° C; 4xSSC, 50% ホルムアミド [†]	65° C; 1xSSC
H	DNA:DNA	<50	T _H *; 4xSSC	T _H *; 4xSSC
I	DNA:RNA	>50	67° C; 4xSSC または 45° C; 4xSSC, 50% ホルムアミド [†]	67° C; 1xSSC
J	DNA:RNA	<50	T _J *; 4xSSC	T _J *; 4xSSC
K	RNA:RNA	>50	70° C; 4xSSC または 50° C; 4xSSC, 50% ホルムアミド [†]	67° C; 1xSSC
L	RNA:RNA	<50	T _L *; 2xSSC	T _L *; 2xSSC

1 : ハイブリッドの長さは、ハイブリダイズするポリヌクレオチドのハイブリダイズした領域について予想されるものである。ポリヌクレオチドを未知配列の標的ポリヌクレオチドにハイブリダイズさせる場合、ハイブリッドの長さは、ハイブリダイズするポリヌクレオチドの長さであるとみなす。既知配列のポリヌクレオチドをハイブリダイズさせる場合、ハイブリッドの長さは、ポリヌクレオチドの配列を整列させ、最適配列相補性の領域を同定することにより決定できる。

【0113】

H : SSPE (1×SSPEは、0.15M NaCl、10mM NaH_2PO_4 および1.25mM EDTA、pH7.4である)は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄緩衝液において、SSC (1×SSCは、0.15M NaClおよび15mMクエン酸ナトリウムである)を置き換えることができる。

10

【0114】

$T_B^* - T_R^*$: 長さ50塩基対未満と予想されるハイブリッドについてのハイブリダイゼーション温度は、ハイブリッドの融解温度(T_m) (ここで、 T_m は以下の等式に従って決定される)より5~10低いはずである。長さ18塩基対未満のハイブリッドについて、 $T_m(\text{℃}) = 2(A + T \text{塩基の}\#) + 4(G + C \text{塩基の}\#)$ 。長さ18~49塩基対のハイブリッドについて、 $T_m(\text{℃}) = 81.5 + 16.6(\log_{10} Na^+) + 0.41(\%G + C) - (600/N)$ 、ここで、Nはハイブリッド中の塩基の数であり、 Na^+ はハイブリダイゼーション緩衝液中のナトリウムイオンのモル濃度である(1×SSCについての $Na^+ = 0.165M$)。

20

【0115】

C. MDS、AMLまたはその他の白血病の予後、診断および治療の選択

本発明の白血病疾患遺伝子は、MDS、AMLまたはその他の白血病の診断および予後のために用いることができる。例えば、疾患遺伝子は、急性骨髄性白血病(AML)に進行する可能性があるMDS患者を同定するために用いることができる。白血病疾患遺伝子は、興味のある患者における白血病の進行または治療の有効性を評価するために用いることもできる。任意の種類 of 白血病を本発明に従って評価できる。これらの白血病の例は、限定されないが、AML、MDS、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリーセル白血病を含む。診断および予後は、典型的には、興味のある白血病患者における1つまたは複数の疾患遺伝子の末梢血発現プロファイルの、少なくとも1つの参照発現プロファイルとの比較を含む。

30

【0116】

ある実施形態において、診断および予後に用いられる疾患遺伝子は、各疾患遺伝子の末梢血発現プロファイルがクラスに基づく相関分析(例えば最近傍分析)の下でクラス区分と相関するように選択され、ここで、クラス区分は、異なる臨床結果を有する白血病患者の末梢血試料中の選択された遺伝子の理想化された発現パターンを表す。多くの場合、選択された疾患遺伝子は、ランダム順列検定の下で50%、25%、10%、5%または1%を超える有意水準でクラス区分と相関する。

【0117】

疾患遺伝子は、あるクラスの白血病患者の末梢血試料中の各疾患遺伝子の平均発現プロファイルが別のクラスの白血病患者または疾患でないヒトにおけるものから統計的に異なるように選択することもできる。例えば、観察される差分についてのスチューデントのt検定の下でのp値は、0.05、0.01、0.005、0.001またはそれより低いもの以下であり得る。さらに、疾患遺伝子は、あるクラスの患者の各疾患遺伝子の平均末梢血発現レベルが、別のクラスの患者または疾患でないヒトにおけるものから少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、10倍または20倍異なるように選択することができる。

40

【0118】

目的の被験体の末梢血試料中の白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、目的の被験体における白血病の進行または治療を診断または評価するために、同じ遺伝子の参照発現プロファイルと比較できる。参照発現プロファイルは、目的の被験体の末梢血試料と同じ種

50

類の末梢血試料（例えば全血試料または濃縮された末分画のP B M Cを含む血液試料）を用いて作成できる。両方の発現プロファイルは、同じ作成手順または方法論を用いて作成できる。よって、目的の被験体の発現プロファイルにおける各成分について、参照発現プロファイルには少なくとも1つの対応する成分が存在する。参照発現プロファイルは、予め決定できるかまたは予め記録できる。これは、目的の被験体の発現プロファイルの決定と同時に、またはその後で作成することもできる。本発明において用いられる各発現プロファイルは、任意の形式、例えば表形式、図形式または電子的もしくはデジタルの形式であり得る。

【0119】

本発明において用いられる参照発現プロファイルは、典型的には、疾患でないヒトまたは既知の白血病の患者の末梢血試料中の白血病疾患遺伝子の発現パターンを示唆する値もしくは範囲を含むかまたはそれからなる。ある実施形態において、参照発現プロファイルは、疾患でないヒトの末梢血試料中の各白血病疾患遺伝子の平均発現レベルを含む。別の例においては、参照発現プロファイルは、調べられる白血病の患者の末梢血試料中の各白血病疾患遺伝子の平均発現レベルを含む。限定されないが、相加平均、調和平均、絶対値の平均、log変換値の平均および加重平均を含む任意の平均値算出方法を用いることができる。

10

【0120】

参照発現プロファイルは、複数の発現プロファイルを含んでよく、そのそれぞれは、臨床結果が既知または決定可能な特定の白血病患者における疾患遺伝子の末梢血発現パターンを表す。例えば、参照発現プロファイルは、2つ以上の個別の発現プロファイルを含んでよく、そのそれぞれは、異なる白血病患者または疾患でないボランティアの末梢血試料中の白血病疾患遺伝子の発現プロファイルを表す。目的の被験体の発現プロファイルは、重みつき多数決、k最近傍またはサポートベクターマシンのようなパターン認識アルゴリズムを用いてこれらの個別の参照発現プロファイルと比較できる。

20

【0121】

本発明に適する参照発現プロファイルは、用いられる各白血病疾患遺伝子の発現レベルについての範囲を含んでよい。各範囲は、疾患でないヒトまたは既知の白血病の患者の末梢血試料中の対応する遺伝子の発現レベルにおける変動を反映するように選択できる。例えば、範囲は、疾患でないヒト（または既知の白血病の患者）の末梢血試料中の対応する遺伝子の平均発現レベルからの1つの標準偏差（またはその倍数もしくは分数）であるように選択できる。目的の被験体の遺伝子の発現レベルがその範囲内になる場合に、その遺伝子に関して「類似」との合図をすることができる。

30

【0122】

その他の種類の参照発現プロファイルも、本発明において用いることができる。例えば、数値的な閾値を参照として用いることができる。

【0123】

興味のある患者の発現プロファイルおよび参照発現プロファイルは、任意の形で構築できる。ある実施形態において、発現プロファイルは、結果予測において用いる各疾患遺伝子の発現レベルを含む。発現レベルは、絶対レベル、標準化レベルまたは相対レベルであり得る。適切な標準化手順は、限定されないが、核酸アレイ遺伝子発現分析において用いられるもの、またはHillら、(2001年) Genome Biol., 2: research0055.1-0055.13に記載されるものを含む。ある例において、発現レベルは、平均がゼロであり標準偏差が1であるように標準化される。別の例において、発現レベルは、当業者に認識されるように、内部または外部の対照に基づいて標準化される。さらに別の例において、発現レベルは、血液試料中の発生量が既知である1つまたは複数の対照転写産物に対して標準化される。多くの場合、興味のある患者の発現プロファイルおよび参照発現プロファイルは、同じまたは匹敵する方法論を用いて構築される。

40

【0124】

別の実施形態において、比較される各発現プロファイルは、異なる疾患遺伝子の発現レ

50

ベル間の1つまたは複数の比を含む。発現プロファイルは、遺伝子発現パターンを表すことができるその他の尺度も含み得る。

【0125】

本発明に適する末梢血試料は、限定されないが、全血試料または未分画のP B M Cを含む試料を含む。多くの実施形態において、濃縮された未分画のP B M Cを含む末梢血試料が用いられる。「濃縮された」により、これは、試料中のP B M Cの百分率が全血中のそれよりも高いことを意味する。多くの場合、濃縮された試料中の細胞の少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、99%または100%がP B M Cである。濃縮された未分画のP B M Cを調製するために適する方法は、限定されないが、フィコール勾配遠心分離または細胞精製チューブ(C P T)を含む。その他の通常の方法を用いて、濃縮された未分画のP B M Cを調製することもできる。

10

【0126】

発現プロファイルの構築は、典型的には、診断または予後に用いられる各疾患遺伝子の発現レベルの検出を含む。多数の方法が、この目的のために利用可能である。例えば、遺伝子の発現レベルは、遺伝子のR N A転写産物のレベルを測定することにより決定できる。適切な方法は、限定されないが、定量R T - P C T、ノーザンプロット、in situハイブリダイゼーション、スロットプロットティング、ヌクレアーゼ保護アッセイ、および核酸アレイ(ビーズアレイを含む)を含む。遺伝子の発現レベルは、遺伝子によりコードされるポリペプチドのレベルを測定することによっても決定できる。適切な方法は、限定されないが、イムノアッセイ(例えばE L I S A、R I A、F A C Sまたはウェスタンプロット)、2次元ゲル電気泳動、質量分析またはタンパク質アレイを含む。

20

【0127】

目的の被験体における白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、被験体の末梢血試料中の各遺伝子のR N A転写産物レベルを測定することにより決定できる。この目的のために適する方法は、限定されないが、定量R T - P C T、競合R T - P C R、リアルタイムR T - P C R、ディファレンシャルディスプレイR T - P C R、ノーザンプロット、in situハイブリダイゼーション、スロットプロットティング、ヌクレアーゼ保護アッセイ、および核酸アレイ(ビーズアレイを含む)を含む。白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、目的の被験体の末梢血試料中の各遺伝子のタンパク質産物レベルを測定することによっても決定できる。この目的のために適する方法は、限定されないが、イムノアッセイ(例えばE L I S A(酵素結合免疫吸着アッセイ)、R I A(ラジオイムノアッセイ)、F A C S(蛍光発色セルソーター)、ウェスタンプロット、ドットプロット、免疫組織化学、または抗体ベースの放射性イメージング)、タンパク質アレイ、ハイスルーブットタンパク質配列決定、2次元S D Sポリアクリルアミドゲル電気泳動、および質量分析を含む。さらに、白血病疾患遺伝子によりコードされるタンパク質産物の生物学的活性(例えば酵素活性またはタンパク質/D N A結合活性)を用いて、興味のある末梢血試料中の遺伝子の発現レベルを測定することもできる。

30

【0128】

白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、任意の形であり得る。ある実施形態において、発現プロファイルは、用いられる各白血病疾患遺伝子の発現レベルを含む。各発現レベルは、絶対的発現レベル、または標準化されたかもしくは相対的な発現レベルであり得る。異なる遺伝子の発現レベルを標準化するために適する方法は、限定されないが、ともにそれらの全体が参照として本明細書に組み込まれるH i l l lら、(2001年)G e n o m e B i o l .、2 : r e s e a r c h 0 0 5 5 . 1 - 0 0 5 5 . 1 3、およびG e n e c h i p(登録商標)E x p r e s s i o n A n a l y s i s - D a t a A n a l y s i s F u n d a m e n t a l s (P a r t N o . 7 0 1 1 9 0 R e v . 2、アフメトリクス、インコーポレーテッド、2002年)に記載されるものを含む。ある例において、各白血病疾患遺伝子の発現レベルは、内部または外部の対照に基づいて標準化される。各白血病疾患遺伝子の発現レベルも、用いる試料中の発生量が既知である1つまたは複数の対照転写産物に対して標準化できる。

40

50

【0129】

白血病疾患遺伝子の発現プロファイルは、異なる白血病疾患遺伝子の発現レベル間の比（例えば、ダウンレギュレートされる遺伝子に対する白血病患者のPBM Cにおいてアップレギュレートされる遺伝子の発現レベル間の比）も含み得る。非白血病疾患遺伝子に対する白血病疾患遺伝子の発現レベル間の比を用いて、白血病疾患遺伝子の発現プロファイルを構築することもできる。遺伝子発現パターンを示すその他の尺度を用いて、遺伝子発現プロファイルを作成することもできる。

【0130】

目的の被験体の発現プロファイルと参照発現プロファイルとの間の差分または類似性は、2つのプロファイルにおける対応する成分間の差分または類似性を評価することにより決定できる。この目的のために適する方法は、限定されないが、倍数変化または絶対差分を含む。ある例において、目的の被験体における白血病疾患遺伝子の発現レベルは、2つのレベル間の差分が参照レベルの50%、40%、30%、20%または10%未満であれば、参照発現プロファイルにおける対応する参照レベルに類似であるとみなす。別の例においては、目的の被験体における白血病疾患遺伝子の発現レベルは、該レベルが参照レベルの標準偏差（またはその倍数もしくは分数）の範囲内であれば、参照発現プロファイルにおける対応する参照レベルに類似であるとみなす。

【0131】

目的の被験体の発現プロファイルと参照発現プロファイルとの間の全体的な類似性についての基準は、白血病診断または評価についての精度（正確な合図と不正確な合図との合計に対する正確な合図の比）が比較的高くなるように選択できる。例えば、類似性の基準は、白血病診断または評価の精度が少なくとも50%、60%、70%、80%、90%またはそれより大きくなるように選択できる。ある例においては、目的の被験体の発現プロファイルの要素の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%またはそれより多くが参照発現プロファイルの対応する要素に類似であるとみなされる場合に、全体的に類似の合図が行われる。発現プロファイル中の異なる要素は、比較において同じまたは異なる重みを有してよい。遺伝子発現に基づく方法を他の臨床試験と組み合わせて、白血病診断または評価の精度を向上させることもできる。

【0132】

重みつき多数決アルゴリズムは、目的の被験体にクラスへの帰属を割り当てることができる。上記のGolubら、および上記のSlonimらを参照されたい。この目的のために適するソフトウェアプログラムは、限定されないが、GeneCluster 2ソフトウェア（マサチューセッツ州、ケンブリッジ、ブロードインスティテュート（Broad Institute））を含む。

【0133】

重みつき多数決分析のある形の下では、目的の被験体は、2つ（すなわちクラス0およびクラス1）のクラスのうちの1つに割り当てられ、各クラスは異なる疾患状態（すなわちAML、MDSまたは疾患なし）を表す。例えば、クラス0は、疾患でないヒトを含むことができ、クラス1はMDS（またはAML）の患者を含む。別の例においては、クラス0はAML患者を含むことができ、クラス1はMDS患者を含む。一連のAMLまたはMDS疾患遺伝子を、表2、4または6から選択して分類指標（すなわちクラス予測因子）を形成することができる。分類指標中の各遺伝子は、2つ（すなわちクラス0およびクラス1）のクラスのうちの1つについての重みつき投票を計算する。遺伝子「g」の投票は、 $v_g = a_g (x_g - b_g)$ として定義でき、ここで、 a_g は $P(g, c)$ に等しく、かつ遺伝子「g」の発現レベルとクラス0およびクラス1の間のクラス区分との相関関係を反映する。 b_g は、 $[x_0(g) + x_1(g)] / 2$ であり、これはクラス0およびクラス1における遺伝子「g」の発現レベルの中間logの平均である。 x_g は、興味のある試料中の遺伝子「g」の発現レベルの標準化されたlogを表す。正の v_g はクラス0についての投票を示し、負の v_g はクラス1についての投票を示す。 V_0 とは、全ての正の投票の合計を意味し、 V_1 は全ての負の投票の合計の絶対値を意味する。予測強度PS

10

20

30

40

50

は、 $PS = (V0 - V1) / (V0 + V1)$ と定義される。

【0134】

クロス確認は、重みつき多数決アルゴリズムの下で作られたクラス予測因子の精度を評価するために用いることができる。ある実施形態において、クロス確認は、疾患遺伝子の同定のための近傍分析で用いられた試料を保留することを含む。クラス予測因子は、残りの試料に基づいて作られ、次いで、保留された試料のクラスを予測するために用いられる。この手順を、近傍分析において用いられた各試料について反復する。異なる白血病疾患遺伝子のクラス予測因子は、クロス確認により評価され、最も正確な叙述の最良のクラス予測因子を同定できる。

【0135】

任意の数の白血病疾患遺伝子を、本発明において用いることができる。ある実施形態において、表2から選択される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20またはそれより多い遺伝子を、目的の被験体におけるAMLの診断または治療の有効性の評価のために用いる。別の実施形態においては、表4から選択される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20またはそれより多い遺伝子を、目的の被験体におけるMDSの診断または治療の有効性の評価のために用いる。さらに別の実施形態においては、表6から選択される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20またはそれより多い遺伝子を、目的の被験体におけるMDSの診断または進行もしくは治療の評価のために用いる。さらなる実施形態において、表2、4または6から選択される遺伝子の組合せを、目的の被験体におけるAMLまたはMDSの診断または進行もしくは治療の評価のために用いる。

【0136】

本発明において用いられる白血病疾患遺伝子は、0.05、0.01、0.005、0.001、0.0005、0.0001またはそれ未満を超えないp値を有するように選択できる。白血病疾患遺伝子は、疾患でないヒトに比べて白血病患者においてアップレギュレートされている遺伝子、および疾患でないヒトに比べて白血病患者においてダウンレギュレートされている遺伝子を含むように選択することもできる。白血病の診断または評価の精度を改善するために、白血病疾患遺伝子は、米国特許出願第20040214179号に記載されるような平均分散アルゴリズムのような最適化アルゴリズムを用いることにより選択することもできる。

【0137】

重みつき多数決またはk最近傍アルゴリズムを用いる場合、クラス予測因子の中の白血病疾患遺伝子は、それらが近傍分析におけるクラス区分と著しく関連づけられるように選択できる。例えば、近傍分析において1%、5%または10%有意水準を超える白血病疾患遺伝子を選択できる。上記のGolubら、および上記のSlonimらを参照されたい。クラス予測因子の中の白血病疾患遺伝子は、最上位のアップレギュレートされる白血病疾患遺伝子、および最上位のダウンレギュレートされる白血病疾患遺伝子も含むことができる。

【0138】

ある例において、本発明において用いられるクラス予測因子は、表2または表4から選択される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、40もしくはそれより多い遺伝子を含むかまたはそれらからなる。クラス予測因子は、遺伝子の少なくとも2つの群を含み得る。第1の群は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより大きいAML/疾患なしの比（またはMDS/疾患なしの比）を有する遺伝子を含み、第2の群は、0.5、0.333、0.25、0.2、0.1またはそれ未満を超えないAML/疾患なしの比（またはMDS/疾患なしの比）を有する遺伝子を含む。

【0139】

別の例において、本発明において用いられるクラス予測因子は、表6から選択される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、40

10

20

30

40

50

もしくはそれより多い遺伝子を含むかまたはそれらからなる。クラス予測因子は、遺伝子の少なくとも2つの群を含むこともできる。第1の群は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより大きいAML/MDSの比を有する遺伝子を含み、第2の群は、0.5、0.333、0.25、0.2、0.1またはそれ未満を超えないAML/MDSの比を有する遺伝子を含む。

【0140】

表2、4および6に示す遺伝子に加えて、本発明は、目的の被験体における白血病の診断または進行もしくは治療の評価のためのその他の白血病疾患遺伝子の使用も意図する。これらの遺伝子は、ストリンジェントなまたは核酸アレイハイブリダイゼーション条件の下で、表2、4および6から選択される識別子にハイブリダイズできる。本明細書で用いる場合、遺伝子は、遺伝子のRNA転写産物（または識別子のオリゴヌクレオチドプローブの鎖の数に応じてその相補鎖）が識別子の少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズできる場合に、識別子にハイブリダイズできる。多くの場合、遺伝子のRNA転写産物（またはその相補鎖）は、ストリンジェントなまたは核酸アレイハイブリダイゼーションの条件の下で、識別子のオリゴヌクレオチドプローブの少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または100%にハイブリダイズでき、デフォルト設定（すなわち閾値Tauが0.015であり、有意水準1が0.4である）の下でアフィメトリクスGeneChip（登録商標）上の識別子において「存在」の合図を生み出す。GeneChip（登録商標）Expression Analysis - Data Analysis Fundamentals (Part No. 701190 Rev. 2、アフィメトリクス、インコーポレーテッド、2002年)を参照されたい。

10

20

【0141】

D. その他の使用

AML、MDSおよびその他の血液または骨髄の疾患に関する臨床上の課題は、治療に対する患者の非常に多様な応答である。薬理ゲノム学の基本的な概念は、利用可能な治療のオプションに関する患者の遺伝子型を理解し、次に、患者についての最も適切なオプションを個別に考慮することである。本発明によると、患者の異なるクラスを、所定の治療に対するそれらの異なる応答に基づいて作ることができる。ある応答のクラスの未分画のPBMCで、別の応答クラスに比べて示差的に発現される遺伝子を、全体の遺伝子発現分析を用いて同定できる。これらの遺伝子は、興味のある患者が治療に対して多少は反応を示すか否かを予測するための分子マーカーである。好ましい結果を示すと予測される患者について、治療の毒性を最小限にする努力を考慮してよく、一方、治療に応答しないことが予測される患者については、その他の方法による治療または実験的養生法を用いる治療を探ることができる。

30

【0142】

ある実施形態において、患者は、少なくとも2つのクラス（クラス0およびクラス1）にグループ分けされる。クラス0は、治療の開始後のある特定の期間（例えば1年）の間に死亡する患者を含む。クラス1は、治療の開始後のある特定の期間を超えて生存する患者を含む。クラス1患者の未分画のPBMCに比べてクラス0患者の未分画のPBMCで示差的に発現される遺伝子を同定できる。これらの遺伝子は、患者の臨床的結果の予後マーカーである。寛解/非寛解、進行する時間、完全な応答、部分的な応答、安定な疾患または進行する疾患のようなその他の臨床的結果の基準を用いて、白血病患者をグループ分けして対応する予後遺伝子を同定することもできる。

40

【0143】

本発明の白血病疾患遺伝子は、AMLまたはMDSの治療のための薬剤を同定または試験するために用いることもできる。未分画のPBMC中でのAMLまたはMDS疾患遺伝子の異常な発現を低減または停止する薬剤候補の能力は、AMLまたはMDSの治療における薬剤候補の有効性を示唆する。薬剤候補をスクリーニングまたは評価する方法は、当該技術において公知である。これらの方法は、動物モデルにおいて、またはヒトの臨床試

50

験の間のいずれかに行うことができる。

【0144】

本発明は、AMLまたはMDS疾患遺伝子をコードする発現ベクターも意図する。これらのAMLまたはMDS疾患遺伝子は、AMLまたはMDSの腫瘍細胞において過少発現してよい。必要がある患者に発現ベクターを導入することにより、これらの遺伝子の異常発現を修正できる。この目的のために適切な発現ベクターおよび遺伝子送達技術は、当該技術において公知である。

【0145】

さらに、本発明は、AMLもしくはMDS疾患遺伝子に対してアンチセンスな配列またはそれをコードする発現ベクターを意図する。AMLまたはMDS疾患遺伝子は、AMLまたはMDS腫瘍細胞において過剰発現してよい。アンチセンス配列またはそれをコードする発現ベクターを導入することにより、これらの疾患遺伝子の異常発現を修正できる。

10

【0146】

AMLまたはMDS疾患遺伝子の発現は、RNA干渉（「RNAi」）により阻害することもできる。RNAiは、標的遺伝子活性を特異的に停止する転写後遺伝子サイレンシング（「PTGS」）において用いられる技術である。RNAiは、植物におけるPTGSと多くの観点で類似しており、トリパノソーマ類、ヒドラ、プラナリア、線虫およびシヨウジョウバエ（キロシヨウジョウバエ）を含む多くの無脊椎動物において検出されている。これは、転位因子可動化および抗ウイルス状態形成の調節に関与するだろう。哺乳動物系におけるRNAiは、PCT出願WO00/63364号に開示される。ある実施形態において、少なくとも約21ヌクレオチドのdsRNAが細胞に導入されて、標的遺伝子の発現のサイレンシングを行う。

20

【0147】

さらに、本発明は、AMLまたはMDS疾患遺伝子によりコードされるポリペプチドを特異的に認識する抗体を特徴とする。これらの抗体は、必要とする患者に投与できる。ある実施形態において、本発明の抗体は、疾患遺伝子の活性を実質的に低減または阻害できる。例えば、抗体は、疾患遺伝子の活性を、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれより多く低減できる。本発明に適する抗体は、限定されないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体、FabフラグメントまたはFab発現ライブラリーにより産生されるフラグメントを含む。多くの実施形態において、本発明の抗体は、各AMLもしくはMDS疾患遺伝子産物またはその他の所望の抗原に、少なくとも $10^6 M^{-1}$ 、 $10^7 M^{-1}$ 、 $10^8 M^{-1}$ 、 $10^9 M^{-1}$ またはそれより大きい結合親和定数 K_d で結合できる。

30

【0148】

本発明の抗体またはポリヌクレオチドを含む医薬組成物を、製造できる。医薬組成物は、その意図する投与経路に適合するように処方できる。投与経路の例は、限定されないが、非経口、静脈内、皮内、皮下、経口、吸入、経皮、局所、経粘膜、および直腸での投与を含む。所望の医薬組成物を製造する方法は、当該技術において公知である。

【0149】

本発明は、AMLもしくはMDSの診断または進行もしくは治療のモニタリングのためのキットまたは装置をさらに特徴とする。ある実施形態において、本発明のキットまたは装置は、そのそれぞれがストリンジェントな条件下で表2、4または6から選択される遺伝子にハイブリダイズできる1つまたは複数のポリヌクレオチドを含むかまたはそれらから実質的になる。ポリヌクレオチドは、蛍光、放射活性またはその他の検出可能な成分で標識され得る。ポリヌクレオチドは、未標識でもあり得る。任意の数のポリヌクレオチドが、キットまたは装置に含まれ得る。例えば、少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20またはそれより多いポリヌクレオチドが、キットまたは装置に含まれることができ、各ポリヌクレオチドは、ストリンジェントな条件下で表2、4または6から選択される異なる遺伝子のそれぞれにハイブリダイズできる。ある例において、キットまたは装置に含まれるポリヌクレオチドは、バイアル、チューブ、瓶、または別の含有手段に封入さ

40

50

れる。別の例において、ポリヌクレオチドは、1つまたは複数の基板に安定的に連結される。核酸ハイブリダイゼーションは、基板上で直接行うことができる。ハイブリダイゼーション試薬も、本発明のキットまたは装置に含まれ得る。

【0150】

別の実施形態において、本発明のキットまたは装置は、表2、4または6から選択される遺伝子によりコードされるポリペプチドに特異的な1つまたは複数の抗体を含むかまたはそれから実質的になる。抗体は、1つまたは複数の検出可能な成分で標識されて、抗体-抗原複合体の検出を可能にできる。抗体は、未標識でもあり得る。

【0151】

任意の数の抗体が、キットまたは装置に含まれ得る。例えば、少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20またはそれより多い抗体が、キットまたは装置に含まれることができ、これらの各抗体は異なるそれぞれのAMLまたはMDS疾患遺伝子産物を特異的に認識できる。免疫検出試薬（例えば二次抗体、対照または酵素基質）も、本発明のキットまたは装置に含まれ得る。ある例において、本発明のキットは、抗体を封入した1つまたは複数の容器を含む。別の例において、本発明の装置内の抗体は、1つまたは複数の基板に安定的に連結される。この目的のために適する基板は、限定されないが、フィルム、メンブレン、円柱のマトリクス、またはマイクロタイタープレートのウェルを含む。イムノアッセイは、基板上で直接行うことができる。

10

【0152】

さらに、本発明は、興味のある発現プロファイルを、少なくとも1つの参照発現プロファイルと比較できるシステムを特徴とする。多くの実施形態において、参照発現プロファイルは、データベースに保存される。興味のある発現プロファイルと参照発現プロファイルとの比較は、コンピュータシステムを用いることによるような電子工学的に行うことができる。コンピュータシステムは、典型的には、比較される発現プロファイルを表すデータを保存するメモリに連結されたプロセッサを含む。ある実施形態において、メモリは、読み取り可能でありかつ再書き込み可能である。発現プロファイルは、引き出すかまたは修飾できる。コンピュータシステムは、プロセッサに発現プロファイルと比較させることができる1つまたは複数のプログラムを含む。ある実施形態において、コンピュータシステムは、重みつき多数決またはk最近傍アルゴリズムを実行可能なプログラムを含む。別の実施形態において、コンピュータシステムは、そこからハイブリダイゼーション信号をシステムに直接供給できる核酸アレイに連結している。

20

30

【0153】

MDS、AMLおよびその他の白血病の予後、診断または治療の選択のためのキット
さらに、本発明は、MDS、AMLもしくはその他の白血病の予後、診断または治療の選択のために有用なキットを特徴とする。各キットは、白血病疾患遺伝子（例えば表2、4または6から選択される遺伝子）のための少なくとも1つのプローブを含むかまたはそれから本質的になる。キットの使用を促進する試薬または緩衝液も含むことができる。ハイブリダイゼーションプローブ、増幅プライマーまたは抗体のような任意の種類のプローブを本発明において用いることができる。

【0154】

ある実施形態において、本発明のキットは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多くのポリヌクレオチドプローブもしくはプライマーを含むかまたはそれらから本質的になる。各プローブ/プライマーは、ストリンジェントな条件または核酸アレイハイブリダイゼーション条件の下で、異なるそれぞれの白血病疾患遺伝子にハイブリダイズできる。本明細書において用いる場合、ポリヌクレオチドが遺伝子のRNA転写産物またはその相補鎖にハイブリダイズできるのであれば、該ポリヌクレオチドは遺伝子にハイブリダイズできる。別の実施形態において、本発明のキットは、それぞれが異なるそれぞれの白血病疾患遺伝子によりコードされるポリペプチドに結合可能な1つまたは複数の抗体を含む。

40

【0155】

50

ある例において、本発明のキットは、表 2、4 または 6 から選択される少なくとも 1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75 またはそれより多くの遺伝子についてのプローブ（例えばハイブリダイゼーションもしくは PCR 増幅プローブまたは抗体）を含むかまたはそれらから本質的になる。

【0156】

本発明において用いられるプローブは、標識されるかまたは未標識であるかのいずれかであり得る。標識プローブは、分光学的、光化学的、生化学的、生物電子工学的、免疫化学的、電気的、光学的、化学的またはその他の適切な手段により検出できる。プローブについての標識成分の例は、放射性同位体、化学発光化合物、標識結合タンパク質、重金属原子、蛍光マーカーおよび色素のような分光学的マーカー、磁気標識、結合酵素、質量分析タグ、スピラベル、電子伝達供与体および受容体などを含む。

10

【0157】

本発明のキットは、緩衝液またはレポーター手段を含む容器も有することができる。さらに、キットは、陽性または陰性の対照となる試薬を含むことができる。ある実施形態において、本発明において用いられるプローブは、1 つまたは複数の基板支持体に安定的に連結される。核酸ハイブリダイゼーションまたはイムノアッセイは、基板支持体上で直接行うことができる。この目的のために適切な基板支持体は、限定されないが、ガラス、シリカ、セラミクス、ナイロン、石英ウェーハ、ゲル、金属、紙、ビーズ、チューブ、繊維、フィルム、メンブレン、円柱のマトリクス、またはマイクロタイタープレートのウェルを含む。本発明のキットは、それぞれがキットに含まれる 1 つまたは複数のプローブにより検出可能な疾患遺伝子の参照発現レベルを表す 1 つまたは複数の対照も含んでよい。

20

【0158】

上記の実施形態および以下に続く実施例は、説明のために与えられ、限定のためではないことが理解されるべきである。本発明の範囲内での種々の変更および改変は、本明細書の記載から当業者には明らかになるであろう。

【実施例】

【0159】

（実施例 1）P B M C および R N A の精製

全血を、疾患でないボランティア、MDS の患者および A M L の患者から採取した。これらの臨床研究の薬理ゲノム学的部分についての告知に基づく同意が得られ、計画は、参加する臨床現場での施設再調査委員会により認証された。MDS 患者は、主に白人系であり、平均年齢 66 歳（52 ~ 84 歳の範囲）であった。A M L 患者は、白人系のみであり、平均年齢 45 歳（19 ~ 65 歳の範囲）であった。疾患でないボランティアは、平均年齢 23 歳（18 ~ 32 歳の範囲）の白人系のみであった。

30

【0160】

A M L 患者についての参加基準は、骨髄中に 20% を超える芽球、F A B 分類システムによる A M L の形態学的診断、および C D 33⁺ 状態を示すフローサイトメトリー分析を含んだ。MDS 患者についての参加基準は、MDS の形態学的診断および不応性貧血、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、芽球増加を伴う不応性貧血、または変換芽球増加を伴う不応性貧血としての F A B 分類（疾患安定性が最低 2 ヶ月証明されていた）を含んだ。

40

【0161】

血液試料を、C P T 細胞調製ヴァキューエーチューブ（ベクトンディッキンソン）に入れた。P B M C を、製造者の計画（ベクトンディッキンソン）に従って、フィコール勾配で単離した。トータル R N A を、未分画の P B M C ペレットから、キアゲン R N e a s y（登録商標）ミニキット（キアゲン、カリフォルニア州、バレンシア）を用いて単離した。

【0162】

（実施例 2）R N A 増幅および G e n e c h i p（登録商標）ハイブリダイゼーションプローブの作製

50

オリゴヌクレオチドアレイについての標識された標的を、Lockhartら、(1996年) *Nature Biotechnology*、14:1675~1680頁に記載される手順の変法を用いて調製した。2 μ gのトータルRNAを、5'末端にT7 DNAポリメラーゼプロモーターを含むオリゴ-d(T)24プライマーを用いてcDNAに変換した。cDNAを、T7 DNAポリメラーゼキット(アンピオン、米国、テキサス州、ウッドランド)ならびにビオチン標識CTPおよびUTP(エンゾ(Enzo)、米国、ニューヨーク州、ファームングデイル)を用いる *in vitro* 転写のための鋳型として用いた。標識cRNAは、最終容量40 μ lの40mM Tris-酢酸 pH 8.0、100mM KOAc、30mM MgOAc中で、94 $^{\circ}$ Cにて35分間断片化した。

10

【0163】

(実施例3) アフィメトリクスマイクロアレイへのハイブリダイゼーションおよび蛍光の検出

それぞれの疾患または疾患なしの試料を、HG-U133A Genechip(登録商標)(アフィメトリクス)とハイブリダイズさせる。試料はプールしない。10 μ gの標識された標的を、100 μ g/mlのニシン精子DNAおよび50 μ g/mlのアセチル化BSAを含む1xMES緩衝液で希釈する。Hillら(2000年) *Science*、290:809~812頁に記載されるように、アレイをそれぞれ互いに標準化し、オリゴヌクレオチドアレイの感度を見積もるために、11の細菌遺伝子の *in vitro* で合成された転写産物を各ハイブリダイゼーション反応に含める。これらの転写産物の存在量は、合計転写産物当たりの対照転写産物の数に関して示すと1:300,000(3ppm)~1:1000(1000ppm)の範囲である。これらの対照転写産物からの信号応答により決定されるように、アレイの検出感度は、約1:300,000と1:100,000コピー/百万の間の範囲であり得る。

20

【0164】

標識プローブは、99 $^{\circ}$ Cにて5分間、次いで45 $^{\circ}$ Cにて5分間変性させ、12,500を超えるヒト遺伝子を含むオリゴヌクレオチドアレイ(HG-U133A、アフィメトリクス)とハイブリダイズさせる。アレイは、45 $^{\circ}$ Cにて16時間ハイブリダイズさせる。ハイブリダイゼーション緩衝液は、100mM MES、1M [Na⁺]、20mM EDTAおよび0.01% Tween 20を含む。ハイブリダイゼーションの後に、洗浄緩衝液6xSSPETを用いてカートリッジを十分に洗浄する(例えば、各回少なくとも10分間、室温にて3回)。これらのハイブリダイゼーションおよび洗浄条件は、ひとまとめにして「核酸アレイハイブリダイゼーション条件」という。洗浄したカートリッジは、続いて、ストレプトアビジンに結合したフィコエリスリンで染色する。

30

【0165】

12xMESストックは、1.22M MESおよび0.89M [Na⁺]を含む。1000mlについて、ストックは、70.4gのMES酸非含有一水和物、193.3gのMESナトリウム塩および800mlの分子生物学グレードの水を混合し、容量を1000mlに調整することにより調製できる。pHは、6.5と6.7の間であるはずである。2xハイブリダイゼーション緩衝液は、8.3mlの12xMESストック、17.7mlの5M NaCl、4.0mlの0.5M EDTA、0.1mlの10% Tween 20および19.9mlの水を混合することにより調製できる。6xSSPETは、0.9M NaCl、60mM NaH₂PO₄、6mM EDTA、pH7.4および0.005% Triton X-100を含む。洗浄緩衝液を、よりストリンジェントな洗浄緩衝液に置き換える場合がある。1000mlのストリンジェントな洗浄緩衝液は、83.3mlの12xMESストック、5.2mlの5M NaCl、1.0mlの10% Tween 20および910.5mlの水を混合することにより調製できる。

40

【0166】

(実施例4) 遺伝子発現データ分析

データ分析および不在/存在の合図の決定は、Genechip(登録商標)3.2ソ

50

フトウェア (アフィメトリクス) を用いて、生の蛍光強度値に対して行う。各転写産物についての「平均の差異」の値は、各ハイブリダイゼーション溶液に加えた既知の発生量の 11 のコントロール cRNA の平均の差異を用いて全体の検量線を作成する縮尺頻度標準化法を用いて「頻度」の値に標準化する。その全体の内容が本明細書に参照として組み込まれる Hillら (2001年) Genome Biol., 2 (12): research 0055.1-0055.13 を参照されたい。次いで、この検量線を用いて、全ての転写産物についての平均の差異の値を、1:300,000 (3百万分率 (ppm)) ~ 1:1000 (1000 ppm) の範囲の百万分率の単位で示される頻度の概算に変換する。

【0167】

Genechip (登録商標) 3.2 ソフトウェアは、アルゴリズムを用いて、遺伝子が「不在」または「存在」するかについての可能性とともに、アレイ上に示される各転写産物についての具体的なハイブリダイゼーション強度の値または「平均の差異」を算出する。これらの計算に用いられるアルゴリズムは、アフィメトリクス Genechip (登録商標) Analysis Suite User Guide に記載される。

【0168】

具体的な転写産物は、それらが以下の基準を満たすならば、さらに評価できる。第1に、全ての試料中で Genechip (登録商標) 3.2 ソフトウェアにより「不在」と示された遺伝子を、分析から除外する。第2に、アレイ同士の間での転写産物のレベルの比較において、遺伝子は、アレイの少なくとも1つに存在することが要求される。第3に、群の間での転写産物のレベルの比較について、スチューデントの t 検定を適用して、頻度の値において有意な差異 ($p < 0.05$) を有する転写産物の部分集合を同定する。多くの場合、遺伝子の統計的に有意な部分集合の間での頻度の値の平均倍数変化が2倍またはそれより大きいことが必要とされる第4の基準も用いる。

【0169】

それらの発現プロファイルの類似性に基づく遺伝子および/またはアレイの階層的クラスタリングは、Eisenら、(1998年) Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 95:14863~14868 頁に記載される手順を用いて行うことができる。最近傍予測分析および教師ありクラスタ分析は、上記の Golubらに説明される測定基準を用いて行うことができる。階層的クラスタリングおよび最近傍予測分析のために、データは、まず、log に変換され、次いで、標準化されて0の平均値および1の分散を持つ。スチューデントの t 検定を用いて、疾患なし、AML および MDS の P BMC 発現プロファイルを比較できる。0.05 以下の p 値 (例えば 0.01、0.001、またはそれ未満以下) を用いて、統計的有意性を示すことができる。

【0170】

k 最近傍のアプローチは、相関関係測定基準 $[P(g, c) = (\mu_1 - \mu_2) / (\sigma_1 + \sigma_2)]$ (式中、g は遺伝子 g の発現ベクトルであり、c はクラスのベクトルであり、 μ_1 および σ_1 は、それぞれ、クラス1における遺伝子 g の平均発現レベルおよび標準偏差を定義し、 μ_2 および σ_2 は、それぞれ、クラス2における遺伝子 g の平均発現レベルおよび標準偏差を定義する) を用いて、実際のおよびランダムに並べ替えたデータの最近傍分析を行うことができる。実際のクラス区分 (AML 対疾患なし、MDS 対疾患なし、または AML 対 MDS) において観察された最も統計的に有意な遺伝子についての相関関係の尺度は、ランダムに並べ替えたクラス区分において観察される相関関係の最も統計的に有意な尺度と比較できる。AML 対疾患なし、MDS 対疾患なし、または AML 対 MDS についての観察された距離測定と比較した 100 のランダムに並べ替えたクラスの上位の 1%、5% および中間距離測定をプロットして、本発明により同定される白血病疾患遺伝子の統計的確認を示すことができる。

【0171】

(実施例5) 疾患なし対 MDS 対 AML の予測についての遺伝子分類子

24 の分類子のサイン (AML を定義する 7 つの遺伝子を示す 8 つの cDNA、MDS

10

20

30

40

50

を定義する7つの遺伝子を示す8つのcDNA、および疾患なしを定義する8つの遺伝子
を示す8つのcDNA)を同定した。このサインは、疾患なしの個体、MDS患者または
AML患者のPBMC試料を正確に予測し、かつ分類できる。このサインは、MDS患者
におけるAML進行の早期検出のための意味を有し、迅速なMDS進行者を「AML」と
同定もする。

【0172】

24識別子サインにおける識別子を、以下の表8に列挙する。各識別子について、識別
子に関連する信号対雑音の値は、「スコア」と表示する欄に示す。各信号対雑音の値は、
隣の「Perm 1%」欄の値より大きく、プロファイルのラベルをかき混ぜ、次いで同
じクラスサイズを用いて比較したときにランダム順列の上位1%について観察される信号
対雑音の値を表す。よって、識別子についての実際の信号対雑音の値は、ランダム順列の
上位1%におけるものを超えていた。対応するヒト遺伝子は、名称、記号、染色体位置(
「Cytoband」)、Unigene番号、およびGenBankアクセッション
番号により同定される。AMLを同定するために用いられるヒト遺伝子は、ヒトmyb;
ヒトニューロタンパク質3.1;ヒトミエロペルオキシダーゼ;ヒトカタラーゼ;ヒト
CGI-49;ヒト幹細胞成長因子;およびヒトセリンペプチダーゼインヒビター、Ka
zal2型(アクロシン-トリプシンインヒビター)を含む。MDSを同定するために用
いられるヒト遺伝子は、ヒトNEDD4L;ヒトグルタチオンペルオキシダーゼ3;ヒト
X結合Kx血液型群;ヒトシヌクレイン、アルファ;ヒト第8染色体オープンリーディン
グフレーム51/機能未知タンパク質MGC3113;ヒトインターフェロン、アルファ
誘導タンパク質27;およびヒトトランスグルタミナーゼ3を含む。疾患でない個体から
のPBMCを同定するために用いられるヒト遺伝子は、ヒト第21染色体オープンリーデ
ィングフレーム7;ヒトアミロイドベータA4前駆体タンパク質結合ファミリーAメンバ
ー2;ヒトKIAA0449;ヒトFボックスのみのタンパク質21;ヒト死エフェクタ
ーフィラメント形成ced-4様アポトーシスタンパク質;ヒトジंकフィンガータンパ
ク質14;ヒト血管作用性小腸ペプチド受容体1;およびヒトKIAA0443を含む。

【0173】

末梢血単核細胞における遺伝子発現パターンは、45人の疾患でない被験体、36人の
AMLと診断された患者、および20人のMDSとの初期診断を受けた患者についてのオリ
ゴヌクレオチドアレイにより測定した。これらの群の比較は、AMLおよびMDSを健
康なボランティアと容易に区別する転写の差異を同定し、アノテーションは、これらの患
者の血流中のCD34⁺芽球の増殖により差異の多くが現れたことを明らかにした。末梢
血中の転写のプロファイルに基づいてMDS患者とAML患者とを区別する可能性を、次
に調べた。MDSとの初期診断を受けた20人の患者のうち、6人の患者の試料は、1)
現場の病理医と中央の病理医との間で診断が矛盾するMDS患者(n=3)または2)血
液採取の後に迅速に進行したMDS患者(<3ヶ月、n=3)のいずれかからであると決
定された。健康、AMLおよび非進行者MDSの試料の学習の組についての教師ありアプ
ローチを用いて、健康な個体、安定なMDS患者およびAML患者のプロファイルと関連
する遺伝子分類子を同定した。8遺伝子分類子は最適に予測可能であり、学習の組におい
て94%の全体的な精度を示した(62/66の被験体が1点除外交差検証法により正しく
割り当てられた)。学習の組において間違っ分類された4つの試料のうちの1つは、
交差検証法によりAMLと「間違っ分類された」診断が矛盾したMDS患者からであ
った。8遺伝子分類子を試験の組の残りの試料に適用したときに、この分類子は、試験の組
の中のあいまいでない残りの試料を同様の精度で同定した(クラス割り当ての87%の全
体的な精度)。この8遺伝子予測因子は、診断が矛盾する患者からの両方の試料、および
疾患進行の時間が早いMDS患者からの3つの試料すべてを、AML患者由来に割り当て
た。これらの予備的な結果は、MDSと診断された患者のAML様の転写プロファイルは
、AML進行(例えば芽球過剰増殖)の標準的な臨床的証拠よりも優先し得ることを意味
する。これらの研究からの結果は、末梢血中の選択された転写産物の発現パターンが、M
DSの診断と通常は関連している芽球百分率を有する白血病患者においてAML進行の早

10

20

30

40

50

期の指標を提供できることを示す。

【 0 1 7 4 】

【 表 8 】

表8. AML、MDSおよび正常なPBMCについての24識別子の分類子

クラス	識別子	Unigene 番号	Accession 番号	cDNA 配列番号	名称	記号	Cyto Band	スコア	Perm 1%
AML	204798_at	Hs.591337	NM_005375	1	v-myb 骨髄芽球症ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ(トリ)	MYB	6q22-q23	2.21	1.0961764
AML	201310_s_at	Hs.142827	NM_004772	3	P311 タンパク質	P311	5q21.3	1.71	0.9152079
AML	203949_at	Hs.1817	NM_000250	5	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	17q23.1	1.67	0.89075494
AML	203948_s_at	Hs.1817	J02694	7	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	17q23.1	1.65	0.8588219
AML	211922_s_at	Hs.502302	AY028632	9	カタラーゼ	CAT	11p13	1.63	0.8588219
AML	201825_s_at	Hs.498397	NM_016002	11	CGI-49 タンパク質	LOG51097	1q44	1.62	0.8539647
AML	211709_s_at	Hs.512680	BC005810	13	幹細胞成長因子、リンパ球分泌 C 型レクチン	SCGF	19q13.3	1.56	0.8351466
AML	206310_at	Hs.98243	NM_021114	15	セリンプロテアーゼインヒビター, Kazal 型, 2(アクリントリプシンインヒビター)	SPINK2	4q11	1.52	0.83016956
MDS	212445_s_at	Hs.185677	BC032597	17	神経前駆体細胞発現, 発生的タウリンキレーション 4 様	NEDD4L	18q21	1.41	1.181725
MDS	214091_s_at	Hs.386793	NM_002084	19	グルタチオンペルオキシダーゼ 3(血漿)	GPX3	5q23	1.31	1.0189847
MDS	206698_at	Hs.78919	NM_021083	21	ケル血液型群前駆体(マクログド表現型)	XK	Xp21.1	1.28	1.0081878
MDS	204467_s_at	Hs.76930	NM_000345	23	シヌクレイン, アルファ(アミロイド)前駆体の非 A4 コンポーネント)	SNCA	4q21	1.25	0.9812159
MDS	207458_at	Hs.245886	NM_024035	25	機能未知タンパク質 MGC3113	MGC3113	8q24	1.22	0.97628
MDS	202411_at	Hs.532634	NM_005532	27	インターフェロン, アルファ誘導タンパク質 27	IFI27	14q32	1.2	0.9383855
MDS	206004_at	Hs.2022	NM_003245	29	トランスグルタミナーゼ 3(E ホリバグチド, タンパク質-グルタミン-ガンマー-グルタミルトランスフェラーゼ)	TGM3	20q11.2	1.16	0.92764044
MDS	211546_x_at	Hs.76930	L36674	31	シヌクレイン, アルファ(アミロイド)前駆体の非 A4 コンポーネント)	SNCA	4q21	1.16	0.9226366
NORMAL	221211_s_at	Hs.41267	NM_020152	33	第 21 染色体オープンリーディングフレーム 7	C21orf7	21q22.3	1.82	0.9432236
NORMAL	209871_s_at	Hs.525718	AB014719	35	アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合, ファミリー A, メンバー 2(X11 様)	APBA2	15q	1.65	0.8689916
NORMAL	204411_at	Hs.169182	NM_017596	37	KIAA0449 タンパク質	KIAA0449	1pter-q31.3	1.52	0.85450727
NORMAL	212229_s_at	Hs.159699	BC034045	39	F ボックスのみのタンパク質 21	FBXO21	12q24.21	1.42	0.85296124
NORMAL	210113_s_at	Hs.104305	AF310105	41	死エフェクター-1 フラメント形成 Ced-4 様アポトーシスタンパク質	DEFCAP	17p13	1.4	0.8385079
NORMAL	219854_at	Hs.197219	NM_021030	43	ジンクフィンガータンパク質 14(KOX6)	ZNF14	19p13.3-p13.2	1.4	0.8292441
NORMAL	205019_s_at	Hs.348500	NM_004624	45	血管作用性小腸ペプチド受容体 1	VIPR1	3p22	1.37	0.82301474
NORMAL	204793_at	Hs.113082	NM_014710	47	KIAA0443 遺伝子産物	KIAA0443	Xq22.1	1.34	0.8177944

本発明の上記の記載は、説明および記述を提供するが、網羅的または開示される 1 つの

10

20

30

40

50

みに本発明が限定されることを意図しない。改変および変動は、上記の教示にかんがみて可能であるか、または本発明の実施から獲得されるであろう。よって、本発明の範囲は、請求の範囲およびそれらの均等物により定義されることが注目される。

【配列表】

2008545399000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/019614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEE Y T ET AL: "Transcription patterning of uncoupled proliferation and differentiation in myelodysplastic bone marrow with erythroid-focused arrays" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, US, vol. 98, no. 6, 15 September 2001 (2001-09-15), pages 1914-1921, XP002247841 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-6, 8, 22-26, 37-39
Y	page 1915, column 2, paragraph 3	7, 27
X	WO 2004/097051 A2 (WYETH CORP [US]; BURCZYNSKI MICHAEL E [US]; DORNER ANDREW [US]; TWINE) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document	1-8, 22-27, 37-39
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
24 November 2006	11/04/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Werner, Andreas	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/019614

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MIYAZATO A ET AL: "IDENTIFICATION OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME-SPECIFIC GENES BY DNA MICROARRAY ANALYSIS WITH PURIFIED HEMATOPOIETIC STEM CELL FRACTION" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, US, vol. 98, no. 2, 15 July 2001 (2001-07-15), pages 422-427, XP002952629 ISSN: 0006-4971 the whole document</p>	1-8, 22-27, 37-39
X	<p>TSUTSUMI C ET AL: "DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia" EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 32, no. 9, September 2004 (2004-09), pages 828-835, XP004550087 ISSN: 0301-472X the whole document</p>	1-8, 22-27, 37-39
X	<p>OYAN ANNE MARGRETE ET AL: "CD34 expression in native human acute myelogenous leukemia blasts: Differences in CD34 membrane molecule expression are associated with different gene expression profiles" CYTOMETRY, vol. 64B, no. 1, March 2005 (2005-03), pages 18-27, XP002407419 ISSN: 0196-4763 page 19, column 2, paragraph 2 page 23, column 1, paragraph 1; table 2</p>	1-8, 22-27, 37-39
X	<p>GJERTSEN BT ET AL: "Analysis of acute myelogenous leukemia: preparation of samples for genomic and proteomic analyses." JOURNAL OF HEMATOTHERAPY & STEM CELL RESEARCH. JUN 2002, vol. 11, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 469-481, XP009074800 ISSN: 1525-8165 page 472, column 2 - page 474, column 2; figure 2; table 1</p>	1-8, 22-27, 37-39
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/019614

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GOLUB T R ET AL: "Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 286, no. 5439, 15 October 1999 (1999-10-15), pages 531-537, XP002207658 ISSN: 0036-8075 page 532; figure 1	7
A	the whole document	1-8, 22-27, 37-39
Y	----- YEOH E-J ET AL: "Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling" CANCER CELL, vol. 1, no. 2, March 2002 (2002-03), pages 133-143, XP002253604 ISSN: 1535-6108 page 142, column 2, paragraph 3	7
A	the whole document	1-6, 8, 22-27, 37-39
Y	----- WALLOCH J ET AL: "CARBONIC ANHYDRASE A MARKER FOR THE ERYTHROID PHENOTYPE IN ACUTE NONLYMPHOCYTIC LEUKEMIA" BLOOD, vol. 68, no. 1, 1 July 1986 (1986-07-01), pages 304-306, XP002408919 ISSN: 0006-4971	27
A	the whole document	1-8, 22-26, 37-39
P, X	----- WO 2006/048262 A2 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; LUDWIG MAXIMILIAN) 11 May 2006 (2006-05-11) page 11, line 25 - page 15, line 12 page 36, line 13 - line 15 page 42, line 4 - line 10; claims 62-73 page 79 - page 80 claims 62-73	1-8, 22-27, 37-39
E	----- WO 2006/089233 A (WYETH CORP [US]; BURCZYNSKI MICHAEL E [US]; IMMERMANN FREDERICK [US];) 24 August 2006 (2006-08-24) paragraphs [0009], [0010], [0016], [0044], [0024], [0033]; figure 2; tables 3, 4	1-8, 22-27, 37-39

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 48-49

Claims 48-49 relate to subject matter for which no search is required according to Rule 39 PCT. The problems which are addressed do not appear to require a technical, but rather an administrative/organisational, or business, solution. The implementation of this solution may include the use of generic technical features, however these do not interact to solve any overall technical problem but merely serve their well-known functions. Given that the claims are formulated in terms of such subject matter or merely specify commonplace features relating to its technological implementation, the search examiner could not establish any technical problem which might potentially have required an inventive step to overcome. Hence it was not possible to carry out a meaningful search into the state of the art (Art. 17(2)(a)(i) and (ii) PCT; see PCT International Search Guidelines, Chapter 9).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/019614

Box 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.: **48-49**
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:
1-8, 22-27, 37-39 (in part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8, 22-27, 37-39 (in part)

Inventions 1-351: MDS disease genes (Tables 4 or 6) - First invention: CA1 (GENBANK:NM_001738)
Array of probes detecting these;
Kit of probes detecting these;
Use thereof in methods for diagnosing MDS in a patient by detecting their expression pattern in a PBMC sample and comparing it to a reference pattern.

2. claims: 9-17, 28-32, 41-47 (in part)

Inventions 352-552 (estimated): Leukemia disease genes (Tables 4 or 6 but not 2)
Array of probes detecting these;
Kit of probes detecting these;
Use thereof in methods for diagnosing leukemia in a patient by detecting their expression pattern in a PBMC sample and comparing it to a reference pattern;
Use thereof in methods of making a decision.

3. claims: 18-21 (in part)

Inventions 553-634: MDS disease genes (Table 6)
Use thereof in methods of identifying an MDS patient who is likely to progress to AML by detecting their expression pattern in a PBMC sample and comparing it to an AML reference pattern.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/019614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004097051 A2	11-11-2004	AU 2004235382 A1 CA 2524173 A1 EP 1629119 A2	11-11-2004 11-11-2004 01-03-2006
WO 2006048262 A2	11-05-2006	NONE	
WO 2006089233 A	24-08-2006	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

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

(72)発明者 バークズィンスキ, マイケル イー.
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 2 6, カレッジビル, レッド コート ロード 8
 2 4

(72)発明者 ストーパー, ジェニファー アン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 8 3, トップスフィールド, イプスウィッチ ロ
 ード 1 4 6

(72)発明者 ドーナー, アンドリュウ ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, バスキン ロード 2 0

(72)発明者 トワイン, ナタリー シー.
 アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 0 3 0 4 5, ゴフスタウン, シャーリー ヒル ロー
 ド 3 7 9

F ターム(参考) 4B024 AA14 CA04 CA09 CA12 GA27 HA14
 4B063 QA01 QA19 QQ08 QQ42 QQ53 QR32 QR36 QR56 QR77 QS25
 QS34 QX02
 4C084 AA13 NA14 ZB272

专利名称(译)	白血病疾病基因及其应用		
公开(公告)号	JP2008545399A	公开(公告)日	2008-12-18
申请号	JP2008512570	申请日	2006-05-18
[标]申请(专利权)人(译)	惠氏公司		
申请(专利权)人(译)	魏斯		
[标]发明人	パークズインスキマイケルイー ストーバージェニファーアン ドナーアンドリュージェイ トワインナタリーシー		
发明人	パークズインスキ, マイケル イー. ストーバー, ジェニファー アン ドナー, アンドリュージェイ. トワイン, ナタリー シー.		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 G01N37/00 G01N33/53 A61K48/00 A61P35/02		
CPC分类号	G01N33/57426 C12Q1/6837 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/112		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.F G01N37/00.102 G01N33/53.M A61K48/00 A61P35/02		
F-TERM分类号	4B024/AA14 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/GA27 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR56 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB272		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/681984 2005-05-18 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明的特征在于包含全血样品或外周血单核细胞 (PBMC) 的样品用于诊断白血病或用于评估进展或治疗的用途。根据本发明, 可以鉴定与未患病或不同类型白血病的患者相比在白血病患者未分级的PBMC中差异表达的基因。这些基因是白血病疾病基因, 可用于检测感兴趣的受试者中白血病的存在或进展。本发明的主题白血病包括但不限于急性髓性白血病 (AML) 和骨髓增生异常综合征 (MDS) 。AML或MDS疾病基因的非限制性实例显示在表2,4和6中。

(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 特許2008-5453 (P2008-545399)
	(43) 公表日	平成20年12月18日 (2008. 12. 1
(5) Int. Cl.	FI	ターマコード (参考)
C12Q 1/68 (2006.01)	C12Q 1/68 ZNA A	4B024
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 F	4B063
G01N 37/00 (2006.01)	G01N 37/00 I02	4C084
G01N 33/53 (2006.01)	G01N 33/53 M	
A61K 48/00 (2006.01)	A61K 48/00	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続	
(21) 出願番号	特願2008-512570 (P2008-512570)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成18年5月18日 (2006. 5. 18)	ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月26日 (2007. 12. 26)	W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/019614	アメリカ合衆国07940-0874ニ:
(87) 国際公開番号	W02006/125195	ージャージー州 マティソン、ファイブ
(87) 国際公開日	平成18年11月23日 (2006. 11. 23)	ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/681, 984	(74) 代理人
(32) 優先日	平成17年5月18日 (2005. 5. 18)	弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人
		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人
		100113413
		弁理士 森下 夏樹