

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-144606

(P2015-144606A)

(43) 公開日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	2 G 0 4 5
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 F	4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/04	4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B 0 6 3
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 Z	
審査請求 有 請求項の数 25 O L (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-44674 (P2015-44674)
 (22) 出願日 平成27年3月6日 (2015.3.6)
 (62) 分割の表示 特願2011-536339 (P2011-536339) の分割
 原出願日 平成21年11月17日 (2009.11.17)
 (31) 優先権主張番号 61/199,585
 (32) 優先日 平成20年11月17日 (2008.11.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/270,812
 (32) 優先日 平成21年7月13日 (2009.7.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511118469
 ベラサイト インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ショアライン コート 7000 スイート 250
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

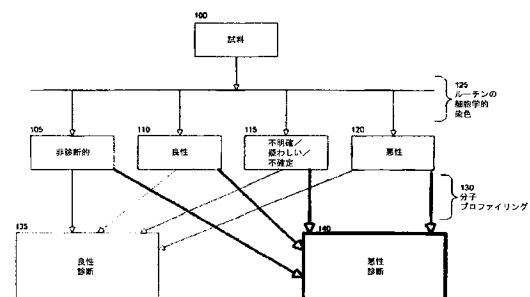
(54) 【発明の名称】 疾患診断のための分子プロファイリングの方法および組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 早期かつ正確な診断を行える甲状腺癌を診断する方法の提供。

【解決手段】 以下の工程を含む、甲状腺癌を診断する方法。(a) 遺伝子発現産物を含む生物学的試料100を該対象から得る工程 (b) 生物学的試料100の、特定のリストから選択される遺伝子に対応する一つ又は複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程及び (c) 遺伝子発現レベルを該生物学的試料における甲状腺癌の存在と相関させることにより、該生物学的試料を癌性として同定する工程。

【選択図】 図18A



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下の工程を含む、対象における甲状腺癌を診断する方法：

- (a) 遺伝子発現産物を含む生物学的試料を該対象から得る工程；
- (b) 該生物学的試料の、図6から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程；および
- (c) 遺伝子発現レベルを該生物学的試料における甲状腺癌の存在と相関させることにより、該生物学的試料を癌性として同定する工程。

【請求項 2】

前記生物学的試料が甲状腺細胞を含む、請求項1記載の方法。

10

【請求項 3】

前記生物学的試料が組織試料である、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記試料が、針吸引、細針吸引、コア針生検、吸引生検、ラージコア (large core) 生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検により得られる、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

前記遺伝子発現産物がRNAである、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

前記遺伝子発現産物が、mRNA、rRNA、tRNA、またはmiRNAである、請求項5記載の方法。

20

【請求項 7】

RNA発現レベルが、マイクロアレイ、SAGE、プロッティング、RT-PCR、または定量的PCRにより測定される、請求項5記載の方法。

【請求項 8】

前記遺伝子発現産物がタンパク質である、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

タンパク質遺伝子発現レベルが、ELISA、質量分析、プロッティング、プロテオミクス技術、または免疫組織化学的検査により測定される、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物の前記発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程であって、前記生物学的試料と該対照試料との間に遺伝子発現産物の遺伝子発現レベルの差が存在する場合、該生物学的試料が癌性として同定される工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

30

【請求項 11】

前記生物学的試料と前記対照試料との間のmRNAレベルの差が、訓練されたアルゴリズムを使用して比較される、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、表3、表4または表5から選択される遺伝子に対応する、請求項1記載の方法。

40

【請求項 13】

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、リスト1~31または表6のうちの一つまたは複数から選択される遺伝子に対応する、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

前記遺伝子発現産物が、急性骨髄性白血病シグナル伝達経路、2型ソマトスタチン受容体シグナル伝達経路、cAMP媒介シグナル伝達経路、細胞周期およびDNA傷害チェックポイント (cell cycle and DNA damage checkpoint) シグナル伝達経路、Gタンパク質共役型受容体シグナル伝達経路、インテグリンシグナル伝達経路、黒色腫細胞シグナル伝達経路、リラキシンシグナル伝達経路、または甲状腺癌シグナル伝達経路由来である、請求項1記載の方法。

50

【請求項 15】

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、接着経路、ECM経路、甲状腺癌経路、接着斑経路、アポトーシス経路、p53経路、密着結合経路、TGF β 経路、ErbB経路、Wnt経路、癌概要経路 (pathway in cancer overview)、細胞周期経路、VEGF経路、Jak/STAT経路、MAPK経路、PPAR経路、mTOR経路、または自己免疫性甲状腺経路由来である、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

前記遺伝子発現産物が接着経路由来である、請求項15記載の方法。

【請求項 17】

少なくとも2つの遺伝子発現産物が測定され、かつ該遺伝子発現産物が少なくとも2つの異なる経路由来である、請求項15記載の方法。 10

【請求項 18】

少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着経路由来であり、かつ少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着斑経路由来である、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

前記密着結合経路からの第二の遺伝子発現産物をさらに含む、請求項18記載の方法。

【請求項 20】

前記遺伝子発現産物が複数の経路にカテゴリー化される、請求項15記載の方法。

【請求項 21】

前記遺伝子発現産物が前記接着経路および前記接着斑経路にカテゴリー化される、請求項20記載の方法。 20

【請求項 22】

前記遺伝子発現産物が前記密着結合経路にもカテゴリー化される、請求項21記載の方法。

【請求項 23】

前記遺伝子発現産物が、細胞老化オントロジー群、細胞皮質オントロジー群、細胞周期オントロジー群、細胞死／アポトーシスオントロジー群、細胞分化オントロジー群、細胞分裂オントロジー群、細胞間結合オントロジー群、細胞遊走オントロジー群、細胞形態形成オントロジー群、細胞運動オントロジー群、細胞突起オントロジー群、細胞増殖オントロジー群、細胞認識オントロジー群、細胞体オントロジー群、細胞表面オントロジー群、細胞表面結合型受容体シグナル伝達オントロジー群、細胞接着オントロジー群、転写オントロジー群、免疫応答オントロジー群、血管形成オントロジー群、細胞膜オントロジー群、稀少膜成分オントロジー群、細胞頂端膜オントロジー群、細胞側底膜または細胞側膜オントロジー群、インテグリンオントロジー群、細胞表面オントロジー群、細胞外空間オントロジー群、細胞骨格オントロジー群、または炎症オントロジー群由来である、請求項1記載の方法。 30

【請求項 24】

図6にリスト化された一つまたは複数の遺伝子が、癌を示す代謝経路またはシグナル伝達経路のセットに対応する代表的な配列を含有している、請求項1記載の方法。

【請求項 25】

工程 (d) の結果が、示唆された治療的介入を提供することをさらに含む、請求項1記載の方法。 40

【請求項 26】

発現分析の結果が、所定の診断が正確である90%を超える統計的信頼水準を提供する、請求項1記載の方法。

【請求項 27】

発現分析の結果が、所定の診断が正確である95%を超える統計的信頼水準を提供する、請求項1記載の方法。

【請求項 28】

予備的診断を得るため、工程 (a) の後、前記生物学的試料の一部に対して細胞学的分 50

析を実施する工程

をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 29】

不確定試料および非診断的試料という予備的診断を有する試料が、工程 (b) および (c) の方法によりさらに分析される、請求項28記載の方法。

【請求項 30】

図6から選択される遺伝子が、図2、図3、図4、または図5にリスト化された遺伝子からさらに選択される、請求項1記載の方法。

【請求項 31】

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも2つの発現レベルを測定する工程を含む、請求項1記載の方法。

10

【請求項 32】

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも5つの発現レベルを測定する工程を含む、請求項1記載の方法。

【請求項 33】

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも10個の発現レベルを測定する工程を含む、請求項1記載の方法。

20

【請求項 34】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも10%である、請求項1記載の方法。

【請求項 35】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも25%である、請求項1記載の方法。

【請求項 36】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも50%である、請求項1記載の方法。

【請求項 37】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも2倍である、請求項1記載の方法。

【請求項 38】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも5倍である、請求項1記載の方法。

30

【請求項 39】

遺伝子発現レベルの差が少なくとも10倍である、請求項1記載の方法。

【請求項 40】

前記生物学的試料が、75%より高い精度で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

【請求項 41】

前記生物学的試料が、70%より高い感度で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

【請求項 42】

前記生物学的試料が、70%より高い特異度で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

40

【請求項 43】

前記生物学的試料が、70%より高い感度および70%より高い特異度で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

【請求項 44】

前記生物学的試料が、95%より高い陽性適中率で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

【請求項 45】

前記生物学的試料が、95%より高い陰性適中率で癌性として同定される、請求項1記載の方法。

50

【請求項 46】

精度が、訓練されたアルゴリズムを使用して計算される、請求項40～45のいずれか一項記載の方法。

【請求項 47】

前記対照試料が、試験試料と同一の個体、該試験試料とは異なる個体、組織バンク、または細胞バンクから得られる、請求項1記載の方法。

【請求項 48】

前記対照試料の遺伝子発現産物の遺伝子レベルがデータベース由来である、請求項1記載の方法。

【請求項 49】

前記試料が術前検体である、請求項1記載の方法。

【請求項 50】

前記試料が術後検体である、請求項1記載の方法。

【請求項 51】

悪性甲状腺癌を良性甲状腺疾患と区別する、請求項1記載の方法。

【請求項 52】

前記生物学的試料において、濾胞性腺腫、濾胞癌、リンパ性甲状腺炎、濾胞型甲状腺乳頭癌 (follicular variant papillary thyroid carcinoma)、甲状腺乳頭癌、結節性過形成、甲状腺髄様癌、ハースル細胞癌、ハースル細胞腺腫、または甲状腺未分化癌を同定する、請求項1記載の方法。

【請求項 53】

前記生物学的試料において、転移性非甲状腺癌を同定する、請求項1記載の方法。

【請求項 54】

前記生物学的試料において、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、または転移性B細胞リンパ腫を同定する、請求項1記載の方法。

【請求項 55】

同定された情報を有する結果のセットを伝達する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 56】

前記情報がインターネットを通して伝達される、請求項55記載の方法。

【請求項 57】

以下の工程を含む、癌を分類する方法：

(a) 遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；

(b) 該生物学的試料の、図6から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程；

(c) 該一つまたは複数の遺伝子発現産物の該発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程；および

(d) 指定された信頼水準で、該生物学的試料と該対照試料との間に遺伝子発現レベルの差が存在する場合に、該生物学的試料を癌の亜型について陽性として同定する工程。

【請求項 58】

前記生物学的試料において、濾胞性腺腫、濾胞癌、リンパ性甲状腺炎、濾胞型甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌、結節性過形成、甲状腺髄様癌、ハースル細胞癌、ハースル細胞腺腫、または甲状腺未分化癌を同定する、請求項57記載の方法。

【請求項 59】

前記生物学的試料において、転移性非甲状腺癌を同定する、請求項57記載の方法。

【請求項 60】

前記生物学的試料において、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、または転移性B細胞リンパ腫を同定する、請求項57記載の方法。

【請求項 61】

図6にリスト化された一つもしくは複数の遺伝子発現産物の一部に、またはそれらの相

10

20

30

40

50

補体に結合するプローブを含む、癌を診断するための組成物。

【請求項62】

前記プローブが抗体である、請求項61記載の組成物。

【請求項63】

前記プローブがオリゴヌクレオチドである、請求項61記載の組成物。

【請求項64】

前記プローブが共有結合的に付着している、基板をさらに含む、請求項61記載の組成物。

【請求項65】

訓練されたアルゴリズムを使用した指定された信頼水準での癌の診断において使用するのに適している、請求項64記載の組成物。

10

【請求項66】

前記癌が甲状腺癌である、請求項65記載の組成物。

【請求項67】

前記プローブが、表3、表4、または表5から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物に結合する、請求項61記載の組成物。

【請求項68】

前記プローブが、リスト1~31または表6のうちの一つまたは複数から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物に結合する、請求項61記載の組成物。

【請求項69】

前記プローブが、急性骨髄性白血病経路、2型ソマトスタチン受容体経路、cAMP媒介経路、細胞周期およびDNA傷害チェックポイント経路、Gタンパク質共役型受容体経路、インテグリン経路、黒色腫細胞経路、リラキシン経路、または甲状腺癌シグナル伝達経路からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部に結合する、請求項61記載の組成物。

20

【請求項70】

前記プローブが、接着経路、ECM経路、甲状腺癌経路、接着斑経路、アポトーシス経路、p53経路、密着結合経路、TGF β 経路、ErbB経路、Wnt経路、癌概要経路、細胞周期経路、VEGF経路、Jak/STAT経路、MAPK経路、PPAR経路、mTOR経路、または自己免疫性甲状腺経路からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部に結合する、請求項61記載の組成物。

【請求項71】

少なくとも2つの異なる経路からの遺伝子発現産物に結合する少なくとも2個のプローブが存在する、請求項61記載の組成物。

30

【請求項72】

少なくとも遺伝子発現産物が接着経路由来であり、かつ少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着斑経路由来である、請求項71記載の組成物。

【請求項73】

密着結合経路からの遺伝子発現産物をさらに含む、請求項72記載の組成物。

【請求項74】

前記遺伝子発現産物が複数の経路にカテゴリー化される、請求項61記載の組成物。

【請求項75】

前記遺伝子発現産物が接着経路および接着斑経路にカテゴリー化される、請求項74記載の組成物。

40

【請求項76】

前記遺伝子発現産物が密着結合経路にもカテゴリー化される、請求項75記載の組成物。

【請求項77】

前記遺伝子発現産物が、細胞老化オントロロジー群、細胞皮質オントロロジー群、細胞周期オントロロジー群、細胞死／アポトーシスオントロロジー群、細胞分化オントロロジー群、細胞分裂オントロロジー群、細胞間結合オントロロジー群、細胞遊走オントロロジー群、細胞形態形成オントロロジー群、細胞運動オントロロジー群、細胞突起オントロロジー群、細胞増殖オントロロジー群、細胞認識オントロロジー群、細胞体オントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、

50

細胞表面結合型受容体シグナル伝達オントロロジー群、細胞接着オントロロジー群、転写オントロロジー群、免疫応答オントロロジー群、血管形成オントロロジー群、細胞膜オントロロジー群、稀少膜成分オントロロジー群、細胞頂端膜オントロロジー群、細胞側底膜または細胞側膜オントロロジー群、インテグリンオントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、細胞外空間オントロロジー群、細胞骨格オントロロジー群、または炎症オントロロジー群からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部を含む、請求項61記載の組成物。

【請求項78】

以下の工程を含む、分子プロファイリングビジネスを実行する方法：

(a) 請求項1記載の遺伝子発現産物のレベルを測定することにより、癌の診断またはモニタリングのサービスを提供する工程；または

(b) 一つまたは複数の請求項1記載の遺伝子発現産物の量を測定するために、請求項61記載の組成物を使用する工程；

(c) (a) または (b) の得られたデータに基づき、診断、予後、および必要とされる治療に関して助言する工程；および

(d) (a)、(b)、または(c)のサービスを、医師、病院、および診療所に、協同的にまたは独立して販売する工程。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2008年11月17日出願の「Methods and Compositions of Molecular Profiling for Diagnosis of Cancer」という名称の米国仮出願第61/199,585号、および2009年7月13日出願の「Methods and Compositions of Molecular Profiling for Diagnosis of Cancer」という名称の米国仮出願第61/270,812号の恩典を主張し、これらは、いずれも、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

癌は、米国における死因の第2位であり、世界中の主要な死因の一つである。現在、ほぼ2500万人が癌を有して生存しており、毎年1100万の新たな症例が診断されている。さらに、一般集団は高齢化を続けているため、癌はますます大きな問題になると考えられる。World Health Organizationは、2020年までに、世界的な癌の率が50%増加すると考えられると見積もっている。

【0003】

癌の処置の成功は、早期かつ正確な診断により始まる。現在の診断法には、生検により採取された組織試料の細胞学的調査、または異常な細胞増殖の証拠のための組織および器官の画像化を含む。これらの技術は、有用であり、かつ低コストであることが判明しているが、多数の欠点を有する。第一に、癌診断のための細胞学的分析および画像化技術は、しばしば、悪性の可能性を判断するために主観的な査定を必要とする。第二に、これらの技術の使用が増加したため、確定診断をなすことができない不確定結果の数が急増した。第三に、これらのルーチンの診断法は、正確な診断の確率を求めるための精密な方法を欠く。第四に、これらの技術は、極めて初期の段階では悪性増殖を検出することができない。第五に、これらの技術は、異常な細胞増殖の基礎に関する情報を提供しない。

【0004】

より新しい世代の癌処置の多くは、大いに低下した副作用を示すが、ある種の代謝経路またはシグナル伝達経路を特異的に標的としており、その経路に頼っている癌に対してしか有効でない。さらに、処置のコストが、個体、保険提供者、または政府実体にとってひどく高い場合がある。このコストは、初期段階で、癌および癌が頼っている経路を正確に診断する、改善された方法により、少なくとも部分的に差し引かれる可能性がある。これらの改善された方法は、不必要な治療的介入を防止するためにも、処置を指図するために

も、有用であると考えられる。

【0005】

甲状腺癌の場合、米国において、悪性と推測されるために実施される毎年およそ130,000件の甲状腺除去手術のうち、約54,000件のみが必要である。従って、年間およそ76,000件の不必要な手術が実施されている。さらに、失われた甲状腺機能を補充するために一生涯にわたり薬物治療が必要となるため、処置コストおよび合併症が引き続き存在する。従って、癌診断の現在の方法を改善する、改善された試験モダリティおよび商慣習が必要とされている。

【0006】

甲状腺は、ホルモンを作成する少なくとも二種類の細胞を有する。濾胞細胞は、心拍数、体温、およびエネルギーレベルに影響を与える甲状腺ホルモンを作成する。C細胞は、血中カルシウムレベルの制御を補助するホルモン、カルシトニンを作成する。甲状腺における異常増殖は、良性または悪性のいずれかであり得る結節の形成をもたらす。甲状腺癌には、甲状腺の少なくとも四種類の異なる悪性腫瘍：乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、および未分化癌が含まれる。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、(a) 対象からの核酸試料を準備する工程；(b) 表2にリスト化された遺伝子または転写物からなる群より選択される、一つもしくは複数の遺伝子、遺伝子産物、もしくは転写物、またはそれらの相補体の量を検出する工程；および(c) 工程(b)の結果に基づき、対象が悪性または良性の甲状腺状態を有するか否かまたは有する可能性が高いか否かを判定する工程を含む、対象における甲状腺疾患を診断する方法を含む。

【0008】

本発明は、表にリスト化された多型からなる群より選択される一つまたは複数の多型に特異的に結合する一つまたは複数の結合剤を含む組成物も含む。

【0009】

参照による組み入れ

本明細書中に言及された全ての刊行物および特許出願が、あたかも個々の刊行物または特許出願が、各々、具体的にかつ個々に、参照により組み入れられると示されたかのごとく、参照により本明細書に組み入れられる。

【0010】

本発明の新規の特色は、添付の特許請求の範囲に詳細に示される。本発明の特色および利点のより良好な理解は、本発明の原理を用いる例示的な態様を示す以下の詳細な説明、および以下のような添付の図面を参照することにより得られると考えられる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1-1】悪性試料と良性試料と正常試料との間で有意に差次的に発現されるかまたは選択的スプライシングを受ける遺伝子を同定するため、Affymetrix Human Exon 10STアレイを使用して遺伝子発現分析について調査された75個の甲状腺試料をリスト化する表である。各試料の名称および病理学的分類がリスト化される。

【図1-2】図1-1の続きを示す図である。

【図1-3】図1-2の続きを示す図である。

【図2-1】遺伝子レベルで差次的に発現される遺伝子の上位100個をリスト化する表である。データは、良性甲状腺試料と悪性甲状腺試料と正常甲状腺試料とが遺伝子レベルで比較されたデータセットに由来する。マーカーは、偽検出率(false discover rate)(FDR)についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後、統計的有意性に基づき選択された。正の数は発現の上方制御を意味し、負の数は下方制御を意味する。

【図2-2】図2-1の続きを示す図である。

【図2-3】図2-2の続きを示す図である。

【図2-4】図2-3の続きを示す図である。

【図 3-1】選択的スプライシングを受ける遺伝子の上位100個をリスト化する表である。データは、良性甲状腺試料と悪性甲状腺試料と正常甲状腺試料とが遺伝子レベルで比較されたデータセットに由来する。マーカーは、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後、統計的有意性に基づき選択された。

【図 3-2】図3-1の続きを示す図である。

【図 3-3】図3-2の続きを示す図である。

【図 3-4】図3-3の続きを示す図である。

【図 4-1】プローブセットレベルで差次的に発現される遺伝子の上位100個をリスト化する表である。データは、プローブセットデータセットに由来する。正の数は発現の上方制御を意味し、負の数は下方制御を意味する。

【図 4-2】図4-1の続きを示す図である。

【図 4-3】図4-2の続きを示す図である。

【図 4-4】図4-3の続きを示す図である。

【図 5-1】遺伝子レベル分析により判定された有意な診断マーカーの上位100個をリスト化する表である。このリスト中のマーカーは、差次的な遺伝子発現および選択的エキソンスプライシングの両方を示す。正の数は上方制御を意味し、負の数は下方制御を意味する。この表は、悪性群と良性群との比較、良性群と正常群との比較、および悪性群と正常群との比較を可能にする、所定のマーカーについて計算された3セットの変化倍率をリスト化する。

【図 5-2】図5-1の続きを示す図である。

【図 5-3】図5-2の続きを示す図である。

【図 5-4】図5-3の続きを示す図である。

【図 6-1】遺伝子発現レベルおよび／または選択的エキソンスプライシングの分子プロファイリングにより、甲状腺癌診断に寄与するとして同定された遺伝子をリスト化する表である。良性試料、悪性試料、および正常試料が遺伝子レベルで分析されたデータセットから同定されたマーカーは、データソース列においてBMNと呼ばれ；同様に、良性試料および悪性試料が遺伝子レベルで分析されたデータセットから同定されたマーカーは、データソース列においてBMと呼ばれる。同様に、良性試料および悪性試料が分析されたデータセットからプローブセットレベルで同定されたマーカーは、データソース列においてプローブセットと呼ばれる。

【図 6-2】図6-1の続きを示す図である。

【図 6-3】図6-2の続きを示す図である。

【図 6-4】図6-3の続きを示す図である。

【図 6-5】図6-4の続きを示す図である。

【図 6-6】図6-5の続きを示す図である。

【図 6-7】図6-6の続きを示す図である。

【図 6-8】図6-7の続きを示す図である。

【図 6-9】図6-8の続きを示す図である。

【図 6-10】図6-9の続きを示す図である。

【図 6-11】図6-10の続きを示す図である。

【図 6-12】図6-11の続きを示す図である。

【図 6-13】図6-12の続きを示す図である。

【図 6-14】図6-13の続きを示す図である。

【図 6-15】図6-14の続きを示す図である。

【図 6-16】図6-15の続きを示す図である。

【図 6-17】図6-16の続きを示す図である。

【図 6-18】図6-17の続きを示す図である。

【図 6-19】図6-18の続きを示す図である。

【図 6-20】図6-19の続きを示す図である。

【図 6-21】図6-20の続きを示す図である。

10

20

30

40

50

- 【図 6 - 2 2】 図6-21の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 3】 図6-22の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 4】 図6-23の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 5】 図6-24の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 6】 図6-25の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 7】 図6-26の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 8】 図6-27の続きを示す図である。
- 【図 6 - 2 9】 図6-28の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 0】 図6-29の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 1】 図6-30の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 2】 図6-31の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 3】 図6-32の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 4】 図6-33の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 5】 図6-34の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 6】 図6-35の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 7】 図6-36の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 8】 図6-37の続きを示す図である。
- 【図 6 - 3 9】 図6-38の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 0】 図6-39の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 1】 図6-40の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 2】 図6-41の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 3】 図6-42の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 4】 図6-43の続きを示す図である。
- 【図 6 - 4 5】 図6-44の続きを示す図である。

10

20

【図 7 - 1】 遺伝子発現分析について調査された組織試料をリスト化する表である。試料は病理学的分析により良性 (B) または悪性 (M) として分類された。良性試料は、さらに、濾胞性腺腫 (FA)、リンパ性甲状腺炎 (LCT)、または結節性過形成 (NHP) として分類された。悪性試料は、さらに、ハースル細胞癌 (HC)、濾胞癌 (FC)、濾胞型甲状腺乳頭癌 (follicular variant papillary thyroid carcinoma) (FVPTC)、甲状腺乳頭癌 (PTC)、甲状腺髄様癌 (MTC)、または未分化癌 (ATC) として分類された。

30

- 【図 7 - 2】 図7-1の続きを示す図である。
- 【図 7 - 3】 図7-2の続きを示す図である。
- 【図 7 - 4】 図7-3の続きを示す図である。
- 【図 7 - 5】 図7-4の続きを示す図である。
- 【図 7 - 6】 図7-5の続きを示す図である。
- 【図 7 - 7】 図7-6の続きを示す図である。

【図 8 - 1】 遺伝子発現分析について調査された細針吸引液試料をリスト化する表である。試料は、病理学的分析により良性 (B) または悪性 (M) として分類された。良性試料は、さらに、濾胞性腺腫 (FA)、リンパ性甲状腺炎 (LCT)、ハースル細胞腺腫 (HA) または結節性過形成 (NHP) として分類された。悪性試料は、さらに、ハースル細胞癌 (HC)、濾胞癌 (FC)、濾胞型甲状腺乳頭癌 (FVPTC)、甲状腺乳頭癌 (PTC)、甲状腺髄様癌 (MTC)、または未分化癌 (ATC) として分類された。

40

- 【図 8 - 2】 図8-1の続きを示す図である。
- 【図 8 - 3】 図8-2の続きを示す図である。

【図 9 - 1】 悪性試料と良性試料との分類のため、LIMMA (マイクロアレイデータのための線形モデル (linear models for micro array data)) およびSVM (サポートベクターマシン (support vector machine)) を使用したフィーチャー選択により判定された、悪性試料と良性試料との間で発現の有意な差を示す、図7にリスト化された組織試料の発現分析から同定された遺伝子をリスト化する表である。ランクは、偽検出率 (FDR) についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後のマーカーの有意性を意味する (ランクが低いほ

50

ど、有意性が高い)。遺伝子記号は、遺伝子の名称を意味する。TCIDは、Affymetrix Human Exon 10STアレイにおいて使用された遺伝子の転写物クラスタIDを意味する。Ref Seqは、その遺伝子に対応する参照配列の名称を意味する。「新たに発見されたマーカー」と表示された列は、悪性甲状腺組織と良性甲状腺組織とで差次的に発現されることが以前に記載されていない遺伝子発現マーカーを意味する。

【図9-2】図9-1の続きを示す図である。

【図9-3】図9-2の続きを示す図である。

【図10-1】MTC試料とその他の試料との分類のため、LIMMA（マイクロアレイデータのための線形モデル）およびSVM（サポートベクターマシン）を使用したフィーチャー選択により判定された、甲状腺髄様癌（MTC）とその他の病態との間で発現の有意な差を示す、図8にリスト化された組織試料の発現分析から同定された遺伝子をリスト化する表である。ランクは、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後のマーカーの有意性を意味する（ランクが低いほど、有意性が高い）。遺伝子記号は、遺伝子の名称を意味する。TCIDは、Affymetrix Human Exon 10STアレイにおいて使用された遺伝子の転写物クラスタIDを意味する。P値は、MTC試料と非MTC試料との間の差次的な発現の統計的有意性を示す。変化倍率は、MTC試料と非MTC試料との間の差次的な発現の程度を示す。「新たに発見されたマーカー」と表示された列は、悪性甲状腺組織と良性甲状腺組織とで差次的に発現されることが以前に記載されていない遺伝子発現マーカーを意味する。

【図10-2】図10-1の続きを示す図である。

【図10-3】図10-2の続きを示す図である。

【図11-1】再現性に基づくメタ分析分類アルゴリズムにより判定された、良性試料と悪性試料との間で発現の有意な差を示す、図7および8にリスト化された試料の発現分析から同定された遺伝子をリスト化する表である。

【図11-2】図11-1の続きを示す図である。

【図11-3】図11-2の続きを示す図である。

【図11-4】図11-3の続きを示す図である。

【図12-1】差次的に発現される遺伝子のベイズランク付け（Bayesian ranking）により判定される、良性試料と悪性試料との間で発現の有意な差（事後確率 $>.9$ ）を示す、図7および8にリスト化された試料の発現分析から同定された遺伝子をリスト化する表である。事前確率を求めるため、以前に発表された研究から第一種および第二種の過誤の率を導出し、差次的な遺伝子発現の事後確率を推定するため、これらの事前確率を、図10にリスト化された試料の発現分析から導出されたデータセットの出力と組み合わせ、次いで、差次的な遺伝子発現の最終事後確率を計算するため、図11にリスト化された試料の発現分析の結果を、推定された事後確率と組み合わせる。次いで、これらの事後確率を、差次的に発現される遺伝子をランク付けるために使用した。

【図12-2】図12-1の続きを示す図である。

【図12-3】図12-2の続きを示す図である。

【図13-1】分類のためLIMMA（マイクロアレイデータのための線形モデル）およびSVM（サポートベクターマシン）を使用したフィーチャー選択により判定された、FA、LCT、NHP、HC、FC、FVPTC、PTC、MTC、またはATCとしてカテゴリー化された試料の間で差次的な発現を示す、図7にリスト化された試料の発現分析から同定された遺伝子をリスト化する表である。

【図13-2】図13-1の続きを示す図である。

【図13-3】図13-2の続きを示す図である。

【図13-4】図13-3の続きを示す図である。

【図13-5】図13-4の続きを示す図である。

【図13-6】図13-5の続きを示す図である。

【図13-7】図13-6の続きを示す図である。

【図13-8】図13-7の続きを示す図である。

【図14-1】Agilent Human v2 miRNAマイクロアレイチップを使用してマイクロRNA (m

10

20

30

40

50

iRNA) 発現分析について調査された細針吸引液試料をリスト化する表である。試料は病理学的分析により良性 (B) または悪性 (M) として分類された。良性試料は、さらに、濾胞性腺腫 (FA) または結節性過形成 (NHP) として分類された。悪性試料は、さらに、濾胞癌 (FC)、濾胞型甲状腺乳頭癌 (FVPTC)、甲状腺乳頭癌 (PTC)、または甲状腺髄様癌 (MTC) として分類された。

【図 14-2】図14-1の続きを示す図である。

【図 14-3】図14-2の続きを示す図である。

【図 15】Illumina Human v2 miRNAアレイを使用してマイクロRNA (miRNA) 発現分析について調査された細針吸引液試料をリスト化する表である。試料は、病理学的分析により良性 (B)、非診断的、または悪性 (M) として分類された。良性試料は、さらに、良性結節 (BN)、濾胞性新生物 (FN)、(LCT)、または (NHP) として分類された。悪性試料は、さらに、(FVPTC) または (PTC) として分類された。

10

【図 16】良性または悪性としてカテゴリー化された試料の間に差別的な発現を示す、図14にリスト化された試料の分析から同定されたマイクロRNA (miRNA) をリスト化する表である。miRNA列は、miRNAの名称を意味する。CHR列は、miRNAが位置する染色体を意味する。P列は、分析により提供された統計的信頼またはp値を意味する。DE列は、リスト化されたmiRNAが、悪性試料において上方制御されているか (1)、それとも悪性試料において下方制御されているか (-1) を示す。特許列は、これらのmiRNAを記載している特許または出願を意味する。

【図 17-1】良性または悪性としてカテゴリー化された試料の間に差別的な発現を示す、図15にリスト化された試料の分析から同定されたマイクロRNA (miRNA) をリスト化する表である。miRNA列は、miRNAの名称を意味する。プローブID列は、illuminaアレイにおける対応するプローブIDを意味する。CHR列は、miRNAが位置する染色体を意味する。P列は、分析により提供される統計的信頼またはp値を意味する。DE列は、リスト化されたmiRNAが、悪性試料において上方制御されているか (記号なし)、それとも悪性試料において下方制御されているか (マイナス記号) を示す。Rep列は、ハイブリダイゼーションデータの「ホットプローブ」型分析により提供された再現性スコアを意味する。特許列は、これらのmiRNAを記載している特許または出願を意味する。

20

【図 17-2】図17-1の続きを示す図である。

【図 17-3】図17-2の続きを示す図である。

【図 17-4】図17-3の続きを示す図である。

【図 17-5】図17-4の続きを示す図である。

30

【図 18A】分子プロファイリングが、ルーチンの細胞学的調査の精度を改善するために、どのように使用され得るかを記載するフローチャートである。分子プロファイリングビジネスの別の態様を記載する。

【図 18B】分子プロファイリングが、ルーチンの細胞学的調査の精度を改善するために、どのように使用され得るかを記載するフローチャートである。分子プロファイリングビジネスの別の態様を記載する。

【図 19】分子プロファイリングビジネスにより提供されるキットの例示である。

【図 20】分子プロファイリング結果レポートの例示である。

40

【図 21】本発明の方法において有用な、分子プロファイリングからの診断結果の表示、保存、検索、もしくは計算；ゲノムもしくは核酸の発現分析からの生データの表示、保存、検索、もしくは計算；または試料情報もしくはカスタマー情報の表示、保存、検索、もしくは計算のために有用なコンピュータを示す。

【図 22】SVMに基づく分類アルゴリズムを使用した遺伝子数に対する過誤率の滴定曲線を示す。滴定曲線は、分類アルゴリズムが200~250個の遺伝子を調査する時にプラトーに達する。これらのデータは、本アルゴリズムの全体過誤率が4% (5/138) であったことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

50

発明の詳細な説明

I. 序論

本開示は、生物学的試験試料から異常な細胞増殖を診断するための新規の方法、ならびに関連するキットおよび組成物を提供する。本発明は、濾胞癌（FC）、濾胞型甲状腺乳頭癌（FVPTC）、ハースル細胞癌（HC）、ハースル細胞腺腫（HA）；甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様癌（MTC）、および未分化癌（ATC）を含む癌；濾胞性腺腫（FA）を含む腺腫；結節性過形成（NHP）；コロイド結節（CN）；良性結節（BN）；濾胞性新生物（FN）；リンパ性自己免疫性甲状腺炎を含むリンパ性甲状腺炎（LCT）；副甲状腺組織；腎癌の甲状腺への転移；黒色腫の甲状腺への転移；B細胞リンパ腫の甲状腺への転移；乳癌の甲状腺への転移；良性（B）腫瘍、悪性（M）腫瘍、および正常（N）組織のような、異常な細胞増殖の型の鑑別診断のための方法および組成物も提供する。本発明は、細胞増殖の診断、特徴決定、および処置のために有用な、マイクロRNA（miRNA）および遺伝子発現産物マーカーを含む新規のマーカー、ならびに遺伝子およびマーカーの新規の群をさらに提供する。さらに、本発明は、細胞増殖の増強された診断、鑑別診断、モニタリング、および処置を提供するビジネス方法を提供する。

10

【0013】

癌は、米国における主要な死因である。この疾患の効果的な管理のためには、癌の早期かつ正確な診断が重大である。従って、より正確かつより早期の癌診断を可能にするための試験モダリティおよび商慣習を開発することは、重要である。分子プロファイリングとも呼ばれる発現産物プロファイリングは、生物学的試料からの、腫瘍またはその他の型の癌の早期かつ正確な診断のための強力な方法を提供する。

20

【0014】

典型的には、腫瘍またはその他の型の癌の存在についてのスクリーニングは、例えば、生検のような様々な方法により採取された生物学的試料を分析することを含む。次いで、生物学的試料は、当業者により調製され調査される。調製の方法には、様々な細胞学的染色および免疫組織化学的方法が含まれ得るが、これらに限定されない。残念ながら、癌診断の伝統的な方法は、多数の欠陥を有する。これらの欠陥には、以下のことが含まれる：

（1）診断は、主観的な査定を必要とし、従って、不正確さおよび再現性欠如の傾向を有することがあること、（2）方法は、結果として生じた病理発生の基礎をなす遺伝学的経路、代謝経路、またはシグナル伝達経路を確定し得ないことがあること、（3）方法は、試験結果の定量的な査定を提供しないことがあること、かつ（4）方法は、ある種の試料について明確な診断を提供し得ないことがあること。

30

【0015】

癌の1つの顕著な特徴は、遺伝子またはmiRNAのようなその他のRNA転写物の異常な発現をもたらす、正常な転写制御の調節不全である。異常に発現される転写物としては、細胞形質転換に関与する遺伝子、例えば、腫瘍抑制因子および癌遺伝子がある。腫瘍抑制遺伝子および癌遺伝子は、正常組織と比較して、腫瘍において上方制御または下方制御される場合がある。公知の腫瘍抑制因子および癌遺伝子には、brca1、brca2、bcr-abl、bcl-2、HER2、N-myc、C-myc、BRAF、RET、Ras、KIT、Jun、Fos、およびp53が含まれるが、これらに限定されない。この異常発現は、多様な異なる機序を通して起こり得る。異常発現の機序、または発癌が起こる機序を理解することは、本発明において必要ではない。にも関わらず、試料において、正常試料と比較して、発現が上方制御されているかまたは下方制御されているマーカーまたはマーカーのセットを見出すことは、癌を示すことができる。さらに、特定の異常に発現されるマーカーまたはマーカーのセットは、癌の特定の型を示すことができ、または推奨される処置プロトコルすら示すことができる。さらに、本発明の方法は、正統的に定義された腫瘍抑制因子または癌遺伝子にのみ限定されるものではない。むしろ、発現レベルまたは選択的遺伝子スプライシングに関して、良性診断、悪性診断、または正常診断と統計的に有意な相関を有することが判定された任意のマーカー、遺伝子、または遺伝子もしくはマーカーのセットが、本発明に包含されることが理解される。

40

【0016】

50

一つの態様において、本発明の方法は、癌診断の現在の方法の精度を改善するためのものである。改善された精度は、複数の遺伝子および／もしくは発現マーカーの測定、高い診断力もしくは統計的有意性でのmiRNA、rRNA、tRNA、およびmRNA遺伝子発現産物のような遺伝子発現産物の同定、または高い診断力もしくは統計的有意性での遺伝子および／もしくは発現産物の群の同定、またはそれらの任意の組み合わせに起因し得る。

【0017】

例えば、多数の受容体チロシンキナーゼの発現の増加が、発癌に関連付けられている。癌細胞において差次的に発現されることが公知の特定の受容体チロシンキナーゼの遺伝子発現産物レベルの測定は、低い正確度をもたらす不正確な診断結果を提供することがある。複数の受容体チロシンキナーゼの測定は、代替的な発現された遺伝子の組み合わせが起こることを必要とすることにより、正確度を増加させることができる。従って、いくつかの場合において、複数の遺伝子の測定は、試料がランダムな確率で異常な遺伝子発現プロファイルを示す可能性を低下させることにより、診断の精度を増加させることができる。

【0018】

同様に、受容体チロシンキナーゼのような群の中のいくつかの遺伝子発現産物は、発現レベルが正常より高いかまたは低い場合、疾患または状態を示すことができる。その同一群の中の他の遺伝子産物の発現レベルの測定は、診断的な利用可能性を提供する場合がある。従って、一つの態様において、本発明は、ある群の中の2つまたはそれ以上の遺伝子発現産物を測定する。例えば、いくつかの態様において、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、または50個の遺伝子発現産物が、ある群から測定される。甲状腺癌の垂型の診断のために有用な群、または特定のオンコロジー群に属する遺伝子発現産物の群のような、様々な群が、本明細書において定義される。別の態様において、複数の群からの、癌の存在または欠如を正確に示す遺伝子のセットの発現レベルを測定することが、有利であると考えられる。例えば、本発明は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、または50個の遺伝子発現群を使用し、各々、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、または50個の遺伝子発現産物を測定することを企図する。

【0019】

さらに、生物学的試料における、例えば、Rasのようなその他の癌遺伝子の発現の増加も、癌性細胞の存在を示すことができる。いくつかの場合において、例えば、受容体チロシンキナーゼ、細胞質チロシンキナーゼ、GTPase、セリン／トレオニンキナーゼ、脂質キナーゼ、マイトジェン、増殖因子、および転写因子のような、癌遺伝子のいくつかの異なるクラスの発現レベルを測定することが有利であり得る。癌進行に関与している遺伝子の異なるクラスまたは群の発現レベルおよび／もしくはエキソン使用の決定は、いくつかの場合において、本発明の診断力を増加させる。

【0020】

発現マーカーの群には、代謝経路内もしくはシグナル伝達経路内のマーカー、または遺伝学的にもしくは機能的に相同なマーカーが含まれ得る。例えば、一つのマーカー群には、上皮増殖因子シグナル伝達経路に関与する遺伝子が含まれ得る。別のマーカー群には、マイトジェン活性化プロテインキナーゼが含まれ得る。本発明は、複数のかつ／または独立した代謝経路またはシグナル伝達経路からの遺伝子発現マーカーを検出（即ち、測定）、測定するための方法および組成物も提供する。

【0021】

一つの態様において、本発明の発現産物マーカーは、複数の発現産物マーカーおよび統計分析の使用を通して、癌診断の精度を増加させ得る。特に、本発明は、甲状腺癌に関連したRNA発現プロファイルを提供するが、これに限定されない。本発明は、甲状腺組織試料を特徴決定する方法、ならびに該方法の適用のために有用なキットおよび組成物も提供する。開示は、分子プロファイリングビジネスを実行する方法をさらに含む。

【0022】

本開示は、癌を診断するための現在の最先端技術を改善するための方法および組成物を提供する。

【0023】

いくつかの態様において、本発明は、以下の工程を含む、癌を診断する方法を提供する：遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；該生物学的試料の一つまたは複数の遺伝子発現産物について発現レベルを測定する工程；および、該遺伝子発現レベルが、該生物学的試料における甲状腺癌の存在を示す場合、該生物学的試料を癌性として同定する工程。これは、遺伝子発現レベルを、生物学的試料における甲状腺癌の存在と関連させることにより、なされ得る。一つの態様において、遺伝子発現産物は図6から選択される。いくつかの態様において、該方法は、一つまたは複数の遺伝子発現産物の発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程であって、該生物学的試料における該遺伝子発現産物と該対照試料における遺伝子発現産物との間に、遺伝子発現レベルの差が存在する場合、該生物学的試料が癌性として同定される工程をさらに含む。

10

【0024】

いくつかの態様において、本発明は、以下の工程を含む、癌を診断する方法を提供する：選択的スプライシングを受ける遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；該生物学的試料の一つまたは複数の遺伝子発現産物について発現レベルを測定する工程；および、該遺伝子発現レベルが、生物学的試料における甲状腺癌の存在を示す場合、該生物学的試料を癌性として同定する工程。これは、遺伝子発現レベルを生物学的試料における甲状腺癌の存在と関連させることによりなされ得る。一つの態様において、選択的スプライシングを受ける遺伝子発現産物は図6から選択され、差次的な遺伝子発現産物選択的エキソン使用が、生物学的試料と対照試料との間で比較され；指定された信頼水準で、生物学的試料と対照試料との間に遺伝子発現産物選択的エキソン使用の差が存在する場合、生物学的試料は癌性として同定される。いくつかの態様において、図6から選択される遺伝子は、図2、図3、図4、または図5にリスト化された遺伝子からさらに選択される。

20

【0025】

いくつかの態様において、本発明は、遺伝子発現産物レベルが、生物学的試料と対照試料との間で比較され；指定された信頼水準で、生物学的試料と対照試料との間に遺伝子発現レベルの差が存在する場合、生物学的試料が癌性として同定される、本明細書に記載された本発明の方法を使用して、70%より高い特異度または感度を与える、癌を診断する方法を提供する。いくつかの態様において、本方法の特異度および／または感度は、少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上である。

30

【0026】

いくつかの態様において、名目上の特異度は70%以上である。名目上の陰性適中率（NPV）は95%以上である。いくつかの態様において、NPVは、少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、またはそれ以上である。

【0027】

感度とは、典型的には、式中、TPが真陽性であり、FNが偽陰性である、 $TP/(TP+FN)$ をさす。継続不確定（Continued Indeterminate）結果の数は、判定された組織病理学診断に基づく悪性結果の総数により割られる。特異度とは、典型的には、式中、TNが真陰性であり、FPが偽陽性である、 $TN/(TN+FP)$ をさす。良性結果の数は、判定された組織病理学診断に基づく良性結果の総数により割られる。陽性適中率（PPV）： $TP/(TP+FP)$ ；陰性適中率（NPV）： $TN/(TN+FN)$ 。

40

【0028】

マーカーパネルは、良性発現プロファイルの非良性発現プロファイルからの妥当な分離に適応するよう選ばれる。この多次元分類器（即ち、アルゴリズム）の訓練は、>300個の甲状腺FNAを含む、500個を超える甲状腺試料に対して実施された。多くの訓練／試験セットが、予備アルゴリズムを開発するために使用された。例示的なデータセットは図22に

50

示される。まず、全体アルゴリズム過誤率が、良性試料対非良性試料について、遺伝子数の関数として示される。全ての結果が、クロスバリデートされたモード（30倍）で試料に対して訓練かつ試験されるサポートベクターマシンモデルを使用して得られる。

【0029】

いくつかの態様において、遺伝子発現レベルの差は、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、または50%、またはそれ以上である。いくつかの態様において、遺伝子発現レベルの差は、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、またはそれ以上である。いくつかの態様において、生物学的試料は、75%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上より高い精度で、癌性として同定される。いくつかの態様において、生物学的試料は、95%より高い感度で癌性として同定される。いくつかの態様において、生物学的試料は、95%より高い特異度で癌性として同定される。いくつかの態様において、生物学的試料は、95%より高い感度および95%より高い特異度で癌性として同定される。いくつかの態様において、精度は訓練されたアルゴリズムを使用して計算される。

10

【0030】

いくつかの態様において、本発明は、表3、表4、および／または表5から選択される遺伝子に対応する遺伝子発現産物を提供する。

【0031】

いくつかの態様において、本発明は、以下のシグナル伝達経路のうちの一つまたは複数からの遺伝子発現産物を使用することを含む、癌を診断する方法を提供する。遺伝子が選択され得るシグナル伝達経路には、急性骨髄白血病シグナル伝達、2型ソマトスタチン受容体シグナル伝達、cAMP媒介シグナル伝達、細胞周期およびDNA傷害チェックポイントシグナル伝達、Gタンパク質共役型受容体シグナル伝達、インテグリンシグナル伝達、黒色腫細胞シグナル伝達、リラキシンシグナル伝達、および甲状腺癌シグナル伝達が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、生物学的試料と対照試料との間の差次的な遺伝子発現産物レベルを測定し比較するため、複数の遺伝子が、単一のシグナル伝達経路から選択される。その他のシグナル伝達経路には、接着経路、ECM経路、甲状腺癌経路、接着斑経路、アポトーシス経路、p53経路、密着結合経路、TGF β 経路、ErbB経路、Wnt経路、癌概要経路（pathway in cancer overview）、細胞周期経路、VEGF経路、Jak/STAT経路、MAPK経路、PPAR経路、mTOR経路、または自己免疫性甲状腺経路が含まれるが、これらに限定されない。他の態様において、生物学的試料と対照試料との間の差次的な遺伝子発現産物レベルを測定し比較するため、少なくとも2つの遺伝子が、少なくとも2つの異なるシグナル伝達経路から選択される。本発明の方法および組成物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上のシグナル伝達経路から選択される遺伝子を有することができ、各シグナル伝達経路からの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%より高い特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

20

30

40

【0032】

いくつかの態様において、本発明は、少なくとも2つの異なるオンコロジー群から選択される遺伝子を含む、癌を診断する方法を提供する。いくつかの態様において、遺伝子が選択され得るオンコロジー群には、細胞老化、細胞皮質、細胞周期、細胞死／アポトーシス、細胞分化、細胞分裂、細胞間結合、細胞遊走、細胞形態形成、細胞運動、細胞突起、細胞増殖、細胞認識、細胞体、細胞表面、細胞表面結合型受容体シグナル伝達、細胞接着、転写、免疫応答、または炎症が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、生物学的試料と対照試料との間の差次的な遺伝子発現産物レベルを測定し比較す

50

るため、複数の遺伝子が、単一のオントロジー群から選択される。他の態様において、生物学的試料と対照試料との間の差次的な遺伝子発現産物レベルを測定し比較するため、少なくとも2つの遺伝子が、少なくとも2つの異なるオントロジー群から選択される。本発明の方法および組成物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子オントロジー群から選択される遺伝子を有することができ、各遺伝子オントロジー群からの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%の特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

【0033】

いくつかの態様において、本発明は、以下の工程を含む、癌を分類する方法を提供する：遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；癌の異なる亜型において差次的に発現される、該生物学的試料の一つまたは複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程；および、該遺伝子発現レベルが癌の亜型を示す場合、該生物学的試料を癌性として同定する工程。いくつかの態様において、該方法は、該一つまたは複数の遺伝子発現産物の該発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程であって、該生物学的試料における遺伝子発現産物と該対照試料における遺伝子発現産物との間に遺伝子発現レベルの差が存在する場合、該生物学的試料が癌性として同定される工程をさらに含む。いくつかの態様において、本発明の方法は、髄様癌から濾胞癌を区別する。いくつかの態様において、本発明の方法は、悪性甲状腺腫瘍／癌から良性甲状腺疾患を区別する。

【0034】

いくつかの態様において、本発明の方法の遺伝子発現産物はタンパク質であり、タンパク質の量が比較される。タンパク質の量は、以下のうちの一つまたは複数によって測定され得る：ELISA、質量分析、プロッティング、または免疫組織化学的検査。RNAは、以下のうちの一つまたは複数によって測定され得る：マイクロアレイ、SAGE、プロッティング、RT-PCR、または定量的PCR。

【0035】

いくつかの態様において、癌を診断するために使用され得る、生物学的試料と対照試料との間の遺伝子発現レベル、例えば、mRNA、タンパク質、または選択的スプライシングを受ける遺伝子産物の差は、少なくとも1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、またはそれ以上である。

【0036】

いくつかの態様において、生物学的試料は、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%より高い精度で、癌性として分類されるか、または癌の亜型について陽性として分類される。本明細書において使用されるような診断精度には、特異度、感度、陽性適中率、陰性適中率、および／または偽検出率が含まれる。

【0037】

癌の診断のために生物学的試料を分類する場合、典型的には、バイナリーの分類器からの四つの可能性のある結果が存在する。予測からの結果がpであり、実際の値もpである場合には、それは真陽性（TP）と呼ばれる。しかしながら、実際の値がnである場合には、それは偽陽性（FP）であると言われる。反対に、予測結果および実際の値の両方がnである場合には、真陰性が起こっており、偽陰性とは、予測結果はnであるが、実際の値がpである場合である。一つの態様において、ある者がある種の疾患を有するか否かを判定する

ための診断試験を検討する。この場合の偽陽性は、その者の試験結果が陽性であるが、実際には疾患を有していない場合に起こる。他方、実際には疾患を有しているにも関わらず、その者の試験結果が陰性であって、健康であることが示唆される場合に、偽陰性が起こる。いくつかの態様において、亜型の現実の有病率を仮定するROC曲線が、関連する割合で入手可能な試料において達成された過誤を再抽出することによって生成され得る。

【0038】

疾患の陽性適中率（PPV）、または正確度、または検査後確率は、正確に診断される陽性試験結果を有する患者の割合である。それは、陽性試験が、試験されている基礎をなす状態を反映している確率を反映するため、診断法の最も重要な測定値である。しかしながら、その値は、変動し得る疾患の有病率に依る。一例において、FP（偽陽性）；TN（真陰性）；TP（真陽性）；FN（偽陰性）。

10

【0039】

偽陽性率（ α ）＝FP/(FP+TN)－特異度

【0040】

偽陰性率（ β ）＝FN/(TP+FN)－感度

【0041】

力＝感度＝1- β

【0042】

陽性尤度比＝感度/(1-特異度)

【0043】

陰性尤度比＝(1-感度)/特異度

20

【0044】

陰性適中率は、正確に診断される陰性試験結果を有する患者の割合である。PPVおよびNPVの測定値は、適切な疾患亜型有病率推定値を使用して導出され得る。プールされた悪性疾患有病率の推定値は、手術によってBかMかに大まかに分類される不確定のプールから計算され得る。亜型特異的な推定値について、いくつかの態様において、入手可能な試料がないために、疾患有病率が計算不能である場合がある。これらの場合には、プールされた疾患有病率推定値を亜型疾患有病率の代わりに用いることができる。

【0045】

いくつかの態様において、発現産物のレベルまたは選択的エキソソーム使用は、以下のうちの一つを示す：濾胞細胞癌、未分化癌、髄様癌、または肉腫。いくつかの態様において、癌を診断するための本発明の方法を使用して選択された一つまたは複数の遺伝子は、癌を示す代謝経路またはシグナル伝達経路のセットに対応する代表的な配列を含有している。

30

【0046】

いくつかの態様において、本発明の方法の発現分析の結果は、所定の診断が正確である統計的信頼水準を提供する。いくつかの態様において、そのような統計的信頼水準は、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%を超えている。

【0047】

別の局面において、本発明は、図6にリスト化された遺伝子のうちの一つもしくは複数の一部を含むオリゴヌクレオチド、またはそれらの相補体と、オリゴヌクレオチドが共有結合的に付着している基板とを含む、癌を診断するための組成物を提供する。本発明の組成物は、訓練されたアルゴリズムを使用した、指定された信頼水準での癌の診断において使用するのに適している。一例において、本発明の組成物は、甲状腺癌を診断するために使用される。

40

【0048】

本開示の一つの局面において、細胞学関連企業により加工され、ルーチンの方法および染色に供され、診断され、カテゴリー化された試料は、次いで、二次診断スクリーニングとしての分子プロファイリングに供される。この二次診断スクリーニングは、（1）偽陽性および偽陰性の有意な低下、（2）結果として生じる病態の基礎をなす遺伝学的経路、

50

代謝経路、またはシグナル伝達経路の確定、(3) 診断の精度に統計的確率を割り当てる能力、(4) 不明確な結果を分解する能力、および(5) 癌の亜型を区別する能力を可能にする。

【0049】

例えば、甲状腺癌の特定の場合において、本発明の分子プロファイリングは、さらに、特定の型の甲状腺癌（例えば、乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、または未分化癌）の診断を提供することができる。分子プロファイリングの結果は、さらに、科学者または医療従事者のような当業者が、特定の治療的介入を提案するかまたは処方することを可能にし得る。生物学的試料の分子プロファイリングは、初期診断後に特定の処置の効力をモニタリングするためにも使用され得る。いくつかの場合において、分子プロファイリングは、確立されている癌診断法に加えて、ではなく、確立されている癌診断法の代わりに使用され得ることがさらに理解される。

10

【0050】

一つの局面において、本発明は、遺伝性障害の診断およびモニタリングのために使用され得るアルゴリズムおよび方法を提供する。遺伝性障害は、遺伝子または染色体の異常により引き起こされる疾病である。癌のようないくつかの疾患は、一部、遺伝性障害によるが、環境因子によっても引き起こされ得る。いくつかの態様において、本明細書に開示されたアルゴリズムおよび方法は、甲状腺癌のような癌の診断およびモニタリングのために使用される。

【0051】

遺伝性障害は、典型的には、単一遺伝子障害および多因子性多遺伝子性（複合）障害という2つのカテゴリーへ類別され得る。単一遺伝子障害は、単一の変異型遺伝子の結果である。単一遺伝子の欠陥により引き起こされるヒト疾患は、4000種を超えると推定されている。単一遺伝子障害は、いくつかの方式で、後の世代に引き継がれ得る。常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖優性遺伝、X連鎖劣性遺伝、Y連鎖遺伝、およびミトコンドリア遺伝を含むが、これらに限定されない、いくつかの型の単一遺伝子障害の遺伝が存在する。ある者が常染色体優性障害により影響を受けるためには、遺伝子の一つの変異型コピーのみが必要であると考えられる。常染色体優性型の障害の例には、ハンチントン病、神経繊維腫症1型、マルファン症候群、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、および遺伝性多発性外骨腫が含まれるが、これらに限定されない。常染色体劣性障害においては、ある者が常染色体劣性障害により影響を受けるためには、遺伝子の2つのコピーが変異型でなければならない。この型の障害の例には、嚢胞性繊維症、鎌型赤血球症（部分鎌型赤血球症も）、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、脊髄筋萎縮症、および乾性耳垢が含まれるが、これらに限定されない。X連鎖優性障害は、X染色体上の遺伝子の変異により引き起こされる。ほんの少数の障害が、この遺伝パターンを有し、主要な例は、X連鎖低リン血症性くる病である。男女共にこれらの障害において影響を受けるが、典型的には男性の方が女性より重度に影響を受ける。レット症候群、色素失調症2型、およびアイカルディ症候群のようないくつかのX連鎖優性状態は、通常、子宮内または出生直後の男性において致命的であり、従って、主として女性に見られる。X連鎖劣性障害も、X染色体上の遺伝子の変異により引き起こされる。この型の障害の例には、血友病A、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、赤緑色盲、筋ジストロフィー、および男性型脱毛症が含まれるが、これらに限定されない。Y連鎖障害は、Y染色体上の変異により引き起こされる。例には、男性不妊および耳介多毛症（hypertrichosis pinnae）が含まれるが、これらに限定されない。母性遺伝としても公知のミトコンドリア遺伝は、ミトコンドリアDNA内の遺伝子に当てはまる。この型の障害の一例は、レーバー遺伝性視神経萎縮症である。

20

30

40

【0052】

遺伝性障害は、複合型、多因子性、または多遺伝子性でもあり得る。これは、それらが、生活様式および環境因子と組み合わせられた複数の遺伝子の効果に関連している可能性が高いことを意味する。複合型障害は、しばしば家族内に多発するが、明確な遺伝パターンを有していない。そのため、ある者が、これらの障害を遺伝するかまたは伝達するリス

50

クを確定することは困難である。これらの障害の大部分を引き起こす特定の因子がまだ同定されていないため、複合型障害は、研究し処置するのも困難である。本発明のアルゴリズムおよび方法を使用して診断され、特徴決定され、かつ／またはモニタリングされ得る多因子性または多遺伝子性の障害には、心疾患、糖尿病、喘息、自閉症、多発性硬化症のような自己免疫疾患、癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、および肥満が含まれるが、これらに限定されない。

【0053】

本発明のアルゴリズムおよび方法を使用して診断され、特徴決定され、かつ／またはモニタリングされ得るその他の遺伝性障害には、1p36欠失症候群、21水酸化酵素欠損症、22q11.2欠失症候群、47,XXY症候群、48,XXXX、49,XXXXX、無セルロプラスミン血症、軟骨無発生症II型、軟骨無形成症、急性間欠性ポルフィリン症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎白質ジストロフィー、ALA欠損性ポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アレキサンダー病、アルカプトン尿症、 α -1アンチトリプシン欠損症、アルストレーム症候群、アルツハイマー病（1型、2型、3型、および4型）、エナメル質形成不全、筋萎縮性側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症2型、筋萎縮性側索硬化症4型、筋萎縮性側索硬化症4型、アンドロゲン不応症、貧血、アンジェルマン症候群、アペール症候群、毛細血管拡張性運動失調、ベアレ・スティーブソン脳回状頭皮（Beare-Stevenson cutis gyrata）症候群、ベンジャミン症候群、 β サラセミア、ビオチニダーゼ欠損症、バート・ホッグ・デューベ症候群、膀胱癌、ブルーム症候群、骨疾患、乳癌、CADASIL、彎曲肢異形成症、カナバン病、癌、セリアック病、CGD慢性肉芽腫性障害、シャルコー・マリー・トゥース病、シャルコー・マリー・トゥース病1型、シャルコー・マリー・トゥース病4型、シャルコー・マリー・トゥース病2型、シャルコー・マリー・トゥース病4型、コケン症候群、コフィン・ローリー症候群、コラゲノパシー（collagenopathy）II型およびXI型、結腸直腸癌、先天性精管欠損症、先天性両側精管欠損症、先天性糖尿病、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、先天性心疾患、先天性甲状腺機能低下症、結合組織病、カウデン症候群、猫泣き、クローン病、線維性狭窄（fibrostenosing）、クルーゾン症候群、クルーゾン皮膚骨格（Crouzonodermoskeletal）症候群、嚢胞性繊維症、ド・グルーシー（De Grouchy）症候群、神経変性疾患、デント病、発達障害、ディジョージ症候群、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、ダウン症候群、低身長症、エーラース・ダンロス症候群、エーラース・ダンロス症候群関節弛緩型、エーラース・ダンロス症候群古典型、エーラース・ダンロス症候群皮膚弛緩型、エーラース・ダンロス症候群後側彎型、血管型、骨髄性プロトポルフィリン症、ファブリー病、顔面損傷および顔面障害、第V因子ライデン栓友病、家族性大腸ポリポーシス、家族性自律神経異常症、ファンコニー貧血、FG症候群、脆弱X症候群、フリードライヒ運動失調症（Friedreich ataxia）、フリードライヒ運動失調症（Friedreich's ataxia）、G6PD欠損症、ガラクトース血症、ゴーシェ病（1型、2型、および3型）、遺伝性脳障害、グリシン脳症、ヘモクロマトーシス2型、ヘモクロマトーシス4型、道化師様魚鱗癬、頭部および脳の奇形、聴覚障害および聴覚消失、小児聴覚障害、ヘモクロマトーシス（新生児、2型、および3型）、血友病、骨髄肝性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、遺伝性多発性外骨腫症、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、ホモシスチン尿症、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、原発性高シュウ酸尿症、高フェニルアラニン血症、軟骨低発生症、軟骨低形成症、idic15、色素失調症、乳児ゴーシェ病、乳児発症上行性遺伝性痙性麻痺、不妊症、ジャクソン・ワイズ症候群、ジュベール症候群、若年型原発性側索硬化症、ケネディ病、クラインフェルター症候群、クニースト骨異形成症、クラッペ病、学習障害、レッシュ・ナイハン症候群、白質ジストロフィー、リー・フラウメニ症候群、家族性リボタンパク質リパーゼ欠損症、男性生殖器障害、マルファン症候群、マクキューン・オールブライト症候群、マクロード症候群、家族性地中海熱、MEDNIK、メンケス病、メンケス症候群、代謝障害、 β グロビン型メトヘモグロビン血症、先天性メトヘモグロビン血症、メチルマロン酸血症、ミクロ（Micro）症候群、小頭症、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、ムコ多糖症（MPS I）、ムンケ（Muenke）症候群、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジス

10

20

30

40

50

トロフィーおよびベッカー型筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよびベッカー型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー1型および2型、新生児ヘモクロマトーシス、神経線維腫症、神経線維腫症1型、神経線維腫症2型、神経線維腫症I型、神経線維腫症II型、神経疾患、神経筋障害、ニーマン・ピック病、非ケトーシス型高グリシン血症、非症候性難聴、常染色体劣性非症候性難聴、ヌーナン症候群、骨形成不全症（I型およびIII型）、耳脊椎巨大骨端異形成症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、パトー症候群（13番染色体トリソミー）、ペンドレッド症候群、ポイツ・ジェガース症候群、プファイファー症候群、フェニルケトン尿症、ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、プラダー・ウィリ症候群、原発性肺高血圧症、プリオン病、早老症、プロピオン酸血症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、偽性ゴーシェ（pseudo-Gaucher）病、弾力線維性仮性黄色腫、網膜障害、網膜芽細胞腫、網膜芽腫、FA-フリートライヒ運動失調症、レット症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群、SADDAN、サンドホフ病、感覚性自律神経性ニューロパチーIII型、鎌状赤血球貧血、骨格筋再生、皮膚色素異常症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、発話障害およびコミュニケーション障害、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、ストラドウィック型脊椎骨端骨幹端異形成、先天性脊椎骨端骨幹端異形成、スティックラー症候群、スティックラー症候群COL2A1、テイ・サックス病、テトラヒドロビオプテリン欠損症、致死性骨異形成、糖尿病および感音難聴を伴うチアミン反応性巨赤芽球性貧血、甲状腺疾患、トゥレット症候群、トリチャー・コリンズ症候群、トリプルX症候群、結節性硬化症、ターナー症候群、アッシャー症候群、異型ポルフィリン症、フォンヒッペル・リンダウ病、ワールデンブルグ症候群、ワイセンバッハー・ツウェイミュラー（Weissenbacher-Zweymuller）症候群、ウイルソン病、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、色素性乾皮症、X連鎖重症複合免疫不全、X連鎖鉄芽球性貧血、ならびにX連鎖球脊髄性筋萎縮症が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0054】

一つの態様において、本発明の方法およびアルゴリズムは、甲状腺癌を診断し、特徴決定し、かつモニタリングするために使用される。本発明のアルゴリズムおよび方法を使用して診断され、特徴決定され、かつ／またはモニタリングされ得るその他の型の癌には、副腎皮質癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、中枢神経系（CNS）癌、末梢神経系（PNS）癌、乳癌、キャッスルマン病、子宮頸癌、小児非ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing's family of tumors）（例えば、ユーイング肉腫）、眼癌、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸間質腫瘍、妊娠性トロホプラスト疾患、ヘアリーセル白血病、ホジキン病、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭および下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、小児白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、肝臓癌、肺癌、肺カルチノイド腫瘍、非ホジキンリンパ腫、男性乳癌、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽腫、口腔および中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫（成人軟部組織癌）、黒色腫皮膚癌、非黒色腫皮膚癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、子宮癌（例えば、子宮肉腫）、膣癌、外陰癌、およびワールデンシュトレームマクログロブリン血症が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0055】

いくつかの態様において、本発明の遺伝子発現産物マーカーは、低い量および品質の複数の遺伝子発現産物マーカーの使用、ならびに本発明のアルゴリズムを使用した統計分析を通して、遺伝性障害または癌の診断の精度を増加させ得る。特に、本発明は、甲状腺癌に関連した遺伝子発現プロファイルを診断し、特徴決定し、かつ分類する方法を提供するが、これに限定されない。本発明は、甲状腺組織試料を特徴決定し分類するためのアルゴリズム、ならびに該方法の適用のために有用なキットおよび組成物も提供する。本開示は、分子プロファイリングビジネスを実行する方法をさらに含む。

【0056】

50

本発明の一つの態様において、マーカーおよび遺伝子は、甲状腺良性試料と比較して、甲状腺癌試料において差次的な発現を有すると同定され得る。良性病態を有する例示的な例には、濾胞性腺腫、ハースル細胞腺腫、リンパ性甲状腺炎、および結節性過形成が含まれる。悪性病態を有する例示的な例には、濾胞癌、濾胞型甲状腺乳頭癌、髄様癌、および甲状腺乳頭癌が含まれる。

【0057】

生物学的試料を、DNAまたはRNAのような核酸を抽出するために処理することができる。核酸を、ハイブリダイゼーションを可能にする条件の下で、本発明のプロープのアレイと接触させることができる。ハイブリダイゼーションの程度は、当技術分野において公知の多数の方法を使用して、定量的にアッセイされ得る。いくつかの場合において、あるプロープ位置におけるハイブリダイゼーションの程度は、アッセイ法により提供されるシグナルの強度に関連し、従って、試料中に存在する相補的な核酸配列の量と関連している可能性がある。発現された遺伝子、エキソン、イントロン、およびmiRNAを含むヒトゲノムまたはトランスクリプトームの全体で、プロープからのアレイ強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズし、分析するためには、ソフトウェアを使用することができる。いくつかの態様において、差次的な発現が試料中で起こっているか否かを判定するため、良性または悪性いずれかの試料における所定のプロープの強度を、参照セットと比較してもよい。発現された配列に対応するアレイ上のマーカー位置における相対強度の増加または減少は、対応する発現された配列の発現の増加または減少をそれぞれ示す。あるいは、相対強度の減少は、発現された配列の変異を示す場合がある。

【0058】

各試料についてもたらされた強度値は、データの固有の特性を見ることによりフィーチャーの関連を査定するフィルター技術、フィーチャーサブセット検索にモデル仮説を埋め込むラッパー (wrapper) 法、および最適のフィーチャーセットについての検索が分類アルゴリズムへと組み立てられる組み込み (embedded) 技術を含む、フィーチャー選択技術を使用して分析され得る。

【0059】

本発明の方法において有用なフィルター技術には、(1) 二標本t検定、ANOVA分析、ベイズフレームワーク、および γ 分布モデルの使用のようなパラメトリック法、(2) ウィスコクスの順位和検定、級間・級内平方和検定 (between-within class sum of square s tests)、順位積 (rank products) 法、ランダム順列 (random permutation) 法、または2つのデータセット間の発現の変化倍率について閾値を設計し、次いで、誤分類の数を最小化する各遺伝子における閾値を検出することを含むTNoMの使用のようなモデルフリーの方法、ならびに(3) 二変量法、相関に基づくフィーチャー選択 (correlation based feature selection) 法 (CFS)、最小重複性最大関連性 (minimum redundancy maximum relevance) 法 (MRMR)、マルコフブランケット (Markov blanket) フィルター法、および非相関収縮重心 (uncorrelated shrunken centroid) 法のような多変量法が含まれる。本発明の方法において有用なラッパー法には、逐次検索 (sequential search) 法、遺伝的アルゴリズム、および分布推定 (estimation of distribution) アルゴリズムが含まれる。本発明の方法において有用な組み込み法には、ランダムフォレスト (random forest) アルゴリズム、サポートベクターマシン重みベクター (weight vector of support vector machine) アルゴリズム、およびロジスティック回帰重み (weights of logistic regression) アルゴリズムが含まれる。Bioinformatics. 2007 Oct 1; 23(19):2507-17は、強度データの分析のための前掲のフィルター技術の相対的な長所の概要を提供している。

【0060】

次いで、選択されたフィーチャーは、分類アルゴリズムを使用して分類され得る。例示的なアルゴリズムには、主成分分析アルゴリズム、部分最小二乗法、および独立成分分析アルゴリズムのような変数の数を低下させる方法が含まれるが、これらに限定されない。例示的なアルゴリズムには、統計的方法および機械学習技術に基づく方法のような多数の変数を直接扱う方法が含まれるが、これらに限定されない。統計的方法には、罰則付き (

penalized) ロジスティック回帰、マイクロアレイ予測分析 (prediction analysis of microarrays) (PAM)、収縮重心に基づく方法、サポートベクターマシン分析、および正則化線形判別分析 (regularized linear discriminant analysis) が含まれる。機械学習技術には、バギング (bagging) 法、ブースティング (boosting) 法、ランダムフォレストアルゴリズム、およびそれらの組み合わせが含まれる。Cancer Inform. 2008; 6: 77-97 は、マイクロアレイ強度データの分析のための前掲の分類技術の概要を提供している。

【0061】

本発明のマーカーおよび遺伝子は、細胞または組織の癌性状態または非癌性状態を特徴決定するために使用され得る。本発明は、対象の甲状腺試料における、図2~6、9~13、16、または17にリスト化されたマーカーまたは遺伝子の差次的な発現を測定する工程を含む、悪性の組織または細胞から良性の組織または細胞を診断する方法を含む。本発明は、対象の甲状腺試料における、図10にリスト化されたマーカーまたは遺伝子の差次的な発現を測定することを含む、甲状腺髄様癌を診断する方法も含む。本発明は、対象の甲状腺試料における、図13にリスト化されたマーカーまたは遺伝子の差次的な発現を測定する工程を含む、甲状腺病態の亜型を診断する方法も含む。本発明は、対象の甲状腺試料における、図16または17にリスト化されたmiRNAであるmiRNAの差次的な発現を測定する工程を含む、悪性の組織または細胞から良性の組織または細胞を診断する方法も含む。

【0062】

上記に従い、本明細書に開示されるような遺伝子、マーカー、miRNA、またはそれらの組み合わせの差次的な発現は、この目的のためのプローブを開発するため、ノーザンブロットティングを使用し、本明細書において同定されるような配列を用いて、測定され得る。そのようなプローブは、DNAまたはRNAまたは合成ヌクレオチドまたはそれらの組み合わせから構成され得、有利には、図2~6、9~13、16、または17に同定されるような配列に一致するかまたは相補的であるヌクレオチド残基の連続ストレッチから構成され得る。そのようなプローブは、最も有用には、図2~6、9~13、16、または17に同定されるような配列のうちの一つまたは複数からの15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、175、または200ヌクレオチド、またはそれ以上を含む、少なくとも15~200残基またはそれ以上の連続ストレッチを含むと考えられる。従って、単一のプローブが、癌性であるか、癌性であると推測されるか、または癌性化する素因を有する細胞の試料のトランスクリプトームに複数回結合し、同一の器官または組織の非癌性細胞のゲノムに由来する類似した量のトランスクリプトームへの同プローブの結合が、観察可能に多いかまたは少ない結合をもたらす場合、これは、配列決定されたプローブが由来する、図2~6、9~13、16、または17に同定される配列を含むかまたはそれらに対応する遺伝子、複数の遺伝子、マーカー、またはmiRNAの差次的な発現を示す。

【0063】

一つのそのような態様において、同一の器官の正常な細胞および／または組織と比較して上昇した発現は、対応するcDNAの作製等により、RNAの転写の相対速度を測定し、次いで、図2~6、9~13、16、または17に同定されるような遺伝子配列から開発されたプローブを使用して、もたらされたDNAを分析することにより測定される。従って、癌性であると推測される細胞の完全RNA相補体と共に逆転写酵素を使用することにより作製されたcDNAのレベルは、対応する量のcDNAを作製し、次いで、それが、もたらされたcDNAの相対レベルを測定し、それにより、遺伝子発現の相対レベルを測定するため、ポリメラーゼ連鎖反応、または線形増幅、等温増幅、NASB、もしくはローリングサークル増幅のようなその他の何らかの手段を使用して増幅され得る。

【0064】

発現の増加は、本明細書に開示された遺伝子の発現産物に選択的に結合し、それにより、その存在を検出する薬剤を使用して判定されてもよい。例えば、抗体、おそらくは、蛍

光標識または放射標識に結合している抗体のような、適切に標識された抗体を、図2～6および9～13に同定されるような配列を含むポリペプチドのうちの一つに対して生成することができ、該抗体は、次いで、本明細書に開示された配列に対応する遺伝子のうちの一つによりコードされたポリペプチドに、選択的にまたは特異的に結合して、反応すると考えられる。次いで、そのような抗体の結合、特に、他の非癌性の細胞および組織に対立するものとしての癌性と推測される細胞および組織に由来する試料におけるそのような結合の相対的な程度が、本明細書に同定された癌関連遺伝子の発現または過剰発現の程度の測定値として使用され得る。従って、癌性の細胞および組織において過剰発現されるとして本明細書に同定された遺伝子は、コピー数の増加によりまたは過剰転写により、過剰発現される場合がある。例えば、過剰発現は、遺伝子を活性化し、RNAポリメラーゼの反復結合をもたらし転写因子が過剰産生され、それにより、正常より多い量のRNA転写物が生成され、それが、続いて、図2～6および9～13に同定されるようなアミノ酸配列を含むポリペプチドのようなポリペプチドへと翻訳されることによる。そのような分析は、本発明によって同定された遺伝子の発現を確認し、それにより、試験される患者に由来する試料における癌性状態の存在、該患者における後に癌を発症する素因の存在を判定する付加的な手段を提供する。

10

【0065】

本発明の方法の使用において、癌性状態を示す遺伝子またはマーカーの発現は、癌性であることが見出された全ての細胞の特徴である必要はないことが、心に留めておかれるべきである。従って、本明細書に開示された方法は、一部の細胞が完璧な過剰発現のパターンを示す組織において、癌性状態の存在を検出するために有用である。例えば、図2～6、9～13、16、または17に同定されるような配列のうち少なくとも一つとストリンジェントな条件の下で相同であるか、または少なくとも90%、好ましくは95%同一である配列を含む選択された遺伝子またはマーカーのセットが、腫瘍試料または悪性組織の試料に由来する細胞の60%程度の少ない細胞に存在し、対応する非癌性組織または正常組織に由来する細胞の60%程度の多くの細胞には存在しない（従って、そのような正常組織細胞の40%程度の多くの細胞に存在する）ことが、適切なDNAプローブまたはRNAプローブのいずれかを使用して見出され得る。一つの態様において、そのような発現パターンは、癌性組織から採取された細胞の少なくとも70%に存在し、対応する正常非癌性組織試料の少なくとも70%に存在しないことが見出される。別の態様において、そのような発現パターンは、癌性組織から採取された細胞の少なくとも80%に存在し、対応する正常非癌性組織試料の少なくとも80%に存在しないことが見出される。別の態様において、そのような発現パターンは、癌性組織から採取された細胞の少なくとも90%に存在し、対応する正常非癌性組織試料の少なくとも90%に存在しないことが見出される。別の態様において、そのような発現パターンは、癌性組織から採取された細胞の少なくとも100%に存在し、対応する正常非癌性組織試料の少なくとも100%に存在しないことが見出されるが、後者の態様は稀にしか起こらない可能性がある。

20

30

【0066】

いくつかの態様において、分子プロファイリングは、核酸（DNAもしくはRNA）、タンパク質、またはそれらの組み合わせの検出、分析、または定量化を含む。本発明の方法により診断される疾患または状態には、例えば、皮膚、心臓、肺、腎臓、乳房、脾臓、肝臓、筋肉、平滑筋、膀胱、胆嚢、結腸、腸、脳、食道、または前立腺を含むが、これらに限定されない、対象の一つまたは複数の組織における異常増殖の状態が含まれる。いくつかの態様において、本発明の方法により分析される組織には、甲状腺組織が含まれる。

40

【0067】

いくつかの態様において、本発明の方法により診断される疾患または状態には、癌、過形成、または新生物を含むが、これらに限定されない、良性および悪性の過剰増殖性障害が含まれる。いくつかの場合において、本発明の方法により診断される過剰増殖性障害には、乳腺の管組織における腺管癌、髄様癌、膠様癌、管状癌、および炎症性乳癌のような乳癌；卵巣における腺癌のような卵巣上皮腫瘍、および卵巣から腹腔へ移動した腺癌を含

50

む卵巣癌；子宮癌；扁平上皮癌および腺癌を含む子宮頸部上皮における腺癌のような子宮頸癌；腺癌または骨へ移動した腺癌から選択される前立腺癌のような前立腺癌；膵管組織における類上皮細胞癌および膵管における腺癌のような膵臓癌；膀胱における移行上皮癌、尿路上皮癌（移行上皮癌）、膀胱を裏打ちする尿路上皮細胞における腫瘍、扁平上皮癌、腺癌、および小細胞癌のような膀胱癌；急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、脊髄形成異常症、骨髄増殖性障害、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）、および骨髄異形成症候群（MDS）のような白血病；骨癌；扁平上皮癌、腺癌、および大細胞未分化癌に分けられる非小細胞肺癌（NSCLC）ならびに小細胞肺癌のような肺癌；基底細胞癌、黒色腫、扁平上皮癌、および扁平上皮癌へと進展することもある皮膚状態である日光角化症のような皮膚癌；眼網膜芽細胞腫；皮膚黒色腫または眼球内（眼）黒色腫；原発性肝臓癌（肝臓において発生する癌）；腎臓癌；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞免疫芽球性リンパ腫、および小型非切れ込み核細胞性リンパ腫のようなエイズ関連リンパ腫；カポジ肉腫；B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、および肝細胞癌を含むウイルスにより誘導される癌；ヒトリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）および成人T細胞白血病／リンパ腫；およびヒトパピローマウイルス（HPV）により誘導される子宮頸癌を含む、ウイルスにより誘導される癌；神経膠腫（星状細胞腫、未分化星状細胞腫、または多形神経膠芽腫）、乏突起細胞腫、上衣細胞腫、髄膜腫、リンパ腫、シュワン腫、および髄芽腫を含む原発性脳腫瘍のような中枢神経系癌（CNS）；聴神経腫瘍、ならびに神経繊維腫およびシュワン腫を含む悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、悪性線維性細胞腫、悪性線維性組織球腫、悪性髄膜腫、悪性中皮腫、ならびに悪性ミューラー管混合腫瘍のような末梢神経系（PNS）癌；下咽頭癌、喉頭癌、上咽頭癌、および中咽頭癌のような口腔および中咽頭の癌；リンパ腫、胃間質腫瘍、およびカルチノイド腫瘍のような胃癌；精上皮腫および非精巢上皮腫を含む胚細胞性腫瘍（GCT）、ならびにライディッヒ細胞腫瘍およびセルトリ細胞腫瘍を含む性腺間質腫瘍のような精巣癌；胸腺腫、胸腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫カルチノイド、またはカルチノイド腫瘍のような胸腺癌；直腸癌；ならびに結腸癌が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、本発明の方法により診断される疾患または状態には、例えば、濾胞性腺腫、ハースル細胞腺腫、リンパ性甲状腺炎、および甲状腺過形成を含むが、これらに限定されない、良性甲状腺障害のような甲状腺障害が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、本発明の方法により診断される疾患または状態には、例えば、濾胞癌、濾胞型甲状腺乳頭癌、髄様癌、および乳頭癌のような悪性甲状腺障害が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、本発明の方法は、疾患を有するかそれとも正常であるかの組織の診断を提供する。他の場合において、本発明の方法は、正常、良性、または悪性の診断を提供する。いくつかの場合において、本発明の方法は、良性／正常または悪性の診断を提供する。いくつかの場合において、本発明の方法は、本明細書に提供される特定の疾患または状態のうちの一つまたは複数の診断を提供する。

【0068】

II. 生物学的試料の入手

いくつかの態様において、本発明の方法は、対象から試料を得ることを提供する。本明細書において使用されるように、対象という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類、イヌ、ブタ等を含むが、これらに限定されない、任意の動物（例えば、哺乳類）をさす。本明細書に提供される得る方法には、細針吸引、コア針生検、吸引生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検を含む生検法が含まれる。試料は、皮膚、心臓、肺、腎臓、乳房、膵臓、肝臓、筋肉、平滑筋、膀胱、胆嚢、結腸、腸、脳、前立腺、食道、または甲状腺を含むが、これらに限定されない、本明細書に提供される組織のいずれかから得られ得る。あるいは、試料は、血液、汗、毛包、頬組織、涙、月経、便、または唾液を含むが、これらに限定されない、その他の起源から得られてもよい。本発明のいくつかの態様において、医療従事者が、試験のために生物学的試料を得てもよい。いくつ

かの場合において、医療従事者は、生物学的試料の寄託のため、対象を試験施設または検査室に照会させてもよい。他の場合において、対象が、試料を提供してもよい。いくつかの場合において、本発明の分子プロファイリングビジネスが、試料を得てもよい。

【0069】

試料は、本明細書に提供される生検法、拭き取り、擦過、静脈切開のような当技術分野において公知の方法、または当技術分野において公知のその他の任意の方法により得られ得る。いくつかの場合において、試料は、本発明のキットの構成要素を使用して、得られるか、保管されるか、または輸送され得る。いくつかの場合において、複数の甲状腺試料のような複数の試料が、本発明の方法による診断のために得られ得る。いくつかの場合において、一つの組織型（例えば、甲状腺）からの一つまたは複数の試料、および別の組織（例えば、頬）からの一つまたは複数の試料、のような複数の試料が、本発明の方法による診断のために得られ得る。いくつかの場合において、一つの組織型（例えば、甲状腺）からの一つまたは複数の試料、および別の組織（例えば、頬）からの一つまたは複数の試料、のような複数の試料は、同一の時点でまたは異なる時点で得られてもよい。いくつかの場合において、異なる時点で得られた試料は、異なる方法により分析されかつ／または保管されてもよい。例えば、試料は、細胞学的分析（ルーチンの染色）により得られ分析され得る。いくつかの場合において、さらなる試料が、細胞学的分析の結果に基づき、対象から得られられてもよい。癌の診断には、医師、看護師、またはその他の医療従事者による対象の検査が含まれ得る。検査は、ルーチンの検査の一部であってもよいし、または、検査は、以下のうちの一つを含むが、これらに限定されない、特定の愁訴によるものであってもよい：疼痛、疾病、疾病の予想、疑わしいしこりもしくは腫瘤の存在、疾患、または状態。対象は、疾患または状態に気づいていてもよいし、または気づいていなくてもよい。医療従事者が、試験のために生物学的試料を得てもよい。いくつかの場合において、医療従事者は、生物学的試料の寄託のために対象を試験施設または検査室に照会させてもよい。

【0070】

いくつかの場合において、対象は、さらなる診断のために、腫瘍学者、外科医、または内分泌学者のような専門医に照会させられ得る。専門医は、同様に、試験のために生物学的試料を得てもよいし、または生物学的試料の寄託のために個体を試験施設もしくは検査室に照会させてもよい。いずれの場合にも、生物学的試料は、医師、看護師、または医療技術者、内分泌学者、細胞学者、採血者、放射線技師、もしくは呼吸器科医のようなその他の医療従事者により得られ得る。医療従事者が、試料に対して実行する適切な試験もしくはアッセイ法を示してもよいし、または、本開示の分子プロファイリングビジネスが、どのアッセイ法もしくは試験が最も適切に示されるかに関して助言してもよい。分子プロファイリングビジネスは、助言事業、試料の取得およびもしくは保管、材料、または与えられた全ての製品およびサービスについて、個体または医療提供者または保険提供者に代金を請求することができる。

【0071】

本発明のいくつかの態様において、医療従事者は、初期診断または試料取得に関与していなくてもよい。あるいは、個体が、店頭販売のキットの使用を通して試料を得てもよい。キットは、本明細書に記載されるような試料を得るための手段、検査のために試料を保管するための手段、およびキットの適正使用のための説明書を含むし得る。いくつかの場合において、分子プロファイリングサービスが、キットの購入価格に含まれていてもよい。他の場合において、分子プロファイリングサービスは別料金である。

【0072】

分子プロファイリングビジネスが使用するために適している試料は、試験される個体の組織、細胞、核酸、遺伝子、遺伝子断片、発現産物、遺伝子発現産物、または遺伝子発現産物断片を含むしている任意の材料であり得る。試料の適応性および／または妥当性を判定する方法が提供される。試料には、個体の組織、細胞または細胞に由来するもしくは細胞から得られる生物学的材料が含まれ得るが、これらに限定されない。試料は、細胞また

は組織の不均一集団または均一集団であり得る。生物学的試料は、本明細書に記載された分析法に適している試料を提供することができる、当技術分野において公知の任意の方法を使用して得られ得る。

【0073】

試料は、皮膚または頸部の擦過、頬の拭き取り、唾液収集、尿収集、便収集、月経、涙、または精液の収集を含むが、これらに限定されない、非侵襲的な方法により得られ得る。他の場合において、試料は、生検、肺胞もしくは肺の洗浄、針吸引、または静脈切開を含むが、これらに限定されない、侵襲的な手法により得られる。生検の方法には、さらに、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検が含まれ得る。針吸引の方法には、さらに、細針吸引、コア針生検、吸引生検、またはラージコア (large core) 生検が含まれ得る。いくつかの態様において、十分な量の生物学的材料を確実にするために、複数の試料が本明細書中の方法により得られてもよい。適当な甲状腺の試料を得る方法は、当技術分野において公知であり、さらに、参照によりその全体が本明細書に組み入れられるATA Guidelines for thyroid nodule management (Cooper et al. Thyroid Vol. 16 No. 2 2006) に記載されている。生物学的試料を得るための一般的な方法も、当技術分野において公知であり、さらに、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み入れられるRamzy, Ibrahim Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy 2001に記載されている。一つの態様において、試料は、甲状腺結節または推測される甲状腺腫瘍の細針吸引液である。いくつかの場合において、細針吸引液の採取法は、超音波、X線、またはその他の画像化装置の使用によるガイド下でなされてもよい。

【0074】

本発明のいくつかの態様において、分子プロファイリングビジネスは、対象から直接、医療従事者から、第三者から、または分子プロファイリングビジネスもしくは第三者により提供されたキットから、生物学的試料を得ることができる。いくつかの場合において、生物学的試料は、対象、医療従事者、または第三者が生物学的試料を取得し、分子プロファイリングビジネスへと送付した後、分子プロファイリングビジネスにより得られてもよい。いくつかの場合において、分子プロファイリングビジネスは、生物学的試料の保管および分子プロファイリングビジネスへの輸送のための適当な容器および賦形剤を提供してもよい。

【0075】

III. 試料の保管

いくつかの態様において、本発明の方法は、試料が得られた後、試料が本発明の一つまたは複数の方法により分析される前に、数秒、数分、数時間、数日、数週間、数ヶ月、数年、またはそれ以上のような時間、試料を保管することを提供する。いくつかの場合において、試料の異なる一部分が、保管、細胞学的分析、妥当性試験、核酸抽出、分子プロファイリング、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、異なる下流の方法または過程を受けるよう、対象から得られた試料は、保管またはさらなる分析の工程の前に細分される。

【0076】

いくつかの場合において、試料の一部分は保管され、試料の別の一部分はさらに操作されてもよい。そのような操作には、分子プロファイリング；細胞学的染色；核酸 (RNAもしくはDNA) の抽出、検出、または定量化；遺伝子発現産物 (RNAもしくはタンパク質) の抽出、検出、または定量化；固定；および検査が含まれ得るが、これらに限定されない。試料は、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、またはメタノールの使用のような、当技術分野において公知の任意の方法により、保管前または保管中に固定されてもよい。他の場合において、試料は、得られ、保管され、保管工程後に、試料の異なる一部分が、保管、細胞学的分析、妥当性試験、核酸抽出、分子プロファイリング、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、異なる下流の方法または過程を受けるよう、さらなる分析のために細分される。いくつかの場合において、試料は、得られ、例えば、細胞学的分析により分析され、もたらされた試料材料が、本発明の一つまたは複数の分子プ

ロファイリング法によりさらに分析される。そのような場合、試料は、細胞学的分析工程と分子プロファイリング工程との間、保管されてもよい。試料は、取得後、輸送を容易にするか、またはその他の分析の結果を待つために保管されてもよい。別の態様において、試料は、医師またはその他の医療従事者からの説明を待つ間、保管されてもよい。

【0077】

取得された試料は、短期または長期の保管のため、適当な培地中、賦形剤中、溶液中、または容器中に置かれ得る。保管は、冷蔵または冷凍の環境において試料を維持することを必要とする場合がある。試料は、冷凍環境において保管前に急速に凍結させられ得る。凍結試料は、グリセロール、エチレングリコール、ショ糖、またはグルコースを含むが、これらに限定されない、適当な低温保存培地または化合物と接触させられ得る。適当な培地、賦形剤、または溶液には、ハンクス塩溶液、生理食塩水、細胞増殖培地、硫酸アンモニウムもしくはリン酸アンモニウムのようなアンモニウム塩溶液、または水が含まれるが、これらに限定されない。アンモニウム塩の適当な濃度には、約0.1g/ml、0.2g/ml、0.3g/ml、0.4g/ml、0.5g/ml、0.6g/ml、0.7g/ml、0.8g/ml、0.9g/ml、1.0g/ml、1.1g/ml、1.2g/ml、1.3g/ml、1.4g/ml、1.5g/ml、1.6g/ml、1.7g/ml、1.8g/ml、1.9g/ml、2.0g/ml、2.2g/ml、2.3g/ml、2.5g/ml、またはそれ以上の溶液が含まれる。培地、賦形剤、または溶液は、無菌であってもよいし、または無菌でなくてもよい。

【0078】

試料は、例えば、0C、-1C、-2C、-3C、-4C、-5C、-6C、-7C、-8C、-9C、-10C、-12C、-14C、-15C、-16C、-20C、-22C、-25C、-28C、-30C、-35C、-40C、-45C、-50C、-60C、-70C、-80C、-100C、-120C、-140C、-180C、-190C、または約-200Cを含む、室温、または低温（例えば、約20℃～約0℃）もしくは冷凍温度のような低温で保管され得る。いくつかの場合において、試料は、冷蔵装置内で、氷もしくは凍結ゲルパック上で、冷凍装置内で、低温貯蔵装置内で、ドライアイス上で、液体窒素中で、または液体窒素で平衡化された蒸気相で保管され得る。

【0079】

培地、賦形剤、または溶液は、後の診断もしくは操作のための妥当な状態に試料を維持するため、または凝固を防止するため、保存剤を含有していてもよい。保存剤には、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、アジ化ナトリウム、またはチメロサル（thimerosal）が含まれ得る。培地、賦形剤、または溶液は、トリス緩衝剤またはリン酸緩衝剤、ナトリウム塩（例えば、NaCl）、カルシウム塩、マグネシウム塩等のような適当な緩衝剤または塩を含有していてもよい。いくつかの場合において、試料は、例えばCyttyc ThinPrep、SurePath、またはMonoprepであるがこれらに限定されない、後の細胞学的分析のための細胞の保管のために適している商業的な調製物の中に保管されてもよい。

【0080】

試料容器は、カップ、蓋付きカップ、チューブ、無菌チューブ、真空チューブ、注射器、ボトル、顕微鏡用スライド、またはその他の適当な容器を含むが、これらに限定されない、生物学的試料の保管およびまたは輸送のために適している任意の容器であり得る。容器は、無菌であってもよいし、または無菌でなくてもよい。

【0081】

IV. 試料の輸送

本発明の方法は、試料の輸送を提供する。いくつかの場合において、試料は、診療所、病院、医院、またはその他の位置から第二の位置へ輸送され、そこで、試料は、保管され、かつ／または、例えば、細胞学的分析もしくは分子プロファイリングにより分析され得る。いくつかの場合において、試料は、本明細書に記載された分析を実施するため、分子プロファイリング企業へ輸送されてもよい。他の場合において、試料は、臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）（CLIA）検査室のような、認可された検査室、または本発明の方法を実施することができる検査室のような検査室へ輸送されてもよい。試料は、試料が由来する個体により輸送されてもよい。個体による輸送には、個体が分子プロファイリングビジネスまたは指定された試料受容所を訪れ、試料を提供す

10

20

30

40

50

ることが含まれ得る。試料の提供は、本明細書に記載された試料取得の技術のいずれかを含んでもよい。または、試料は、既に取得され、本明細書に記載されるような適当な容器で保管されていてもよい。他の場合において、試料は、宅配便、郵便、海運、または適当な様式で試料を輸送することができる任意の方法を使用して、分子プロファイリングビジネスへ輸送され得る。いくつかの場合において、試料は、第三者試験検査室（例えば、細胞診検査室）により、分子プロファイリングビジネスへ提供されてもよい。他の場合において、試料は、対象のプライマリケア医、内分泌学者、またはその他の医療従事者により、分子プロファイリングビジネスへ提供されてもよい。輸送費用は、個体、医療提供者、または保険提供者へ請求され得る。分子プロファイリングビジネスは、受け取り後、直ちに試料の分析を開始してもよいし、または本明細書に記載された任意の様式で試料を保管してもよい。保管の方法は、分子プロファイリングビジネスが試料を受け取る前に選ばれたものと同一であってもよいしまたは同一でなくてもよい。

10

【0082】

試料は、低温保存培地または液状化細胞診調製物のような、試料の保管のために適している、本明細書に提供される任意の培地または賦形剤を含む、任意の培地または賦形剤で輸送され得る。いくつかの場合において、試料は、本明細書に提供される適当な試料保管温度のいずれかで、冷凍輸送または冷蔵輸送されてもよい。

【0083】

分子プロファイリングビジネス、その代理人もしくはライセンシー、医療従事者、研究者、または第三者検査室もしくは試験施設（例えば、細胞診検査室）による試料の受け取り後、試料は、細胞学的アッセイ法およびゲノム分析のような当技術分野において公知の多様なルーチンの分析を使用してアッセイされ得る。そのような試験は、癌、癌の型、その他の疾患もしくは状態、疾患マーカーの存在、または癌、疾患、状態、もしくは疾患マーカーの欠如を示し得る。試験は、下記のような顕微鏡検査を含む細胞学的調査の形態をとり得る。試験は、一つまたは複数の細胞学的染色の使用を含み得る。生物学的材料は、生物学的試料の調製のための当技術分野において公知の適当な方法により、試験の投与前に、試験のために操作または調製され得る。実施される特定のアッセイ法は、分子プロファイリング企業、試験を注文した医師、または助言医療従事者、細胞診検査室、試料が由来する対象、もしくは保険提供者のような第三者により決定され得る。特定のアッセイ法は、確定診断が得られる可能性、アッセイ法のコスト、アッセイ法のスピード、または提供された材料の型へのアッセイ法の適応性に基づき、選ばれ得る。

20

30

【0084】

V. 妥当性についての試験

試料取得の後または間、例えば、試料を保管する工程の前または後、生物学的材料は、例えば、本発明の方法および組成物において使用するための試料の適応性を査定するため、収集され、妥当性について査定され得る。査定は、試料を得る個体、分子プロファイリングビジネス、キットを使用する個体、または細胞診検査室、病理学者、内分泌学者、もしくは研究者のような第三者により実施され得る。試料は、以下のものを含むが、これらに限定されない、多くの因子により、さらなる分析のために妥当であるかまたは妥当でないと判定され得る：不十分な細胞、不十分な遺伝材料、不十分なタンパク質、DNA、もしくはRNA、必要とされる試験にとって不適切な細胞、または必要とされる試験にとって不適切な材料、試料の古さ、試料が得られた様式、または試料が保管もしくは輸送された様式。妥当性は、細胞染色法、細胞数もしくは組織量の測定、全タンパク質の測定、核酸の測定、視覚的検査、顕微鏡検査、または温度もしくはpHの測定のような、当技術分野において公知の多様な方法を使用して判定され得る。一つの態様において、試料妥当性は、遺伝子発現産物レベル分析実験を実施した結果から判定されると考えられる。別の態様において、試料妥当性は、試料妥当性のマーカーの含量を測定することにより判定されると考えられる。そのようなマーカーには、ヨウ素、カルシウム、マグネシウム、リン、炭素、窒素、硫黄、鉄等のような元素；例えばチログロブリンであるがこれに限定されない、タンパク質；細胞量；およびタンパク質、核酸、脂質、または炭水化物のような細胞成分が

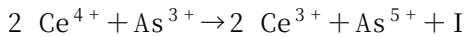
40

50

含まれる。

【0085】

いくつかの場合において、ヨウ素は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第3645691号に記載されたような化学的方法、またはヨウ素含量を測定するための当技術分野において公知のその他の化学的方法により測定され得る。ヨウ素測定のための化学的方法には、SandellおよびKolthoffの反応に基づく方法が含まれるが、これらに限定されない。反応は以下の式に従って進行する。



【0086】

ヨウ素は、反応の課程で触媒効果を有する、即ち、分析される調製物中に存在するヨウ素が多いほど、速く反応が進行する。反応のスピードは、ヨウ素濃度に比例する。いくつかの場合において、この分析法は、以下の様式で実施され得る。

【0087】

予め測定された量の酸化ヒ素 As_2O_3 の濃硫酸溶液または濃硝酸溶液を、生物学的試料に添加し、混合物の温度を、反応温度、即ち、通常 $20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ の温度に調整する。予め測定された量の硫酸セリウム(IV)の硫酸溶液または硝酸溶液を、そこに添加する。その後、混合物を、一定時間、予め測定された温度で反応させる。反応時間は、測定されるヨウ素の量の桁、およびそれぞれの選択された反応温度によって選択される。反応時間は、通常、約1分～約40分である。その後、セリウム(IV)イオンの試験溶液の含量を、測光法により測定する。測光法により測定されたセリウム(IV)イオン濃度が低いほど、反応スピードが高くなり、従って、触媒剤、即ち、ヨウ素の量が多い。このようにして、試料のヨウ素を、直接かつ定量的に測定することができる。

【0088】

他の場合において、例えば、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、および ^{131}I のようなヨウ素の特定の同位体を検出することによっても、甲状腺組織の試料のヨウ素含量を測定することができる。さらに他の場合において、マーカーは、炭素、窒素、硫黄、酸素、鉄、リン、または水素の同位体のような別の放射性同位体であってもよい。いくつかの例において、試料収集より前に、放射性同位体を投与することができる。妥当性試験のために適している放射性同位体投与の方法は、当技術分野において周知であり、静脈もしくは動脈への注射、または摂取を含む。同位体の一部を甲状腺組織へと吸収させるための、同位体の投与と甲状腺結節試料の取得との間の適当な期間は、約1分、2分、5分、10分、15分、30分、1時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間、または約1週間、1.5週間、もしくは2週間を含む、約1分～数日または約1週間の期間を含み得、当業者により容易に決定され得る。あるいは、ヨウ素、カルシウム、マグネシウム、炭素、窒素、硫黄、酸素、鉄、リン、または水素の放射性同位体のような同位体の天然レベルについて、試料を測定してもよい。

【0089】

(i) 細胞および／または組織の含量妥当性試験

組織の量を測定する方法には、試料の計量または試料の体積の測定が含まれるが、これらに限定されない。細胞の量を測定する方法には、いくつかの場合において、例えば、トリプシンもしくはコラゲナーゼのような酵素による、または、例えば、組織ホモジナイザーの使用のような物理的手段による、脱凝集の後に実施され得る、細胞計数が含まれるが、これらに限定されない。回収された細胞の量を測定するための別の方法には、細胞材料に結合する色素の定量化、または遠心分離後に得られた細胞ペレットの体積の測定が含まれるが、これらに限定されない。妥当な数の特定の型の細胞が存在することを判定する方法には、PCR、Q-PCR、RT-PCR、免疫組織化学的分析、細胞学的分析、顕微鏡的分析、およびまたは視覚的分析が含まれる。

【0090】

(ii) 核酸含量妥当性試験

当技術分野において公知の多様な方法を使用して、生物学的試料からの抽出後に核酸含量を測定することにより、試料を分析することができる。いくつかの場合において、RNA

10

20

30

40

50

またはmRNAのような核酸が、核酸含量分析前に他の核酸から抽出される。核酸含量は、抽出され、精製され、分光光度計を使用して、260ナノメートルにおける吸光度を含むが、これに限定されない、紫外吸光度により測定され得る。他の場合において、核酸の含量または妥当性は、試料を染色剤と接触させた後、蛍光光度計により測定され得る。さらに他の場合において、核酸の含量または妥当性は、電気泳動後に、または、例えば、agilent バイオアナライザーのような装置を使用して、測定され得る。本発明の方法は、核酸の含量およびまたは完全性を測定するための特定の方法に限定されないことが理解される。

【0091】

いくつかの態様において、所定の試料からのRNAの量または収量は、ナノグラム〜マイクログラムの範囲で、NanoDrop分光光度計を使用して、精製の直後に測定される。いくつかの態様において、RNA品質は、Agilent 2100 Bioanalyzer装置を使用して測定され、計算されたRNAインテグリティナンバー（Integrity Number）（RIN、1〜10）により特徴決定される。NanoDropはキュベットなしの分光光度計である。それは、試料1 μ l当たり5ng〜3,000ngを測定するために1マイクロリットルを使用する。NanoDropの重大な特色には、低い試料の容量、キュベットがない点；5ng/ μ l〜3,000ng/ μ lという大きなダイナミックレンジ；DNA、RNA、およびタンパク質の定量化を可能にする点が含まれる。NanoDrop（商標）2000cは、キュベットまたはキャピラリーの必要なしに、0.5 μ l〜2.0 μ lの試料の分析を可能にする。

【0092】

RNA品質は、計算されたRNAインテグリティナンバー（RIN）により測定され得る。RNAインテグリティナンバー（RIN）とは、RNA測定値に完全性の値を割り当てるためのアルゴリズムである。RNAの完全性は、遺伝子発現研究のための主要な問題であり、伝統的には、28S rRNAと18S rRNAとの比を使用して評価されているが、この方法には一貫性がないことが示されている。RINアルゴリズムは、電気泳動によるRNA測定に適用され、よりロバスト（robust）な普遍的な測定値を提供するための、RNA完全性に関する情報に寄与する異なる特色の組み合わせに基づく。いくつかの態様において、RNA品質は、Agilent 2100 Bioanalyzer装置を使用して測定される。RNA品質を測定するためのプロトコルは、公知であり、例えば、Agilentウェブサイトで、商業的に入手可能である。簡単に説明すると、第一工程で、研究者がRNA Nano LabChipへ全RNA試料を委託する。第二工程で、LabChipがAgilent バイオアナライザーに挿入され、分析が実行され、デジタル電気泳動図が生成される。次いで、第三工程で、新たなRINアルゴリズムが、試料の完全性を判定するため、分解産物の存在または欠如を含む、RNA試料の電気泳動記録の全体を分析する。次いで、アルゴリズムは、レベル10のRNAが完璧に完全である、1〜10のRINスコアを割り当てる。電気泳動図の解釈が自動的であり、個々の解釈を受けないため、試料の普遍的で公平な比較が可能になり、実験の再現性が改善される。RINアルゴリズムは、主として、ヒト、ラット、およびマウスの組織から得られた真核生物全RNA試料の大きなデータベースと共に、ニューラルネットワークおよび適応的学習（adaptive learning）を使用して開発された。RINの利点には、以下の点が含まれる。RNAの完全性の数的な査定が得られる点；例えば、アーカイブ（archival）の前後で、RNA試料が直接比較される点、異なる検査室間の同一組織の完全性が比較される点；実験の再現性が確実になる点、例えば、RINが所定の値を示し、マイクロアレイ実験のために適している場合、同一の生物／組織／抽出法が使用されるのであれば、同一の値のRINが、常に、類似した実験のために使用され得る（Schroeder A, et al. BMC Molecular Biology 2006, 7:3 (2006)）。

【0093】

いくつかの態様において、RNA品質は、10が最高品質である、RIN 1〜10の尺度で測定される。一つの局面において、本発明は、6.0またはそれ未満のRNA RIN値を有する試料からの遺伝子発現を分析する方法を提供する。いくつかの態様において、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、または6.0のRIN数を有するRNAを含有している試料が、本発明の方法およびアルゴリズムを使用して、マイクロアレイ遺伝子発現のために分析される。いくつかの態様において、試料は、甲状腺組織の細針吸引液である。試料は、2.0程度の低いRINで分解されて

いてもよい。

【0094】

所定の試料における遺伝子発現の測定は、複雑で、動的で、かつ高コストの過程である。RIN $\leq$ 5.0を有するRNA試料は、典型的には、多重遺伝子マイクロアレイ分析のためには使用されず、その代り、単一遺伝子のRT-PCRアッセイ法および／またはTaqManアッセイ法のためにのみ使用され得る。品質によるRNAの有用性のこの二分は、従来、試料の有用性を制限し、研究努力を妨害してきた。本発明は、低濃度のRNAを含有している試料、例えば、甲状腺FNA試料から、意味のある多重遺伝子発現結果を得るために、低品質RNAが使用され得る方法を提供する。

【0095】

10

さらに、通常、多重遺伝子発現プロファイリングのためには妥当でないと見なされる、NanoDropによる低くかつ／または測定不能なRNA濃度を有する試料が、本発明の方法およびアルゴリズムを使用すれば、測定され分析され得る。今日、検査室で核酸収量を測定するために使用されている最も高感度の「最先端技術」機器が、NanoDrop分光光度計である。その種類の多くの定量化装置と同様に、NanoDrop測定値の精度は、極めて低いRNA濃度では有意に減少する。マイクロアレイ実験への入力のために必要なRNAの最少量も、所定の試料の有用性を制限する。本発明においては、極少量の核酸を含有している試料が、NanoDrop装置およびBioanalyzer装置の両方からの測定値の組み合わせを使用して推定され得、それにより、多重遺伝子発現アッセイ法および分析のため試料が最適化される。

【0096】

20

(iii) タンパク質含量妥当性試験

いくつかの場合において、生物学的試料中のタンパク質含量は、以下のものを含むが、これらに限定されない、当技術分野において公知の多様な方法を使用して測定され得る：280ナノメートルにおける紫外吸光度、本明細書に記載されるような細胞染色、または、例えば、クーマシーブルーもしくはビシンコニン酸によるタンパク質染色。いくつかの場合において、タンパク質は、試料の測定前に生物学的試料から抽出される。いくつかの場合において、試料の妥当性についての複数の試験が、並行して、または一つずつ実施されてもよい。いくつかの場合において、試料は、妥当性査定の前、間、または後に、複数の診断試験を実施するため、一定分量へと分割されてもよい。いくつかの場合において、妥当性試験は、さらなる診断試験に適していてもよいし、または適していなくてもよい少量の試料に対して実施される。他の場合において、試料全体が妥当性について査定される。いずれの場合にも、妥当性についての試験の代金は、対象、医療提供者、保険提供者、または政府実体に請求され得る。

30

【0097】

本発明のいくつかの態様において、試料は収集後すぐにまたは直ちに妥当性について試験され得る。いくつかの場合において、試料妥当性試験が、試料の十分な量または十分な品質を示さない場合には、追加的な試料を採取することができる。

【0098】

VI. 試料の分析

40

一つの局面において、本発明は、低い量および品質のDNAまたはRNAのようなポリヌクレオチドを用いて、マイクロアレイ遺伝子発現分析を実施する方法を提供する。いくつかの態様において、本開示は、低い量および品質のRNAを用いて、遺伝子発現を分析することにより、癌を診断し、特徴決定し、かつ／またはモニタリングする方法を記載する。一つの態様において、癌は甲状腺癌である。甲状腺RNAは細針吸引液（FNA）から得られ得る。いくつかの態様において、遺伝子発現プロファイルは、9.0、8.0、7.0、6.0、5.0、4.0、3.0、2.0、1.0、またはそれ未満のRNA RIN値を有する分解された試料から得られる。特定の態様において、遺伝子発現プロファイルは、6またはそれ未満、即ち、6.0、5.0、4.0、3.0、2.0、1.0、またはそれ未満のRINを有する試料から得られる。甲状腺FNA試料のような低濃度の核酸を含有している試料から意味のある遺伝子発現結果を得るために、低品質RNAが使用され得る方法が、本発明により提供される。

50

【0099】

遺伝子発現アッセイ法のための試料の有用性の別の推定値は、典型的にはナノグラム〜マイクログラムの量で測定されるRNA収量である。今日、検査室で核酸収量を測定するために使用されている最も高感度の「最先端技術」機器は、NanoDrop分光光度計である。その種類の多くの定量化装置と同様に、NanoDrop測定値の精度は、極めて低いRNA濃度では有意に減少する。マイクロアレイ実験への入力のために必要なRNAの最少量も、所定の試料の有用性を制限する。いくつかの局面において、本発明は、NanoDrop装置およびBioanalyzer装置の両方からの測定値の組み合わせを使用して、試料入力を推定することにより、低いRNA濃度の問題を解決する。遺伝子発現研究から得られるデータの品質はRNA量に依存するため、NanoDropにより測定された低いまたは測定不能なRNA濃度を有する試料から、意味のある遺伝子発現データが作成され得る。

【0100】

本方法および本アルゴリズムは、以下のことを可能にする：（１）低い量かつ／または低い品質の核酸を含有している試料の遺伝子発現分析、（２）偽陽性および偽陰性の有意な低下、（３）結果として生じる病態の基礎をなす遺伝学的経路、代謝経路、またはシグナル伝達経路の確定、（４）遺伝性障害の診断の精度に統計的確率を割り当てる能力、（５）不明確な結果を分解する能力、および（６）癌の亜型を区別する能力。

【0101】

細胞学的分析

試料は、生物学的試料中の細胞の顕微鏡的検査と組み合わせられた細胞染色により分析され得る。細胞染色、または細胞学的調査は、以下のものを含むが、これらに限定されない、当技術分野において公知の多数の方法および適当な試薬により実施され得る：EA染色、ヘマトキシリン染色、サイトステイン（cytostain）、パパニコロウ染色、エオシン、ニッスル染色、トルイジンブルー、銀染色、アゾカルミン染色、ニュートラルレッド、またはヤヌスグリーン。いくつかの場合において、細胞は、染色法の前または間に、例えば、メタノール、エタノール、グルタルアルデヒド、またはホルムアルデヒドにより固定され、かつ／または透過性化される。いくつかの場合において、細胞は固定されない。いくつかの場合において、複数の染色が組み合わせて使用される。他の場合において、染色は全く使用されない。いくつかの場合において、核酸含量の測定は、例えば、臭化エチジウム、ヘマトキシリン、ニッスル染色、または当技術分野において公知の任意の核酸染色による染色法を使用して実施される。

【0102】

本発明のいくつかの態様において、細胞は、細胞学的調査のための当技術分野において周知の標準的な方法によりスライドへ塗抹されてもよい。他の場合において、液状化細胞診（LBC）法が使用されてもよい。いくつかの場合において、LBC法は、細胞診スライド調製の改善された手段、より均一な試料、増加した感度および特異度、ならびに改善された試料の扱いの効率を提供する。液状化細胞診の方法においては、生物学的試料が、対象から、例えば、Cytoc ThinPrep、SurePath、Monoprep、または当技術分野において公知のその他の液状化細胞診調製溶液のような液状化細胞診調製溶液を含有している容器またはバイアルに移される。さらに、試料の実質的に定量的な転移を確実にするために、試料は、液状化細胞診調製溶液で収集装置から容器またはバイアルへと濯がれてもよい。次いで、液状化細胞診調製溶液中に生物学的試料を含有している溶液は、ガラススライド上に細胞の層を作製するために、機械により、または当業者により、保管され、かつ／または加工され得る。試料は、さらに、従来の細胞診調製物と同一の方式で、染色され、顕微鏡下で調査されてもよい。

【0103】

本発明のいくつかの態様において、試料は、免疫組織化学的染色により分析されてもよい。免疫組織化学的染色は、生物学的試料（例えば、細胞または組織）における、抗体の使用による、特定の分子または抗原の存在、位置、および分布の分析を提供する。抗原は、低分子、タンパク質、ペプチド、核酸、または抗体により特異的に認識され得るその他

の任意の分子であり得る。試料は、先に固定および／または透過性化の工程を含んでいてもよいし、または含んでいなくてもよい免疫組織化学的方法により分析され得る。いくつかの場合において、関心対象の抗原は、抗原特異的な抗体と試料を接触させ、次いで、一回または複数回の洗浄により非特異的結合を除去することにより検出され得る。次いで、特異的に結合した抗体が、例えば、標識された二次抗体、または標識されたアビジン／ストレプトアビジンのような抗体検出試薬により検出され得る。いくつかの場合において、その代わりに、抗原特異的な抗体が直接標識されてもよい。免疫組織化学的検査のための適当な標識には、フルオレセインおよびローダミンのようなフルオロフォア、アルカリホスファターゼおよび西洋ワサビペルオキシダーゼのような酵素、ならびに³²Pおよび¹²⁵Iのような放射性核種が含まれるが、これらに限定されない。免疫組織化学的染色により検出され得る遺伝子産物マーカーには、Her2/Neu、Ras、Rho、EGFR、VEGFR、UbcH10、RET/P

TC1、サイトケラチン20、カルシトニン、GAL-3、甲状腺ペルオキシダーゼ、およびチログロブリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0104】

VII. アッセイ結果

ルーチンの細胞学的アッセイ法またはその他のアッセイ法の結果は、陰性（癌、疾患、もしくは状態がない）、不明確もしくは疑わしい（癌、疾患、もしくは状態の存在が示唆される）、診断的（癌、疾患、もしくは状態についての陽性の診断）、または非診断的（癌、疾患、もしくは状態の存在もしくは欠如に関する不十分な情報の提供）として試料を示すことができる。診断結果は、悪性または良性として、さらに分類され得る。診断結果は、例えば、p値、補正されたp値、または統計的信頼指標を介して、例えば、癌の重度もしくは悪性度、または正確な診断の可能性を示すスコアも提供する場合がある。いくつかの場合において、診断結果は、例えば、濾胞性腺腫、ハースル細胞腺腫、リンパ性甲状腺炎、過形成、濾胞癌、濾胞型甲状腺乳頭癌、乳頭癌、または本明細書に提供される疾患もしくは状態のいずれかのような、特定の型の癌、疾患、または状態を示し得る。いくつかの場合において、診断結果は、癌、疾患、または状態の特定の病期を示し得る。診断結果は、診断された特定の癌、疾患、または状態の型または病期のための特定の処置または治療的介入を通知し得る。いくつかの態様において、実施されたアッセイ法の結果は、データベースに入力され得る。分子プロファイリング企業は、以下のうちの一つまたは複数について、個体、保険提供者、医療提供者、または政府実体に代金を請求することができる：実施されたアッセイ法、助言サービス、結果の報告、データベースアクセス、またはデータ分析。いくつかの場合において、分子プロファイリング以外の全てまたはいくつかの工程は、細胞診検査室または医療従事者により実施される。

【0105】

VIII. 分子プロファイリング

細胞学的アッセイ法は、例えば、甲状腺の腫瘍または結節を含む、多くの型の推測された腫瘍のための現在の診断基準を特徴付けている。本発明のいくつかの態様において、陰性、不確定、診断的、または非診断的としてアッセイされた試料は、さらなる情報を得るため、後のアッセイ法に供されてもよい。本発明において、これらの後のアッセイ法には、ゲノムDNA、RNA、mRNA発現産物レベル、miRNAレベル、遺伝子発現産物レベル、または遺伝子発現産物選択的スプライシングの分子プロファイリング工程が含まれる。本発明のいくつかの態様において、分子プロファイリングとは、生物学的試料中のゲノムDNAの数（例えば、コピー数）および／または型の決定を意味する。いくつかの場合において、数および／または型は、対照試料または正常と見なされた試料とさらに比較され得る。いくつかの態様において、ゲノムDNAは、コピー数の増加（増幅）もしくは減少のようなコピー数多型、または挿入、欠失、短縮等のようなバリエーションについて分析され得る。分子プロファイリングは、同一の試料、同一の試料の一部、または本明細書に記載された方法のいずれかを使用して取得され得る新たな試料に対して実施され得る。分子プロファイリング企業は、個体と直接連絡をとることにより、または医師、第三者試験施設もしくは検査室、または医療従事者のような仲介者を通して、追加的な試料を要求してもよい。いくつ

かの場合において、試料は、いくつかまたは全ての細胞学的染色またはその他の診断法と組み合わせて、分子プロファイリングビジネスの方法および組成物を使用して、アッセイされる。他の場合において、試料は、ルーチンの細胞学的染色またはその他の診断法を事前に使用することなく、分子プロファイリングビジネスの方法および組成物を使用して直接アッセイされる。いくつかの場合において、単独の、または細胞診もしくはその他のアッセイ法と組み合わせられた、分子プロファイリングの結果により、当業者は、対象を診断し、対象のための処置を提案することが可能となる。いくつかの場合において、分子プロファイリングは、腫瘍または推測された腫瘍を、悪性変化について、経時的にモニタリングするため、単独で、または細胞診と組み合わせて使用され得る。

【0106】

本発明の分子プロファイリング法は、対象からの一つまたは複数の生物学的試料からタンパク質または核酸（RNAもしくはDNA）を抽出し分析することを提供する。いくつかの場合において、核酸は得られた試料全体から抽出される。他の場合において、核酸は得られた試料の一部から抽出される。いくつかの場合において、核酸抽出に供されない試料の一部が、細胞学的調査または免疫組織化学的検査により分析されてもよい。生物学的試料からのRNAまたはDNAの抽出の方法は、当技術分野において周知であり、例えば、Qiagen DNeasy Blood and Tissue KitまたはQiagen EZ1 RNA Universal Tissue Kitのような市販のキットの使用を含む。

【0107】

(i) 組織型フィンガープリント法

多くの場合において、本発明の方法により提供されるもののような生物学的試料は、甲状腺濾胞細胞、甲状腺髄質細胞、血球（RBC、WBC、血小板）、平滑筋細胞、管、管細胞、基底膜、管腔、小葉、脂肪組織、皮膚細胞、上皮細胞、ならびに浸潤するマクロファージおよびリンパ球を含むが、これらに限定されない、いくつかの細胞型または組織を含有している可能性がある。甲状腺試料の場合において、生物学的試料の診断的分類は、例えば、主として、濾胞細胞（乳頭癌、濾胞癌、および甲状腺未分化癌のような濾胞細胞に由来する癌のため）、ならびに髄質細胞（髄様癌のため）を含み得る。甲状腺生検材料からの不確定の生物学的試料の診断は、いくつかの場合において、濾胞性腺腫か濾胞癌かの区別に関する。従って、例えば、濾胞細胞の分子プロファイリングシグナルは、希釈され、試料中に存在する他の細胞型と混同される可能性がある。同様に、その他の組織または器官からの生物学的試料の診断は、その試料中に存在し得る多くの細胞型のうちの一つまたは複数の細胞型の診断をしばしば含む。

【0108】

いくつかの態様において、本発明の方法は、他の細胞型および／または組織型の存在による希釈効果に対して、もたらした分子プロファイリングサインが較正され得るよう、特定の生物学的試料の細胞構成を確定するアップフロント（upfront）の方法を提供する。一つの局面において、このアップフロントの方法は、試料の各成分について、アップフロントのミニ分類器（mini-classifier）として、既知の細胞および／または組織に特異的な遺伝子発現パターンの組み合わせを使用するアルゴリズムである。このアルゴリズムは、組成に従って試料を予備分類し、次いで、補正／ノーマライゼーション因子を適用するために、この分子フィンガープリントを使用する。次いで、このデータは、いくつかの場合において、最終診断を支援するためにその情報を取り込むと考えられる最終分類アルゴリズムに送られる。

【0109】

(ii) ゲノム分析

いくつかの態様において、ゲノム配列分析または遺伝子型決定が、試料に対して実施され得る。この遺伝子型決定は、一塩基多型（SNP）分析、挿入欠失多型（InDel）分析、タンデムリピート数（variable number of tandem repeat）（VNTR）分析、コピー数多型（copy number variation）（CNV）分析、または部分ゲノム配列決定もしくは全ゲノム配列決定のような変異分析の形態をとり得る。ゲノム分析を実施する方法は、当技術分野にお

いて公知であり、例えば、米国特許第7,335,762号；同第7,323,305号；同第7,264,929号；同第7,244,559号；同第7,211,390号；同第7,361,488号；同第7,300,788号；および同第7,280,922号に記載された方法であるがこれらに限定されない、ハイスループット配列決定を含み得る。ゲノム分析を実施する方法には、下記のようなマイクロアレイ法も含まれ得る。いくつかの場合において、ゲノム分析は、本明細書中の他の方法のいずれかと組み合わせられて実施されてもよい。例えば、試料を得て、妥当性について試験し、一定分量へ分割することができる。次いで、一つまたは複数の一定分量を、本発明の細胞学的分析のために使用し、一つまたは複数の、本発明のRNA発現プロファイリング法のために使用し、一つまたは複数の、ゲノム分析のために使用することができる。当業者が、本明細書に明示的には提供されていないその他の分析を生物学的試料に対して実施することを望み得ることを、本発明が予想していることが、さらに理解される。

10

【0110】

(iii) 発現産物プロファイリング

遺伝子発現プロファイリングは、細胞機能の全体像を作出するための一度に数千個の遺伝子の活性（発現）の測定である。これらのプロファイルは、例えば、活発に分裂している細胞を区別するか、または細胞が特定の処置に対してどのように反応するかを示すことができる。この種の多くの実験は、ゲノム全体、即ち、特定の細胞に存在する全ての遺伝子を同時に測定する。マイクロアレイ技術は、以前に同定された標的遺伝子の相対活性を測定する。遺伝子発現の連続分析（serial analysis of gene expression）（SAGE、SuperSAGE）のような配列に基づく技術も、遺伝子発現プロファイリングのために使用される。SuperSAGEは、特に正確であり、予定されたセットのみならず、任意の活性遺伝子を測定することができる。RNA、mRNA、または遺伝子発現プロファイリングマイクロアレイにおいては、ある種の処置、疾患、および発達段階の、遺伝子発現に対する効果を研究するために、数千個の遺伝子の発現レベルが同時にモニタリングされる。例えば、マイクロアレイに基づく遺伝子発現プロファイリングは、本明細書に開示された遺伝性障害、または異なる癌の型、癌の亜型、および／もしくは癌の病期の遺伝子サインを特徴決定するために使用され得る。

20

【0111】

発現プロファイリング実験は、しばしば、2つまたはそれ以上の実験条件において発現されたmRNAのような遺伝子発現産物の相対量の測定を含む。これは、遺伝子発現産物の特定の配列の改変されたレベルが、おそらくホメオスタシス応答または病理学的状態を示す、遺伝子発現産物によりコードされたタンパク質の必要性の変化を示唆するためである。例えば、乳癌細胞が、特定の膜貫通型受容体に関連したmRNAを、正常細胞より高いレベルで発現する場合、この受容体は乳癌において役割を果たしている可能性がある。本発明の一つの局面は、遺伝性障害および癌、特に、甲状腺癌についての重要な診断試験の一部として、プロファイリング遺伝子発現を包含する。

30

【0112】

いくつかの態様において、 $RIN \leq 5.0$ を有するRNA試料は、典型的には、多重遺伝子マイクロアレイ分析のためには使用されず、その代り、単一遺伝子のRT-PCRアッセイ法および／またはTaqManアッセイ法のためにのみ使用され得る。マイクロアレイアッセイ法、RT-PCRアッセイ法、およびTaqManアッセイ法は、関連分野において周知の標準的な分子的技術である。TaqManプローブに基づくアッセイ法は、遺伝子発現アッセイ法、DNA定量化、およびSNP遺伝子型決定を含むリアルタイムPCRにおいて広く使用されている。

40

【0113】

一つの態様において、当技術分野において公知である癌に関連した遺伝子発現産物が、プロファイリングされる。そのような遺伝子発現産物は、記載されており、米国特許第7,358,061号；同第7,319,011号；同第5,965,360号；同第6,436,642号；ならびに米国特許出願第2003/0186248号、同第2005/0042222号、同第2003/0190602号、同第2005/0048533号、同第2005/0266443号、同第2006/0035244号、同第2006/083744号、同第2006/0088851号、同第2006/0105360号、同第2006/0127907号、同第2007/0020657号、同第2007/0037186号、

50

同第2007/0065833号、同第2007/0161004号、同第2007/0238119号、および同第2008/0044824号に詳述された遺伝子発現産物を含むが、これらに限定されない。

【0114】

癌に関連したその他の遺伝子発現産物が公知になる可能性があること、および本明細書に記載された方法および組成物が、そのような新たに発見される遺伝子発現産物を含み得ることが、さらに予想される。

【0115】

本発明のいくつかの態様において、遺伝子発現産物は、代替的にまたは付加的に、発現レベル以外の特徴について分析される。例えば、遺伝子産物は、選択的スプライシングについて分析され得る。選択的エキソン使用とも呼ばれる選択的スプライシングは、一次遺伝子転写物、pre-mRNAのエキソンが分離され、再接続され（即ち、スプライシングされ）、同一遺伝子から選択的なmRNA分子が産生されるような、RNAスプライシング変動機序である。いくつかの場合において、これらの直鎖状の組み合わせは、次いで、翻訳の過程を受け、そこで、同一遺伝子からの選択的なmRNA分子の各々により、アミノ酸の特定の独特の配列が指定され、タンパク質アイソフォームがもたらされる。選択的スプライシングには、異なるエキソンもしくは異なるエキソンセットの取り込み、ある種のイントロンの保持、または選択的スプライスドナー部位およびアクセプター部位の使用が含まれ得る。

【0116】

いくつかの場合において、良性試料、悪性試料、または正常試料について診断的な選択的スプライシングを示すマーカーまたはマーカーのセットが同定され得る。さらに、選択的スプライシングマーカーは、特定の型の甲状腺癌（例えば、乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、または未分化癌）についての診断をさらに提供し得る。当技術分野において公知の悪性病变について診断的な選択的スプライシングマーカーには、米国特許第6,436,642号にリスト化されたものが含まれる。

【0117】

いくつかの場合において、miRNAおよびsiRNAのような、タンパク質をコードしないRNA発現産物の発現が、本発明の方法によりアッセイされ得る。これらのRNA発現産物の差次的な発現は、良性試料、悪性試料、または正常試料を示し得る。これらのRNA発現産物の差次的な発現は、良性試料（例えば、FA、NHP、LCT、BN、CN、HA）または悪性試料（例えば、FC、PTC、FVPTC、ATC、MTC）の垂型をさらに示し得る。いくつかの場合において、miRNA、siRNA、選択的スプライスRNAアイソフォーム、mRNA、またはそれらの任意の組み合わせの差次的な発現が、本発明の方法によりアッセイされ得る。

【0118】

いくつかの態様において、本発明は、各々、甲状腺内の病態を特徴決定し、除外し、診断するのに必要とされるバイオマーカーの16のパネルを提供する。16のパネルは、以下の通りである。

- 1 正常甲状腺（NML）
- 2 リンパ性自己免疫性甲状腺炎（LCT）
- 3 結節性過形成（NHP）
- 4 濾胞性甲状腺腺腫（FA）
- 5 ハースル細胞甲状腺腺腫（HC）
- 6 副甲状腺（非甲状腺組織）
- 7 甲状腺未分化癌（ATC）
- 8 甲状腺濾胞癌（FC）
- 9 ハースル細胞甲状腺癌（HC）
- 10 甲状腺乳頭癌（PTC）
- 11 濾胞型乳頭癌（FVPTC）
- 12 甲状腺髄様癌（MTC）
- 13 腎癌の甲状腺への転移
- 14 黒色腫の甲状腺への転移

15 B細胞リンパ腫の甲状腺への転移

16 乳癌の甲状腺への転移

【0119】

各パネルには、甲状腺内の所定の病態を特徴決定し、除外し、診断するのに必要とされるバイオマーカーのセットが含まれる。パネル1~6は良性病態を表す。パネル7~16は悪性病態を表す。

【0120】

甲状腺およびその内部に見出される各病態の生物学的性質は、あるパネルの複数のバイオマーカーと、別のパネルの複数のバイオマーカーとの間に、重複性が存在することを示唆する。各病態亜型を反映して、各診断パネルは、不均一であり、別のパネルのバイオマーカーと半重複性である。不均一性および重複性は、所定のFNAで採取された組織の生物学、および各病態亜型を相互に特徴決定する遺伝子発現の差を反映する。

10

【0121】

一つの局面において、本発明の診断的な価値は、(i) あるパネルの一つまたは複数のマーカーと、(ii) 付加的な各パネルの一つまたは複数のマーカーとの比較にある。本発明の利用可能性は、他の手段により現在可能であるより高い、FNAにおける診断精度である。

【0122】

いくつかの態様において、各パネル内のバイオマーカーは交換可能（モジュラー）である。新たな病理学的亜型（例えば、他の器官からの甲状腺への転移の新たな症例報告）の定義に適応させるために、全てのパネルの複数のバイオマーカーを、置換し、増加させ、低下させ、または改善することができる。本発明は、甲状腺に見出される16の不均一な、半重複性の、別個の病態の各々を定義する複数のマーカーを記載する。16の全てのパネルが、正確な診断に到達するために必要とされ、所定のパネルは、単独では、真の診断的決定をなすために十分な力を有していない。いくつかの態様において、他の全ての病態亜型を定義する複数のバイオマーカーを調査する環境において、各パネルの複数のバイオマーカーが依然として所定の病態亜型を定義するよう、各パネルのバイオマーカーが、バイオマーカーの適当な組み合わせと交換される。

20

【0123】

本発明の方法および組成物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個、またはそれ以上のバイオマーカーパネルから選択される遺伝子を有することができ、各バイオマーカーパネルからの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%より高い特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

30

【0124】

(1) 発現産物レベルを測定するインビトロの方法

遺伝子発現産物レベルを測定するための一般的な方法は、当技術分野において公知であり、以下のうちの一つまたは複数を含み得るが、これらに限定されない：付加的な細胞学的アッセイ法、特定のタンパク質もしくは酵素活性についてのアッセイ法、タンパク質もしくはRNAを含む特定の発現産物もしくは特定のRNAスプライスバリエーションについてのアッセイ法、インサイチューハイブリダイゼーション、全ゲノム発現分析もしくは部分ゲノム発現分析、マイクロアレイハイブリダイゼーションアッセイ法、SAGE、酵素結合免疫吸着アッセイ法、質量分析、免疫組織化学的検査、またはプロッティング。遺伝子発現産物レベルは、全mRNAのような内部標準、またはグリセルアルデヒド3リン酸デヒドロゲナーゼもしくはチューブリンを含むが、これらに限定されない、特定の遺伝子の発現レベルに対

40

50

してノーマライズされ得る。

【0125】

本発明のいくつかの態様において、遺伝子発現産物マーカーおよび選択的スプライシングマーカーは、例えば、Affymetrixアレイ、cDNAマイクロアレイ、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ、スポットマイクロアレイ（spotted microarray）、またはBiorad、Agilent、もしくはEppendorfからのその他のマイクロアレイ製品を使用したマイクロアレイ分析により決定され得る。マイクロアレイは、一回の実験でアッセイされ得る多数の遺伝子または選択的スプライスバリエーションを含有し得るため、特定の利点を提供する。いくつかの場合において、マイクロアレイ装置は、ヒトゲノムもしくはトランスクリプトーム全体、またはそれらの実質的な画分を含有しており、遺伝子発現パターン、ゲノム配列、または

10

選択的スプライシングの網羅的な評価を可能にすることができる。マーカーは、Sambrook Molecular Cloning a Laboratory Manual 2001およびBaldi, P., and Hatfield, W.G., DNA Microarrays and Gene Expression 2002に記載されるような標準的な分子生物学およびマイクロアレイ分析技術を使用して見出され得る。

【0126】

マイクロアレイ分析は、当技術分野において公知の方法を使用して、生物学的試料（例えば、生検材料または細針吸引液）から核酸を抽出し精製することから始まる。発現および選択的スプライシングの分析のためには、DNAからRNAを抽出しかつ／または精製することが有利であり得る。tRNAおよびrRNAのようなその他の型のRNAからmRNAを抽出しかつ／または精製することが、さらに有利であり得る。

20

【0127】

精製された核酸は、例えば、逆転写、PCR、ライゲーション、化学反応、またはその他の技術により、蛍光、放射性核種、またはビオチンもしくはジゴキシンのような化学的標識により、さらに標識され得る。標識は、直接であってもよいしまたは間接的であってもよく、カップリング段階をさらに必要としてもよい。カップリング段階は、例えば、アミノアシル-UTPおよび（シアニン色素のような）NHSアミノ反応性色素を使用して、ハイブリダイゼーション前に行われてもよいし、または、例えば、ビオチンおよび標識されたストレプトアビジンを使用して、後に行われてもよい。（例えば、1 aaUTP：4 TTP比で）修飾されたヌクレオチドを、通常のヌクレオチドと比較して、より低い率で、典型的には、60塩基毎に1塩基となるよう、酵素的に付加する（分光光度計により測定される）。次いで、aaDNAを、例えば、カラムまたはダイアフィルトレーション（diafiltration）装置により精製することができる。アミノアシル基は、核酸塩基に付着した長いリンカー上のアミン基であり、それが反応性標識（例えば、蛍光色素）と反応する。

30

【0128】

次いで、標識された試料を、SDS、SSC、硫酸デキストラン、（COT1 DNA、サケ精子DNA、ウシ胸腺DNA、PolyA、またはPolyTのような）ブロッキング剤、デンハート液、ホルムアミド、またはそれらの組み合わせを含有し得るハイブリダイゼーション溶液と混合することができる。

【0129】

ハイブリダイゼーションプローブとは、プローブ内の配列に相補的なヌクレオチド配列（DNA標的）の、DNA試料またはRNA試料における存在を検出するために使用される、可変の長さのDNAまたはRNAの断片である。従って、プローブは、プローブと標的との間の相補性によりプローブ-標的塩基対合を可能にする塩基配列を有する一本鎖核酸（DNAまたはRNA）にハイブリダイズする。標識されたプローブを、まず、（加熱により、またはアルカリ性条件下で）一本のDNA鎖へと変性させ、次いで、標的DNAにハイブリダイズさせる。

40

【0130】

プローブの標的配列へのハイブリダイゼーションを検出するため、プローブは分子マーカーによりタグ付け（または標識）される。一般的に使用されるマーカーは、³²P、または非放射性の抗体に基づくマーカーであるジゴキシゲニンである。次いで、オートラジオグラフィーまたはその他の画像化技術を介して、ハイブリダイズしたプローブを可視化す

50

ることにより、プローブと中程度～高度の配列類似性を有するDNA配列またはRNA転写物が検出される。中程度または高度の類似性を有する配列の検出は、どの程度ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が適用されたかに依り、高いハイブリダイゼーション温度およびハイブリダイゼーション緩衝液中の低い塩のような高ストリンジェンシーは、高度に類似している核酸配列間のハイブリダイゼーションのみを可能にするが、より低い温度および高い塩のような低ストリンジェンシーは、配列の類似性が比較的低くてもハイブリダイゼーションを可能にする。DNAマイクロアレイにおいて使用されるハイブリダイゼーションプローブとは、コーティングされたガラススライドまたは遺伝子チップのような不活性表面に共有結合的に付着しており、かつ可動性のcDNA標的がハイブリダイズせられるDNAをさす。

10

【0131】

次いで、この混合物を、熱または化学的手段により変性させ、マイクロアレイのポートに添加することができる。次いで、孔を密封し、例えば、マイクロアレイが回転により混合されるハイブリダイゼーションオープンで、またはミキサーで、マイクロアレイをハイブリダイズさせることができる。一晚のハイブリダイゼーションの後、非特異的な結合を、（例えば、SDSおよびSSCにより）洗浄除去することができる。次いで、マイクロアレイを乾燥させ、レーザーが色素を励起し、検出器がその放出を測定する専門の機械でスキャンすることができる。画像にテンプレートグリッドを重ね合わせ、フィーチャー（数ピクセルが一つのフィーチャーを作成する）の強度を定量化することができる。

【0132】

様々なキットが、本発明の方法の核酸の増幅およびプローブ生成のために使用され得る。本発明において使用され得るキットの例には、Nugen WT-Ovation FFPEキット、Nugen Exon ModuleおよびFrag/Label moduleを含むcDNA増幅キットが含まれるが、これらに限定されない。NuGEN WT-Ovation（商標）FFPE System V2は、FFPE試料に由来する小さな分解されたRNAの広大なアーカイブに対して、包括的な遺伝子発現分析を実施することを可能にする、全トランスクリプトーム増幅システムである。このシステムは、50ng程度の少ない全FFPE RNAの増幅のために必要とされる試薬およびプロトコルから構成されている。プロトコルは、qPCR、試料アーカイビング（archiving）、断片化、および標識のために使用され得る。増幅されたcDNAは、NuGENのFL-Ovation（商標）cDNA Biotin Module V2を使用したGeneChip（登録商標）3'発現アレイ分析のため、2時間未満で断片化され標識され得る。Affymetrix GeneChip（登録商標）Exon and Gene STアレイを使用した分析のためには、増幅されたcDNAは、WT-Ovation Exon Moduleと共に使用され、次いで、断片化され、FL-Ovation（登録商標）cDNA Biotin Module V2を使用して標識される。Agilentアレイでの分析のためには、増幅されたcDNAは、NuGENのFL-Ovation（商標）cDNA Fluorescent Moduleを使用して、断片化され、標識され得る。Nugen WT-Ovation FFPEキットに関するさらなる情報は、<http://www.nugeninc.com/nugen/index.cfm/products/amplification-systems/wt-ovation-ffpe/>で入手され得る。

20

30

【0133】

いくつかの態様において、Ambion WT-expressionキットが使用され得る。Ambion WT-expressionキットは、別のリボソームRNA（rRNA）枯渇工程なしに、直接、全RNAの増幅を可能にする。Ambion（登録商標）WT Expression Kitによると、全RNA 50ng程度の小さな試料が、Affymetrix（登録商標）GeneChip（登録商標）Human Exon 1.0 ST Array、Mouse Exon 1.0 ST Array、およびRat Exon 1.0 ST Array、ならびにHuman Gene 1.0 ST Array、Mouse Gene 1.0 ST Array、およびRat Gene 1.0 ST Array上で分析され得る。より低い入力RNAの必要性、およびAffymetrix（登録商標）法とTaqMan（登録商標）リアルタイムPCRデータとの間の高い一致に加えて、Ambion（登録商標）WT Expression Kitは、感度の有意な増加を提供する。例えば、Ambion（登録商標）WT Expression Kitでは、増加した信号雑音比の結果として、エキソンレベルで、バックグラウンドを超えて検出されるより多数のプローブセットが、得られ得る。Ambion WT-expressionキットは、付加的なAffymetrix標識キットと組み合わせて使用され得る。

40

50

【0134】

いくつかの態様において、AmpTec Trinucleotide Nano mRNA Amplificationキット (6299-A15) が、本発明の方法において使用され得る。ExpressArt (登録商標) TRinucleotide mRNA amplification Nanoキットは、1ng~700ngという広い範囲の入力全RNAに適している。入力全RNAの量および必要とされるaRNAの収量に依って、それは1ラウンド (入力>300ng 全RNA) または2ラウンド (最少入力量1ng 全RNA) で使用され得、aRNA収量は>10μgの範囲である。AmpTecの所有するTRinucleotideプライミング技術は、rRNAに対する選択と組み合わせて、(普遍的な真核生物3'ポリ(A)配列と無関係の)mRNAの優先的な増幅をもたらす。AmpTec Trinucleotide Nano mRNA Amplificationキットに関するさらなる情報は、<http://www.amp-tec.com/products.htm>で入手され得る。このキットは、cDNA変換キットおよびAffymetrix標識キットと組み合わせて使用され得る。

10

【0135】

次いで、生データは、例えば、バックグラウンド強度を差し引き、次いで、強度を割って、各チャンネル上のフィーチャーの全強度または参照遺伝子の強度を等しくすることによりノーマライズされ得る。次いで、全ての強度についてのt値が計算され得る。Affymetrixチップのためのより高度の方法には、z比回帰、loess回帰、およびlowess回帰、ならびにRMA (robust multichip analysis) が含まれる。

【0136】

(2) 遺伝子発現産物レベルを測定するインビボ方法

本発明の方法および組成物は、最初に試料を得ることなく、個体における遺伝子発現産物レベルを測定するために使用され得ることが、さらに予想される。例えば、遺伝子発現産物レベルは、インビボで、即ち、個体において測定され得る。インビボで遺伝子発現産物レベルを測定する方法は、当技術分野において公知であり、CAT、MRI；NMR；PET；および抗体または分子ビーコンを使用したタンパク質またはRNAのレベルの光学イメージング、蛍光イメージング、またはバイオフィotonic (biophotonic) イメージングのような画像化技術を含む。そのような方法は、参照により本明細書に組み入れられるUS 2008/0044824、US 2008/0131892に記載されている。インビボ分子プロファイリングのための付加的方法は、本発明の範囲に含まれることが企図される。

20

【0137】

本発明のいくつかの態様において、分子プロファイリングには、試料または試料の一部を、本発明の一つまたは複数のプローブに結合させる工程が含まれる。適当なプローブは、測定すべき試料の成分、即ち、遺伝子産物に結合するものであり、抗体または抗体断片、アプタマー、核酸、およびオリゴヌクレオチドを含むが、これらに限定されない。本発明のプローブへの試料の結合は、一つまたは複数のプローブに結合する物質の試料間の変換を表す。分子プロファイリングに基づき癌を診断する方法は、試料の遺伝子発現産物 (即ち、mRNAまたはタンパク質) およびレベルを検出する工程、試料と対照との間の差次的な遺伝子発現産物レベルを測定するために、それを正常対照試料における量と比較する工程；ならびに一つまたは複数の差次的な遺伝子発現産物レベルを、本発明の訓練されたアルゴリズムへ入力することにより、試験試料を分類する工程；本発明の選択および分類のアルゴリズムを使用して、試料の分類をバリデートする工程；ならびに遺伝性障害またはある型の癌について陽性として試料を同定する工程をさらに含む。

30

40

【0138】

(i) 試料の正常との比較

個体により提供された試料 (試験試料) に対して実施された分子プロファイリングの結果は、正常であることが既知であるかまたは正常であると推測される生物学的試料と比較され得る。正常試料とは、癌、疾患、もしくは状態がないか、もしくはないと期待される試料、または分子プロファイリングアッセイ法において癌、疾患、もしくは状態についての試験結果が陰性であると考えられる試料である。正常試料は、試験される個体とは異なる個体に由来してもよいし、または同一の個体に由来してもよい。いくつかの場合において、正常試料は、例えば、試験される個体のような個体の頬拭き取り検体から得られた試

50

料である。正常試料は、試験試料と同時にアッセイされてもよいし、または異なる時点でアッセイされてもよい。

【0139】

試験試料に対するアッセイ法の結果は、正常試料に対する同一アッセイ法の結果と比較され得る。いくつかの場合において、正常試料に対するアッセイ法の結果は、データベース由来または参照由来である。いくつかの場合において、正常試料に対するアッセイ法の結果は、既知であるか、または当業者により一般に認められている値である。いくつかの場合において、比較は定性的である。他の場合において、比較は定量的である。いくつかの場合において、定性的または定量的な比較には、以下のうちの一つまたは複数が含まれ得るが、これらに限定されない：蛍光値、スポット強度、吸光度の値、化学発光シグナル、ヒストグラム、臨界閾値、統計的有意性の値、遺伝子産物発現レベル、遺伝子産物発現レベルの変化、選択的エクソン使用、選択的エクソン使用の変化、タンパク質レベル、DNA多型、コピー数多型、一つもしくは複数のDNAマーカーもしくは領域の存在もしくは欠如の指標、または核酸配列の比較。

【0140】

(ii) 結果の評価

いくつかの態様において、分子プロファイリング結果は、遺伝子産物発現レベルまたは選択的エクソン使用を、悪性、悪性の型（例えば、濾胞癌）、良性、または正常性（例えば、疾患もしくは状態がない）のような特定の表現型と関連させるため、当技術分野において公知の方法を使用して、評価される。いくつかの場合において、指定された統計的信頼水準が、診断の信頼水準を提供するために決定され得る。例えば、90%より高い信頼水準が、悪性、悪性の型、または良性の有用な予測因子であり得ると決定されてもよい。その他の態様において、より厳密な、または厳密でない信頼水準が選ばれてもよい。例えば、およそ70%、75%、80%、85%、90%、95%、97.5%、99%、99.5%、または99.9%の信頼水準が、有用な表現型予測因子として選ばれ得る。提供された信頼水準は、いくつかの場合において、試料の品質、データの品質、分析の品質、使用される特定の方法、および分析される遺伝子発現産物の数と関連し得る。診断を提供するための指定された信頼水準は、予想される偽陽性もしくは偽陰性の数および／またはコストに基づき選ばれ得る。指定された信頼水準を達成するため、または診断力を有するマーカーを同定するためのパラメータを選ぶ方法には、受信者動作特徴曲線（Receiver Operator Curve）分析（ROC）、従法線（binormal）ROC、主成分分析、部分最小二乗法による分析、特異値分解（singular value decomposition）、LASSO（least absolute shrinkage and selection operator）分析、最小角度回帰（least angle regression）、および閾値勾配による正則化（threshold gradient directed regularization）法が含まれるが、これらに限定されない。

【0141】

(iii) データ分析

生の遺伝子発現レベルおよび選択的スプライシングのデータは、いくつかの場合において、データをノーマライズし、かつまたはデータの信頼性を改善するために設計されたアルゴリズムの適用を通して改善され得る。本発明のいくつかの態様において、データ分析は、処理される個々のデータポイントの数が多いため、本明細書に記載された様々なアルゴリズムの適用のために、コンピュータ、またはその他の装置、機械、もしくは機器を必要とする。「機械学習アルゴリズム」とは、遺伝子発現プロファイルを特徴決定するために使用される、「分類器」としても当業者に公知の、計算に基づく予測方法論をさす。例えば、マイクロアレイに基づくハイブリダイゼーションアッセイ法により得られた、ある種の発現レベルに対応するシグナルは、典型的には、発現プロファイルを分類するためのアルゴリズムに供される。教師あり学習は、一般に、クラスの区別を認識するため分類器を「訓練」し、次いで、独立した試験セットに対する分類器の精度を「試験」することを含む。新たな未知の試料については、試料が属するクラスを予測するために分類器が使用され得る。

【0142】

いくつかの場合において、ロバストマルチアレイアベレージ (robust multi-array Average) (RMA) 法が、生データをノーマライズするために使用され得る。RMA法は、多数のマイクロアレイ上のマッチする各細胞について、バックグラウンド補正された強度を計算することから始まる。バックグラウンド補正された値は、Irizarry et al. *Biostatistics* 2003 April 4 (2): 249-64により記載されるように、正の値に制限される。バックグラウンド補正の後、次いで、バックグラウンド補正されたマッチする各細胞の強度の底を2とする対数が得られる。次いで、各入力アレイおよび各プローブ発現値について、アレイパーセンタイルプローブ値が全アレイパーセンタイル点の平均値と交換される、クワントイル (quantile) ノーマライゼーション法を使用して、各マイクロアレイ上のバックグラウンド補正され対数変換されたマッチする強度が、ノーマライズされる。この方法は、Bolstad et al. *Bioinformatics* 2003により、より完璧に記載されている。クワントイルノーマライゼーションの後、次いで、ノーマライズされたデータを、各マイクロアレイ上の各プローブについて発現測定値を得るため、線形モデルにフィットさせることができる。次いで、チューキーのメディアンポリッシュ (median polish) アルゴリズム (Tukey, J. W., *Exploratory Data Analysis*, 1977) が、ノーマライズされたプローブセットデータについて、対数スケールの発現レベルを測定するために使用され得る。

【0143】

データは、疑わしいと見なされ得るデータを除去するために、さらに、フィルタリングされ得る。いくつかの態様において、約4個、5個、6個、7個、または8個より少ないグアノシン+シトシンヌクレオチドを有するマイクロアレイプローブに由来するデータは、異常なハイブリダイゼーションの傾向または二次構造上の問題のため、信頼性が低いと見なされ得る。同様に、約12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、または22個より多いグアノシン+シトシンヌクレオチドを有するマイクロアレイプローブに由来するデータは、異常なハイブリダイゼーションの傾向または二次構造上の問題のため、信頼性が低いと見なされ得る。

【0144】

いくつかの場合において、信頼性が低いプローブセットは、一連の参照データセットに対してプローブセットの信頼性をランク付けすることにより、データ分析から排除するために選択され得る。例えば、RefSeqまたはEnsembl (EMBL) は、極めて高品質の参照データセットと見なされる。RefSeq配列またはEnsembl配列とマッチするプローブセットからのデータは、いくつかの場合において、予想される高い信頼性のため、マイクロアレイ分析実験に特に含められ得る。同様に、信頼性の低い参照データセットとマッチするプローブセットからのデータは、さらなる分析から排除されてもよいし、または含めるか否かを個別的に検討されてもよい。いくつかの場合において、EnsemblハイスループットcDNA (HTC) および／またはmRNA参照データセットが、別々に、または共に、プローブセットの信頼性を判定するために使用され得る。他の場合において、プローブセットの信頼性はランク付けされ得る。例えば、例えば、RefSeq、HTC、およびmRNAのような参照データセット全てに完璧にマッチするプローブおよび／またはプローブセットは、最も信頼性が高いとしてランク付けされ得る (1)。さらに、三つの参照データセットのうちの2つとマッチするプローブおよび／またはプローブセットは、二番目に信頼性が高いとしてランク付けされ得 (2)、三つの参照データセットのうちのひとつとマッチするプローブおよび／またはプローブセットは、その次にランク付けされ得 (3)、参照データセットとマッチしないプローブおよび／またはプローブセットは、最後にランク付けされ得る (4)。次いで、プローブおよびまたはプローブセットは、それらのランク付けに基づき、分析に含められるか、または排除され得る。例えば、さらなる分析のために、カテゴリー1、2、3、および4のプローブセットからのデータを含めることを選んでもよいし；カテゴリー1、2、および3のプローブセットからのデータを含めることを選んでもよいし；カテゴリー1および2のプローブセットからのデータを含めることを選んでもよいし；またはカテゴリー1のプローブセットからのデータを含めることを選んでもよい。別の例において、プローブセットは、参照データセットエントリーに対する塩基対ミスマッチの数によりランク付けされ

てもよい。分子プロファイリングのための所定のプローブおよび／またはプローブセットの信頼性を査定するための多くの方法が、当技術分野において理解されており、本発明の方法は、これらの方法およびそれらの組み合わせのうちの任意のものを包含することが理解される。

【0145】

本発明のいくつかの態様において、プローブセットからのデータは、発現されないか、または検出不可能なレベルで（バックグラウンド以下で）発現される場合、分析から排除され得る。プローブセットは、任意の群について、以下のような場合に、バックグラウンドを超えて発現されていると判断される。

標準正規分布のT0から無限大までの積分<有意（0.01）

ここで、

$T0 = \text{Sqr}(\text{GroupSize}) (T - P) / \text{Sqr}(\text{Pvar})$ 、

GroupSize = 群内のCELファイルの数、

T = プローブセット内のプローブスコアの平均値、

P = GC含量のバックグラウンドプローブ平均値の平均値、および

Pvar = バックグラウンドプローブ分散の総計 / (プローブセット内のプローブの数)²。

【0146】

これは、群内のプローブセットの平均が、プローブセットについての中心的バックグラウンドとしての、プローブセットのプローブと類似のGC含量のバックグラウンドプローブの平均発現より大きい、プローブセットを含めることを可能にし、かつこれは、バックグラウンドプローブセット分散からプローブセット分散を導出することを可能にする。

【0147】

本発明のいくつかの態様において、分散を示さないかまたは低い分散を示すプローブセットは、さらなる分析から排除され得る。低分散プローブセットは、カイ二乗検定を介して、分析から排除される。プローブセットは、その変換された分散が、(N-1)自由度を有するカイ二乗分布の99パーセント信頼区間の左側にある場合、低分散であると見なされる。

$(N-1)^* \text{ プローブセット分散} / (\text{遺伝子プローブセット分散}) \sim \text{Chi-Sq}(N-1)$

ここで、Nは入力CELファイルの数であり、(N-1)はカイ二乗分布についての自由度であり、「遺伝子についてのプローブセット分散」は遺伝子全体のプローブセット分散の平均値である。

【0148】

本発明のいくつかの態様において、所定の遺伝子クラスタまたは転写物クラスタについてのプローブセットは、GC含量、信頼性、分散等についての既に記載されたフィルタリング工程を通過するプローブを、最少数より少なく含有している場合、さらなる分析から排除され得る。例えば、いくつかの態様において、所定の遺伝子クラスタまたは転写物クラスタについてのプローブセットは、約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個未満、または約20個未満のプローブを含有している場合、さらなる分析から排除され得る。

【0149】

遺伝子発現レベルまたは選択的スプライシングのデータ分析の方法は、さらに、本明細書に提供されるようなフィーチャー選択アルゴリズムの使用を含み得る。本発明のいくつかの態様において、フィーチャー選択は、LIMMAソフトウェア・パッケージ（Smyth, G. K. (2005). Limma: linear models for microarray data. In: Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor, R. Gentleman, V. Carey, S. Dudoit, R. Irizarry, W. Huber (eds.), Springer, New York, pages 397-420）の使用により提供される。

【0150】

遺伝子発現レベルおよびまたは選択的スプライシングのデータ分析の方法は、さらに、予備分類（pre-classifier）アルゴリズムの使用を含んでもよい。例えば、アルゴリ

10

20

30

40

50

ズムは、組成に依って試料を予備分類し、次いで、補正／ノーマライゼーション係数を適用するために、細胞特異的な分子フィンガープリントを使用し得る。次いで、このデータ／情報は、最終診断を支援するため、その情報を取り込むと考えられる最終分類アルゴリズムに送り込まれ得る。

【0151】

遺伝子発現レベルおよびまたは選択的スプライシングのデータ分析の方法は、さらに、本明細書に提供されるような分類アルゴリズムの使用を含んでもよい。本発明のいくつかの態様において、サポートベクターマシン（SVM）アルゴリズム、ランダムフォレストアルゴリズム、またはそれらの組み合わせが、マイクロアレイデータの分類のために提供される。いくつかの態様において、試料を区別するか（例えば、良性か悪性か、正常か悪性か）、または亜型を区別する（例えば、PTCかFVPTCか）同定されたマーカーが、統計的有意性に基づき選択される。いくつかの場合において、統計的有意性選択は、偽検出率（FDR）についてのBenjamini Hochberg補正を適用した後、実施される。

【0152】

いくつかの場合において、分類アルゴリズムは、Fishel and Kaufman et al. 2007 Bioinformatics 23(13): 1599-606により記載されたもののようなメタ分析アプローチにより補足されてもよい。いくつかの場合において、分類アルゴリズムは、再現性分析のようなメタ分析アプローチにより補足されてもよい。いくつかの場合において、再現性分析は、少なくとも一つの予測的発現産物マーカーセットにおいて出現するマーカーを選択する。

【0153】

いくつかの場合において、フィーチャー選択および分類の結果は、ベイズ事後分析（Bayesian post-analysis）法を使用してランク付けされ得る。例えば、マイクロアレイデータは、本明細書に提供される方法のような当技術分野において公知の方法を使用して、抽出され、ノーマライズされ、サマライズされ得る。次いで、データは、LIMMAに提供されるフィーチャー選択法を含むが、これに限定されない、本明細書に提供される方法のような、当技術分野において公知の任意のフィーチャー選択法のようなフィーチャー選択工程に供され得る。次いで、データは、SVMアルゴリズムまたはランダムフォレストアルゴリズムの使用を含むが、これらに限定されない、本明細書に提供されるアルゴリズムまたは方法のいずれかの使用のような、当技術分野において公知の分類法のいずれかのような分類工程に供され得る。次いで、分類アルゴリズムの結果は、事後確率関数に従ってランク付けされ得る。例えば、事後確率関数は、カテゴリー（例えば、良性、悪性、正常、ATC、PTC、MTC、FC、FN、FA、FVPTC、CN、HA、HC、LCT、NHP等）へのマーカーの割り当ての第一種および第二種の過誤の率から事前確率を導出するために、発表された結果のような、既知の分子プロファイリング結果の調査から導出され得る。これらの過誤率は、推定変化倍率の値（例えば、1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.2倍、2.4倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、またはそれ以上）を使用して、各研究について報告された標本サイズに基づき計算され得る。次いで、これらの事前確率は、差次的な遺伝子発現の事後確率を推定するために、本発明の分子プロファイリングデータセットと組み合わせられ得る。最後に、事後確率推定値は、差次的な発現の最終的な事後確率を公式化するために、本発明の第二のデータセットと組み合わせられ得る。事後確率を導出しマイクロアレイデータの分析へ適用するための付加的な方法は、当技術分野において公知であり、例えば、Smyth, G.K. 2004 Stat. Appl. Genet. Mol. Biol. 3: Article 3に記載されている。いくつかの場合において、事後確率は、分類アルゴリズムにより提供されるマーカーをランク付けするために使用されてもよい。いくつかの場合において、マーカーは、事後確率に依ってランク付けされ得、選ばれた閾値を通過するものが、例えば、良性、悪性、正常、ATC、PTC、MTC、FC、FN、FA、FVPTC、CN、HA、HC、LCT、またはNHPである試料を示すかまたはそれらについて診断的である差次的な発現を有するマーカーとして選ばれ得る。例示的な閾値には、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.925、0.95、0.975、0.98、0.985、0.99、0.995、またはそれ以上の事前確率が含まれる。

10

20

30

40

50

【0154】

分子プロファイリングの結果の統計的な評価は、以下のうちの一つまたは複数を示す定量的な値を提供する場合がある：診断精度の尤度、癌、疾患、または状態の尤度、特定の癌、疾患、または状態の尤度、特定の治療的介入の成功の尤度。従って、遺伝学または分子生物学について訓練されていない可能性が高い医師が、生データを理解する必要はない。むしろ、データは、患者のケアを案内するための最も有用な形態で医師に直接提示される。分子プロファイリングの結果は、以下のものを含むが、これらに限定されない、当技術分野において公知の多数の方法を使用して、統計的に評価され得る：スチューデントt検定、両側t検定、ピアソンの順位和検定、隠れマルコフモデル分析、q-qプロットの分析、主成分分析、一元配置のANOVA、二元配置のANOVA、LIMMA等。

10

【0155】

本発明のいくつかの態様において、単独の、または細胞学的分析と組み合わせられた、分子プロファイリングの使用は、約85%～約99%または約100%正確な診断を提供し得る。いくつかの場合において、分子プロファイリングビジネスは、分子プロファイリングおよび／または細胞診の使用を通して、約85%、86%、87%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.75%、99.8%、99.85%、または99.9%正確な、悪性、良性、または正常の診断を提供し得る。

【0156】

いくつかの場合において、精度は、最初の診断の精度を判定するために、経時的に対象を追跡することにより判定されてもよい。他の場合において、精度は、確定的に確立されてもよいし、または統計法を使用して確立されてもよい。例えば、受信者動作特性（ROC）分析が、特定のレベルの精度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、および／または偽検出率を達成するための、最適のアッセイパラメータを決定するために使用され得る。癌診断においてROC分析を使用する方法は、当技術分野において公知であり、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願第2006/019615号に記載されている。

20

【0157】

本発明のいくつかの態様において、良性と正常との間で、良性と悪性との間で、または悪性と正常との間で、発現レベルの最も大きな差または選択的スプライシングの最も大きな差を示すことが判定された、遺伝子発現産物およびそのような産物をコードするヌクレオチドの組成が、本発明の分子プロファイリング試薬として使用するために選ばれ得る。そのような遺伝子発現産物は、当技術分野において公知であるかまたは使用されている他の方法より広いダイナミックレンジ、大きな信号雑音比、改善された診断力、偽陽性もしくは偽陰性の低い可能性、または大きな統計的信頼水準を提供することにより、特に有用であり得る。

30

【0158】

本発明の他の態様において、単独の、または細胞学的分析と組み合わせられた、分子プロファイリングの使用は、当技術分野において公知の標準的な細胞学的技術の使用と比較して、約100%、99%、95%、90%、80%、75%、70%、65%、または約60%、非診断的としてスコア化される試料の数を低下させ得る。いくつかの場合において、本発明の方法は、当技術分野において使用されている標準的な細胞学的方法と比較して、約100%、99%、98%、97%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、または約60%、中間物または疑わしいとしてスコア化される試料の数を低下させ得る。

40

【0159】

いくつかの場合において、分子プロファイリングアッセイ法の結果は、分子プロファイリングビジネスの代理人もしくは取次業者、個体、医療提供者、または保険提供者によるアクセスのためにデータベースに入力される。いくつかの場合において、アッセイ結果には、医療従事者のようなビジネスの代理人、取次業者、またはコンサルタントによる解釈または診断が含まれる。他の場合において、データのコンピュータまたはアルゴリズムによる分析は自動的に提供される。いくつかの場合において、分子プロファイリングビジネス

50

スは、以下のうちの一つまたは複数について、個体、保険提供者、医療提供者、研究者、または政府実体に代金を請求することができる：実施された分子プロファイリングアッセイ法、助言サービス、データ分析、結果の報告、またはデータベースアクセス。

【0160】

本発明のいくつかの態様において、分子プロファイリングの結果は、コンピュータスクリーン上のレポートとして、または紙の記録として提示される。いくつかの場合において、レポートは、以下のうちの一つまたは複数のような情報を含み得るが、これらに限定されない：差次的に発現される遺伝子の数、最初の試料の適応性、差次的な選択的スプライシングを示す遺伝子の数、診断、診断についての統計的信頼、癌または悪性の可能性、および必要とされる治療。

【0161】

(iv) 分子プロファイリング結果に基づく試料のカテゴリー化

分子プロファイリングの結果は、以下のうちの一つに分類され得る：良性（癌、疾患、もしくは状態がない）、悪性（癌、疾患、もしくは状態についての陽性の診断）、または非診断的（癌、疾患、もしくは状態の存在もしくは欠如に関する不十分な情報の提供）。いくつかの場合において、診断結果は、さらに、癌、疾患、または状態の型进行分类し得る。他の場合において、診断結果は、癌、疾患、もしくは状態に関与するある種の分子的経路、または特定の癌、疾患、もしくは状態のある種の悪性度もしくは病期を示し得る。さらに他の場合において、診断結果は、グリベックのようなキナーゼ阻害剤もしくは当技術分野において公知の任意の薬物のような特定の薬物計画、または甲状腺切除もしくは片側甲状腺切除のような外科的介入のような、適切な治療的介入を通知し得る。

【0162】

本発明のいくつかの態様において、結果は、訓練されたアルゴリズムを使用して分類される。本発明の訓練されたアルゴリズムには、図1にリスト化された試料を含むが、これらに限定されない、既知の悪性試料、良性試料、および正常試料の参照セットを使用して開発されたアルゴリズムが含まれる。試料のカテゴリー化のために適しているアルゴリズムには、k近傍法（k-nearest neighbor algorithms）、概念ベクトル（concept vector）アルゴリズム、単純ベイズ（naive bayesian）アルゴリズム、ニューラルネットワークアルゴリズム、隠れマルコフモデルアルゴリズム、遺伝的アルゴリズム、および相互情報フィーチャー選択（mutual information feature selection）アルゴリズム、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、本発明の訓練されたアルゴリズムは、例えば遺伝子発現または選択的スプライシングのデータであるがこれに限定されないDNA多型データ、配列決定データ、本発明の細胞学者もしくは病理学者によるスコア化もしくは診断、本発明の予備分類アルゴリズムにより提供された情報、または本発明の対象の病歴に関する情報以外のデータを取り込んでいてもよい。

【0163】

(v) 分子プロファイリングを介した対象または治療的介入のモニタリング

いくつかの態様において、対象は、本発明の方法および組成物を使用してモニタリングされ得る。例えば、対象は、癌または遺伝性障害を有すると診断されていてもよい。この初期診断は、分子プロファイリングの使用を含んでいてもまたは含んでいなくてもよい。対象は、甲状腺癌を有すると推測される対象のための甲状腺切除のような、治療的介入を処方される場合がある。治療的介入の結果は、治療的介入の効力を検出するために、分子プロファイリングにより継続的にモニタリングされ得る。別の例において、対象は、良性腫瘍または前癌性の病変もしくは結節を有すると診断されていてもよく、腫瘍、結節、または病変が、腫瘍または病変の状態の変化を検出するために、分子プロファイリングにより継続的にモニタリングされ得る。

【0164】

分子プロファイリングは、対象へ投与する前に、特定の治療的介入の可能性のある効力を確認するために使用されてもよい。例えば、対象は癌を有すると診断されていてもよい

。分子プロファイリングは、例えば、RAS癌遺伝子のような、癌悪性に関与することが公知である遺伝子発現産物の上方制御を示す場合がある。当技術分野において公知の方法を使用して、腫瘍試料を得て、かつインビトロで培養することができる。次いで、異常に活性化されたもしくは異常に調節された経路の様々な阻害剤、または経路の活性を阻害することが公知の薬物の適用を、増殖阻害について、腫瘍細胞株に対して試験することができる。分子プロファイリングは、例えば、関連する経路の下流標的に対するこれらの阻害剤の効果をモニタリングするために使用されてもよい。

【0165】

(vi) 研究道具としての分子プロファイリング

いくつかの態様において、分子プロファイリングは、推測される腫瘍の診断のための新たなマーカーを同定するため；腫瘍細胞、細胞株、組織、もしくは生物のような生物学的試料に対する薬物もしくは候補薬物の効果をモニタリングするため；または発癌および／もしくは腫瘍抑制のための新たな経路を発見するため、研究道具として使用されてもよい。

【0166】

(vii) 分子プロファイリングに基づくバイオマーカー群

甲状腺遺伝子は、以下の群に従って記載される：(1) 良性か悪性か、(2) 選択的遺伝子スプライシング、(3) KEGG経路、(4) 正常甲状腺、(5) 甲状腺病態亜型、(6) 遺伝子オントロジー、および(7) 非甲状腺器官から甲状腺への転移のバイオマーカー。本発明の方法および組成物は、上にリスト化された群のうちの一つもしくは複数、および／または上にリスト化された群のいずれかからの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、もしくはそれ以上の亜群（例えば、一つもしくは複数の異なるKEGG経路）から選択される遺伝子を有することができ、各群からの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%より高い特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

【0167】

いくつかの態様において、細胞外マトリックス遺伝子、接着遺伝子、接着斑遺伝子、および密着結合遺伝子が、甲状腺癌のバイオマーカーとして使用される。いくつかの態様において、シグナル伝達経路は、以下の三つの経路のうちの一つから選択される：接着経路、接着斑経路、および密着結合経路。いくつかの態様において、三つの経路のうちの一つから、少なくとも一つの遺伝子が選択される。いくつかの態様において、三つの経路のうちの一つから、各々少なくとも一つの遺伝子が選択される。いくつかの態様において、三つの経路のうち2つから、少なくとも一つの遺伝子が選択される。いくつかの態様において、三つの経路全てに関与する少なくとも一つの遺伝子が選択される。一例において、接着経路、接着斑経路、および密着結合経路に関与する遺伝子のセットが、甲状腺癌のような癌の診断のためのマーカーとして選択される。

【0168】

甲状腺濾胞を裏打ちする濾胞細胞は、高度に極性であり、構造的に組織化されており、管腔側および頂端側の細胞膜の別個の役割を必要とする。いくつかの態様において、細胞骨格遺伝子、原形質膜遺伝子、および細胞外空間遺伝子が、甲状腺癌のバイオマーカーとして使用される。いくつかの態様において、四つの経路、即ち、ECM経路、接着斑経路、接着経路、および密着結合経路の全てにオーバーラップする遺伝子が、甲状腺癌のバイオマーカーとして使用される。一例において、本発明は、甲状腺分類遺伝子リストとして良性対悪性群（n=948）を提供する。このリストは、選択的スプライシング、KEGG経路、および遺伝子オントロジーに従って類別された。KEGG経路は、表1にさらに記載される。

【0169】

いくつかの態様において、本発明は、以下のシグナル伝達経路を含むが、これらに限定されない、一つまたは複数のシグナル伝達経路からの遺伝子発現産物を含む、癌を診断する方法を提供する：急性骨髄性白血病シグナル伝達、2型ソマトスタチン受容体シグナル伝達、cAMP媒介シグナル伝達、細胞周期およびDNA傷害チェックポイントシグナル伝達、Gタンパク質共役型受容体シグナル伝達、インテグリンシグナル伝達、黒色腫細胞シグナル伝達、リラキシニンシグナル伝達、および甲状腺癌シグナル伝達。本発明の方法および組成物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上のシグナル伝達経路から選択される遺伝子を有することができ、各シグナル伝達経路からの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%より高い特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

10

【0170】

いくつかの態様において、本発明は、以下のオントロロジー群を含むが、これらに限定されない、一つまたは複数のオントロロジー群からの遺伝子発現産物を含む、癌を診断する方法を提供する：細胞老化、細胞皮質、細胞周期、細胞死／アポトーシス、細胞分化、細胞分裂、細胞間結合、細胞遊走、細胞形態形成、細胞運動、細胞突起、細胞増殖、細胞認識、細胞体、細胞表面、細胞表面結合型受容体シグナル伝達、細胞接着、転写、免疫応答、または炎症。本発明の方法および組成物は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上のオントロロジー群から選択される遺伝子を有することができ、各オントロロジー群からの1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、またはそれ以上の遺伝子発現産物を任意の組み合わせで有することができる。いくつかの態様において、組み合わせられた遺伝子のセットは、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは99.5%より高い特異度もしくは感度、または少なくとも95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の陽性適中率もしくは陰性適中率を与える。

20

30

【0171】

(表1) KEGG経路に關与する遺伝子

KEGG経路	上位948 B対 Mリストに おける%	上位948 B対 Mリストにおける 遺伝子	経路内の 全遺伝子
ECM	23	18	84
p53	14	10	69
PPAR	14	10	69
甲状腺癌	14	4	29
接着斑	13	26	201
接着	12	9	77
密着結合	11	14	134
癌概要経路	10	33	332
Jak/STAT	10	14	155
細胞周期	7	9	129
TGF β	7	6	87
Wnt	7	10	151
ErbB	6	5	87
アポトーシス	6	5	88
MAPK	5	14	269
自己免疫性甲状腺	4	2	53
mTOR	2	1	53
VEGF	1	1	76

10

20

【0172】

良性甲状腺対悪性甲状腺の上位バイオマーカー（n=948）を、下記リスト1にリスト化する。

30

【0173】

リスト1

TCID-2406391, TCID-3153400, TCID-3749600, ABCC3, ABCD2, ABTB2, ACBD7, ACSL1, ACTA2, ADAMTS5, ADAMTS9, ADK, ADORA1, AEBP1, AFAP1, AGR2, AHNAK2, AHR, AIDA, AIM2, AK1, AKR1C3, ALAS2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH6A1, ALOX5, AMIGO2, AMOT, ANGPTL1, ANK2, ANKS6, ANO5, ANXA1, ANXA2, ANXA2P1, ANXA3, ANXA6, AOA, AP3S1, APOBEC3F, APOBEC3G, APOL1, APOO, AQP4, AQP9, ARHGAP19, ARHGAP24, ARL13B, ARL4A, ARMCX3, ARMCX6, ARNTL, ARSG, ASAP2, ATIC, ATM, ATP13A4, ATP6V0D2, ATP8A1, AUTS2, AVPR1A, B3GNT3, BAG3, BCL2, BCL2A1, BCL9, BHLHE40, BHLHE41, BIRC5, BLNK, BMP1, BMP8A, BTBD11, BTG3, C10orf131, C10orf72, C11orf72, C11orf74, C11orf80, C12orf35, C12orf49, C14orf45, C16orf45, C17orf87, C19orf33, C1orf115, C1orf116, C2, C22orf9, C2orf40, C3, C4A, C4B, C4orf34, C4orf7, C5orf28, C6orf168, C6orf174, C7orf62, C8orf16, C8orf39, C8orf4, C8orf79, C9orf68, CA11, CADM1, CALCA, CAMK2N1, CAMK4, CAND1, CARD16, CARD17, CARD8, CASC5, CASP1, CAV1, CAV2, CCDC109B, CCDC121, CCDC146, CCDC148, CCDC152, CCDC80, CCL13, CCL19, CCND1, CCND2, CD151, CD180, CD2, CD200, CD36, CD3D, CD48, CD52, CD69, CD79A, CD96, CDCP1, CDH11, CDH3, CDH6, CDK2, CDKL2, CDO1, CDON, CDR1, CEP110, CEP55, CERKL, CFB, CFH, CFHR1, CFI, CHAF1B, CHD4, CHGB, CHI3L1, CITED1, CKB, CKS2, CLC, CLDN1, CLDN10, CLDN16, CLDN4, CLDN7, CLEC2B, CLEC4E, CLIP3, CLU, CMAH, CNN2, CNN3, COL12A1, COL1A1, COPZ2, CP, CPE, CPNE3, CR2, CRABP1, CRABP2, CSF3R, CSGALNACT1, CST6, CTNNAL1, CTNNB1, CTSC, CTSH, CTTN, CWH43, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL14, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL9, CXorf18, CXorf27, CYP1B1, CYP24A1, CYP27A1, CYP4B1, CYSLTR1, CYSLTR2, CYTH1, DAPK2, DCAF17, DCBLD2, DCUN1D3, DDAH1, DDB2, DDX52, DENND4A, DGKH, DGKI, DHRS1, DHRS3, DIO1, DIRAS3, DLC1, DLG2, DLG4, DLGAP5, DNAJB14, DNASE1L3, DOCK8, DOCK9, DOK4, DPH3B, DPP4, DPYD, DPYSL3, DSG2, DSP, DST, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOXA2, DUSP4, DUSP5, DUSP6, DYNC1I2, DYNLT1, DZIP1, ECE1, EDNRB, EFEMP1, EGF, EGFR, EHBP1, EHD2, EHF, EIF2B2, EIF4H, ELK3, ELMO1, EMP2, EMR3, ENAH, ENDOD1, ENTPD1, EPB41, EPDR1, EPHA4, EPHX4, EPR1, EPS8, ERBB2, ERBB3, ERI2, ERO1LB, ERP27, ESRRG, ETNK2, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, F2RL2, F8, FAAH2, FABP4, FAM111A, FAM111B, FAM164A, FAM176A, FAM20A, FAM55C, FAM82B, FAM84B, FAT4, FBLN5, FBXO2, FBXO21, FCN1, FCN2, FGF2, FGFR1OP2, FIBIN, FLJ20184, FLJ26056, FLJ32810, FLJ42258, FLRT3, FN1, FPR1, FPR2, FREM2, FRMD3, FXYP6, FYB, FZD4, FZD6, FZD7, G0S2, GABBR2, GABRB2, GADD45A, GALE, GALNT12, GALNT3, GALNT7, GBE1, GBP1, GBP3, GBP5, GGCT, GIMAP2, GIMAP5, GIMAP7, GJA4, GLA, GLDC, GLDN, GLIS3, GNG12, GOLT1A, GPAM, GPR110, GPR125, GPR155, GPR174, GPR98, GPRC5B, GRAMD3, GSN, GTF3A, GULP1, GYPB, GYPC, GYPE, GZMA, GZMK, HEMGN, HEY2, HIGD1A, HIPK2, HIST1H1A, HIST1H3B, HIST1H4L, HK1,

10

20

30

40

HLA-DPB1, HLA-DQB2, HLF, HMGA2, HMMR, HNRNPM, HPN, HPS3, HRASLS, HSD17B6, HSPH1, ICAM1, ID3, IFI16, IFITM1, IFNAR2, IGF2BP2, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, IGJ, IGK, IGKC, IGKV1-5, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGSF1, IKZF2, IKZF3, IKZF4, IL1RAP, IL1RL1, IL2RA, IL7R, IL8, IL8RA, IL8RB, IL8RBP, IMPDH2, INPP5F, IPCEF1, IQGAP2, ISYNA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1, ITGB4, ITGB6, ITGB8, ITM2A, ITPR1, IYD, JAK2, JUB, KAL1, KATNAL2, KBTBD8, KCNA3, KCNAB1, KCNK5, KCNQ3, KCTD14, KDELC1, KDELR3, KHDRBS2, KIAA0284, KIAA0408, KIAA1217, KIAA1305, KIF11, KIT, KLF8, KLHDC8A, KLHL6, KLK10, KLK7, KLRB1, KLRC4, KLRG1, KLRK1, KRT18, KRT19, KYNU, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LCA5, LCMT1, LCN2, LCP1, LDOC1, LEMD1, LGALS2, LGALS3, LIFR, LILRA1, LILRB1, LIMA1, LINGO2, LIPH, LMO3, LMO4, LOC100124692, LOC100127974, LOC100129112, LOC100129115, LOC100129171, LOC100129961, LOC100130100, LOC100130248, LOC100131102, LOC100131490, LOC100131869, LOC100131938, LOC100131993, LOC100132338, LOC100132764, LOC26080, LOC283508, LOC284861, LOC439911, LOC440434, LOC440871, LOC554202, LOC643454, LOC646358, LOC648149, LOC650405, LOC652493, LOC652694, LOC653264, LOC653354, LOC653498, LOC728212, LOC729461, LOC730031, LONRF2, LOX, LPAR1, LPAR5, LPCAT2, LPL, LRP1B, LRP2, LRRC69, LRRN1, LRRN3, LTBP2, LTBP3, LUM, LYPLA1, LYRM1, LYZ, MACC1, MAFG, MAGOH2, MAMLD1, MAP2, MAPK4, MAPK6, MATN2, MBOAT2, MCM4, MCM7, MDK, ME1, MED13, MED13L, MELK, MET, METTL7B, MEX3C, MFGE8, MGAM, MGAT1, MGAT4C, MGC2889, MGST1, MIS12, MKI67, MLLT3, MLLT4, MMP16, MNDA, MORC4, MPPED2, MPZL2, MRC2, MRPL14, MT1F, MT1G, MT1H, MT1M, MT1P2, MT1P3, MTHFD1L, MTIF3, MUC1, MUC15, MVP, MXRA5, MYEF2, MYH10, MYO1B, MYO1D, MYO5A, MYO6, NAB2, NAE1, NAG20, NAV2, NCAM1, NCKAP1, ND1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4L, NELL2, NEXN, NFATC3, NFE2, NFIB, NFKBIZ, NIPAL3, NIPSNAP3A, NIPSNAP3B, NOD1, NPAS3, NPAT, NPC2, NPEPPS, NPL, NPY1R, NRCAM, NRIP1, NRP2, NT5E, NTAN1, NUCB2, NUDT6, NUPR1, NUSAP1, OCIAD2, OCR1, ODZ1, ORAOV1, OSBPL1A, OSGEP, OSMR, P2RY13, P4HA2, PAM, PAPSS2, PARD6B, PARP14, PARP4, PARVA, PBX1, PCDH1, PCMTD1, PCNXL2, PDE5A, PDE9A, PDGFRL, PDK4, PDLIM1, PDLIM4, PDZRN4, PEG10, PERP, PGCP, PHEX, PHF16, PHLDB2, PHYHIP, PIAS3, PIGN, PKHD1L1, PKP2, PKP4, PLA2G16, PLA2G7, PLA2R1, PLAG1, PLAUI, PLCD3, PLCL1, PLEK, PLEKHA4, PLEKHA5, PLEKHF2, PLK2, PLP2, PLS3, PLSCR4, PLXNC1, PMEPA1, POLR2J4, PON2, POR, POU2F3, PPAP2C, PPARGC1A, PPBP, PPL, PPP1R14C, PRCP, PRICKLE1, PRINS, PRMT6, PROK2, PROS1, PRR15, PRRG1, PRSS23, PSAT1, PSD3, PTK7, PTPN14, PTPN22, PTPRC, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRK, PTPRU, PTRF, PXDNL, PYGL, PYHIN1, QTRT1, RAB25, RAB27A, RAB32, RAB34, RAD23B, RAG2, RAI2, RAPGEF5, RARG, RASA1, RASD2, RBBP7, RBBP8, RBMS2, RCBTB2, RCE1, RDH5, RG9MTD2, RGS13, RGS18, RGS2, RHOBTB3, RHOH, RHOU, RICH2, RIMS2, RNASE1, RNASET2, RND3, ROS1, RPL39L, RPL9P11, RPRD1A, RPS6KA6,

10

20

30

40

RRAS, RRAS2, RRBPI, RRM2, RUNX1, RUNX2, RXRG, RYR2, S100A12, S100A14, S100A16, S100A8, S100A9, SALL1, SAV1, SC4MOL, SCARA3, SCARNA11, SCEL, SCG3, SCG5, SCNN1A, SCP2, SCRNI, SDC4, SDK1, SEH1L, SEL1L3, SELL, SEMA3C, SEMA3D, SEMA4C, SEPP1, SEPT11, SERGEF, SERINC2, SERPINA1, SERPINA2, SERPINE2, SERPING1, SFN, SFTPB, SGCB, SGCE, SGEF, SGMS2, SGPP2, SH2D4A, SH3BGR, SH3PXD2A, SIPA1L2, SIRPA, SIRPB1, SLA, SLC12A2, SLC16A4, SLC16A6, SLC17A5, SLC24A5, SLC25A33, SLC26A4, SLC26A7, SLC27A2, SLC27A6, SLC34A2, SLC35D2, SLC35F2, SLC39A6, SLC4A4, SLC5A8, SLC7A11, SLC7A2, SLIT1, SLIT2, SLPI, SMAD9, SMOC2, SMURF2, SNCA, SNX1, SNX22, SNX7, SOAT1, SORBS2, SP140, SP140L, SPATS2, SPATS2L, SPC25, SPINT1, SPOCK1, SPP1, SPRED2, SPRY1, SPRY2, SQLE, SRL, SSPN, ST20, ST3GAL5, STAT4, STEAP2, STK17B, STK32A, STXBP6, SULF1, SYNE1, SYT14, SYTL5, TACSTD2, TASP1, TBC1D3F, TC2N, TCERG1L, TCF7L2, TCFL5, TDRKH, TEAD1, TFCP2L1, TFF3, TFPI, TGFA, TGFB2, TGFB1, THSD4, TIAM2, TIMP1, TIMP3, TIPARP, TJP1, TJP2, TLCD1, TLE4, TLR10, TLR8, TM4SF1, TM4SF4, TM7SF4, TMEM100, TMEM117, TMEM133, TMEM156, TMEM163, TMEM171, TMEM215, TMEM220, TMEM90A, TMEM98, TMPRSS4, TMSB10, TMSB15A, TMSB15B, TNC, TNFAIP8, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF17, TNFSF10, TNFSF15, TOMM34, TOX, TPD52L1, TPO, TPX2, TRIP10, TRPC5, TRPC6, TSC22D1, TSHZ2, TSPAN13, TSPAN6, TSPAN8, TSSC1, TTC39A, TUBB1, TUBB6, TULP3, TUSC3, TXNL1, TXNRD1, TYMS, UCHL5, VAMP1, VNN1, VNN2, VNN3, WDR40A, WDR54, WDR72, WIP1, WNT5A, XKRX, XPR1, YIF1B, YIPF1, YTHDC2, ZBTB33, ZCCHC12, ZCCHC16, ZEB2, ZFP36L1, ZFPM2, ZMAT3, ZMAT4, ZNF143, ZNF208, ZNF487, ZNF643, ZNF804B, ZYG11A.

10

20

【 0 1 7 4 】

選択的スプライシングを受ける遺伝子 (n=283) を、下記リスト2にリスト化する。

30

【 0 1 7 5 】

リスト2

ABCC3, ADAMTS5, ADAMTS9, AIDA, AK1, AKR1C3, ALDH1A3, ALDH6A1, AMIGO2, AMOT, ANGPTL1, ANKS6, ANO5, ANXA1, ANXA2, ANXA2P1, ANXA3, AQP4, ARHGAP24, ARL4A, ARMCX3, ARMCX6, ARSG, ATIC, ATP13A4, ATP8A1, AUTS2, BAG3, BCL2, BCL9, BHLHE41, C10orf131, C11orf74, C14orf45, C16orf45, C19orf33, C2orf40, C3, C5orf28, C8orf79, CA11, CALCA, CAV1, CCND1, CCND2, CD36, CD36, CDH3, CDH6, CDON, CFH, CFHR1, CHD4, CITED1, CLDN16, CLU, COPZ2, CP, CRABP1, CSGALNACT1, CTSC, CTSB, CTTN, CWH43, CYSLTR2, DCBLD2, DCUN1D3, DDB2, DGKH, DGKI, DIO1, DLG2, DOCK9, DPH3B, DPP4, DSP, DST, DUSP6, EFEMP1, EIF2B2, ELMO1, EMP2, ENAH, ENTPD1, EPHX4, ERBB3, ERI2, ERO1LB, ETNK2, ETV1, ETV5, F8, FABP4, FAM111B, FAM20A, FAM55C, FAT4, FBLN5, FGFR1OP2, FLJ42258, FLRT3, FN1, FREM2, FXYD6, GABBR2, GABRB2, GALNT7, GBE1, GBP1, GBP3, GGCT, GIMAP7, GPAM, GPR125, GPR155, GRAMD3, GSN, HLF, HMGA2, HSPH1, IMPDH2, IQGAP2, ITGA2, ITGA3, ITGA9, ITGB6, ITGB8, ITM2A, ITPR1, IYD, KATNAL2, KCNA3, KCNQ3, KDELC1, KHDRBS2, KIAA0284, KIAA1217, KIT, KLF8, KLK10, KRT19, LAMB3, LAMC2, LEMD1, LIFR, LINGO2, LMO3, LOC100127974, LOC100129112, LOC100131490, LOC100131869, LOC283508, LOC648149, LOC653354, LONRF2, LPCAT2, LPL, LRP1B, LRP2, LRRC69, LRRN1, LRRN3, LYRM1, MACC1, MAFG, MAP2, MAPK4, MAPK6, MATN2, MED13, MET, METTL7B, MFGE8, MLLT3, MPPED2, MPZL2, MRPL14, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MTHFD1L, MUC1, MVP, MYEF2, MYH10, MYO1D, NAG20, NAV2, NEB, NEDD4L, NELL2, NFATC3, NFKBIZ, NPC2, NRCAM, NUCB2, ORAOV1, P4HA2, PAM, PAPSS2, PARVA, PDLIM4, PEG10, PGCP, PIGN, PKHD1L1, PLA2G16, PLA2G7, PLA2R1, PLA2, PLEKHA4, PLP2, PLSCR4, PLXNC1, PMEPA1, PON2, PPARGC1A, PRINS, PROS1, PSD3, PTPRK, PYHIN1, QTRT1, RAB27A, RAB34, RAD23B, RASA1, RHOBTB3, RNASET2, RPS6KA6, RUNX1, SCARNA11, SCG5, SDC4, SERPINA1, SERPINA2, SGEF, SH2D4A, SLA, SLC12A2, SLC24A5, SLC26A4, SLC26A7, SLC27A2, SLC27A6, SLC35F2, SLC4A4, SLC5A8, SLC7A2, SOAT1, SPATS2, SPATS2L, SPINT1, SPP1, SSPN, STK32A, SULF1, SYNE1, TCFL5, TFPI, TGFBR1, TIPARP, TJPI, TLE4, TM7SF4, TMEM171, TMEM90A, TNFAIP8, TNFRSF11B, TOMM34, TPD52L1, TPO, TSC22D1, TUSC3, TYMS, WDR54, WDR72, WIPI1, XPR1, YIF1B, ZFPM2, ZMAT4.

【 0 1 7 6 】

KEGG経路に關与する遺伝子を下記表6にリスト化する。計n=109の独特の遺伝子を含む、18経路が存在する。

【 0 1 7 7 】

(表6)

10

20

30

40

シグナリング経路	遺伝子の数	遺伝子
ECM経路	19	CD36, COL1A1, FN1, HMMR, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1, ITGB4, ITGB6, ITGB8, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, SDC4, SPP1, TNC
p53経路	10	ATM, CCND1, CCND2, CDK2, DDB2, GADD45A, PERP, RRM2, SFN, ZMAT3
PPAR経路	10	ACSL1, CD36, CYP27A1, FABP4, LPL, ME1, RXRG, SCP2, SLC27A2, SLC27A6
甲状腺癌経路	4	CCND1, CTNNB1, RXRG, TCF7L2

10

20

接着斑経路	26	BCL2, CAV1, CAV2, CCND1, CCND2, COL1A1, CTNNB1, EGF, EGFR, ERBB2, FN1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1, ITGB6, ITGB8, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, MET, PARVA, SPP1, TNC
接着経路	9	CTNNB1, EGFR, ERBB2, MET, MLLT4, PTPRF, TCF7L2, TGFB1, TJP1
密着結合経路	15	CLDN1, CLDN10, CLDN16, CLDN4, CLDN7, CTNNB1, CTTN, EPB41, MLLT4, MYH10, PARD6B, RRAS, RRAS2, TJP1, TJP2
癌概要経路	34	BCL2, BIRC5, CCND1, CDK2, CSF3R, CTNNB1, DAPK2, EGF, EGFR, ERBB2, ETS1, FGF2, FN1, FZD4, FZD6, FZD7, IL8, ITGA2, ITGA3, ITGB1, KIT, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, MET, PIAS3, RUNX1, RXRG, TCF7L2, TGFA, TGFB2, TGFB1, WNT5A
Jak/STAT経路	16	CCND1, CCND2, CSF3R, IFNAR2, IL2RA, IL7R, ITGB4, JAK2, LIFR, OSMR, PIAS3, SPRED2, SPRY1, SPRY2, STAT4, TPO
細胞周期経路	9	ATM, CCND1, CCND2, CDK2, GADD45A, MCM4, MCM7, SFN, TGFB2
TGF β 経路	6	BMP8A, ID3, SMAD9, SMURF2, TGFB2, TGFB1
Wnt経路	10	CCND1, CCND2, CTNNB1,

10

20

30

40

		FZD4, FZD6, FZD7, NFATC3, PRICKLE1, TCF7L2, WNT5A
Erb経路	5	EGF, EGFR, ERBB2, ERBB3, TGFA
アポトーシス経路	5	ATM, BCL2, ENDOD1, IL1RAP, TNFSF10
MAPK経路	14	DUSP4, DUSP5, DUSP6, EGF, EGFR, FGF2, GADD45A, GNG12, RASA1, RPS6KA6, RRAS, RRAS2, TGFB2, TGFB1
自己免疫性甲状腺経路	2	HLA-DPB1, TPO
mTOR経路	1	RPS6KA6
VEGF経路	1	NFATC3

10

20

【0178】

良性甲状腺および悪性甲状腺（組み合わせ）を正常甲状腺から分離する上位遺伝子（n=55）を、下記リスト3にリスト化する。

【0179】

リスト3

30

ANGPTL1, ANXA3, C10orf131, C2orf40, C7orf62, CAV1, CCDC80, CDR1, CFH, CFHR1, CLDN16, CP, CRABP1, EFEMP1, ENTPD1, FABP4, FBLN5, FN1, GBP1, GBP3, GULP1, HSD17B6, IPCEF1, KIT, LRP1B, LRRC69, LUM, MAPK6, MATN2, MPPED2, MT1F, MT1G, MT1H, MT1M, MT1P2, MT1P3, MYEF2, NRCAM, ODZ1, PAPSS2, PKHD1L1, PLA2R1, RYR2, SEMA3D, SLC24A5, SLC26A4, SLC26A7, SLIT2, TFPI, TMEM171, TPO, TSPAN8, YTHDC2, ZFPM2, ZNF804B.

【0180】

甲状腺外科病理学亜型（n=873）を以下にリスト化する。

40

【0181】

(i) リスト4：FA亜型（n=243）

TCID-3124344, AHR, ALOX5, ANGPTL1, ANXA2, ANXA2P1, APOL1, AVPR1A, BMP8A, BTBD11, C2, C3, C8orf39, CCDC109B, CD36, CDON, CFB, CHGB, CHI3L1, CKB, CLDN1, CP, CRABP1, CTSC, CTSH, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXorf27, CYP1B1, DLG2, DNASE1L3, DPP4, DUOX1, DUOX2, DYNLT1, EIF4H, F8, FABP4, FAM20A, FAM55C, FBLN5, FLJ26056, FXYP6, G0S2, GALNT7, GLIS3, GPAM, HIGD1A, HK1, HLF, HSD17B6, ICAM1, IGFBP7, IL1RAP, IPCEF1, IYD, KATNAL2, KCNAB1, KHDRBS2, KLF8, KLHDC8A, LAMB1, LGALS3, LOC100131869, LOC26080, LOC284861, LOC439911, LOC653264, LOC728212, LOC729461, LPCAT2, LRRC69, MAGOH2, MAPK4, MAPK6, MELK, MPPED2, MT1G, NEB, NFKBIZ, NRIP1, PARP14, PKHD1L1, PLA2G7, PLP2, PLXNC1, POR, PRMT6, PROS1, PSMB2, PTPRE, PYGL, RNASE1, RNASET2, RPL9P11, RRAS2, RRBPI, RUNX1, RUNX2, RYR2, SCP2, SEL1L3, SERGEF, SGPP2, SH3BGR, SLC25A33, SLC26A4, SLC26A7, SLC27A6, SLC4A4, SLPI, SORBS2, SQLE, STK32A, SYTL5, TFCP2L1, TIAM2, TIMP3, TMEM220, TMSB10, TRPC6, TSHZ2, TSSC1, VAMP1, ZNF487, ABCC3, C11orf72, C8orf79, CLDN16, CLU, CST6, CYSLTR2, DIO1, DPH3B, ERO1LB, FN1, GABRB2, IGFBP6, IKZF3, KIT, KRT19, LIFR, LIPH, MACC1, MAFG, MPZL2, MT1F, MT1H, MT1P2, NELL2, ODZ1, RAG2, ROS1, SERPINA1, SERPINA2, SLC34A2, TCFL5, TIMP1, TPO, ZMAT4, ADAMTS9, ALDH1B1, ALDH6A1, ANO5, APOO, C10orf72, C11orf74, C14orf45, C2orf40, C4A, C4B, C5orf28, C6orf174, CAMK2N1, CCDC121, CCND1, CDH3, CITED1, COPZ2, CPNE3, CRABP2, CSGALNACT1, DAPK2, DLC1, ECE1, EIF2B2, EMP2, ERBB2, FAM82B, FIBIN, FLJ42258, FRMD3, HEY2, HRASLS, ID3, IGF2BP2, IGSF1, IKZF2, ITGA9, KIAA0408, KIAA1305, LMO3, MATN2, MDK, MET, METTL7B, MFGE8, MGC2889, MIS12, NAV2, NCAM1, NIPSNAP3A, NIPSNAP3B, NOD1, NTAN1, NUCB2, NUPR1, PCMTD1, PIGN, PLAG1, PSAT1, PXDNL, QTRT1, RG9MTD2, RXRG, SDC4, SLC35D2, SLC7A11, SMAD9, SPRY1, STEAP2, TASP1, TCF7L2, TMEM171, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TRPC5, TXNL1, WDR72, YIPF1, ZCCHC12, ZCCHC16.

【 0 1 8 2 】

(ii) リスト5: FC垂型 (n=102)

TCID-3124344, ABCC3, ANGPTL1, AVPR1A, C8orf39, CD2, CD36, CD48, CD52, CKB, CLDN1, CLDN16, CRABP1, CXCL9, DIO1, DLG2, DNASE1L3, DPH3B, DYNLT1, EIF4H, ERO1LB, F8, FABP4, FBLN5, FLJ26056, FXYP6, FYB, GLIS3, GULP1, GZMA, GZMK, HK1, HLA-DPB1, IFITM1, IGFBP7, IGJ, IGK@, IGKC, IGKV1-5, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IPCEF1, KHDRBS2, KLHDC8A, KLRC4, KLRK1, LAMB1, LCP1, LIFR, LOC100130100, LOC100131869, LOC26080, LOC284861, LOC439911, LOC440871, LOC650405, LOC652493, LOC652694, LOC653264, LOC728212, LOC729461, LYZ, MAGOH2, MAPK4, MT1F, MT1H, MT1P2, NEB, ODZ1, PLA2G7, POR, PRMT6, PSMB2, PTPRC, RAG2, RNASE1, RNASET2, RPL9P11, RRAS2, RRBPI, RYR2, SCP2, SERGEF, SGPP2, SH3BGR, SLC25A33, SLC26A4, SQLE, STK32A, TCFL5, TFCP2L1, TIAM2, TIMP3, TMEM220, TPO, TRPC6, TSSC1, VAMP1, ZFPM2, ZNF487.

【 0 1 8 3 】

(iii) リスト6：LCT垂型 (n=140)

ADAMTS9, AIM2, APOBEC3F, APOBEC3G, ARHGAP19, ATP13A4, BAG3, BCL2A1, BIRC5, BLNK, C10orf72, C11orf72, C12orf35, C4orf7, C6orf168, CALCA, CARD17, CARD8, CASP1, CCL19, CCND1, CD180, CD2, CD3D, CD48, CD52, CD79A, CD96, CEP110, CHGB, CLDN16, CLEC2B, CNN2, COL12A1, CR2, CXCL13, CXCL9, CYTH1, DENND4A, DNAJB14, DOCK8, DPYD, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOXA2, DUSP6, DYNC112, EGF, EPDR1, EPR1, EPS8, ETS1, FLJ42258, FYB, GABBR2, GABRB2, GALNT7, GBP5, GIMAP2, GIMAP5, GIMAP7, GPR155, GPR174, GTF3A, GZMA, GZMK, HIST1H3B, HIST1H4L, HLA-DPB1, HNRNPM, IFI16, IFITM1, IFNAR2, IGF2BP2, IGJ, IGK@, IGKC, IGKV1-5, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IKZF3, IL7R, ITM2A, JAK2, KBTBD8, KLHL6, KLRC4, KLRG1, KLRK1, KYNU, LCP1, LIPH, LOC100130100, LOC100131490, LOC440871, LOC646358, LOC650405, LOC652493, LOC652694, LONRF2, LYZ, MED13L, METTL7B, MPZL2, MTIF3, NAV2, ND1, NFATC3, ODZ1, PAPSS2, PROS1, PSD3, PTPRC, PYGL, PYHIN1, RAD23B, RGS13, RIMS2, RRM2, SCG3, SLIT1, SP140, SP140L, SPC25, ST20, ST3GAL5, STAT4, STK32A, TC2N, TLE4, TNFAIP8, TNFRSF17, TNFSF10, TOX, UCHL5, ZEB2, ZNF143.

10

20

【 0 1 8 4 】

(iv) リスト7：FVPTC垂型 (n=182)

ABCC3, ADAMTS9, AIDA, ALDH1B1, ALDH6A1, ANK2, ANO5, APOL1, APOO, AQP4, ATP13A4, BMP8A, C10orf72, C11orf72, C11orf74, C12orf35, C14orf45, C2orf40, C4A, C4B, C5orf28, C6orf174, C8orf79, CAMK2N1, CCDC121, CCND1, CCND2, CD36, CDH3, CITED1, CLDN1, CLDN16, CLDN4, CLEC2B, CLU, COPZ2, CPNE3, CRABP2, CSGALNACT1, CST6, CWH43, CYSLTR2, DAPK2, DCAF17, DIO1, DIRAS3, DLC1, DOCK9, DPH3B, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOXA2, DUSP6, ECE1, EIF2B2, EMP2, ERBB2, ERO1LB, ESRRG, FABP4, FAM82B, FAT4, FIBIN, FLJ42258, FN1, FRMD3, GABBR2, GABRB2, GIMAP2, GIMAP7, GPR155, GPR98, GTF3A, GZMA, GZMK, HEY2, HRASLS, ID3, IGF2BP2, IGFBP6, IGSF1, IKZF2, IKZF3, ITGA9, JAK2, KIAA0284, KIAA0408, KIAA1217, KIAA1305, KIT, KLRC4, KLRK1, KRT19, LGALS3, LIFR, LIPH, LMO3, LOC100131490, LOC100131993, LRP1B, LRP2, MACC1, MAFG, MAPK6, MATN2, MDK, MET, METTL7B, MFGE8, MGC2889, MIS12, MPPED2, MPZL2, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MTIF3, NAV2, NCAM1, NELL2, NFATC3, NIPSNAP3A, NIPSNAP3B, NOD1, NRCAM, NTAN1, NUCB2, NUPR1, ODZ1, PCMTD1, PDE5A, PIGN, PKHD1L1, PLA2R1, PLAG1, PLSCR4, PRINS, PSAT1, PXDNL, QTRT1, RAG2, RCBTB2, RG9MTD2, ROS1, RPS6KA6, RXRG, SALL1, SCG5, SDC4, SERPINA1, SERPINA2, SLC26A4, SLC34A2, SLC35D2, SLC7A11, SMAD9, SPRY1, ST3GAL5, STEAP2, STK32A, TASP1, TCF7L2, TCFL5, TIMP1, TMEM171, TMEM215, TNFAIP8, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFSF10, TPO, TRPC5, TXNL1, UCHL5, WDR72, YIPF1, ZCCHC12, ZCCHC16, ZMAT4, ZYG11A.

30

40

【 0 1 8 5 】

(v) リスト8：PTC垂型 (n=604)

TCID-3153400, TCID-3749600, ABCC3, ABTB2, ACBD7, ACSL1, ACTA2, ADAMTS5, ADAMTS9, ADK, AGR2, AHNAK2, AHR, AIDA, AK1, ALAS2, ALDH1A3, ALOX5, AMIGO2, AMOT, ANK2, ANXA1, ANXA2, ANXA2P1, ANXA3, AOA1, AP3S1, APOL1, AQP9, ARHGAP24, ARL13B, ARL4A, ARMCX3, ARMCX6, ARNTL, ASAP2, ATIC, ATP13A4, ATP13A4, B3GNT3, BCL9, BHLHE40, BHLHE41, BMP8A, BTBD11, BTG3, C11orf72, C11orf80, C12orf49, C16orf45, C19orf33, C1orf115, C1orf116, C2, C2orf40, C3, C4A, C4B, C4orf34, C6orf168, C6orf174, C7orf62, C8orf4, C8orf79, CA11, CADM1, CAMK2N1, CAND1, CAV1, CAV2, CCDC109B, CCDC121, CCDC148, CCDC80, CCL13, CCND1, CCND2, CD151, CD200, CD36, CDCP1, CDH11, CDH3, CDH6, CDK2, CDKL2, CDO1, CDON, CDR1, CFB, CFH, CFHR1,

CFI, CHAF1B, CHD4, CHI3L1, CITED1, CKS2, CLC, CLDN1, CLDN10, CLDN16, CLDN4, CLDN7, CLEC4E, CLU, CNN3, COL1A1, CP, CRABP1, CRABP2, CSF3R, CST6, CTNNAL1, CTNNB1, CTSC, CTSH, CTTN, CXCL1, CXCL14, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXorf18, CXorf27, CYP1B1, CYSLTR2, DAPK2, DCBLD2, DCUN1D3, DDAH1, DDB2, DDX52, DGKH, DGKI, DHRS1, DHRS3, DIO1, DIRAS3, DLC1, DOCK9, DPP4, DPYSL3, DSG2, DSP, DST, DUSP4, DUSP5, DUSP6, DZIP1, ECE1, EDNRB, EGFR, EHBPI, EHD2, EHF, ELK3, ELMO1, EMP2, EMR3, ENAH, ENDOD1, EPB41, EPHA4, EPHX4, EPS8, ERBB3, ERI2, ERP27, ESRRG, ETNK2, ETV1, ETV5, F2RL2, FAAH2, FABP4, FAM111A, FAM111B, FAM164A, FAM176A, FAM20A, FAM55C, FAM84B, FBXO2, FBXO21, FCN1, FCN2, FGF2, FGFR1OP2, FLJ20184, FLJ32810, FLJ42258, FLRT3, FN1, FPR1, FPR2, FRMD3, FZD4, FZD6, FZD7, G0S2, GABBR2, GABRB2, GADD45A, GALE, GALNT12, GALNT3, GALNT7, GBP1, GBP3, GGCT, GLDN, GNG12, GOLT1A, GPAM, GPR110, GPR110, GPR125, GPR98, GPRC5B, GRAMD3, GSN, GYPB, GYPC, GYPE, HEMGN, HEY2, HIGD1A, HIST1H1A, HLA-DQB2, HLF, HMGA2, HPN, HSPH1, ICAM1, IGF2BP2, IGFBP5, IGFBP6, IGSF1, IKZF3, IL1RAP, IL1RL1, IL8RA, IL8RB, IL8RB, IL8RBP, IL8RBP, IMPDH2, INPP5F, IPCEF1, IQGAP2, ITGA2, ITGA3, ITGA9, ITGB1, ITGB6, ITGB8, ITPR1, JUB, KAL1, KATNAL2, KCNK5, KCNQ3, KCTD14, KDELC1, KDELR3, KHDRBS2, KIAA0284, KIAA0408, KIAA1217, KIT, KLF8, KLK10, KLK7, KRT18, KRT19, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LCA5, LCMT1, LCN2, LDOC1, LEMD1, LGALS3, LILRA1, LILRB1, LIMA1, LINGO2, LIPH, LMO3, LMO4, LOC100124692, LOC100127974, LOC100129112, LOC100129115, LOC100129171, LOC100129961, LOC100130248, LOC100131102, LOC100131490, LOC100131938, LOC100132338, LOC100132764, LOC283508, LOC440434, LOC554202, LOC643454, LOC648149, LOC653354, LOC653498, LOC730031, LONRF2, LOX, LPAR5, LPL, LRP1B, LRP2, LRRC69, LRRN1, LUM, LYRM1, MACC1, MAFG, MAMLD1, MAP2, MAPK6, MATN2, MBOAT2, MCM4, MCM7, MDK, MED13, MET, METTL7B, MEX3C, MFGE8, MGAM, MGAT4C, MGST1, MLLT4, MMP16, MMP16, MNDA, MORC4, MPPED2, MPZL2, MRPL14, MT1F, MT1G, MT1H, MT1M, MT1P2, MT1P3, MTHFD1L, MUC1, MUC15, MVP, MXRA5, MYEF2, MYH10, MYO1B, MYO1D, MYO6, NAB2, NAE1, NAG20, NCKAP1, NDFIP2, NEDD4L, NELL2, NEXN, NFE2, NFIB, NFKBIZ, NIPAL3, NOD1, NPC2, NPEPPS, NPY1R, NRCAM, NRIP1, NRP2, NT5E, NUDT6, OCIAD2, OCR1, ODZ1, OSGEP, OSMR, P2RY13, P4HA2, PAM, PARP14, PARP4, PARVA, PBX1, PDE5A, PDE9A, PDGFRL, PDLIM1, PDLIM4, PDZRN4, PEG10, PERP, PHEX, PHF16, PHLDB2, PHYHIP, PKHD1L1, PKP4, PLA2G16, PLA2R1, PLAG1, PLAUI, PLCD3, PLEKHA4, PLEKHA5, PLK2, PLP2, PLS3, PLXNC1, PMEPA1, PON2, PPARGC1A, PPBP, PPL, PPP1R14C, PRICKLE1, PRINS, PROK2, PROS1, PRR15, PRRG1, PRSS23, PSD3, PTPN14, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRK, PTRF, QTRT1, RAB25, RAB27A, RAB34, RAD23B, RAG2, RAI2, RAPGEF5, RARG, RASA1, RASD2, RBBP7, RBBP8, RBMS2, RCE1, RDH5, RGS18, RGS2, RHOU, RND3, ROS1, RPL39L, RPRD1A, RPS6KA6, RRAS, RUNX1, RUNX2, RXRG, S100A12, S100A14, S100A16, S100A8, S100A9,

10

20

30

40

SALL1, SAV1, SC4MOL, SCARA3, SCARNA11, SCEL, SCG5, SCNN1A, SCRNI, SDC4, SEH1L, SEL1L3, SELL, SEMA3D, SEPT11, SERINC2, SERPINA1, SERPINA2, SERPINE2, SERPING1, SFN, SFTPB, SGCB, SGCE, SGEF, SGMS2, SH2D4A, SH3PXD2A, SIRPA, SIRPB1, SLA, SLC12A2, SLC16A4, SLC17A5, SLC24A5, SLC26A4, SLC26A7, SLC27A2, SLC27A6, SLC34A2, SLC35F2, SLC39A6, SLC4A4, SLC5A8, SLC7A2, SLIT2, SLPI, SMOC2, SMURF2, SNCA, SNX1, SNX22, SNX7, SORBS2, SPATS2, SPATS2L, SPINT1, SPRED2, SPRY1, SPRY2, SRL, SSPN, ST3GAL5, STK32A, SULF1, SYNE1, SYT14, SYTL5, TACSTD2, TBC1D3F, TDRKH, TEAD1, TEAD1, TFCP2L1, TFF3, TGFA, TGFB2, TGFBR1, TIMP1, TIPARP, TJP1, TJP2, TLCD1, TLR8, TM4SF1, TM4SF4, TM7SF4, TMEM100, TMEM117, TMEM133, TMEM163, TMEM215, TMEM90A, TMEM98, TMPRSS4, TMSB10, TNC, TNFRSF12A, TNFSF15, TOMM34, TPD52L1, TPO, TRIP10, TRPC5, TSC22D1, TSPAN13, TSPAN6, TUBB1, TUBB6, TULP3, TUSC3, TYMS, VNN2, VNN3, WDR40A, WDR54, WNT5A, XKRX, XPR1, YIF1B, YTHDC2, ZBTB33, ZCCHC12, ZCCHC16, ZFP36L1, ZMAT3, ZMAT4, ZNF643, ZNF804B.

10

【 0 1 8 6 】

(vi) リスト9：NHP垂型 (n = 653)

20

TCID-3153400, TCID-3749600, ABTB2, ACBD7, ACSL1, ACTA2, ADAMTS5,
 ADAMTS9, ADK, AGR2, AHNK2, AHR, AIDA, AK1, AKR1C3, ALAS2, ALDH1A3, AMIGO2,
 AMOT, ANK2, ANO5, ANXA1, ANXA3, ANXA6, AOA, AP3S1, APOO, AQP4, AQP9,
 ARHGAP24, ARL13B, ARL4A, ARMCX3, ARMCX6, ARNTL, ARSG, ASAP2, ATIC, ATP13A4,
 ATP6V0D2, B3GNT3, BCL9, BHLHE40, BHLHE41, BMP8A, BTBD11, BTG3, C10orf72,
 C11orf72, C11orf74, C11orf80, C12orf49, C16orf45, C19orf33, C1orf115, C1orf116, C2, C22orf9,
 C2orf40, C3, C4A, C4B, C4orf34, C5orf28, C6orf168, C6orf174, C7orf62, C8orf4, C8orf79,
 C9orf68, CA11, CADM1, CALCA, CAMK2N1, CAND1, CASC5, CAV1, CAV2, CCDC121,
 CCDC148, CCDC80, CCL13, CCND1, CCND1, CCND2, CD151, CD200, CD36, CDCP1, CDH11,
 CDH3, CDH6, CDK2, CDKL2, CDO1, CDON, CDR1, CEP55, CFB, CFH, CFHR1, CFI, CHAF1B,
 CHD4, CITED1, CKS2, CLC, CLDN1, CLDN10, CLDN16, CLDN4, CLDN7, CLEC4E, CLU,
 CNN3, COL1A1, COPZ2, CP, CPE, CRABP1, CRABP2, CSF3R, CST6, CTNNA1, CTNNB1,
 CTSN, CTTN, CWH43, CXCL1, CXCL14, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXorf18, CXorf27,
 CYP24A1, CYP27A1, CYSLTR2, DAPK2, DCAF17, DCBLD2, DCUN1D3, DDAH1, DDB2,
 DDX52, DGKH, DGKI, DHRS1, DHRS3, DIO1, DIRAS3, DLC1, DLGAP5, DOCK9, DPP4,
 DPYSL3, DSG2, DSP, DST, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOX2, DUSP4, DUSP5, DUSP6,
 DZIP1, ECE1, EDNRB, EGFR, EHB1, EHD2, EHF, ELK3, ELMO1, EMP2, EMR3, ENAH,
 ENDOD1, EPB41, EPHA4, EPHX4, EPS8, ERBB3, ERI2, ERP27, ESRRG, ETNK2, ETV1, ETV5,
 F2RL2, FAAH2, FABP4, FAM111A, FAM111B, FAM164A, FAM176A, FAM20A, FAM84B,
 FAT4, FBXO2, FBXO21, FCN1, FCN2, FGF2, FGFR1OP2, FLJ20184, FLJ32810, FLJ42258,
 FLJ42258, FLRT3, FN1, FPR1, FPR2, FREM2, FRMD3, FXYD6, FZD4, FZD6, FZD7, G0S2,
 GABBR2, GABRB2, GADD45A, GALE, GALNT12, GALNT3, GALNT7, GBE1, GBP1, GBP3,
 GGCT, GLA, GLDN, GNG12, GOLT1A, GPR110, GPR110, GPR125, GPR98, GPRC5B,

10

20

30

GRAMD3, GSN, GYPB, GYPC, GYPE, HEMGN, HEY2, HIST1H1A, HLA-DQB2, HMGA2, HMMR, HPN, HSD17B6, HSPH1, ICAM1, IGFBP5, IGFBP6, IGSF1, IKZF2, IL1RL1, IL2RA, IL8, IL8RA, IL8RB, IL8RB, IL8RBP, IL8RBP, IMPDH2, INPP5F, IPCEF1, IQGAP2, ITGA2, ITGA3, ITGA9, ITGB1, ITGB6, ITGB8, ITPR1, JUB, KAL1, KCNK5, KCNQ3, KCTD14, KDELC1, KDELR3, KHDRBS2, KIAA0284, KIAA0408, KIAA1217, KIF11, KIT, KLF8, KLK10, KLK7, KRT18, KRT19, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LCA5, LCMT1, LCN2, LDOC1, LEMD1, LGALS3, LILRA1, LILRB1, LIMA1, LINGO2, LIPH, LMO3, LMO4, LOC100124692, LOC100127974, LOC100129112, LOC100129115, LOC100129171, LOC100129961, LOC100130248, LOC100131102, LOC100131490, LOC100131938, LOC100131993, LOC100132338, LOC100132764, LOC283508, LOC440434, LOC554202, LOC643454, LOC648149, LOC653354, LOC653498, LOC730031, LONRF2, LOX, LPAR1, LPAR5, LPL, LRP1B, LRP2, LRRC69, LRRN1, LUM, LYRM1, MACC1, MAFG, MAMLD1, MAP2, MAPK6, MATN2, MBOAT2, MCM4, MCM7, MDK, ME1, MED13, MELK, MET, METTL7B, MEX3C, MFGE8, MGAM, MGAT1, MGAT4C, MGST1, MKI67, MLLT4, MMP16, MMP16, MNDA, MORC4, MPPED2, MPZL2, MRPL14, MT1F, MT1G, MT1H, MT1M, MT1P2, MT1P3, MTHFD1L, MUC1, MUC15, MVP, MXRA5, MYEF2, MYH10, MYO1B, MYO1D, MYO5A, MYO6, NAB2, NAE1, NAG20, NAV2, NCKAP1, NDC80, NDFIP2, NEDD4L, NELL2, NEXN, NFE2, NFIB, NIPAL3, NOD1, NPC2, NPEPPS, NPL, NPY1R, NRCAM, NRIP1, NRP2, NT5E, NUCB2, NUDT6, NUSAP1, OCIAD2, OCR1, ODZ1, ORAOV1, OSBPL1A, OSGEP, OSMR, P2RY13, P4HA2, PAM, PAPSS2, PARP4, PARVA, PBX1, PDE5A, PDE9A, PDGFRL, PDLIM1, PDLIM4, PDZRN4, PEG10, PERP, PGCP, PHEX, PHF16, PHLDB2, PHYHIP, PKHD1L1, PKP4, PLA2G16, PLA2G7, PLA2R1, PLAG1, PLAUI, PLCD3, PLCL1, PLEKHA4, PLEKHA5, PLK2, PLS3, PLSCR4, PMEPA1, PON2, PPARGC1A, PPBP, PPL, PPP1R14C, PRCP, PRICKLE1, PRINS, PROK2, PROS1, PRR15, PRRG1, PRSS23, PSD3, PSD3, PTPN14, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRK, PTRF, QTRT1, RAB25, RAB27A, RAB32, RAB34, RAD23B, RAG2, RAI2, RAPGEF5, RARG, RASA1, RASD2, RBBP7, RBBP8, RBMS2, RCBTB2, RCE1, RDH5, RGS18, RGS2, RHOU, RND3, ROS1, RPL39L, RPRD1A, RPS6KA6, RRAS, RXRG, S100A12, S100A14, S100A16, S100A8, S100A9, SALL1, SAV1, SC4MOL, SCARA3, SCARNA11, SCEL, SCG5, SCNN1A, SCRNI, SDC4, SEH1L, SELL, SEMA3C, SEMA3D, SEPT11, SERINC2, SERPINA1, SERPINA2, SERPINE2, SERPING1, SFN, SFTPB, SGCB, SGCE, SGEF, SGMS2, SH2D4A, SH3PXD2A, SIRPA, SIRPB1, SLA, SLC12A2, SLC16A4, SLC16A6, SLC17A5, SLC24A5, SLC26A4, SLC26A7, SLC27A2, SLC27A6, SLC34A2, SLC35F2, SLC39A6, SLC4A4, SLC5A8, SLC7A11, SLC7A2, SLIT2, SLPI, SMOC2, SMURF2, SNCA, SNX1, SNX22, SNX7, SOAT1, SORBS2, SPATS2, SPATS2L, SPINT1, SPRED2, SPRY1, SPRY2, SRL, SSPN, ST3GAL5, STK32A, STXBP6, SULF1, SYNE1, SYT14, SYTL5, TACSTD2, TBC1D3F, TDRKH, TEAD1, TEAD1, TFCP2L1, TFF3, TFPI, TGFA, TGFB2, TGFB1, TIMP1, TIPARP, TJP1, TJP2, TLCD1, TLR8, TM4SF1, TM4SF4, TM7SF4, TMEM100, TMEM117, TMEM133, TMEM163, TMEM171, TMEM215, TMEM90A, TMEM98, TMPRSS4, TNC,

10

20

30

40

TNFRSF12A, TNFSF15, TOMM34, TPD52L1, TPO, TPX2, TRIP10, TRPC5, TSC22D1, TSPAN13, TSPAN6, TUBB1, TUBB6, TULP3, TUSC3, TXNRD1, TYMS, UCHL5, VNN1, VNN2, VNN3, WDR40A, WDR54, WPI1, WNT5A, XKRX, XPR1, YIF1B, YTHDC2, ZBTB33, ZCCHC12, ZCCHC16, ZFP36L1, ZMAT3, ZMAT4, ZNF643, ZNF804B, ZYG11A.

【 0 1 8 7 】

(vii) リスト10：MTC垂型 (n=48)

ANXA3, ATP13A4, BLNK, C10orf131, C6orf174, C8orf79, CALCA, CHGB, CP, CPE, DSG2, FREM2, GPR98, IGJ, IYD, KIAA0408, LOC100129171, LPCAT2, LRRC69, MACC1, MAPK6, MGAT4C, MGST1, MMP16, MT1G, MT1H, MT1M, MT1P2, MT1P3, MUC15, MYEF2, NT5E, PKHD1L1, PLS3, RBMS2, RIMS2, SCG3, SEMA3D, SLA, SLC24A5, SMOC2, SULF1, TOX, TSHZ2, TSPAN6, WDR72, ZFP36L1, ZNF208.

10

【 0 1 8 8 】

(viii) リスト11：HC垂型 (n=65)

AIM2, APOBEC3F, APOBEC3G, ARHGAP19, BAG3, BCL2A1, BMP8A, C9orf68, CARD17, CARD8, CASP1, CD3D, CD96, CEP110, CLEC2B, CNN2, CPE, CYTH1, DENND4A, DNAJB14, DOCK8, DPYD, DUOX1, DUOX2, DYNC1I2, EGF, EPDR1, ETS1, GBP5, GIMAP2, GIMAP5, GIMAP7, GPR174, GZMK, HNRNPM, HSD17B6, IFI16, IFNAR2, IKZF3, IL7R, ITM2A, JAK2, KCNAB1, KHDRBS2, KLRC4, KLRG1, KLRK1, KYNU, LOC646358, MED13L, ND1, NFATC3, PAPSS2, PGCP, PTPRC, PYHIN1, SLIT1, SP140, SP140L, ST20, STAT4, TC2N, TLE4, ZEB2, ZNF143.

20

【 0 1 8 9 】

(ix) リスト12：HA垂型 (n=24)

BCL2, CADM1, CAV1, CRABP1, CTNNB1, CYTH1, DIRAS3, IFITM1, IGFBP5, IGFBP6, LOX, MAP2, MATN2, MET, MKI67, MYO1B, ND1, NUCB2, SCG5, SCNN1A, SEL1L3, SGCE, TNFSF10, TRPC6.

30

【 0 1 9 0 】

(x) リスト13：ATC垂型 (n=12)

CASC5, CEP55, COL12A1, DLGAP5, HMMR, KIF11, MELK, MKI67, NDC80, NUSAP1, PYGL, TPX2.

【 0 1 9 1 】

甲状腺バイオマーカーの上位948個の優性遺伝子オントロジーを以下にリスト化する。

40

【 0 1 9 2 】

リスト14：血管形成 (n=23)

ACTA2, ANXA2, ARHGAP24, CALCA, CAV1, CITED1, COL1A1, CXCL17, EGF, ELK3, IL8, LOX, PLCD3, PROK2, RASA1, SEMA3C, TCF7L2, TGFA, TGFB2, TIPARP, TNFRSF12A, ZFP36L1, ZFPM2.

【 0 1 9 3 】

リスト15：アポトーシス (n=43)

AHR, ANXA1, BAG3, BCL2, BCL2A1, BIRC5, C8orf4, CADM1, CD2, CLU, CTNNB1, DAPK2, DLC1, DNASE1L3, ECE1, ELMO1, FAM176A, FGF2, GADD45A, GULP1, GZMA, HIPK2, IL2RA, IL8RB, JAK2, NCKAP1, NOD1, NUPR1, PEG10, PERP, PROK2, RYR2, SLC5A8, STK17B, SULF1, TCF7L2, TGFB2, TNFAIP8, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFSF10, VNN1, ZMAT3.

【 0 1 9 4 】

リスト16：細胞周期、転写因子 (n=184)

AEBP1, AHR, AK1, ANXA1, APOBEC3F, APOBEC3G, ARHGAP24, ARNTL, ATM, BCL2, BHLHE40, BHLHE41, BIRC5, BMP1, BMP8A, CADM1, CAND1, CARD8, CASP1, CCND1, CCND2, CDK2, CEP110, CEP55, CHAF1B, CHD4, CITED1, CKS2, CLU, CRABP2, CSGALNACT1, CTNNB1, CXCL1, CXCL17, DENND4A, DLGAP5, DST, DZIP1, EGF, EHF, EIF2B2, EIF4H, ELK3, EMP2, EPS8, ERBB2, ERBB3, ESRG, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, FABP4, FGF2, G0S2, GADD45A, GLDN, GLIS3, GTF3A, HEMGN, HEY2, HIPK2, HLF, HMGA2, HPN, ID3, IFI16, IFNAR2, IGSF1, IKZF2, IKZF3, IKZF4, IL2RA, IL8, ITPR1, JAK2, JUB, KHDRBS2, KIF11, KLF8, KLK10, KRT18, LGALS3, LIFR, LMO3, LMO4, LRP2, LTBP2, LTBP3, MACC1, MAFG, MAMLD1, MAPK4, MAPK6, MCM4, MCM7, MDK, MED13, MED13L, MIS12, MKI67, MLLT3, MNDA, MTIF3, MYH10, NAB2, NAE1, NDC80, NFATC3, NFE2, NFIB, NFKBIZ, NOD1, NPAS3, NPAT, NRIP1, NRP2, NUDT6, NUPR1, NUSAP1, OSMR, PARD6B, PARP14, PARP4, PBX1, PDLIM1, PEG10, PIAS3, PLAG1, POU2F3, PPARGC1A, PPBP, PRMT6, PROK2, PTRF, PYHIN1, RARG, RBBP7, RBBP8, RGS2, RHOH, RRM2, RUNX1, RUNX2, RXRG, SALL1, SEMA3D, SERPINE2, SLIT1, SLIT2, SMAD9, SMURF2, SP140, SPC25, SPOCK1, STAT4, SYNE1, TACSTD2, TCF7L2, TCFL5, TEAD1, TFCP2L1, TGFA, TGFB2, TGFB1, TLE4, TNFAIP8, TNFRSF12A, TNFRSF17, TPX2, TSC22D1, TSHZ2, TULP3, TYMS, WNT5A, ZBTB33, ZCCHC12, ZEB2, ZFP36L1, ZFPM2, ZNF143, ZNF208, ZNF487, ZNF643.

【 0 1 9 5 】

リスト17：細胞膜 (n=410)

10

20

30

ABCC3, ABCD2, ACSL1, ADAMTS5, ADAMTS9, ADORA1, AFAP1, AK1, ALOX5,
 AMIGO2, ANK2, ANO5, AP3S1, APOL1, APOO, AQP4, AQP9, ARMCX3, ARMCX6, ASAP2,
 ATP13A4, ATP6V0D2, ATP8A1, AVPR1A, B3GNT3, BCL2, BLNK, BTBD11, C10orf72,
 C17orf87, C1orf115, C4orf34, C5orf28, C6orf174, CADM1, CAMK2N1, CAV1, CAV2,
 CCDC109B, CD151, CD180, CD2, CD200, CD36, CD3D, CD48, CD48, CD52, CD69, CD79A,
 CD96, CDCP1, CDH11, CDH3, CDH6, CDON, CFB, CFI, CHI3L1, CLDN1, CLDN10, CLDN16,
 CLDN4, CLDN7, CLEC2B, CLEC4E, COL12A1, COL1A1, COPZ2, CP, CPE, CR2, CSF3R,
 CSGALNACT1, CTNNAL1, CTNNB1, CWH43, CYP1B1, CYP27A1, CYP4B1, CYSLTR1,
 CYSLTR2, CYTH1, DCAF17, DCBLD2, DHRS3, DIO1, DIRAS3, DLG2, DLG4, DNAJB14,
 DOCK9, DPP4, DPYSL3, DSG2, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOXA2, ECE1, EDNRB,
 EFEMP1, EGF, EGFR, EHBP1, EHD2, ELMO1, EMP2, EMR3, ENTPD1, EPB41, EPHA4, EPHX4,
 ERBB2, ERBB3, ERO1LB, F2RL2, F8, FAAH2, FAM176A, FAM84B, FAT4, FBLN5, FLRT3,
 FN1, FPR1, FPR2, FREM2, FRMD3, FXYP6, FZD4, FZD6, FZD7, GABBR2, GABRB2,
 GALNT12, GALNT3, GALNT7, GBP1, GBP3, GBP5, GIMAP2, GIMAP5, GJA4, GLDN, GNG12,
 GOLT1A, GPAM, GPR110, GPR125, GPR155, GPR174, GPR98, GPRC5B, GYPB, GYPC, GYPE,
 HIGD1A, HK1, HLA-DPB1, HNRNPM, HPN, HSD17B6, ICAM1, IFITM1, IFNAR2, IGSF1,
 IL1RAP, IL1RL1, IL2RA, IL7R, IL8RA, IL8RB, IPCEF1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1,
 ITGB4, ITGB6, ITGB8, ITM2A, ITPR1, IYD, JAK2, JUB, KAL1, KCNA3, KCNAB1, KCNK5,
 KCNQ3, KCTD14, KDEL3, KIAA1305, KIT, KLRB1, KLRC4, KLRG1, KLRK1, LAMB1,
 LAMC1, LEMD1, LGALS3, LIFR, LILRA1, LILRB1, LINGO2, LIPH, LPAR1, LPAR5, LPCAT2,
 LPL, LRP1B, LRP2, LRRN1, LRRN3, LUM, MATN2, MBOAT2, MET, MFGE8, MGAM, MGAT1,
 MGAT4C, MGST1, MMP16, MPZL2, MRC2, MUC1, MUC15, MYH10, MYO6, NAE1, NCAM1,
 NCKAP1, ND1, NDFIP2, NIPAL3, NPY1R, NRCAM, NRP2, NT5E, NUCB2, ODZ1, OSMR,
 P2RY13, PAM, PARD6B, PARP14, PARVA, PCDH1, PCNXL2, PERP, PHEX, PHLDB2, PIGN,
 PKHD1L1, PKP2, PLA2G16, PLA2R1, PLA2, PLCD3, PLEK, PLEKHA4, PLP2, PLSCR4,
 PLXNC1, PMEPA1, PON2, POR, PPAP2C, PPL, PPP1R14C, PRICKLE1, PRRG1, PSD3, PTK7,
 PTPRC, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRK, PTPRU, PTRF, RAB25, RAB27A, RARG, RASA1,
 RASD2, RCE1, RDH5, RGS13, RHOH, RHOU, RIMS2, RND3, ROS1, RRAS, RRAS2, RRPB1,
 RYR2, S100A12, SC4MOL, SCARA3, SCEL, SCNN1A, SDC4, SDK1, SEL1L3, SELL, SEMA3C,
 SEMA3D, SEMA4C, SERINC2, SERPINA1, SGCB, SGCE, SGMS2, SGPP2, SIRPA, SIRPB1,
 SLC12A2, SLC16A4, SLC16A6, SLC17A5, SLC24A5, SLC25A33, SLC26A4, SLC26A7,
 SLC27A2, SLC27A6, SLC34A2, SLC35D2, SLC35F2, SLC39A6, SLC4A4, SLC5A8, SLC7A11,
 SLC7A2, SMURF2, SNCA, SNX1, SOAT1, SPINT1, SPOCK1, SPRED2, SPRY1, SPRY2, SQLE,
 SSPN, ST3GAL5, STEAP2, STXBP6, SYNE1, SYT14, SYTL5, TACSTD2, TFCP2L1, TFF3, TFPI,
 TGFA, TGFB2, TGFB3, TIMP1, TJP1, TJP2, TLCD1, TLR10, TLR8, TM4SF1, TM4SF4,
 TM7SF4, TMEM100, TMEM117, TMEM133, TMEM156, TMEM163, TMEM171, TMEM215,
 TMEM220, TMEM90A, TMEM98, TMPRSS4, TNC, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF17,
 TNFSF10, TNFSF15, TOMM34, TPO, TRIP10, TRPC5, TRPC6, TSPAN13, TSPAN6, TSPAN8,
 TULP3, TUSC3, VAMP1, VNN1, VNN2, VNN3, WNT5A, XKRX, XPR1, YIF1B, YIPF1, ZBTB33.

リスト18：稀少膜成分 (n=55)

AMOT, ANXA1, ANXA2, CALCA, CAMK2N1, CAV1, CAV2, CCDC80, CLU, CST6, CTNNB1, CTTN, DLC1, DPP4, DSG2, DSP, DST, ENAH, GJA4, HIPK2, ITGB1, ITGB4, JAK2, JUB, KRT19, LCP1, LRP2, MYH10, MYO5A, MYO6, NEB, PARVA, PCDH1, PERP, PKP2, PKP4, PLEK, PPL, PTRF, RAB34, RASA1, RYR2, SCEL, SGCB, SGCE, SLC27A6, SLIT1, SPRY1, SRL, SSPN, SYNE1, TGFB2, TIAM2, TJP1, TNFRSF12A.

【0197】

10

リスト19：細胞間接着 (n=85)

AEBP1, AFAP1, AMIGO2, ARHGAP24, BCL2, CADM1, CALCA, CD151, CD2, CD36, CD96, CDH3, CDH6, CDON, CLDN1, CLDN10, COL12A1, CSF3R, CTNNAL1, CTNNB1, DCBLD2, DLC1, DSG2, DST, EGFR, ENAH, ENTPD1, EPDR1, F8, FAT4, FBLN5, FLRT3, FN1, FPR2, FREM2, GPR98, ICAM1, IGFBP7, IL1RL1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1, ITGB4, ITGB6, ITGB8, JUB, KAL1, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LIMA1, MFGE8, MLLT4, MPZL2, NCAM1, NELL2, NRCAM, NRP2, PARVA, PCDH1, PERP, PKP2, PKP4, PLXNC1, PTK7, PTPRC, PTPRF, PTPRK, PTPRU, RHOU, RND3, SDK1, SELL, SGCE, SIRPA, SPOCK1, SPP1, SSPN, TJP1, TNC, TNFRSF12A, VNN1.

20

【0198】

リスト20：細胞頂端膜 (n=15)

ANK2, ATP6V0D2, CTNNB1, CTNNB1, DPP4, DUOX1, ERBB2, ERBB3, F2RL2, FZD6, LRP2, SCNN1A, SLC26A4, SLC34A2, TFF3.

【0199】

リスト21：細胞側底膜、細胞側膜 (n=28)

ANK2, ANXA1, ANXA2, CADM1, CCDC80, CTNNB1, CTTN, DSP, DST, EGFR, EPB41, ERBB2, ERBB3, FREM2, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, MET, MYH10, MYO6, PTPRK, SLC26A7, SMOC2, SNCA, TIMP3, TJP1, TRIP10.

30

【0200】

リスト22：インテグリン (n=14)

ADAMTS5, DST, FBLN5, ICAM1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA9, ITGB1, ITGB4, ITGB6, ITGB8, MFGE8, PLEK.

【0201】

40

リスト23：細胞間結合 (n=40)

AMOT, ARHGAP24, ARHGAP24, CADM1, CAMK2N1, CLDN1, CLDN10, CLDN16, CLDN4, CLDN7, CNN2, DLG2, DLG4, DPYSL3, DSP, ENAH, GABBR2, GABRB2, GJA4, JUB, LIMA1, MLLT4, NCKAP1, NEXN, PARD6B, PARVA, PCDH1, PERP, PPL, PSD3, PTPRK, PTPRU, RHOU, RIMS2, SH3PXD2A, SSPN, TGFB2, TJP1, TJP2, VAMP1.

【0202】

リスト24：細胞表面 (n=17)

CD36, DCBLD2, DPP4, GPR98, HMMR, IL1RL1, IL8RB, ITGA4, ITGB1, KAL1, MMP16, PTPRK, SDC4, SULF1, TGFA, TM7SF4, TNFRSF12A.

【 0 2 0 3 】

リスト25：細胞外空間（n=156）

ADAMTS5, ADAMTS9, AEBP1, AGR2, ANGPTL1, ANXA2, APOL1, APOO, BMP1, BMP8A, C12orf49, C2, C2orf40, C3, C4A, C4B, C4orf7, CA11, CALCA, CCDC80, CCL13, CCL19, CDCP1, CFB, CFH, CFHR1, CFI, CHGB, CHI3L1, CLU, COL12A1, COL1A1, CP, CPE, CSF3R, CST6, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL14, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL9, DPP4, EFEMP1, EGF, EGFR, EMR3, ENDOD1, EPDR1, ERBB3, F8, FAM20A, FAM55C, FBLN5, FCN1, FCN2, FGF2, FIBIN, FN1, FXYP6, GLA, GSN, GZMA, GZMK, ICAM1, IFNAR2, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, IGJ, IGKC, IGKV1-5, IGKV3-20, IGKV3D-11, IGSF1, IL1RAP, IL1RL1, IL7R, IL8, KAL1, KIT, KLK10, KLK7, LAMB1, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LCN2, LIFR, LIPH, LOC652694, LOX, LPL, LTBP2, LTBP3, LUM, LYZ, MATN2, MDK, MFGE8, MMP16, MUC1, MUC15, MXRA5, NCAM1, NELL2, NPC2, NUCB2, ODZ1, PAM, PDGFRL, PGCP, PLA2G7, PLA2R1, PLAU, PON2, PPBP, PROK2, PROS1, PRRG1, PRSS23, PXDNL, RNASE1, RNASET2, SCG3, SCG5, SEMA3C, SEMA3D, SEPP1, SERPINA1, SERPINE2, SERPING1, SFN, SFTPB, SLIT1, SLIT2, SLPI, SMOC2, SPINT1, SPOCK1, SPP1, SULF1, TFF3, TFPI, TGFA, TGFB2, THSD4, TIMP1, TIMP3, TNC, TNFRSF11B, TNFSF10, TNFSF15, WNT5A.

10

20

【 0 2 0 4 】

リスト26：細胞骨格（n=94）

ACTA2, ADORA1, AFAP1, AMOT, ANK2, ANXA2, AP3S1, ARHGAP24, ATM, ATP8A1, BCL2, BIRC5, C2orf40, CASC5, CLU, CNN2, CNN3, COL12A1, COL1A1, COPZ2, CTNNA1, CTNNB1, CTTN, CXCL1, DLG4, DLGAP5, DPYSL3, DST, DYNC1I2, DYNLT1, EGFR, ELMO1, ENAH, EPB41, EPS8, FAM82B, FRMD3, GPRC5B, GSN, GYPC, IGF2BP2, IQGAP2, JAK2, JUB, KATNAL2, KIAA0284, KIF11, KRT18, LCA5, LCP1, LIMA1, LOX, LUM, MAP2, MPZL2, MYH10, MYO1B, MYO1D, MYO5A, MYO6, NEB, NEXN, NFE2, NUSAP1, PARVA, PDLIM1, PKP2, PLEK, PLS3, PPL, PTPN14, RHOU, RND3, S100A9, SCNN1A, SDC4, SGCB, SGCE, SNCA, SORBS2, SPRED2, SPRY2, STK17B, SYNE1, TGFB2, TGFB1, TMSB10, TMSB15A, TPX2, TRIP10, TUBB1, TUBB6, VAMP1, WIP1.

30

【 0 2 0 5 】

いくつかの態様において、本発明は、以下の工程を含む、癌を分類する方法を提供する：遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；該生物学的試料の一つまたは複数の遺伝子発現産物について発現レベルを測定する工程；および、該遺伝子発現レベルが、該生物学的試料における甲状腺癌の存在を示す場合、癌性として該生物学的試料を同定する工程。これは、遺伝子発現レベルを、生物学的試料における甲状腺癌の存在と相関させることによりなされ得る。一つの態様において、遺伝子発現産物は、表2にリスト化された一つまたは複数の遺伝子から選択される。いくつかの態様において、該方法は、指定された信頼水準で、生物学的試料と対照試料との間に遺伝子発現レベルの差が存在する場合に、非甲状腺器官から甲状腺へ転移した癌について陽性として該生物学的試料を同定する工程をさらに含む。

40

50

【0206】

非甲状腺器官から甲状腺への転移に関与するバイオマーカーが提供される。甲状腺に転移し、本発明の方法を使用して診断され得る、そのような転移性癌には、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、および転移性B細胞リンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。甲状腺への転移を診断するため本発明の方法により使用され得る例示的なバイオマーカーは、表2にリスト化される。

【0207】

(表2) 甲状腺への転移に関与するバイオマーカー

転移の型	遺伝子の数	遺伝子
甲状腺への 非甲状腺転移の 上位バイオマーカー	73	ACADL, ATP13A4, BIRC5, BTG3, C2orf40, C7orf62, CD24, CHEK1, CP, CRABP1, CXADR, CXADRP2, DIO1, DIO2, EPCAM, EPR1, GPX3, HSD17B6, IQCA1, IYD, KCNJ15, KCNJ16, KRT7, LMO3, LOC100129258, LOC100130518, LPCAT2, LRRC2, LRRC69, MAL2, MAPK6, MGAT4C, MGC9913, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MUC15, NEBL, NPNT, NTRK2, PAR1, PCP4, PDE1A, PDE8B, PKHD1L1, PLS3, PVRL2, PVRL3, RGN, RPL3, RRM2, SCD, SEMA3D, SH3BGRL2, SLC26A4, SLC26A7, SNRPN, SPC25, SYT14, TBCKL, TCEAL2, TCEAL4, TG, TPO, TSHR, WDR72, ZBED2, ZNF208, ZNF43, ZNF676, ZNF728, ZNF99
甲状腺への 副甲状腺転移	101	TCID-2688277, ACSL3, ACTR3B, ADAM23, ADH5, ARP11, AS3MT, BANK1, C10orf32, C11orf41, C2orf67,

10

20

		C7orf62, C8orf34, CA8, CASR, CD109, CD226, CD24, CD44, CDCA7L, CHEK1, CLDN1, CP, DIO2, DMRT2, DNAH11, DPP4, ELOVL2, ENPEP, EPHA7, ESRRG, EYA1, FMN2, GCM2, GPR160, GPR64, HSD17B6, ID2, ID2B, IYD, KIDINS220, KIF13B, KL, LIG2, LMO3, LOC100131599, LOC150786, LPL, LRRC69, MAPK6, MGST1, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MUC15, NAALADL2, NPNT, OGN, PDE8B, PEX5L, PKHD1L1, PLA2G4A, PLCB1, PRLR, PTH, PTN, PTPRD, PTTG1, PTTG2, PVALB, PVRL2, RAB6A, RAB6C, RAPGEF5, RARRES2, RGN, RNF217, RPE, SACS, SEMA3D, SGK1, SLA, SLC15A1, SLC26A4, SLC26A7, SLC7A8, SPOCK3, ST3GAL5, STXBP5, SYCP2L, TBCKL, TG, TNF2, TMEM167A, TPO, TSHR, TTR, WDR72, YAP1, ZBED2	10
甲状腺への 黒色腫転移	190	TCID-2840750, ABCB5, AHNAK2, ALX1, ANLN, AP1S2, APOD, ASB11, ATP13A4, ATP1B1, ATRNL1, AZGP1, BACE2, BAMBI, BCHE, BIRC5, BRIP1, BZW1, BZW1L1, C2orf40, C6orf218, C7orf62, CA14, CASC1, CCNB2, CD24, CDH19, CDK2, CDKN3, CENPF, CHRNA5, CP, CRABP1, DCT, DEPDC1, DIO1, DIO2, DLGAP5, DSCC1, DSP, EDNRB, EIF1AY, EIF4A1, ENPP1, EPCAM, EPR1, ESRP1, FABP7, FANCI, GAS2L3, GGH, GPM6B, GPNMB, GPR19, GPX3, GULP1, GYG2, HAS2, HEATR5A, HMCN1, HTN1, IL13RA2, IQCA1, IYD, KCNJ15, KCNJ16, KIAA0894, KIF23, KRT7, KRTAP19-1, LGALS1, LMO3, LOC100129171, LOC100129258, LOC100130275, LOC100130357, LOC100130518, LOC100131821, LOC145694, LOC653653, LRP2, LRRC69, LSAMP, LUM, MAL2, MAPK6, MGC87042, MITF, MLANA, MME, MND1, MOXD1, MSMB, MUC15, NDC80, NEBL, NLGN1, NOX4, NPNT, NTRK2, NUDT10, NUDT11, PAX3, PBK, PCP4, PDE3B, PDE8B, PI15, PIGA, PIR, PKHD1L1, PLP1, PLXNC1, POLG, POMGNT1, POPDC3, POSTN, PRAME, PRAMEL, PTPRZ1, PVRL2, PYGL, QPCT, RGN, RNF128, ROPN1, ROPN1B, RPL3, RPSA, RPSAP15, RPSAP58, S100B, SACS, SAMD12, SCD, SEMA3C, SERPINA3, SERPINE2, SERPINF1, SHC4, SILV, SLA, SLC16A1,	20 30 40

		SLC26A4, SLC26A7, SLC39A6, SLC45A2, SLC5A8, SLC6A15, SNAI2, SNCA, SNORA48, SNORA67, SORBS1, SPC25, SPP1, SPRY2, SRPX, ST3GAL6, STEAP1, STK33, TBC1D7, TBCKL, TCEAL2, TCEAL4, TCN1, TF, TFAP2A, TG, TIMP2, TMSB15A, TMSB15B, TNFRSF11B, TOP2A, TPO, TPX2, TRPM1, TSHR, TSPAN1, TUBB4, TYR, TYRL, TYRP1, WDR72, ZBED2, ZNF208, ZNF43, ZNF676, ZNF728, ZNF99	10
甲状腺への腎癌転移	130	TCID-2763154, ADFP, AKR1C3, ALPK2, APOL1, ASPA, ATP13A4, ATP8A1, BHMT, BHMT2, BICC1, BIRC3, C12orf75, C1S, C2orf40, C3, C7orf62, CA12, CDH6, CLRN3, CP, CYB5A, DAB2, DEFB1, DIO2, EFNA5, EGLN3, EIF1AY, ENPEP, ENPP1, ENPP3, EPCAM, ESRP1, FABP6, FABP7, FAM133B, FCGR3A, FCGR3B, FXYP2, GAS2L3, GLYAT, GSTA1, GSTA2, GSTA5, HAVCR1, HLA-DQA1, HPS3, IGFBP3, IL20RB, IYD, KMO, LEPREL1, LMO3, LOC100101266, LOC100129233, LOC100129518, LOC100130232, LOC100130518, LOC100133763, LOC728640, LOX, LRRC69, MAPK6, MGC9913, MME, MMP7, MT1G, MUC15, NEBL, NLGN1, NNMT, NPNT, NR1H4, OPN3, OSMR, PCOLCE2, PCP4, PDE8B, PDZK1IP1, PIGA, PKHD1L1, POSTN, PREPL, PTHLH, RPS6KA6, S100A10, SAA1, SAA2, SCD, SLC16A1, SLC16A4, SLC17A3, SLC26A4, SLC26A7, SLC3A1, SLCO4C1, SNX10, SOD2, SPINK1, SPP1, SYT14, TBCKL, TCEAL2, TCEAL4, TG, TMEM161B, TMEM176A, TMEM45A, TNFAIP6, TNFSF10, TPO, TSHR, UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT2A3, UGT2B7, VCAM1, VCAN, ZNF208, ZNF43, ZNF676, ZNF728, ZNF99	20 30
甲状腺への乳癌転移	117	TCID-3777770, ACADL, AGR2, AGR3, ALDH1A1, ANLN, ASPM, ATP13A4, AZGP1, BIRC5, BRIP1, C10orf81, C7orf62, C8orf79, CA2, CCNB2, CCNE2, CDC2, CDC6, CDKN3, CENPF, CHEK1, CP, CSNK1G1, DEPDC1, DIO1, DIO2, DLGAP5, DTL, EHF, EPR1, EZH2, FAM111B, FANCI, GALNT5, GPX3, HHEX, HPS3, IQCA1, ITGB3, IYD, KCNJ15, KCNJ16, KIAA0101, KIF23, LMO3,	40

40

いくつかの態様において、4%未満の全体分類過誤率を達成するのに必要とされる遺伝子の最少数を証明するために、上位甲状腺バイオマーカー（948遺伝子）は、値域（各値域50TCID）へと細分される（図1）。分類のために使用される最初のTCIDは、Affymetrix Human Exon 1.0STマイクロアレイチップに対応し、各々が複数の遺伝子にマッピングされてもよいし、または遺伝子にマッピングされなくてもよい（Affymetrixアノテーションファイル：HuEx-1_0-st-v2.na29.hg18.transcript.csv）。遺伝子がTCIDにマッピングされない場合、バイオマーカーはTCID-#####として表記される。

【0209】

リスト27：過誤率値域1（TCID1～50（n=50）、遺伝子記号、n=58）

AMIGO2, C11orf72, C11orf80, C6orf174, CAMK2N1, CDH3, CITED1, CLDN1, CLDN16, CST6, CXorf27, DLC1, EMP2, ERBB3, FZD4, GABRB2, GOLT1A, HEY2, HMGA2, IGFBP6, ITGA2, KCNQ3, KIAA0408, KRT19, LIPH, LOC100129115, MACC1, MDK, MET, METTL7B, MFGE8, MPZL2, NAB2, NOD1, NRCAM, PDE5A, PDLIM4, PHYHIP, PLAG1, PLCD3, PRICKLE1, PROS1, PRR15, PRSS23, PTPRF, QTRT1, RCE1, RDH5, ROS1, RXRG, SDC4, SLC27A6, SLC34A2, SYTL5, TNFRSF12A, TRPC5, TUSC3, ZCCHC12.

10

【0210】

リスト28：過誤率値域2（TCID51～100（n=50）、遺伝子記号、n=59）

AHNAK2, AIDA, AMOT, ARMCX3, BCL9, C1orf115, C1orf116, C4A, C4B, C6orf168, CCDC121, CCND1, CDH6, CFI, CLDN10, CLU, CRABP2, CXCL14, DOCK9, DZIP1, EDNRB, EHD2, ENDOD1, EPHA4, EPS8, ETNK2, FAM176A, FLJ42258, HPN, ITGA3, ITGB8, KCNK5, KLK10, LAMB3, LEMD1, LOC100129112, LOC100132338, LOC554202, MAFG, MAMLD1, MED13, MYH10, NELL2, PCNXL2, PDE9A, PLEKHA4, RAB34, RARG, SCG5, SFTPB, SLC35F2, SLIT2, TACSTD2, TGFA, TIMP1, TMEM100, TMPRSS4, TNC, ZCCHC16.

20

【0211】

リスト29：過誤率値域3（TCID101～150（n=50）、遺伝子記号、n=52）

ABTB2, ADAMTS9, ADORA1, B3GNT3, BMP1, C19orf33, C3, CDH11, CLIP3, COL1A1, CXCL17, CYSLTR2, DAPK2, DHRS3, DIRAS3, DPYSL3, DUSP4, ECE1, FBXO2, FGF2, FN1, GALE, GPRC5B, GSN, IKZF4, IQGAP2, ITGB4, KIAA0284, KLF8, KLK7, LONRF2, LPAR5, MPPED2, MUC1, NRIP1, NUDT6, ODZ1, PAM, POU2F3, PPL, PTRF, RAPGEF5, RASD2, SCARA3, SCEL, SEMA4C, SNX22, SPRY1, SSPN, TM4SF4, XPR1, YIF1B.

30

【0212】

リスト30：過誤率値域4（TCID151～200（n=50）、遺伝子記号、n=58）

AFAP1, ARMCX6, ARNTL, ASAP2, C2, C8orf4, CCDC148, CFB, CHAF1B, CLDN4, DLG4, DUSP6, ELMO1, FAAH2, FAM20A, FLRT3, FRMD3, GALNT12, GALNT7, IGFBP5, IKZF2, ISYNA1, LOC100131490, LOC648149, LOC653354, LRP1B, MAP2, MRC2, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MYEF2, NPAS3, PARD6B, PCDH1, PMEPA1, PPAP2C, PSD3, PTPRK, PTPRU, RAI2, RRAS, SDK1, SERPINA1, SERPINA2, SGMS2, SLC24A5, SMURF2, SPATS2L, SPINT1, TDRKH, TIPARP, TM4SF1, TMEM98, WNT5A, XKRX, ZMAT4.

40

【0213】

リスト31：過誤率値域5（TCID201～250（n=50）、遺伝子記号、n=53）

ABCC3, AEBP1, C16orf45, C19orf33, CA11, CCND2, CDO1, CYP4B1, DOK4, DUSP5, ETV4, FAM111A, FN1, GABBR2, GGCT, GJA4, GPR110, HIPK2, ITGA9, JUB, KDELR3, KIAA1217, LAMC2, LCA5, LTBP2, LTBP3, MAPK6, NAV2, NIPAL3, OSMR, PDZRN4, PHLDB2, PIAS3, PKHD1L1, PKP2, PKP4, PRINS, PTK7, PTPRG, RAB27A, RAD23B, RASA1, RICH2, SCRN1, SFN, ST3GAL5, STK32A, TCERG1L, THSD4, TJP2, TM7SF4, TPO, YIF1B.

【0214】

IX. 組成物

(i) 本発明の遺伝子発現産物およびスプライスバリエント

分子プロファイリングは、以下のうちの一つまたは複数についてのアッセイ法を含む、本開示のアッセイ法も含み得るが、これらに限定されない：図2～6、9～13、16、または17に提供された遺伝子のタンパク質、タンパク質発現産物、DNA、DNA多型、RNA、RNA発現産物、RNA発現産物レベル、またはRNA発現産物スプライスバリエント。いくつかの場合において、本発明の方法は、約1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、60個、70個、80個、90個、100個、120個、140個、160個、180個、200個、240個、280個、300個、350個、400個、450個、500個、600個、700個、800個、1000個、1500個、2000個、2500個、3000個、3500個、4000個、5000個、またはそれ以上のDNA多型、発現産物マーカー、および／または選択的スプライスバリエントマーカーの分子プロファイリングにより、改善された癌診断を提供する。

【0215】

一つの態様において、分子プロファイリングは、図2、6、9～13、16、または17から選択される一つまたは複数の遺伝子について遺伝子発現産物レベルを測定するために実施されるマイクロアレイハイブリダイゼーションを含む。いくつかの場合において、一つの群からの一つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現産物レベルが、別の群の一つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現産物レベルと比較される。一例に過ぎず、これに限定されないが、遺伝子TPOの発現レベルが、遺伝子GAPDHの発現レベルと比較され得る。別の態様において、遺伝子発現レベルが、以下の代謝経路またはシグナル伝達経路のうちの一つまたは複数に関与する一つまたは複数の遺伝子について測定される：甲状腺ホルモンの産生および／または放出、プロテインキナーゼシグナル伝達経路、脂質キナーゼシグナル伝達経路、ならびにサイクリン。いくつかの場合において、本発明の方法は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、または15個、またはそれ以上の異なる代謝経路またはシグナル伝達経路の少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現産物レベルおよびまたは選択的エクソン使用の分析を提供する。

【0216】

(ii) 本発明の組成物

以下のうちの一つまたは複数を含む、本開示の組成物も、提供される：図2～6、9～13、16、または17に提供される遺伝子または遺伝子の一部に対応するヌクレオチド（例えば、DNAまたはRNA）、および図2～6、9～13、16、または17に提供される遺伝子の相補体または遺伝子の相補体の一部に対応するヌクレオチド（例えば、DNAまたはRNA）。本発明のヌクレオチドは、少なくとも約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、100、150、200、250、300、350、または約400もしくは500ヌクレオチド長であり得る。本発明のいくつかの態様において、ヌクレオチドは、ペプチド核酸、ピラノシルRNA、ヌクレオシド、メチル化核酸、PEG化核酸、環状ヌクレオチド、および化学的に修飾されたヌクレオチドを含むが、これらに限定されない、リボ核酸またはデオキシリボ核酸の天然または人工の誘導体であってもよい。本発明の組成物のいくつかにおいて、本発明のヌクレオチドは、検出可能な標識を含むよう化学的に修飾されている。本発明のいくつかの態様において、生物学的試料は、標識を含むよう化学的に修飾されている。

【0217】

本開示のさらなる組成物は、図2～6、9～13、16、または17に提供される遺伝子および

それらの相補体の発現産物を検出（即ち、測定）するためのオリゴヌクレオチドを含む。本開示のさらなる組成物は、図2～6、9～13、16、または17に提供される遺伝子の多型対立遺伝子およびそれらの相補体の発現産物を検出（即ち、測定）するためのオリゴヌクレオチドを含む。そのような多型対立遺伝子には、スプライス部位バリエーション、一塩基多型、反復数多型、挿入、欠失、およびホモログが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、バリエーション対立遺伝子は、図6にリスト化された遺伝子と約99.9%～約70%同一であり、例えば、約99.75%、99.5%、99.25%、99%、97.5%、95%、92.5%、90%、85%、80%、75%、約70%、同一である。いくつかの場合において、バリエーション対立遺伝子は、図2～6、9～13、16、または17に提供される遺伝子と、約1～約500ヌクレオチド、異なっており、例えば、約1、2、3、5、7、10、15、20、25、30、35、50、75、100、150、200、250、300、約400ヌクレオチド、異なっている。

【0218】

いくつかの態様において、本発明の組成物は、良性試料と悪性試料との間で差次的に発現される上位遺伝子産物、または良性試料と悪性試料との間で差次的にスプライシングされる上位遺伝子産物、または正常試料と良性試料もしくは悪性試料との間で差次的に発現される上位遺伝子産物、または正常試料と良性試料もしくは悪性試料との間で差次的にスプライシングされる上位遺伝子産物から特に選択され得る。いくつかの場合において、差次的に発現される上位遺伝子産物は、図2および／または図4から選択され得る。いくつかの場合において、差次的にスプライシングされる上位遺伝子産物は、図3および／または図5から選択され得る。

【0219】

IX. ビジネス方法

本明細書に記載されるように、カスタマーまたは見込みカスタマーという用語は、分子プロファイリングビジネスの方法またはサービスを使用し得る個体または実体をさす。本明細書に記載された分子プロファイリングの方法およびサービスの見込みカスタマーには、例えば、患者、対象、医師、細胞診検査室、保健医療提供者、研究者、保険企業、メディケイド（Medicaid）のような政府実体、雇用者、または癌の診断、モニタリング、および処置のためのより経済的もしくは効率的なシステムの達成に関心のあるその他の任意の実体が含まれる。

【0220】

そのような者は、例えば、薬物もしくは介入から最も利益を得る可能性が高い患者に対して高価な薬物もしくは治療的介入を選択的に必要とするため、または薬物もしくはその他の治療的介入の不必要な使用によって、利益を受けないか、もしくは被害を受ける可能性のある個体を同定するため、分子プロファイリング結果を用いることができる。

【0221】

(i) 販売の方法

本発明の分子プロファイリングビジネスのサービスは、例えば、診断およびケアを増強する方法として、健康について懸念のある個体、医師、またはその他の医療従事者に販売されてもよいし；例えば、増強された診断をクライアントに提供するためのサービスとして、細胞診検査室に販売されてもよいし；例えば、不当な治療的介入を排除することにより、コストを低下させるための方法として、保健医療提供者、保険企業、および政府実体に販売されてもよい。見込みクライアントへの販売の方法には、さらに、遺伝子発現産物と疾患または状態との間の新たな相関を見出そうとしている研究者および医師のためのデータベースアクセスの販売が含まれる。

【0222】

販売の方法には、見込みカスタマーへの印刷物、ラジオ、テレビ、またはインターネットに基づく広告の使用が含まれ得る。特定の媒体を通して、見込みカスタマーに販売することも可能であり、例えば、内分泌学者には、Journal of the American Medical Association、Physicians Practice、American Medical News、Consultant、Medical Economics、Physician's Money Digest、American Family Physician、Monthly Prescribing Refer

ence、Physicians' Travel and Meeting Guide、Patient Care、Cortlandt Forum、Internal Medicine News、Hospital Physician、Family Practice Management、Internal Medicine World Report、Women's Health in Primary Care、Family Practice News、Physician's Weekly、Health Monitor、The Endocrinologist、Journal of Endocrinology、The Open Endocrinology Journal、およびThe Journal of Molecular Endocrinologyを含むが、これらに限定されない、業界誌および医学雑誌に広告を置くことにより販売することができる。販売は、本発明の方法およびサービスを使用して、実験を実施し、いくつかの場合において、結果を発表するか、またはさらなる研究のための資金を求めるため、医療従事者との協同の形態をとることもできる。いくつかの場合において、販売の方法は、連絡情報を決定するための、例えば、American Medical Association (AMA) データベースのような医師または医療従事者のデータベースの使用を含み得る。

10

【0223】

一つの態様において、販売の方法は、ルーチンの方法を使用して、明確に診断することができない試料を有するカスタマーに、分子プロファイリングサービスを提供するための、細胞学的試験検査室との協同を含む。

【0224】

(ii) コンピュータを使用したビジネス方法

分子プロファイリングビジネスは、図22に例示されるようなコンピュータ800のような一つまたは複数のコンピュータを本発明の方法において使用してもよい。コンピュータ800は、試料もしくはカスタマーの追跡のようなカスタマーおよび試料の情報の管理、データベース管理、分子プロファイリングデータの分析、細胞学的データの分析、データ保存、代金請求、販売、結果の報告、または結果の保存のために使用され得る。コンピュータは、データ、結果、代金請求情報、販売情報（例えば、人口統計）、カスタマー情報、または試料情報を表示するためのモニター807またはその他のグラフィカルインターフェースを含み得る。コンピュータは、データまたは情報の入力のための手段816、815も含み得る。コンピュータは、処理装置801、および固定された媒体803、または取り外し可能な媒体811、またはそれらの組み合わせを含み得る。コンピュータに物理的に近いユーザは、例えば、キーボードおよび／もしくはマウスを介して、コンピュータにアクセスすることができ、または物理的なコンピュータに必ずしも近くないユーザ822は、モデム、インターネット接続、電話接続、もしくは有線もしくは無線の通信搬送波のような通信媒体805を通してコンピュータにアクセスすることができる。いくつかの場合において、コンピュータは、ユーザからコンピュータへ、またはコンピュータからユーザへ、情報を中継するための、サーバー809またはその他の通信装置に接続されていてもよい。いくつかの場合において、ユーザは、通信媒体805を通してコンピュータから入手されたデータまたは情報を、取り外し可能な媒体812のような媒体に保存することができる。本発明に関するデータは、ある者による受信および／または閲覧のため、そのようなネットワークまたは接続を通して伝達されることが構想される。受信者は、個体、保健医療提供者、または保健医療管理者であり得るが、これらに限定されない。一つの態様において、コンピュータにより読取り可能な媒体には、エキソソームバイオサインのような生物学的試料の分析の結果の伝達のために適している媒体が含まれる。媒体は、本明細書に記載された方法を使用して導出される、対象のエキソソームバイオサインに関する結果を含むことができる。

20

30

40

【0225】

分子プロファイリングビジネスは、以下のうちの一つまたは複数の目的のためにデータベースへ試料情報を入力してもよい：在庫の追跡、アッセイ結果の追跡、注文の追跡、カスタマー管理、カスタマーサービス、代金請求、および売り上げ。試料情報には、以下のものが含まれ得るが、これらに限定されない：カスタマーの名称、独特のカスタマーID、カスタマーに関連する医療従事者、必要とされるアッセイ法、アッセイ結果、妥当性状態、必要とされる妥当性試験、個体の病歴、予備的診断、推測される診断、試料の履歴、保険提供者、医療提供者、第三者試験施設、またはデータベースへの保存のために適している任意の情報。試料の履歴には、以下のものが含まれ得るが、これらに限定されない：試

50

料の古さ、試料の型、取得の方法、保管の方法、または輸送の方法。

【0226】

データベースは、カスタマー、医療従事者、保険提供者、第三者、または分子プロファイリングビジネスがアクセスを認める個体もしくは実体によりアクセス可能であり得る。データベースアクセスは、コンピュータまたは電話のような電子通信の形態をとり得る。データベースは、カスタマーサービス代理人、ビジネス代理人、コンサルタント、独立した試験施設、または医療従事者のような仲介者を通してアクセスされてもよい。データベースアクセスまたはアッセイ結果のような試料情報の利用可能性または程度は、与えられた、または与えられる予定の製品およびサービスについての代金の支払い時に変化してもよい。データベースアクセスまたは試料情報の程度は、患者またはカスタマーの機密性のため 10の一般に認められているか、または法的な要件に応じて制限され得る。分子プロファイリング企業は、以下のうちの一つまたは複数について、個体、保険提供者、医療提供者、または政府実体に代金を請求することができる：試料受け取り、試料保管、試料調製、細胞学的試験、分子プロファイリング、試料情報のデータベースへの入力および更新、またはデータベースアクセス。

【0227】

(iii) ビジネスフロー

図18aは、試料が分子プロファイリングビジネスにより処理され得る一つの方式を例示するフローチャートである。例えば、甲状腺細胞の試料が、おそらく細針吸引を介して、内分泌学者により得られ得る100。試料は、ルーチンの細胞学的染色法に供される125。ルーチンの細胞学的染色は、四つの異なる可能性のある予備的診断、非診断的105、良性110、不明確もしくは疑わしい115、または悪性120を提供する。次いで、分子プロファイリング 20ビジネスが、本明細書に記載されたように、遺伝子発現産物レベルを分析することができる130。遺伝子発現産物レベルの分析、分子プロファイリングは、悪性140または良性135の確定診断をもたらすことができる。いくつかの場合において、ルーチンの細胞学的調査において不明確な非診断的な結果を提供する試料のような、試料のサブセットのみが、分子プロファイリングにより分析される。試料が本発明の方法により処理され得る代替的な態様は、図18bおよび21に提供される。

【0228】

いくつかの場合において、分子プロファイリングの結果は、ルーチンの細胞学的試験の結果を確認する。他の場合において、分子プロファイリングの結果は異なる。そのような場合には、試料をさらに試験してもよいし、データを再調査してもよいし、または分子プロ 30ファイリングの結果もしくは細胞学的アッセイ法の結果を、正確な診断として採用してもよい。良性診断には、悪性癌ではないが、さらなるモニタリングまたは処置を必要とする可能性がある疾患または状態も含まれ得る。同様に、悪性診断には、特定の型の癌、または疾患もしくは状態に関連する特定の代謝経路もしくはシグナル伝達経路の診断がさらに含まれ得る。その診断は、放射性ヨウ素アブレーション、手術、甲状腺切除のような処置または治療的介入；またはさらなるモニタリングを必要とする可能性がある。

【0229】

XI. キット

分子プロファイリングビジネスは、適当な試料を得るためのキットを提供してもよい。図19に図示されるようなキット203は、容器202、試料を得るための手段200、試料を保管するための試薬205、およびキットの使用に関する説明書を含むことができる。別の態様 40において、キットは、分子プロファイリング分析を実施するための試薬および材料をさらに含む。いくつかの場合において、試薬および材料には、分子プロファイリング法により生成されたデータを分析するためのコンピュータプログラムが含まれる。さらに他の場合において、キットは、生物学的試料が保管され、分子プロファイリングビジネスまたは第三者試験施設のような試験機関へと輸送される手段を含有している。

【0230】

分子プロファイリングビジネスは、分子プロファイリングを実施するためのキットも提 50

供することができる。キットは、全ての必要な緩衝液および試薬を含むタンパク質または核酸を抽出するための手段；ならびに対照および試薬を含む、タンパク質または核酸のレベルを分析するための手段を含むことができる。キットは、本発明の方法および組成物を使用して提供されたデータの分析のためのソフトウェア、またはソフトウェアを得て使用するためのライセンスをさらに含むこともできる。

【実施例】

【0231】

実施例1：甲状腺試料の遺伝子発現産物分析

75個の甲状腺試料を、悪性試料と良性試料と正常試料との間で有意に差次的な発現および／または選択的スプライシングを示す遺伝子を同定するため、製造業者の説明書に従って、Affymetrix Human Exon 10STアレイを使用して、遺伝子発現分析のために調査した。三つの群を、組織の病理学的外科的診断に従って比較し分類した：良性（n=29）、悪性（n=37）、および正常（n=9）。試料を外科的甲状腺組織から調製し、急速凍結させ、次いで、RNAを標準的な方法により調製した。75個の試料の名称および病理学的分類は、図1に示される。

【0232】

マイクロアレイ分析を、XRAYバージョン2.69 (Biotique Systems Inc.) により実行した。入力ファイルを、完全クワントイルノーマライゼーション (full quantile normalization) (Irizarry et al. Biostatistics 2003 April 4 (2): 249-64) によりノーマライズした。各入力アレイおよび各プローブ発現値について、アレイ-ithパーセンタイルプローブ値を、全アレイ-ithパーセンタイル点の平均値と交換した。計6,553,590個のプローブを分析において操作した。6未満のGC数を有するプローブおよび17より多いGC数を有するプローブを、分析から排除した。全ての入力ハイブリダイゼーションにおけるプローブスコアへのメディアンポリッシュ (エキソンRMA) の適用を介して、各プローブセットについての発現スコアを導出し、(上に定義された試験の全てに合格する) 3個未満のプローブを有するプローブセットを、さらなる分析から排除した。高品質データベースRefSeqおよびEnsemblのエントリーにマッチするプローブセットに対応する「コア」プローブセットのみを分析した。非発現プローブおよびインバリアントプローブも、遺伝子レベル分析およびプローブセットレベル分析の両方から除去した。一元配置のANOVA分析を、悪性群と良性群との間で、プローブセットレベルで、遺伝子発現を調査するために使用した。

【0233】

遺伝子レベル分析による差次的に発現される遺伝子の上位100個 (即ち、最も大きな差次的な発現を示した遺伝子) を、良性甲状腺試料と悪性甲状腺試料と正常甲状腺試料とが比較されたデータセットから得た。マーカーを、偽検出率 (FDR) についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に統計的有意性に基づき選択した。 $p < 0.01$ のFDRフィルター値を使用し、続いて、任意の群 (良性、悪性、または正常) における最も高い差次的な遺伝子発現値を、残りの2つの群における最も低い差次的な発現により割ったものとして、各マーカーについて計算された絶対変化倍率 (> 1.9) により、ランク付けした。この分析の結果は図2に示される。この表は、群間の比較を可能にする所定のマーカーについての三セットの計算された変化倍率をリスト化する。悪性／良性、悪性／正常、および良性／正常の変化倍率を、全て、一つの群の発現を別の群の発現により割ることにより計算した。

【0234】

選択的スプライシングを受ける遺伝子の上位100個を、良性甲状腺試料と悪性甲状腺試料と正常甲状腺試料とが比較されたデータセットから得た。マーカーを、偽検出率 (FDR) についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に統計的有意性に基づき選択した。 $p < 0.01$ のFDRフィルター値を使用し、マーカーを最低p値から始めてランク付けした。使用されたソフトウェアによる数値をリスト化するための閾値は、 $p < 1.0E-301$ であり、それより小さいp値を有する数には、 $0.00E+00$ の値が自動的に割り当てられた。この分析の結果は、図3に示される。示されたマーカーは、全て、選択的エキソンスプライシングについて

高度に有意である。

【0235】

プローブセットレベル分析により、図1からの甲状腺試料において差次的に発現される遺伝子の上位100個を、良性試料および悪性試料が分析されたデータセットから得た。マーカーを、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に有意性に基づき選択した。マーカーを、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に有意性に基づき選択した。 $p < 0.01$ のFDRフィルター値を使用し、続いて、悪性発現を良性発現により割ったものとして各マーカーについて計算された絶対変化倍率（ > 2.0 ）により、ランク付けした。この分析の結果は図4に示される。

【0236】

図1に示される甲状腺試料の遺伝子レベル分析により測定された統計的に有意な診断マーカーの上位100個もコンパイルした。良性データセットと悪性データセットと正常データセットとの比較からのデータ、および良性データセットと悪性データセットとの間の比較からのデータを使用した。マーカーを、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に有意性に基づき選択した。 $p < 0.01$ のFDRフィルター値を使用し、続いて、任意の群（良性、悪性、または正常）における最も高い差次的な発現値を、残りの2つの群における最も低い差次的な発現により割ったものとして各マーカーについて計算された絶対変化倍率（ > 1.6 ）により、ランク付けした。悪性／良性、悪性／正常、および良性／正常についての変化倍率を、全て、一つの群の発現を別の群の発現により割ることにより同様に計算した。この分析の結果は図5に示される。

【0237】

プローブセットレベルまたは遺伝子レベルのいずれかで、良性試料と悪性試料との間で、良性試料と正常試料との間で、または悪性試料と正常試料との間で、統計的に有意に差次的に発現される、差次的にスプライシングされる、またはその両方として同定された4918個の遺伝子の全リストもコンパイルした。マーカーを、偽検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に統計的に有意性に基づき選択し、 $p < 0.01$ のFDRフィルター値を使用した。結果は図6に示される。

【0238】

実施例2：甲状腺組織試料の遺伝子発現産物分析

良性試料と悪性試料との間でRNA発現レベルが有意に異なる遺伝子を同定するために、計205個の甲状腺組織試料（図7）を、Affymetrix HumanExon10STアレイチップを用いて調査する。試料は術後甲状腺病態に従って分類される。濾胞性腺腫（FA）、リンパ性甲状腺炎（LCT）、または結節性過形成（NHP）を示す試料は良性として分類され；ハースル細胞癌（HC）、濾胞癌（FC）、濾胞型甲状腺乳頭癌（FVPTC）、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様癌（MTC）、または未分化癌（ATC）を示す試料は悪性として分類される。

【0239】

およそ650万個のプローブからの強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズするために、Affymetrixソフトウェアが使用される。続いて、およそ280,000個のコアプローブセットが、フィーチャー選択および分類において使用される。使用されるモデルは、フィーチャー選択のためのLIMMA、ならびに分類のためのランダムフォレストおよびサポートベクターマシン（SVM）である。ランダムなデータサブセットを使用して、訓練、分類、およびクロスバリデーションを反復的に実施する。上位フィーチャーが、上記の分類エンジンを使用して、2つの別々の分析（悪性か良性か、およびMTCかその他か）において同定される。

【0240】

マーカーは、偽データ検出率（FDR）についてのBenjaminiおよびHochbergの補正後に有意性に基づき選択される。 $p < 0.05$ のFDRフィルターが使用される。

【0241】

悪性甲状腺組織試料と良性甲状腺組織試料との比較は、甲状腺の疾患または状態について診断的な413個のマーカーを見出す。上位100個のマーカーが図9にリスト化される。

【0242】

MTC甲状腺組織試料とその他の（即ち、非MTC）甲状腺組織試料との比較は、甲状腺の疾患または状態について診断的な671個のマーカールを見出す。上位100個のマーカールが図10にリスト化される。

【0243】

実施例3：甲状腺試料からの遺伝子発現産物データのメタ分析

外科的甲状腺組織試料（図7）および細針吸引を介して得られた甲状腺試料（図8）を、病理学的調査により良性または悪性として同定し、次いで、Affymetrix HumanExon10STアレイへのハイブリダイゼーションにより調査する。各分類における再現性のあるフィーチャーを有する遺伝子の同定を可能にする、メタ分析アプローチが使用される。およそ650万個のプロープからの強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズするため、Affymetrixソフトウェアが使用される。およそ280,000個のプロープセットが、フィーチャー選択および分類のために使用される。LIMMAがフィーチャー選択のために使用される。分類は、ランダムフォレスト法およびSVM法により実施される。外科的試料および細針吸引液試料の訓練、分類、およびクロスバリデーションの反復において繰り返し出現するマーカールを同定し、ランク付けする。外科データおよび細針吸引液データの両方について出現する、上位にランク付けされたフィーチャーを使用して、コアフィーチャーの合同セットを作出する。0でない再現性スコアを有するマーカールを、有意として選択する。計102個のマーカールが有意であることが見出され、図11にリスト化される。

【0244】

実施例4：甲状腺試料からの遺伝子発現産物データのベイズ分析

ヒト甲状腺において良性結節を悪性結節と区別する遺伝子を同定するために、よく特徴決定された試料の2つの群を比較する。外科的甲状腺組織（組織；n=205、図7）または細針吸引液（FNA；n=74、図8）から試料を得て、HumanExon10STマイクロアレイへのハイブリダイゼーションにより調査する。各々の別個の甲状腺亜型についての病態ラベルを、良性（B）または悪性（M）のいずれかとしてコードする。良性試料と悪性試料との間で別個の差次的な発現を示す計499個のマーカールが同定される。

【0245】

およそ650万個のプロープからの強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズするため、Affymetrixソフトウェアが使用される。続いて、およそ280,000個のコアプロープセットが、およそ22,000個の遺伝子のフィーチャー選択および分類において使用される。使用されるモデルは、それぞれ、LIMMA（フィーチャー選択のため）およびSVM（分類のため）である。

【0246】

次に、本発明者らは、「良性」カテゴリーまたは「悪性」カテゴリーへの遺伝子の割り当ての第一種および第二種の過誤の率を導出するために、分子プロファイル研究が調査されることを以前に発表した。過誤率は、2という推定変化倍率で、特定の発表された各研究において報告された標本サイズに基づき計算される。最後に、差次的な遺伝子発現の事後確率を推定するために、これらの事前確率を、組織データセットの出力と組み合わせ、次いで、差次的な発現の最終的な事後確率を公式化するためにFNAデータセットと組み合わせる（Smyth 2004）。これらの事後確率が、遺伝子をランク付けするために使用され、0.9という事後確率閾値を越えるものが選択される。計499個のマーカールが有意として同定され、上位100個が図12にリスト化される。

【0247】

実施例5：甲状腺試料からの遺伝子発現産物データの亜型分析

ヒト甲状腺において良性結節を別個の病態を有するものと区別するために、よく特徴決定された試料を調査する。HumanExon10STマイクロアレイへの205種のハイブリダイゼーションを調査する。別個の各甲状腺亜型についての病態ラベルを、一つの群を別の群と系統的に比較するために使用する。広範囲の病態亜型へ甲状腺を分離する計250個のmRNAマーカールが同定される。

【0248】

別個の甲状腺病態亜型の間でmRNA発現が有意に異なる遺伝子を同定するために、計205個の甲状腺組織試料をAffymetrix HumanExon10STアレイチップを用いて調査する（図7）。濾胞性腺腫（FA、n=22）、リンパ性甲状腺炎（LCT、n=39）、結節性過形成（NHP、n=24）として術後甲状腺病態に従って分類された試料は、全て、良性（n=85）として集合的に分類される。対照的に、ハースル細胞癌（HC、n=27）、濾胞癌（FC、n=19）、濾胞型甲状腺乳頭癌（FVPTC、n=21）、甲状腺乳頭癌（PTC、n=26）、甲状腺髄様癌（MTC、n=22）、および未分化癌（ATC、n=5）として分類された試料は、全て、悪性（n=120）として集合的に分類される。

【0249】

およそ650万個のプロープからの強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズするため、Affymetrixソフトウェアが使用される。続いて、およそ280,000個のコアプロープセットが、フィーチャー選択および分類において使用される。所定の良性亜型（例えば、NHP）セットは、全ての他の悪性亜型のプールに対して比較され（例えば、NHP対M）、次に、良性サブセットは、悪性亜型の各セットに対して再び比較される（NHP対FC、NHP対PTC、等）。分類エンジンにおいて使用されるモデルはLIMMA（フィーチャー選択のため）であり、ランダムフォレストおよびSVMが分類のために使用される。訓練、分類、およびクロスバリデーションの反復が、ランダムなデータサブセットを使用して実施される。別個の甲状腺亜型を分離する遺伝子の合同コアセットが作出される。

【0250】

対分類の後に分類器を最適化する遺伝子のセットに基づき、マーカーが選択される。250個の別個の遺伝子にマッピングされる計251個のマーカーが、1~3個の別個の甲状腺亜型の分離を可能にする（図13）。

【0251】

実施例6：Agilent vs microRNAアレイを介して同定された差次的に発現されるmiRNA

甲状腺試料を、Agilent Human v2 microRNA（miRNA）アレイにハイブリダイズさせる。このアレイは、723個のヒトmiRNAおよび76個のウイルスmiRNAに対するプロープを含有しており、これらはおよそ15,000個のプロープセットを使用して標的とされる。有意な差次的に発現されるmiRNAを同定するため、良性甲状腺試料（B）と悪性甲状腺試料（M）との間の比較を実施する。全ての試料を、臨床細針吸引液から得る（n=89、図14）。

【0252】

アレイ強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズし、続いて、分類エンジンを使用してモデリングを行う。簡単に説明すると、使用されるモデルは、LIMMA（フィーチャー選択のため）であり、ランダムフォレストおよびサポートベクターマシン（SVM）が、分類のために使用される。訓練、分類、およびクロスバリデーションの反復を、ランダムなデータサブセットを使用して実施する。いくつかのmiRNAは、良性と比較して悪性において差次的に発現されるが（図16）、独立して機能する分類子はこのアプローチでは同定されなかった。

【0253】

実施例7 甲状腺疾患について診断的である差次的に発現されるmiRNA

甲状腺結節試料を、Illumina Human v2 miRNAアレイにハイブリダイズさせる。このアレイは、1146個のヒトmiRNAに対するプロープを含有している。良性甲状腺試料と悪性甲状腺試料との間の比較を、有意な差次的に発現されるmiRNAを同定するために実施する。全ての試料を、臨床FNAから得る（n=24、図15）。

【0254】

アレイ強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズし、続いて、分類エンジンを使用したモデリングを行う。簡単に説明すると、使用されるモデルは、LIMMA（フィーチャー選択のため）、ならびに分類のためのランダムフォレストおよびサポートベクターマシン（SVM）である。一部分、アルゴリズムにメタ分析アプローチを取り入れている付加的な「ホットプロープ」法が、分類エンジンに追加される。訓練、分類、およびクロスバ

リデーションの反復を、ランダムなデータサブセットを使用して実施する。「ホットプローブ」法は、クロスバリデーションの全てのループに出現するプローブを同定し、それにより、ロバストな再現性のあるフィーチャーのセットを作出する。悪性試料と良性試料との間の比較のp値(P)に基づき、マーカーを選択する。良性または悪性の甲状腺状態について診断的として同定される差次的な発現を有する、計145個のmiRNAが同定される(図17)。

【0255】

実施例8：分子プロファイリングのための例示的な装置

本発明の分子プロファイリングビジネスは、プローブセットレベルまたは遺伝子レベルのいずれかで、良性試料と悪性試料との間、良性試料と正常試料との間、または悪性試料と正常試料との間で、差次的に発現されるか、差次的にスプライシングされるか、またはその両方である、図6の4918個の遺伝子のリストをコンパイルする。4918個の遺伝子のサブセットが、分子プロファイリングビジネスにより生物学的試料の診断において使用するために選ばれる。分子プロファイリングビジネスにより使用するために選ばれた4918個の遺伝子のサブセットに相補的な短い(即ち、12~25ヌクレオチド長の)オリゴヌクレオチドの組成物が、当技術分野において公知の標準的な方法により合成され、ニトロセルロース、ガラス、ポリマー、またはチップのような固体支持体に、固体支持体上の既知の位置に固定化される。

【0256】

実施例9：生物学的試料の分子プロファイリング

生物学的試料は、細針吸引により得られ、2つの一定分量で保管される(一つは分子プロファイリング用、一つは細胞学的分析用)。分子プロファイリング用の生物学的試料の一定分量は、生物学的試料の細胞が溶解されるよう、溶解緩衝液に添加され摩砕される。溶解緩衝液は、以下のように調製される：cDNA溶解緩衝液1mlのため、以下のものを氷上で混合した：モロニー Maus 白血病ウイルス(MMLV)逆転写酵素5×(Gibco-BRL) 0.2ml、H2O(RNase・DNase不含、Specialty Media) 0.76ml、Nonidet P40(USB) 5μl、PrimeRNase阻害剤(3'5' Incorporated) 10μl、RNAguard(Pharmacia) 10μl、およびストックプライマーミックスの新鮮に作成された24倍希釈物20μl。一定分量で-20℃で維持されるストックプライマーミックスは、100mM dATP、dCTP、dGTP、dTTP溶液(12.5mM最終)(Boehringer) 各10μl；50 OD/ml pd(T)19-24(Pharmacia) 10μl；およびH2O 30μlを含む。

【0257】

次いで、細胞RNAをオリゴdTプライマーによりプライミングする。次いで、不完全な伸長を容易にし、約500bp~約1000bpの短いcDNAを調製するための、時間および試薬の制限された条件において、逆転写酵素を用いて逆転写を実施する。次いで、ポリA(dATP)およびターミナルトランスフェラーゼを使用して、複数のdATPを含むテールをcDNAの5'末端に付加する。

【0258】

次いで、3'末端に24(dT)を有する60残基長プライマーを使用して、PCR試薬を用いてcDNAを増幅する。PCRサイクリングは、94℃ 1分、次いで、42℃ 2分、次いで、72℃ 6分で実施され、各サイクルに10秒の伸長時間を含む。10サイクルが実施される。次いで、付加的なTaqポリメラーゼが添加され、さらに25サイクルが実施される。

【0259】

cDNAをフェノールクロロホルムで抽出し、エタノール沈殿させ、次いで、分析する間の全量のcDNAの解凍および凍結を回避するため、試料の半分をストックとして-80℃で凍結させる。

【0260】

PCR産物5μgを、EF sln(Tris in Qiagen kit PCR purification) 15.5μl、Promegaのlox One-Phor-All緩衝液4μl、およびDNaseI 0.5単位と合わせる。次いで、全容量を14分間37℃で保持し、次いで、15分間99℃で保持し、次いで、約50bp~約100bp長のセグメン

トへとPCR産物を断片化するために5分間氷上に置く。次いで、ビオチン-N6-ddATP（「NEN」）1 μ lおよびTdT（ターミナルトランスフェラーゼ）（15単位/ μ l）1.5 μ lと全容量を合わせるにより、断片を末端標識する。次いで、全容量を1時間37℃で保持し、次いで、15分間99℃で保持し、次いで、5分間氷上で保持する。

【0261】

1×MES緩衝液（0.1M MES、1.0M NaCl、0.01%Triton X-100、pH6.7）および0.1mg/mlニシン精子DNAの中に5～10マイクログラムの標識された標的を含有しているハイブリダイゼーション溶液200マイクロリットルにおいて、標識され断片化されたcDNAを、本発明のプロブセットとハイブリダイズさせる。使用されるアレイはAffymetrix Human Exon 10STアレイである。アレイをローティッセル（rotisserie）に置き、16時間45℃において60rpmで回転させる。ハイブリダイゼーション後、アレイを、10×2サイクル、fluidics station（Affymetrix）上で22℃で6×SSPE-T（0.9M NaCl、60mM NaH₂PO₄、6mM EDTA、0.005%Triton X-100、pH7.6）により洗浄し、次いで、30分間45℃で0.1 MESにより洗浄する。次いで、アレイを、ストレプトアビジン-フィコエリトリンコンジュゲート（Molecular Probes）により染色し、続いて、10×2サイクル、fluidics station上で6×SSPE-Tにより再び洗浄する。シグナルを増強するため、アレイを、30分間、抗ストレプトアビジン抗体によりさらに染色し、続いて、ストレプトアビジン-フィコエリトリンコンジュゲートにより15分間再び染色する。10×2サイクルのfluidics station上での6×SSPE-Tによる洗浄の後、そのアレイ位置における配列についての遺伝子発現レベルに対応する、アレイの各位置における生蛍光強度値を測定するため、修飾型共焦点スキャナを使用して、3マイクロメートルの分解能でアレイをスキャンする。

【0262】

生蛍光強度値を、遺伝子発現産物レベルに変換し、RMA法を介してノーマライズし、疑わしいと見なされ得るデータを除去するためにフィルタリングし、生物学的試料の細胞型組成についての遺伝子発現産物レベルを補正する予備分類アルゴリズムに入力する。補正された遺伝子発現産物レベルは、良性、悪性、または正常として生物学的試料を分類するため、訓練されたアルゴリズムへ入力される。訓練されたアルゴリズムは、診断および信頼水準を含む、その出力の記録を提供する。

【0263】

実施例10：甲状腺結節の分子プロファイリング

ある個体が、甲状腺のしこりに気づく。その個体は、ホームドクターを受診する。ホームドクターは、しこりから試料を得て、それを分子プロファイリング分析に供することを決める。医師は、細針吸引を介して試料を得て、妥当性試験を実施し、液状化細胞診溶液中に試料を保管し、分子プロファイリングビジネスにそれを送るため、分子プロファイリングビジネスのキットを使用する。分子プロファイリングビジネスは、一部を細胞学的分析のために、残りを試料からのmRNA抽出のために、試料を分割し、抽出されたmRNA試料の品質および適応性を分析し、図5にリスト化された遺伝子のサブセットの発現レベルおよび選択的エキソン使用を分析する。この場合において、プロファイリングされる特定の遺伝子発現産物は、試料型、医師の予備的診断、および分子プロファイリング企業により決定される。

【0264】

分子プロファイリングビジネスは、データを分析し、図20に例示されるように、個体の医師に、その結果として得られた診断を提供する。結果は、（1）プロファイリングされた遺伝子発現産物のリスト、（2）プロファイリングの結果（例えば、全mRNAのような内部標準またはチューブリンのようなよく特徴決定された遺伝子産物の発現に対してノーマライズされた発現レベル）、（3）マッチする型の正常組織について予想される遺伝子産物発現レベル、および（4）遺伝子産物発現レベルに基づくBobについての診断および推奨される処置、を提供する。分子プロファイリングビジネスは、与えられた製品およびサービスについて、個体の保険提供者に代金を請求する。

【0265】

実施例11：細胞学的調査の補助としての分子プロファイリング

ある個体が、甲状腺の疑わしいしこりに気づく。その個体は、プライマリケア医を受診し、プライマリケア医が個体を調査し、内分泌学者へ照会させる。内分泌学者が、細針吸引を介して試料を得て、細胞学的試験検査室へ試料を送る。細胞学的試験検査室が、細針吸引液の一部に対してルーチンの細胞学的試験を実施し、その結果は不明確（即ち、不確定）である。細胞学的試験検査室は、残りの試料が分子プロファイリングに適している可能性があることを内分泌学者に提案し、内分泌学者が同意する。

【0266】

残りの試料は、本明細書中の方法および組成物を使用して分析される。分子プロファイリング分析の結果は、初期濾胞細胞癌の高い確率を示唆する。結果は、患者の年齢、およびしこりまたは結節のサイズを含む、患者のデータと組み合わせられた分子プロファイリング分析が、甲状腺切除と、それに続く放射性ヨウ素アブレーションを必要とすることをさらに示唆する。内分泌学者は結果を検討し、推奨された治療を処方する。

【0267】

細胞学的試験検査室は、ルーチンの細胞学的試験および分子プロファイリングについて、内分泌学者に代金を請求する。内分泌学者は、細胞学的試験検査室へ支払いを送り、与えられた全ての製品およびサービスについて個体の保険提供者に代金を請求する。細胞学的試験検査室は、分子プロファイリングビジネスに分子プロファイリングについての支払いを渡し、小さな差額を差し引く。

【0268】

実施例12：第三者により実施される分子プロファイリング

ある個体が、頸部の疑わしいしこりについて医師に訴える。医師は、その個体を調査し、結果を保留にして、分子プロファイリング試験および追跡調査を処方する。個体は、CLIA検査室としても公知の臨床試験検査室を訪れる。CLIA検査室は、本発明の分子プロファイリングを実施するライセンスを有する。個体は細針吸引を介してCLIA検査室で試料を提供し、試料は本明細書中の分子プロファイリングの方法および組成物を使用して分析される。分子プロファイリングの結果は、個体の医師に電子的に伝えられ、個体は追跡調査のスケジュールを決めるために連絡を受ける。医師は、分子プロファイリングの結果を個体に提示し、治療を処方する。

【0269】

実施例13：異なる分析法を使用した重複遺伝子

実施例2に記載された結果は、外科的甲状腺結節組織試料を調査し、悪性における遺伝子発現と良性における遺伝子発現とを比較することにより得られた（「悪性対良性」データセット）。この分析は、差次的に発現される（FDR $p < 0.05$ ）412個の遺伝子を同定した。実施例1に記載された以前の研究において、本発明者らは、（i）試料の異なるコホートおよび（ii）異なる分析法を使用して、悪性甲状腺結節と良性甲状腺結節とを区別することができる4918個の遺伝子を記載している（「4918」）。「悪性対良性」組織発見データセットは、「4918」発見データセットと231/412遺伝子を共有しており、181/412遺伝子が新たに発見された。

【0270】

組織コホートを使用した甲状腺髄様癌（MTC）と甲状腺垂型の「その他」との間の同様の比較は、これらの2つの群の間で差次的に発現される、668個の有意な遺伝子を指摘した（図10）。以前の「4918」遺伝子リストに対してクロスチェックすると、305/668遺伝子が以前に記載されており、363/668遺伝子が新たに発見されたことに気付く。

【0271】

本発明者らは、次に、外科的組織データセットを細針吸引液（FNA）データセットと組み合わせ、（i）「ホットプローブ」アプローチおよび（ii）「ベイズ」アプローチを使用して、もう一度、悪性対良性で比較した。各分析は、それぞれ、102個および498個の有意な遺伝子を同定した（表11および12）。

【0272】

この時点までに、計1343個の有意な遺伝子が同定された。しかしながら、別個の病態亜型を相互に分離する遺伝子を同定することを目標としたサブセット分析も、その後、実施した。この分析は、外科的組織コホートを使用し、250個の有意な遺伝子をもたらした（図13）。

【0273】

要約すると、本明細書に記載された5つの比較は、1437個の有意な遺伝子を与える。これらのうち、636/1437遺伝子は、初めて、良性甲状腺病態と悪性甲状腺病態とを区別することが記載される。現時点で、568/636は、発表された科学文献または特許出願に甲状腺癌の診断マーカーとして未だ記載されていない。

【0274】

実施例14：臨床甲状腺FNA

方法

良性試料と悪性試料との間でmRNA発現が有意に異なる遺伝子を同定するため、前向きの臨床甲状腺FNA試料を、Affymetrix Human Exon 1.0STマイクロアレイを用いて調査した。

【0275】

およそ650万個のプロープからの強度データを抽出し、ノーマライズし、サマライズするため、Affymetrixソフトウェアを使用した。続いて、およそ280,000のコアプロープセットを、フィーチャー選択および分類において使用した。使用されたモデルは、LIMMA（フィーチャー選択のため）であり、ランダムフォレストおよびSVMを、分類のために使用した（Smyth 2004；Diaz-Uriarte and Alvarez de Andres 2006）。訓練、分類、およびクロスバリデーションの反復を、ランダムなデータサブセットを使用して実施した。上位フィーチャーを、上記の分類エンジンを使用して、三つの別々の分析において同定した。

【0276】

遺伝子のアノテーションおよび転写物クラスターID（TCID）へのマッピングは、絶えず進化しているが、TCIDを構成するプロープセットのヌクレオチド配列は変化しない。さらに、多数の有意なTCIDが、既知の遺伝子をマッピングしないが、これらも、甲状腺悪性の分類における同等に重要なバイオマーカーである。結果は、TCIDおよび各々に現在マッピングされている遺伝子の両方を使用して記載される（Affymetrixアノテーションファイル：HuEx-1_0-st-v2.na29.hg18.transcript.csv）。

【0277】

結果

前向きに収集された臨床甲状腺FNAにおける差次的な遺伝子発現の研究は、多数の統計的なサブ分析を必要とした。これらのサブ分析は、単独で、未知の病態の甲状腺結節の分類において有益な遺伝子の発見をもたらした。しかしながら、データセットの合同は、現在の細胞病理学よりも改善された精度で甲状腺FNAを正確に分類することができる甲状腺遺伝子パネルの新規の特徴決定、および分子プロファイリング法をもたらした。

【0278】

（表3）上位良性対悪性分析

この分析は、198遺伝子に現在マッピングされている175個の独特のTCIDをもたらした。

TCID	遺伝子記号 (Affy v.na29)	FDR LIMMA p値	変化倍率
2884845	GABRB2	2.85E-35	3.22
2400177	CAMK2N1	8.23E-30	2.50
3638204	MFGE8	2.16E-29	1.75
3638204	QTRT1	2.16E-29	1.75
2708855	C11orf72	4.11E-27	2.27

2708855	LIPH	4.11E-27	2.27
3415744	IGFBP6	5.44E-27	1.81
3136178	PLAG1	1.64E-26	1.76
2657808	CLDN16	3.63E-26	3.01
3451375	PRICKLE1	3.63E-26	1.78
2442008	RXRG	7.62E-26	2.17
3329343	MDK	3.60E-24	1.34
3666366	CDH3	3.60E-24	1.25
3757108	KRT19	1.06E-23	1.44
3040518	MACC1	1.14E-23	1.73
3988596	ZCCHC12	2.14E-23	2.22
3416895	METTL7B	2.90E-23	1.33
2721959	ROS1	6.26E-23	3.05
2721959	SLC34A2	6.26E-23	3.05
3125116	DLC1	9.12E-23	0.82
2828441	PDLIM4	9.51E-23	0.81
2783596	PDE5A	1.60E-22	1.93
3645555	TNFRSF12A	1.71E-22	1.25
3973891	CXorf27	1.75E-22	1.38
3973891	SYTL5	1.75E-22	1.38
2827645	SLC27A6	2.02E-22	2.28
3020343	MET	2.02E-22	2.25
3452478	AMIGO2	2.03E-22	1.17
2451931	GOLT1A	2.15E-22	0.84
3679959	EMP2	3.81E-22	1.51
3417249	ERBB3	1.11E-21	1.05
3087167	TUSC3	1.16E-21	1.90
2924492	HEY2	1.38E-21	1.38
2685304	PROS1	1.48E-21	2.15
3335894	CST6	1.50E-21	2.50

10

20

30

40

3393720	MPZL2	1.52E-21	1.86
3907234	SDC4	1.60E-21	1.64
4012178	CITED1	4.03E-21	2.42
2994981	PRR15	5.89E-21	0.94
2973232	C6orf174	6.09E-21	1.07
2973232	KIAA0408	6.09E-21	1.07
2809245	ITGA2	6.13E-21	1.84
3067478	NRCAM	9.01E-21	1.70
3420316	HMGA2	1.13E-20	0.94
4018327	TRPC5	1.14E-20	1.78
3416921	RDH5	1.24E-20	0.55
2333318	PTPRF	1.42E-20	0.78
3336486	C11orf80	1.71E-20	0.58
3336486	RCE1	1.71E-20	0.58
3044072	NOD1	3.06E-20	1.01
3417809	NAB2	3.40E-20	0.57
2710599	CLDN1	4.47E-20	2.53
3343452	FZD4	4.93E-20	1.49
3343452	PRSS23	4.93E-20	1.49
2720584	SLIT2	6.84E-20	1.45
3389976	SLC35F2	1.16E-19	0.94
3587495	SCG5	1.45E-19	1.60
3744463	MYH10	1.58E-19	1.40
3987607	CCDC121	1.87E-19	1.56
3987607	ZCCHC16	1.87E-19	1.56
3984945	ARMCX3	3.69E-19	1.11
2558612	TGFA	9.18E-19	0.89
3522398	AIDA	1.02E-18	1.33
3522398	DOCK9	1.02E-18	1.33
2781736	CFI	1.04E-18	1.91

10

20

30

40

3338192	CCND1	1.09E-18	1.25
3338192	FLJ42258	1.09E-18	1.25
2414958	TACSTD2	1.12E-18	0.91
2991860	ITGB8	1.51E-18	1.30
2805078	CDH6	1.64E-18	1.58
3976341	TIMP1	1.98E-18	1.68
2562435	EDNRB	1.98E-18	1.61
2562435	SFTPB	1.98E-18	1.61
3726154	ITGA3	2.04E-18	1.17
2381249	C1orf115	4.38E-18	0.92
2356818	BCL9	6.05E-18	0.63
3451814	MAFG	7.13E-18	1.92
3451814	NELL2	7.13E-18	1.92
3445908	EPS8	7.19E-18	1.60
2451870	ETNK2	8.68E-18	1.00
3201345	LOC554202	1.08E-17	1.05
3581221	AHNAK2	1.14E-17	1.28
2966193	C6orf168	1.23E-17	0.85
2876608	CXCL14	1.85E-17	1.76
3129065	CLU	1.85E-17	1.37
3222170	TNC	1.94E-17	1.24
2438458	CRABP2	2.16E-17	1.24
2600689	EPHA4	2.17E-17	1.51
3763390	TMEM100	2.61E-17	1.34
2902958	C4A	3.56E-17	1.36
2902958	C4B	3.56E-17	1.36
2952834	KCNK5	6.07E-17	0.51
2452478	LEMD1	9.66E-17	1.27
3751002	RAB34	1.14E-16	0.83
3489138	CYSLTR2	1.72E-16	1.61

10

20

30

40

2417362	DIRAS3	1.72E-16	1.15
2370123	XPR1	1.81E-16	0.89
2680046	ADAMTS9	1.83E-16	1.40
3494629	SCEL	2.04E-16	1.61
3040967	RAPGEF5	2.04E-16	0.92
3554452	KIAA0284	2.33E-16	0.59
4020655	ODZ1	2.44E-16	1.97
2400518	ECE1	3.31E-16	0.98
2598261	FN1	3.58E-16	2.41
3187686	GSN	4.03E-16	0.78
2742224	SPRY1	3.51E-15	1.18
3628832	DAPK2	4.59E-15	1.17
3408831	SSPN	4.69E-15	0.99
3925639	NRIP1	5.01E-15	1.02
3683377	GPRC5B	5.39E-15	1.10
2397025	DHRS3	5.83E-15	1.14
2816298	IQGAP2	6.56E-15	-1.04
3848039	C3	7.85E-15	1.62
3367673	MPPED2	7.93E-15	-1.71
2822215	PAM	8.70E-15	1.08
2567167	LONRF2	1.12E-14	1.40
2522094	SPATS2L	2.21E-14	0.96
3898355	FLRT3	2.70E-14	1.96
3717870	TMEM98	2.72E-14	1.51
3212008	FRMD3	3.50E-14	1.43
2597867	IKZF2	3.58E-14	0.91
3007960	CLDN4	6.44E-14	1.27
2468811	ASAP2	7.11E-14	0.89
3046197	ELMO1	8.04E-14	-1.10
3132616	ZMAT4	8.04E-14	-1.29

10

20

30

40

3181600	GALNT12	8.25E-14	0.74
3095313	C8orf4	8.38E-14	1.28
2525533	LOC648149	8.38E-14	1.01
2525533	MAP2	8.38E-14	1.01
3464860	DUSP6	9.39E-14	1.10
3464860	LOC100131490	9.39E-14	1.10
2751936	GALNT7	1.52E-13	0.93
2578790	LRP1B	1.65E-13	-1.33
2700365	TM4SF1	2.19E-13	1.60
2598828	IGFBP5	2.87E-13	1.67
3126191	PSD3	3.12E-13	1.34
3979101	FAAH2	3.88E-13	0.68
3577612	SERPINA1	3.99E-13	1.12
3577612	SERPINA2	3.99E-13	1.12
3622934	MYEF2	4.25E-13	0.92
3622934	SLC24A5	4.25E-13	0.92
2738664	SGMS2	4.47E-13	1.13
3692999	MT1G	4.65E-13	-2.43
2902844	C2	7.40E-13	1.36
2902844	CFB	7.40E-13	1.36
3662201	MT1F	8.84E-13	-1.87
3662201	MT1H	8.84E-13	-1.87
3662201	MT1P2	8.84E-13	-1.87
2617188	ITGA9	1.07E-12	1.05
3401704	CCND2	1.09E-12	0.86
2562529	ST3GAL5	1.34E-12	0.88
2371139	LAMC2	1.53E-12	0.99
2626802	PTPRG	1.83E-12	1.06
2834282	STK32A	2.53E-12	1.23
2526806	FN1	3.12E-12	1.84

10

20

30

40

3111561	MAPK6	3.66E-12	-2.04
3111561	PKHD1L1	3.66E-12	-2.04
3238962	KIAA1217	7.24E-12	1.21
3238962	PRINS	7.24E-12	1.21
3110608	TM7SF4	7.72E-12	1.92
2466554	TPO	1.14E-11	-1.78
3126368	PSD3	2.30E-11	1.39
3558418	STXBP6	3.35E-11	0.94
2980449	IPCEF1	3.42E-11	-1.05
3907190	SLPI	4.25E-11	1.61
2955932	GPR110	5.17E-11	1.29
2976360	PERP	7.31E-11	1.31
2686023	DCBLD2	8.03E-11	0.98
2915828	NT5E	9.40E-11	1.19
3219621	CTNNAL1	1.17E-10	1.01
3971451	PHEX	1.39E-10	1.53
3417583	RBMS2	1.39E-10	1.09
2424102	CNN3	1.58E-10	1.07
3369931	RAG2	2.12E-10	-1.41
2730746	SLC4A4	2.24E-10	-1.21
3010503	CD36	2.91E-10	-1.42
3446137	LMO3	3.09E-10	1.44
3933536	TFF3	3.09E-10	-1.10
4021777	IGSF1	3.11E-10	1.55
3467949	SLC5A8	4.08E-10	-1.34
3288518	C10orf72	4.26E-10	1.18
2336891	DIO1	4.31E-10	-1.73
2498274	C2orf40	4.39E-10	1.71
2740067	ANK2	5.52E-10	-0.90
2924330	TPD52L1	6.04E-10	1.09

10

20

30

40

2427469	SLC16A4	6.71E-10	1.37
2727587	KIT	1.23E-09	-1.24
3464417	MGAT4C	1.45E-09	1.26
2331558	BMP8A	3.61E-09	-1.55
2711205	ATP13A4	6.51E-09	1.15
3142381	FABP4	7.25E-09	-1.59
3743551	CLDN7	8.01E-09	1.13
3662150	MT1M	8.06E-09	-1.47
3662150	MT1P3	8.06E-09	-1.47
3166644	TMEM215	9.05E-09	1.51
3087659	SLC7A2	1.32E-08	1.28
3321055	TEAD1	1.37E-07	1.10
3059667	SEMA3D	1.43E-07	-1.83

10

20

【 0 2 7 9 】

(表4) 上位亜型分析

この分析は、681遺伝子に現在マッピングされている599個の独特のTCIDをもたらした。

TCID	遺伝子記号 (Affy vna29)	亜型 1	亜型 2	亜型 3	亜型 4
3153400	3153400	NHP_PTC			
3749600	3749600	NHP_PTC			
3726691	ABCC3		FA_FVPTC		
3368940	ABTB2	NHP_PTC			
3279058	ACBD7	NHP_PTC			
2796553	ACSL1	NHP_PTC			
3299504	ACTA2	NHP_PTC			
3927480	ADAMTS5	NHP_PTC			
2680046	ADAMTS9	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	LCT_REST
3252170	ADK	NHP_PTC			
3039791	AGR2	NHP_PTC			
3581221	AHNAK2	NHP_PTC			
2991233	AHR	NHP_PTC			

30

40

3522398	AIDA	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3226138	AK1	NHP_PTC			
3233049	AKR1C3			NHP_FVPTC	
4009849	ALAS2	NHP_PTC			
3611625	ALDH1A3	NHP_PTC			
3169331	ALDH1B1		FA_FVPTC		
3571727	ALDH6A1		FA_FVPTC		
3452478	AMIGO2	NHP_PTC			
4018454	AMOT	NHP_PTC			
2740067	ANK2	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3323748	ANO5		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3174816	ANXA1	NHP_PTC			
2732844	ANXA3	NHP_PTC			
2881747	ANXA6			NHP_FVPTC	
3046062	AOAH	NHP_PTC			
2455418	AP3S1	NHP_PTC			
4002809	APOO		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3595594	AQP9	NHP_PTC			
2734421	ARHGAP24	NHP_PTC			
2632453	ARL13B	NHP_PTC			
2931391	ARL4A	NHP_PTC			
3984945	ARMCX3	NHP_PTC			
4015838	ARMCX6	NHP_PTC			
3321150	ARNTL	NHP_PTC			
3768474	ARSG			NHP_FVPTC	
2468811	ASAP2	NHP_PTC			
2526759	ATIC	NHP_PTC			
2711225	ATP13A4	NHP_PTC			
2711205	ATP13A4	NHP_PTC			
3105749	ATP6V0D2			NHP_FVPTC	

10

20

30

40

3824596	B3GNT3	NHP_PTC			
2356818	BCL9	NHP_PTC			
2608725	BHLHE40	NHP_PTC			
3448088	BHLHE41	NHP_PTC			
3772187	BIRC5				LCT_REST
2331558	BMP8A	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3926080	BTG3	NHP_PTC			
3288518	C10orf72		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2708855	C11orf72	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3327166	C11orf74		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3336486	C11orf80	NHP_PTC			
3473331	C12orf49	NHP_PTC			
3571727	C14orf45		FA_FVPTC		
3649714	C16orf45	NHP_PTC			
3832280	C19orf33	NHP_PTC			
2381249	C1orf115	NHP_PTC			
2453065	C1orf116	NHP_PTC			
2902844	C2	NHP_PTC			
3963676	C22orf9			NHP_FVPTC	
2498274	C2orf40	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3848039	C3	NHP_PTC			
2902958	C4A	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2902958	C4B	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2766492	C4orf34	NHP_PTC			
2730303	C4orf7				LCT_REST
2855578	C5orf28		FA_FVPTC		
2966193	C6orf168	NHP_PTC			
2973232	C6orf174	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3060450	C7orf62	NHP_PTC			
3095313	C8orf4	NHP_PTC			

10

20

30

40

3086809	C8orf79		FA_FVPTC		
3867264	CA11	NHP_PTC			
3392332	CADM1	NHP_PTC			
2400177	CAMK2N1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3420713	CAND1	NHP_PTC			
3020302	CAV1	NHP_PTC			
3020273	CAV2	NHP_PTC			
3987607	CCDC121	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2582701	CCDC148	NHP_PTC			
2688813	CCDC80	NHP_PTC			
3718204	CCL13	NHP_PTC			
3204285	CCL19				LCT_REST
3338192	CCND1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3380065	CCND1			NHP_FVPTC	
3401704	CCND2	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3316344	CD151	NHP_PTC			
2860178	CD180				LCT_REST
2636125	CD200	NHP_PTC			
3010503	CD36	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3834502	CD79A				LCT_REST
2671728	CDCP1	NHP_PTC			
3694657	CDH11	NHP_PTC			
3666366	CDH3	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2805078	CDH6	NHP_PTC			
3417146	CDK2	NHP_PTC			
2773719	CDKL2	NHP_PTC			
2871896	CDO1	NHP_PTC			
4024373	CDR1	NHP_PTC			
2902844	CFB	NHP_PTC			
2373336	CFH	NHP_PTC			

10

20

30

40

2373336	CFHR1	NHP_PTC			
2781736	CFI	NHP_PTC			
3920003	CHAF1B	NHP_PTC			
3442054	CHD4	NHP_PTC			
4012178	CITED1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3178583	CKS2	NHP_PTC			
3862108	CLC	NHP_PTC			
2710599	CLDN1	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3497195	CLDN10	NHP_PTC			
2657808	CLDN16	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3007960	CLDN4	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3743551	CLDN7	NHP_PTC			
3443183	CLEC4E	NHP_PTC			
3129065	CLU	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2424102	CNN3	NHP_PTC			
3762198	COL1A1	NHP_PTC			
3761054	COPZ2		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3106559	CP	NHP_PTC			
3105904	CPNE3		FA_FVPTC		
2377283	CR2				LCT_REST
3603295	CRABP1	NHP_PTC			
2438458	CRABP2	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2406783	CSF3R	NHP_PTC			
3126504	CSGALNACT1		FA_FVPTC		
3335894	CST6	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3219621	CTNNAL1	NHP_PTC			
2618940	CTNNB1	NHP_PTC			
3634811	CTSH	NHP_PTC			
3338552	CTTN	NHP_PTC			
2773434	CXCL1	NHP_PTC			

10

20

30

40

2732508	CXCL13				LCT_REST
2876608	CXCL14	NHP_PTC			
3863640	CXCL17	NHP_PTC			
2773434	CXCL2	NHP_PTC			
2773434	CXCL3	NHP_PTC			
4024420	CXorf18	NHP_PTC			
3973891	CXorf27	NHP_PTC			
3910429	CYP24A1			NHP_FVPTC	
2528093	CYP27A1			NHP_FVPTC	
3489138	CYSLTR2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3628832	DAPK2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2686023	DCBLD2	NHP_PTC			
3683845	DCUN1D3	NHP_PTC			
2420832	DDAH1	NHP_PTC			
3329649	DDB2	NHP_PTC			
3754736	DDX52	NHP_PTC			
3487095	DGKH	NHP_PTC			
3074912	DGKI	NHP_PTC			
3558118	DHRS1	NHP_PTC			
2397025	DHRS3	NHP_PTC			
2336891	DIO1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2417362	DIRAS3	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3125116	DLC1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3522398	DOCK9	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3913483	DPH3B		FA_FVPTC		
2584018	DPP4	NHP_PTC			
2880292	DPYSL3	NHP_PTC			
3783529	DSG2	NHP_PTC			
2893794	DSP	NHP_PTC			
2958325	DST	NHP_PTC			

10

20

30

40

3622176	DUOX1			NHP_FVPTC	
3622176	DUOX2			NHP_FVPTC	
3622239	DUOXA1			NHP_FVPTC	
3622239	DUOXA2			NHP_FVPTC	
3129731	DUSP4	NHP_PTC			
3263743	DUSP5	NHP_PTC			
3464860	DUSP6	NHP_PTC			
3497195	DZIP1	NHP_PTC			
2400518	ECE1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2562435	EDNRB	NHP_PTC			
3002640	EGFR	NHP_PTC			
2484970	EHBP1	NHP_PTC			
3837431	EHD2	NHP_PTC			
3326461	EHF	NHP_PTC			
3544387	EIF2B2		FA_FVPTC		
3427098	ELK3	NHP_PTC			
3046197	ELMO1	NHP_PTC			
3679959	EMP2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3852832	EMR3	NHP_PTC			
2458338	ENAH	NHP_PTC			
3345427	ENDOD1	NHP_PTC			
2327677	EPB41	NHP_PTC			
2600689	EPHA4	NHP_PTC			
2346625	EPHX4	NHP_PTC			
3772187	EPR1				LCT_REST
3445908	EPS8	NHP_PTC			
3720402	ERBB2		FA_FVPTC		
3417249	ERBB3	NHP_PTC			
3683845	ERI2	NHP_PTC			
2462329	ERO1LB		FA_FVPTC		

10

20

30

40

3445768	ERP27	NHP_PTC			
2451870	ETNK2	NHP_PTC			
3039177	ETV1	NHP_PTC			
2709132	ETV5	NHP_PTC			
2863363	F2RL2	NHP_PTC			
3979101	FAAH2	NHP_PTC			
3142381	FABP4	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3331926	FAM111A	NHP_PTC			
3331903	FAM111B	NHP_PTC			
3104323	FAM164A	NHP_PTC			
2560625	FAM176A	NHP_PTC			
3768535	FAM20A	NHP_PTC			
3143330	FAM82B		FA_FVPTC		
3152558	FAM84B	NHP_PTC			
2396750	FBXO2	NHP_PTC			
3473480	FBXO21	NHP_PTC			
3229338	FCN1	NHP_PTC			
3229338	FCN2	NHP_PTC			
2742109	FGF2	NHP_PTC			
3413950	FGFR1OP2	NHP_PTC			
3324447	FIBIN		FA_FVPTC		
2738244	FLJ20184	NHP_PTC			
3346147	FLJ32810	NHP_PTC			
3338192	FLJ42258	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3380065	FLJ42258			NHP_FVPTC	
3898355	FLRT3	NHP_PTC			
2526806	FN1	NHP_PTC			
2598261	FN1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3869237	FPR1	NHP_PTC			
3839910	FPR2	NHP_PTC			

10

20

30

40

3212008	FRMD3	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3393479	FXD6			NHP_FVPTC	
3343452	FZD4	NHP_PTC			
3110272	FZD6	NHP_PTC			
2523045	FZD7	NHP_PTC			
3217242	GABBR2	NHP_PTC			
2884845	GABRB2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2341083	GADD45A	NHP_PTC			
2401581	GALE	NHP_PTC			
3181600	GALNT12	NHP_PTC			
2585129	GALNT3	NHP_PTC			
2751936	GALNT7	NHP_PTC			
2684187	GBE1			NHP_FVPTC	
2421843	GBP1	NHP_PTC			
2421843	GBP3	NHP_PTC			
3044129	GGCT	NHP_PTC			
4015763	GLA			NHP_FVPTC	
3593931	GLDN	NHP_PTC			
2417272	GNG12	NHP_PTC			
2451931	GOLT1A	NHP_PTC			
2955932	GPR110	NHP_PTC			
2955999	GPR110	NHP_PTC			
2819779	GPR98	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3683377	GPRC5B	NHP_PTC			
2827057	GRAMD3	NHP_PTC			
3187686	GSN	NHP_PTC			
2787958	GYPB	NHP_PTC			
2504328	GYPC	NHP_PTC			
2787958	GYPE	NHP_PTC			
2809793	GZMK				LCT_REST

10

20

30

40

3217077	HEMGN	NHP_PTC			
2924492	HEY2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2946194	HIST1H1A	NHP_PTC			
2946215	HIST1H3B				LCT_REST
2947081	HIST1H4L				LCT_REST
2950125	HLA-DQB2	NHP_PTC			
3420316	HMGA2	NHP_PTC			
3830065	HPN	NHP_PTC			
2658275	HRASLS		FA_FVPTC		
3508330	HSPH1	NHP_PTC			
3820443	ICAM1	NHP_PTC			
2401493	ID3		FA_FVPTC		
2708922	IGF2BP2		FA_FVPTC		
2598828	IGFBP5	NHP_PTC			
3415744	IGFBP6	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
4021777	IGSF1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2597867	IKZF2		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3755862	IKZF3		FA_FVPTC		
2497082	IL1RL1	NHP_PTC			
3275729	IL2RA			NHP_FVPTC	
2731332	IL8			NHP_FVPTC	
2599303	IL8RA	NHP_PTC			
2599303	IL8RB	NHP_PTC			
2527580	IL8RB	NHP_PTC			
2599303	IL8RBP	NHP_PTC			
2527580	IL8RBP	NHP_PTC			
2673873	IMPDH2	NHP_PTC			
3267382	INPP5F	NHP_PTC			
2980449	IPCEF1	NHP_PTC			
2816298	IQGAP2	NHP_PTC			

10

20

30

40

2809245	ITGA2	NHP_PTC			
3726154	ITGA3	NHP_PTC			
2617188	ITGA9	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3852832	ITGB1	NHP_PTC			
2583465	ITGB6	NHP_PTC			
2991860	ITGB8	NHP_PTC			
4013549	ITM2A				LCT_REST
2608469	ITPR1	NHP_PTC			
3556990	JUB	NHP_PTC			
3998766	KAL1	NHP_PTC			
2628260	KBTBD8				LCT_REST
2952834	KCNK5	NHP_PTC			
3154002	KCNQ3	NHP_PTC			
3383130	KCTD14	NHP_PTC			
2827525	KDELC1	NHP_PTC			
3945314	KDELR3	NHP_PTC			
2959039	KHDRBS2	NHP_PTC			
3554452	KIAA0284	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
2973232	KIAA0408	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3238962	KIAA1217	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3529951	KIAA1305		FA_FVPTC		
2727587	KIT	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3978943	KLF8	NHP_PTC			
2708066	KLHL6				LCT_REST
3868828	KLK10	NHP_PTC			
3868783	KLK7	NHP_PTC			
3415576	KRT18	NHP_PTC			
3757108	KRT19	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2453793	LAMB3	NHP_PTC			
2371065	LAMC1	NHP_PTC			

10

20

30

40

2371139	LAMC2	NHP_PTC			
2962026	LCA5	NHP_PTC			
3653619	LCMT1	NHP_PTC			
3190190	LCN2	NHP_PTC			
4024420	LDOC1	NHP_PTC			
2452478	LEMD1	NHP_PTC			
2854092	LIFR		FA_FVPTC		
3841545	LILRA1	NHP_PTC			
3841545	LILRB1	NHP_PTC			
3454331	LIMA1	NHP_PTC			
3202528	LINGO2	NHP_PTC			
2708855	LIPH	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3446137	LMO3	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2345286	LMO4	NHP_PTC			
3028011	LOC100124692	NHP_PTC			
3442054	LOC100127974	NHP_PTC			
3765689	LOC100129112	NHP_PTC			
3759587	LOC100129115	NHP_PTC			
2601414	LOC100129171	NHP_PTC			
2577482	LOC100129961	NHP_PTC			
2504328	LOC100130248	NHP_PTC			
3110272	LOC100131102	NHP_PTC			
3464860	LOC100131490	NHP_PTC			
2364677	LOC100131938	NHP_PTC			
3922793	LOC100132338	NHP_PTC			
3392332	LOC100132764	NHP_PTC			
3487095	LOC283508	NHP_PTC			
3724698	LOC440434	NHP_PTC			
3201345	LOC554202	NHP_PTC			
2455418	LOC643454	NHP_PTC			

10

20

30

40

2525533	LOC648149	NHP_PTC			
4015838	LOC653354	NHP_PTC			
3724698	LOC653498	NHP_PTC			
2936857	LOC730031	NHP_PTC			
2567167	LONRF2	NHP_PTC			LCT_REST
2872848	LOX	NHP_PTC			
3220384	LPAR1			NHP_FVPTC	
3442137	LPAR5	NHP_PTC			
3088486	LPL	NHP_PTC			
2578790	LRP1B	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3106559	LRRC69	NHP_PTC			
2608309	LRRN1	NHP_PTC			
3465248	LUM	NHP_PTC			
3683845	LYRM1	NHP_PTC			
3040518	MACC1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3451814	MAFG	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3994710	MAMLD1	NHP_PTC			
2525533	MAP2	NHP_PTC			
3111561	MAPK6	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3108526	MATN2		FA_FVPTC		
2539607	MBOAT2	NHP_PTC			
3097152	MCM4	NHP_PTC			
3063685	MCM7	NHP_PTC			
3329343	MDK	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2962820	ME1			NHP_FVPTC	
3765689	MED13	NHP_PTC			
3020343	MET	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3416895	METTL7B	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3808096	MEX3C	NHP_PTC			
3638204	MFGE8	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	

10

20

30

40

3028011	MGAM	NHP_PTC			
2890859	MGAT1			NHP_FVPTC	
3464417	MGAT4C	NHP_PTC			
2658275	MGC2889		FA_FVPTC		
3406589	MGST1	NHP_PTC			
3707759	MIS12		FA_FVPTC		
2936857	MLLT4	NHP_PTC			
3143660	MMP16	NHP_PTC			
3143643	MMP16	NHP_PTC			
2362333	MNDA	NHP_PTC			
4017212	MORC4	NHP_PTC			
3367673	MPPED2	NHP_PTC			
3393720	MPZL2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2955025	MRPL14	NHP_PTC			
3662201	MT1F	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3692999	MT1G	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3662201	MT1H	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3662150	MT1M	NHP_PTC			
3662201	MT1P2	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3662150	MT1P3	NHP_PTC			
2931391	MTHFD1L	NHP_PTC			
2437118	MUC1	NHP_PTC			
3366903	MUC15	NHP_PTC			
3655723	MVP	NHP_PTC			
3997825	MXRA5	NHP_PTC			
3622934	MYEF2	NHP_PTC			
3744463	MYH10	NHP_PTC			
2520429	MYO1B	NHP_PTC			
3752709	MYO1D	NHP_PTC			
3624607	MYO5A			NHP_FVPTC	

10

20

30

40

2914070	MYO6	NHP_PTC			
3417809	NAB2	NHP_PTC			
3695268	NAE1	NHP_PTC			
3074912	NAG20	NHP_PTC			
3323052	NAV2		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3349293	NCAM1		FA_FVPTC		
2590736	NCKAP1	NHP_PTC			
3495076	NDFIP2	NHP_PTC			
3789947	NEDD4L	NHP_PTC			
3451814	NELL2	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2343231	NEXN	NHP_PTC			
3456666	NFE2	NHP_PTC			
3199207	NFIB	NHP_PTC			
2325410	NIPAL3	NHP_PTC			
3182957	NIPSNAP3A		FA_FVPTC		
3182957	NIPSNAP3B		FA_FVPTC		
3044072	NOD1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3571904	NPC2	NHP_PTC			
3724698	NPEPPS	NHP_PTC			
2370926	NPL			NHP_FVPTC	
2792127	NPY1R	NHP_PTC			
3067478	NRCAM	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3925639	NRIP1	NHP_PTC			
2524301	NRP2	NHP_PTC			
2915828	NT5E	NHP_PTC			
3143330	NTAN1		FA_FVPTC		
3322251	NUCB2		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2742109	NUDT6	NHP_PTC			
3654699	NUPR1		FA_FVPTC		
2768654	OCIAD2	NHP_PTC			

10

20

30

40

2375338	OCR1	NHP_PTC			
4020655	ODZ1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3380065	ORAOV1			NHP_FVPTC	
3801621	OSBPL1A			NHP_FVPTC	
3555461	OSGEP	NHP_PTC			
2807359	OSMR	NHP_PTC			
2701071	P2RY13	NHP_PTC			
2875193	P4HA2	NHP_PTC			
2822215	PAM	NHP_PTC			
3256590	PAPSS2			NHP_FVPTC	
3505781	PARP4	NHP_PTC			
3320865	PARVA	NHP_PTC			
2364677	PBX1	NHP_PTC			
3134922	PCMTD1		FA_FVPTC		
2783596	PDE5A	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3922793	PDE9A	NHP_PTC			
3087703	PDGFRL	NHP_PTC			
3301218	PDLIM1	NHP_PTC			
2828441	PDLIM4	NHP_PTC			
3411810	PDZRN4	NHP_PTC			
3013255	PEG10	NHP_PTC			
2976360	PERP	NHP_PTC			
3971451	PHEX	NHP_PTC			
3975893	PHF16	NHP_PTC			
2635906	PHLDB2	NHP_PTC			
3127385	PHYHIP	NHP_PTC			
3811086	PIGN		FA_FVPTC		
3111561	PKHD1L1	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
2511820	PKP4	NHP_PTC			
3376529	PLA2G16	NHP_PTC			

10

20

30

40

2955827	PLA2G7			NHP_FVPTC	
2583374	PLA2R1	NHP_PTC			
3136178	PLAG1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3252036	PLAU	NHP_PTC			
3759587	PLCD3	NHP_PTC			
2521574	PLCL1			NHP_FVPTC	
3867458	PLEKHA4	NHP_PTC			
3407096	PLEKHA5	NHP_PTC			
2858023	PLK2	NHP_PTC			
3987996	PLS3	NHP_PTC			
3911217	PMEPA1	NHP_PTC			
3061997	PON2	NHP_PTC			
2763550	PPARGC1A	NHP_PTC			
2773358	PPBP	NHP_PTC			
3678462	PPL	NHP_PTC			
2931090	PPP1R14C	NHP_PTC			
3384270	PRCP			NHP_FVPTC	
3451375	PRICKLE1	NHP_PTC			
3238962	PRINS	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
2682271	PROK2	NHP_PTC			
2685304	PROS1	NHP_PTC			
2994981	PRR15	NHP_PTC			
3973692	PRRG1	NHP_PTC			
3343452	PRSS23	NHP_PTC			
3175971	PSAT1		FA_FVPTC		
3126368	PSD3	NHP_PTC			
3126191	PSD3	NHP_PTC			
2455418	PTPN14	NHP_PTC			
2333318	PTPRF	NHP_PTC			
2626802	PTPRG	NHP_PTC			

10

20

30

40

2973376	PTPRK	NHP_PTC			
3757917	PTRF	NHP_PTC			
3134922	PXDNL		FA_FVPTC		
3638204	QTRT1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2361257	RAB25	NHP_PTC			
3625271	RAB27A	NHP_PTC			
2929699	RAB32			NHP_FVPTC	
3751002	RAB34	NHP_PTC			
3183757	RAD23B	NHP_PTC			
3369931	RAG2	NHP_PTC	FA_FVPTC		
4001223	RAI2	NHP_PTC			
3040967	RAPGEF5	NHP_PTC			
3456081	RARG	NHP_PTC			
2819044	RASA1	NHP_PTC			
3944210	RASD2	NHP_PTC			
4000944	RBBP7	NHP_PTC			
3781429	RBBP8	NHP_PTC			
3417583	RBMS2	NHP_PTC			
3336486	RCE1	NHP_PTC			
3416921	RDH5	NHP_PTC			
2779335	RG9MTD2		FA_FVPTC		
2372812	RGS13				LCT_REST
2372719	RGS18	NHP_PTC			
2372858	RGS2	NHP_PTC			
2384401	RHOU	NHP_PTC			
2580802	RND3	NHP_PTC			
2721959	ROS1	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2709606	RPL39L	NHP_PTC			
3804143	RPRD1A	NHP_PTC			
3867965	RRAS	NHP_PTC			

10

20

30

40

2469252	RRM2				LCT_REST
2442008	RXRG	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2435981	S100A12	NHP_PTC			
4045665	S100A14	NHP_PTC			
4045643	S100A16	NHP_PTC			
2435989	S100A8	NHP_PTC			
2359664	S100A9	NHP_PTC			
3691326	SALL1	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3564027	SAV1	NHP_PTC			
2750594	SC4MOL	NHP_PTC			
3091475	SCARA3	NHP_PTC			
3442054	SCARNA11	NHP_PTC			
3494629	SCEL	NHP_PTC			
3587495	SCG5	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3441885	SCNN1A	NHP_PTC			
3043895	SCRN1	NHP_PTC			
3907234	SDC4	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3779756	SEH1L	NHP_PTC			
2443450	SELL	NHP_PTC			
3058759	SEMA3C			NHP_FVPTC	
3059667	SEMA3D	NHP_PTC			
2732273	SEPT11	NHP_PTC			
2328273	SERINC2	NHP_PTC			
3577612	SERPINA1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3577612	SERPINA2	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2601414	SERPINE2	NHP_PTC			
3331355	SERPING1	NHP_PTC			
2326774	SFN	NHP_PTC			
2562435	SFTPb	NHP_PTC			
2768981	SGCB	NHP_PTC			

10

20

30

40

3061805	SGCE	NHP_PTC			
2648535	SGEF	NHP_PTC			
2738664	SGMS2	NHP_PTC			
3088213	SH2D4A	NHP_PTC			
3304970	SH3PXD2A	NHP_PTC			
3894727	SIRPA	NHP_PTC			
3894727	SIRPB1	NHP_PTC			
3154263	SLA	NHP_PTC			
2827525	SLC12A2	NHP_PTC			
2427469	SLC16A4	NHP_PTC			
3768412	SLC16A6			NHP_FVPTC	
2960955	SLC17A5	NHP_PTC			
3622934	SLC24A5	NHP_PTC			
3018605	SLC26A4	NHP_PTC			
3106559	SLC26A7	NHP_PTC			
3593575	SLC27A2	NHP_PTC			
2827645	SLC27A6	NHP_PTC			
2721959	SLC34A2	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3216276	SLC35D2		FA_FVPTC		
3389976	SLC35F2	NHP_PTC			
3804195	SLC39A6	NHP_PTC			
2730746	SLC4A4	NHP_PTC			
3467949	SLC5A8	NHP_PTC			
2786322	SLC7A11		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3087659	SLC7A2	NHP_PTC			
2720584	SLIT2	NHP_PTC			
3907190	SLPI	NHP_PTC			
3509842	SMAD9		FA_FVPTC		
2937144	SMOC2	NHP_PTC			
3766960	SMURF2	NHP_PTC			

10

20

30

40

2777714	SNCA	NHP_PTC			
3597857	SNX1	NHP_PTC			
3597914	SNX22	NHP_PTC			
2348437	SNX7	NHP_PTC			
2369557	SOAT1			NHP_FVPTC	
2797202	SORBS2	NHP_PTC			
3413950	SPATS2	NHP_PTC			
2522094	SPATS2L	NHP_PTC			
2585933	SPC25				LCT_REST
3590164	SPINT1	NHP_PTC			
2556752	SPRED2	NHP_PTC			
2742224	SPRY1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
3519309	SPRY2	NHP_PTC			
3677969	SRL	NHP_PTC			
3408831	SSPN	NHP_PTC			
2562529	ST3GAL5	NHP_PTC			
3011861	STEAP2		FA_FVPTC		
2834282	STK32A	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3558418	STXBP6			NHP_FVPTC	
3102372	SULF1	NHP_PTC			
2979871	SYNE1	NHP_PTC			
2378256	SYT14	NHP_PTC			
3973891	SYTL5	NHP_PTC			
2414958	TACSTD2	NHP_PTC			
3898126	TASP1		FA_FVPTC		
3724698	TBC1D3F	NHP_PTC			
3264621	TCF7L2		FA_FVPTC		
3913483	TCFL5		FA_FVPTC		
2435218	TDRKH	NHP_PTC			
3320944	TEAD1	NHP_PTC			

10

20

30

40

3321055	TEAD1	NHP_PTC			
2573570	TFCP2L1	NHP_PTC			
3933536	TFF3	NHP_PTC			
2591421	TFPI			NHP_FVPTC	
2558612	TGFA	NHP_PTC			
2380590	TGFB2	NHP_PTC			
3181728	TGFB1	NHP_PTC			
3976341	TIMP1	NHP_PTC	FA_FVPTC		
2649113	TIPARP	NHP_PTC			
3615579	TJP1	NHP_PTC			
3173880	TJP2	NHP_PTC			
3751042	TLCD1	NHP_PTC			
3969115	TLR8	NHP_PTC			
2700365	TM4SF1	NHP_PTC			
2647315	TM4SF4	NHP_PTC			
3110608	TM7SF4	NHP_PTC			
3763390	TMEM100	NHP_PTC			
3412345	TMEM117	NHP_PTC			
3346147	TMEM133	NHP_PTC			
2577482	TMEM163	NHP_PTC			
2815220	TMEM171		FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3166644	TMEM215	NHP_PTC		NHP_FVPTC	
3571904	TMEM90A	NHP_PTC			
3717870	TMEM98	NHP_PTC			
3351200	TMPRSS4	NHP_PTC			
3222170	TNC	NHP_PTC			
3150455	TNFRSF11B		FA_FVPTC		
3645555	TNFRSF12A	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3648391	TNFRSF17				LCT_REST
3222128	TNFSF15	NHP_PTC			

10

20

30

40

3907111	TOMM34	NHP_PTC			
3136888	TOX				LCT_REST
2924330	TPD52L1	NHP_PTC			
2466554	TPO	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3818515	TRIP10	NHP_PTC			
4018327	TRPC5	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3512294	TSC22D1	NHP_PTC			
2991150	TSPAN13	NHP_PTC			
4015397	TSPAN6	NHP_PTC			
3891342	TUBB1	NHP_PTC			
3779579	TUBB6	NHP_PTC			
3401217	TULP3	NHP_PTC			
3087167	TUSC3	NHP_PTC			
3809324	TXNL1		FA_FVPTC		
3429460	TXNRD1			NHP_FVPTC	
3775842	TYMS	NHP_PTC			
2448971	UCHL5			NHP_FVPTC	
2974592	VNN1			NHP_FVPTC	
2974635	VNN2	NHP_PTC			
2974610	VNN3	NHP_PTC			
3203855	WDR40A	NHP_PTC			
2489228	WDR54	NHP_PTC			
3625052	WDR72		FA_FVPTC		
3768474	WIP1			NHP_FVPTC	
2677356	WNT5A	NHP_PTC			
4015548	XKRX	NHP_PTC			
2370123	XPR1	NHP_PTC			
3832280	YIF1B	NHP_PTC			
2413484	YIPF1		FA_FVPTC		
4024373	YTHDC2	NHP_PTC			

10

20

30

40

3989089	ZBTB33	NHP_PTC			
3988596	ZCCHC12	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3987607	ZCCHC16	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
3569754	ZFP36L1	NHP_PTC			
2706791	ZMAT3	NHP_PTC			
3132616	ZMAT4	NHP_PTC	FA_FVPTC	NHP_FVPTC	
2331903	ZNF643	NHP_PTC			
3011675	ZNF804B	NHP_PTC			

10

【0280】

(表5) トライデント (Trident) 分析

この良性対悪性分析は、237遺伝子に現在マッピングされている210個の独特のTCIDをもたらしした。これらの遺伝子は、単一のデータセットを使用した三つの統計的に有意なサブ分析（再現性分析、バイズ分析、および組織分析）の連合を表す。

20

TCID	遺伝子記号 (Affy v.na29)	再現性	バイズ	組織	DE	p値
3393720	MPZL2	真	真	真	1.49	1.87E-32
2400177	CAMK2N1	真	真	偽	1.67	2.27E-29
3067478	NRCAM	真	真	偽	1.42	2.53E-29
3445908	EPS8	真	真	真	1.44	6.34E-29
3020343	MET	真	真	偽	1.49	1.47E-27
4012178	CITED1	真	真	偽	1.50	2.37E-27
2710599	CLDN1	真	真	偽	1.41	9.07E-27
3338192	CCND1	真	真	真	1.36	2.63E-26
3338192	FLJ42258	真	真	真	1.36	2.63E-26
3126191	PSD3	真	真	真	1.32	3.49E-25
2884845	GABRB2	真	真	偽	1.73	4.07E-25
3087167	TUSC3	真	真	偽	1.49	6.22E-25
3907234	SDC4	真	真	偽	1.46	2.08E-24
2721959	ROS1	真	真	偽	1.48	2.82E-24
2721959	SLC34A2	真	真	偽	1.48	2.82E-24
3679959	EMP2	偽	真	偽	1.50	2.83E-24
2708855	C11orf72	真	真	真	1.59	1.31E-23

30

40

50

【 0 2 8 1 】

2708855	LIPH	真	真	真	1.59	1.31E-23
3416895	METTL7B	真	真	偽	1.49	2.12E-23
3136178	PLAG1	偽	真	真	1.41	2.37E-23
2442008	RXRG	真	真	偽	1.60	3.50E-23
2657808	CLDN16	真	真	真	1.51	2.63E-22
3984945	ARMCX3	真	真	偽	1.45	3.13E-22
2567167	LONRF2	真	真	真	1.38	3.67E-22
2685304	PROS1	真	真	偽	1.46	3.81E-22
3744463	MYH10	真	真	偽	1.46	6.20E-22
3415744	IGFBP6	真	真	偽	1.56	9.91E-22
2834282	STK32A	真	真	真	1.27	1.03E-21
3554452	KIAA0284	真	真	偽	1.32	1.38E-21
3040518	MACC1	真	真	偽	1.47	1.42E-21
3587495	SCG5	真	真	偽	1.34	1.74E-21
2686023	DCBLD2	真	真	偽	1.18	1.83E-21
3335894	CST6	偽	真	偽	1.43	2.29E-21
2783596	PDE5A	真	真	真	1.55	2.63E-21
3522398	AIDA	真	真	偽	1.38	2.99E-21
3522398	DOCK9	真	真	偽	1.38	2.99E-21
3638204	MFGE8	真	真	偽	1.51	5.35E-21
3638204	QTRT1	真	真	偽	1.51	5.35E-21
3323052	NAV2	真	真	偽	1.30	7.00E-21
2924492	HEY2	真	真	偽	1.48	2.01E-20
3726154	ITGA3	真	真	偽	1.35	2.16E-20
2924330	TPD52L1	真	真	偽	1.17	2.21E-20
3988596	ZCCHC12	真	真	偽	1.52	2.85E-20
3683377	GPRC5B	真	真	偽	1.28	4.84E-20
3417249	ERBB3	偽	真	偽	1.51	6.63E-20
2511820	PKP4	真	真	真	1.22	7.51E-20
4020655	ODZ1	真	真	偽	1.34	8.32E-20

10

20

30

40

50

3628832	DAPK2	偽	真	偽	1.34	1.20E-19
3007960	CLDN4	真	真	偽	1.20	1.42E-19
2598261	FN1	真	真	偽	1.31	3.25E-19
2936857	LOC730031	真	真	真	1.12	5.16E-19
2936857	MLLT4	真	真	真	1.12	5.16E-19
3666366	CDH3	真	真	真	1.48	6.10E-19
3757108	KRT19	真	真	偽	1.41	6.20E-19
3451375	PRICKLE1	偽	真	真	1.42	8.79E-19
3338552	CTTN	真	真	真	1.10	9.53E-19
2680046	ADAMTS9	真	真	偽	1.40	1.06E-18
3867458	PLEKHA4	真	真	偽	1.35	1.50E-18
3494629	SCEL	真	真	偽	1.39	1.57E-18
3978943	KLF8	真	真	偽	1.35	3.66E-18
2397025	DHRS3	真	真	偽	1.22	3.89E-18
3420316	HMGA2	真	真	真	1.48	4.63E-18
3126368	PSD3	真	真	偽	1.19	5.77E-18
2809245	ITGA2	真	真	偽	1.45	6.16E-18
2526806	FN1	真	真	真	1.19	7.55E-18
2827645	SLC27A6	偽	真	偽	1.49	8.33E-18
3217361	ANKS6	真	真	偽	1.19	8.37E-18
3743551	CLDN7	真	真	偽	1.07	1.80E-17
3571904	NPC2	偽	真	偽	0.99	2.53E-17
3571904	TMEM90A	偽	真	偽	0.99	2.53E-17
2558612	TGFA	真	真	偽	1.35	2.71E-17
3987607	CCDC121	真	真	偽	1.46	3.28E-17
3987607	ZCCHC16	真	真	偽	1.46	3.28E-17
3088213	SH2D4A	真	真	偽	1.18	5.07E-17
3751002	RAB34	真	真	偽	1.19	5.77E-17
3973891	CXorf27	真	真	偽	1.52	6.03E-17
3973891	SYTL5	真	真	偽	1.52	6.03E-17

10

20

30

40

3044072	NOD1	真	真	真	1.45	6.85E-17
2370123	XPR1	真	真	偽	1.26	7.13E-17
3174816	ANXA1	偽	真	真	1.08	7.85E-17
2966193	C6orf168	真	真	偽	1.37	1.01E-16
2525533	LOC648149	真	真	偽	1.24	1.02E-16
2525533	MAP2	真	真	偽	1.24	1.02E-16
3154002	KCNQ3	真	真	偽	1.41	1.09E-16
3590164	SPINT1	真	真	偽	1.17	1.35E-16
3329343	MDK	真	真	真	1.28	1.58E-16
2875193	P4HA2	真	真	偽	1.10	1.80E-16
3726691	ABCC3	真	真	偽	1.17	1.86E-16
2451870	ETNK2	真	真	真	1.33	1.91E-16
4018327	TRPC5	真	真	真	1.48	2.43E-16
3046197	ELMO1	真	真	真	-1.26	2.80E-16
2460817	SIPA1L2	真	真	真	1.17	3.16E-16
3976341	TIMP1	真	真	真	1.15	3.39E-16
2973232	C6orf174	真	真	偽	1.42	3.78E-16
2973232	KIAA0408	真	真	偽	1.42	3.78E-16
3417809	NAB2	真	真	偽	1.25	5.50E-16
2751936	GALNT7	真	真	偽	1.17	5.95E-16
2648535	SGEF	真	偽	偽	1.16	1.33E-15
3759587	LOC100129115	真	真	偽	1.34	1.47E-15
3759587	PLCD3	真	真	偽	1.34	1.47E-15
3994710	MAMLD1	偽	真	偽	1.37	1.80E-15
3581221	AHNAK2	真	真	偽	1.31	2.29E-15
3259253	C10orf131	偽	真	真	1.01	4.17E-15
3259253	ENTPD1	偽	真	真	1.01	4.17E-15
2562435	EDNRB	偽	真	偽	1.37	5.28E-15
2562435	SFTPB	偽	真	偽	1.37	5.28E-15
3489138	CYSLTR2	真	真	真	1.30	5.69E-15

10

20

30

40

3002640	EGFR	真	真	真	1.11	8.20E-15
2578790	LRP1B	偽	真	偽	-0.95	1.06E-14
3768535	FAM20A	偽	真	偽	1.25	1.11E-14
3044129	GGCT	真	真	偽	1.11	1.12E-14
2980449	IPCEF1	真	真	真	-1.14	1.29E-14
4018454	AMOT	真	真	偽	1.34	1.47E-14
3763390	TMEM100	真	真	真	1.40	2.44E-14
2740067	ANK2	偽	真	真	-0.89	2.57E-14
3622934	MYEF2	真	真	真	1.03	4.13E-14
3622934	SLC24A5	真	真	真	1.03	4.13E-14
2414958	TACSTD2	偽	真	偽	1.29	5.50E-14
3321150	ARNTL	真	真	真	1.18	7.68E-14
3464860	DUSP6	真	真	偽	1.10	1.17E-13
3464860	LOC100131490	真	真	偽	1.10	1.17E-13
3217242	GABBR2	真	真	真	1.21	1.22E-13
3110608	TM7SF4	真	真	真	1.23	2.16E-13
3110395	RIMS2	真	真	偽	1.13	2.54E-13
3649714	C16orf45	真	真	偽	1.10	7.74E-13
3867264	CA11	真	真	偽	1.05	8.23E-13
3832280	C19orf33	真	真	偽	1.20	8.77E-13
3832280	YIF1B	真	真	偽	1.20	8.77E-13
2452440	KLHDC8A	真	真	偽	1.08	1.39E-12
2608469	ITPR1	真	真	真	-1.10	1.71E-12
3577612	SERPINA1	偽	真	偽	0.96	2.24E-12
3577612	SERPINA2	偽	真	偽	0.96	2.24E-12
4015548	XKRX	真	真	偽	1.12	2.68E-12
3451814	MAFG	偽	真	真	1.04	2.91E-12
3451814	NELL2	偽	真	真	1.04	2.91E-12
2734421	ARHGAP24	偽	真	偽	-1.05	3.17E-12
2816298	IQGAP2	真	真	偽	-1.10	5.75E-12

10

20

30

40

2524301	NRP2	偽	真	偽	0.93	7.41E-12
3132616	ZMAT4	偽	真	真	-0.89	1.03E-11
3365136	SERGEF	偽	真	真	0.98	1.04E-11
3367673	MPPED2	偽	真	偽	-0.95	1.18E-11
2608309	LRRN1	偽	偽	真	0.84	1.66E-11
2820925	RHOBTB3	偽	真	真	0.85	2.73E-11
3369931	RAG2	偽	真	真	-0.75	3.90E-11
2708922	IGF2BP2	偽	真	真	0.90	5.15E-11
3868783	KLK7	真	真	真	1.19	7.94E-11
3006572	AUTS2	真	真	偽	1.06	1.02E-10
3411810	PDZRN4	真	真	偽	1.20	1.21E-10
2876897	SPOCK1	真	偽	偽	1.05	1.39E-10
3166644	TMEM215	偽	偽	真	0.98	1.49E-10
3933536	TFF3	偽	真	偽	-0.80	2.50E-10
3159330	DOCK8	偽	真	真	-0.90	2.53E-10
3279058	ACBD7	偽	真	真	1.03	2.83E-10
3593931	GLDN	真	真	偽	1.13	3.46E-10
3404030	KLRG1	偽	真	真	-0.88	5.39E-10
2373842	PTPRC	偽	偽	真	-0.90	9.75E-10
3010503	CD36	偽	真	真	-0.81	3.46E-09
2583374	PLA2R1	偽	真	真	-0.72	6.14E-09
3856646	ZNF208	偽	偽	真	0.77	6.91E-09
3692999	MT1G	偽	真	真	-0.82	1.01E-08
2587790	GPR155	偽	真	偽	-0.86	1.12E-08
2362351	PYHIN1	偽	偽	真	-0.76	1.46E-08
2727587	KIT	偽	真	偽	-0.75	1.50E-08
2427619	KCNA3	偽	偽	真	-0.78	1.50E-08
3142381	FABP4	偽	真	偽	-0.72	1.82E-08
2584018	DPP4	偽	真	真	0.78	2.22E-08
2387126	RYR2	偽	真	真	-0.64	2.26E-08

10

20

30

40

2823880	CAMK4	偽	偽	真	-0.72	2.67E-08
3410384	C12orf35	偽	偽	真	-0.78	2.74E-08
2466554	TPO	偽	真	偽	-0.77	5.30E-08
2806468	IL7R	偽	偽	真	-0.78	1.04E-07
2730746	SLC4A4	偽	真	真	-0.73	1.12E-07
3467949	SLC5A8	偽	偽	真	-0.74	1.23E-07
2518272	CERKL	偽	偽	真	-0.74	1.58E-07
2518272	ITGA4	偽	偽	真	-0.74	1.58E-07
3450861	ABCD2	偽	偽	真	-0.66	1.63E-07
3389450	CARD16	偽	偽	真	-0.78	1.66E-07
3389450	CASP1	偽	偽	真	-0.78	1.66E-07
2657831	IL1RAP	偽	真	偽	0.78	1.85E-07
3059667	SEMA3D	偽	真	真	-0.71	2.04E-07
4013460	CYSLTR1	偽	偽	真	-0.71	2.12E-07
3126504	CSGALNACT1	偽	真	真	-0.65	2.29E-07
3811339	BCL2	偽	真	真	-0.76	2.29E-07
2724671	RHOH	偽	偽	真	-0.69	2.37E-07
3160895	JAK2	偽	偽	真	-0.74	2.48E-07
2486811	PLEK	偽	偽	真	-0.75	2.66E-07
3443804	KLRB1	偽	偽	真	-0.73	2.84E-07
3576704	TC2N	偽	真	真	-0.74	3.29E-07
3742627	C17orf87	偽	偽	真	-0.70	4.80E-07
3347658	ATM	偽	偽	真	-0.65	4.89E-07
3347658	NPAT	偽	偽	真	-0.65	4.89E-07
2815220	TMEM171	偽	偽	真	-0.60	5.00E-07
3960174	LGALS2	偽	偽	真	-0.70	5.58E-07
2462329	ERO1LB	偽	真	真	-0.67	6.74E-07
2608725	BHLHE40	偽	真	真	0.72	8.08E-07
3389353	CARD17	偽	偽	真	-0.72	1.09E-06
3389353	CASP1	偽	偽	真	-0.72	1.09E-06

10

20

30

40

3062082	PDK4	偽	偽	真	0.67	1.22E-06
2593159	STK17B	偽	偽	真	-0.65	1.88E-06
2353669	CD2	偽	偽	真	-0.67	2.06E-06
2428796	PTPN22	偽	偽	真	-0.66	2.70E-06
2422035	GBP5	偽	偽	真	-0.69	3.37E-06
2766289	TMEM156	偽	偽	真	-0.57	4.55E-06
3060450	C7orf62	偽	偽	真	-0.61	5.81E-06
2439554	AIM2	偽	偽	真	-0.60	6.78E-06
3443891	CLEC2B	偽	偽	真	-0.58	3.51E-05
2766192	TLR10	偽	偽	真	-0.51	3.87E-05
3536706	LGALS3	偽	真	偽	0.52	4.67E-05
3009838	CCDC146	偽	偽	真	-0.56	7.30E-05
3009838	POLR2J4	偽	偽	真	-0.56	7.30E-05
2412312	TTC39A	偽	偽	真	0.51	7.45E-05
2548699	CYP1B1	偽	真	偽	0.49	3.52E-04
3443868	CD69	偽	偽	真	-0.47	4.85E-04
3461981	TSPAN8	偽	偽	真	-0.44	7.33E-04
3648391	TNFRSF17	偽	偽	真	-0.44	7.66E-04
3018605	SLC26A4	偽	真	真	-0.46	9.81E-04
3107828	PLEKHF2	偽	偽	真	-0.42	1.19E-03
2372812	RGS13	偽	偽	真	-0.38	1.66E-03
3197955	GLDC	偽	偽	真	-0.37	5.51E-03
2796995	SORBS2	偽	偽	真	-0.32	1.01E-02
3135567	LYPLA1	偽	偽	真	-0.32	1.78E-02
2732508	CXCL13	偽	偽	真	-0.30	1.94E-02
3200982	MLLT3	偽	偽	真	-0.30	2.03E-02
2735027	SPP1	偽	偽	真	0.25	6.47E-02
2554018	EFEMP1	偽	偽	真	-0.20	1.55E-01
2945882	CMAH	偽	偽	真	-0.21	1.65E-01
2767378	ATP8A1	偽	偽	真	0.20	1.79E-01

10

20

30

40

4016193	TMSB15A	偽	偽	真	-0.16	2.27E-01
4016193	TMSB15B	偽	偽	真	-0.16	2.27E-01
3019158	LRRN3	偽	偽	真	0.16	2.57E-01
2700244	CP	偽	偽	真	0.12	4.37E-01
2700244	HPS3	偽	偽	真	0.12	4.37E-01
2855285	CCDC152	偽	偽	真	-0.10	4.49E-01
2855285	SEPP1	偽	偽	真	-0.10	4.49E-01
2773947	CXCL9	偽	偽	真	-0.10	4.56E-01
3108226	PGCP	偽	真	真	0.04	7.65E-01
2773972	CXCL11	偽	偽	真	0.02	8.93E-01

10

【0282】

本発明の好ましい態様が本明細書に示され説明されたが、そのような態様は例として提供されているに過ぎないことが当業者には明白であると考えられる。多数の変動、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者に想到されることが考えられる。本明細書に記載された本発明の態様の様々な代替物が、本発明の実施において使用され得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲が、本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲の範囲に含まれる方法および構造、ならびにそれらの等価物が、本発明に含まれるものとする。

20

【図1-1】

入力CELファイル	病態
151329HUEX1A11.CEL	良性
151345HUEX1A11.CEL	良性
151326HUEX1A11.CEL	良性
151380HUEX1A11.CEL	良性
151289HUEX1A11.CEL	良性
151338HUEX1A11.CEL	良性
151315HUEX1A11.CEL	良性
151306HUEX1A11.CEL	良性
151316HUEX1A11.CEL	良性
151276HUEX1A11.CEL	良性
151305HUEX1A11.CEL	良性
151330HUEX1A11.CEL	良性
151336HUEX1A11.CEL	良性
151275HUEX1A11.CEL	良性
151309HUEX1A11.CEL	良性
151284HUEX1A11.CEL	良性
151295HUEX1A11.CEL	良性
151279HUEX1A11.CEL	良性
151293HUEX1A11.CEL	良性
151359HUEX1A11.CEL	良性
151325HUEX1A11.CEL	良性
151283HUEX1A11.CEL	良性
151361HUEX1A11.CEL	良性
151294HUEX1A11.CEL	良性
151373HUEX1A11.CEL	良性
151364HUEX1A11.CEL	良性
151308HUEX1A11.CEL	良性
151291HUEX1A11.CEL	良性
151285HUEX1A11.CEL	良性
151363HUEX1A11.CEL	悪性
151347HUEX1A11.CEL	悪性

【図1-2】

151346HUEX1A11.CEL	悪性
151288HUEX1A11.CEL	悪性
151340HUEX1A11.CEL	悪性
151334HUEX1A11.CEL	悪性
151300HUEX1A11.CEL	悪性
151323HUEX1A11.CEL	悪性
151319HUEX1A11.CEL	悪性
151358HUEX1A11.CEL	悪性
151365HUEX1A11.CEL	悪性
151348HUEX1A11.CEL	悪性
151320HUEX1A11.CEL	悪性
151278HUEX1A11.CEL	悪性
151304HUEX1A11.CEL	悪性
151341HUEX1A11.CEL	悪性
151281HUEX1A11.CEL	悪性
151321HUEX1A11.CEL	悪性
151339HUEX1A11.CEL	悪性
151277HUEX1A11.CEL	悪性
151286HUEX1A11.CEL	悪性
151362HUEX1A11.CEL	悪性
151382HUEX1A12.CEL	悪性
151379HUEX1A11.CEL	悪性
151376HUEX1A11.CEL	悪性
151318HUEX1A11.CEL	悪性
151352HUEX1A11.CEL	悪性
151344HUEX1A11.CEL	悪性
151354HUEX1A11.CEL	悪性
151393HUEX1A11.CEL	悪性
151344HUEX1A11.CEL	悪性
151368HUEX1A11.CEL	悪性
151324HUEX1A11.CEL	悪性
151350HUEX1A11.CEL	悪性
151317HUEX1A11.CEL	悪性

【図 1 - 3】

151375HUEX1A11.CEL	悪性
151367HUEX1A11.CEL	悪性
151311HUEX1A11.CEL	正常
151327HUEX1A11.CEL	正常
151298HUEX1A11.CEL	正常
151299HUEX1A11.CEL	正常
151310HUEX1A11.CEL	正常
151385HUEX1A11.CEL	正常
151349HUEX1A11.CEL	正常
151301HUEX1A11.CEL	正常
151351HUEX1A11.CEL	正常

【図 2 - 1】

遺伝子	DE p値	FDR DE p値	悪性/良性 変化倍率	悪性/正常 変化倍率	良性/正常 変化倍率
MYOC	6.40E-13	9.53E-09	-1.06	-2.45	-2.32
GPC3	5.31E-12	3.96E-08	-1.08	-2.23	-2.07
FLA2R1	3.11E-11	9.27E-08	-1.93	-3.36	-1.74
LMOD1	5.16E-11	1.10E-07	-1.17	-1.92	-1.65
MYEF2	6.15E-11	1.14E-07	1.69	2.42	1.43
LRP1B	1.74E-09	2.60E-06	-1.93	-2.42	-1.25
MPPE22	2.80E-09	3.47E-06	-2.05	-2.32	-1.13
GPM6A	3.32E-09	3.80E-06	-1.62	-2.87	-1.78
TBC1D4	8.68E-09	8.63E-06	-1.56	-2.01	-1.29
STK32A	9.74E-09	9.07E-06	2.54	3.26	1.29
KHDRBS2	1.12E-08	9.85E-06	-2.03	-2.63	-1.30
FN1	1.24E-08	1.02E-05	3.96	5.84	1.47
FLJ22655	1.28E-08	1.00E-05	-1.07	-1.86	-1.73
KIT	1.51E-08	1.12E-05	-1.88	-2.10	-1.12
MATN2	2.03E-08	1.26E-05	-1.91	-3.12	-1.63
C9orf58	2.19E-08	1.31E-05	-1.29	-1.90	-1.47
ChGn	2.56E-08	1.41E-05	-2.27	-2.99	-1.32
ANGPTL1	3.53E-08	1.88E-05	-1.44	-2.00	-1.39
FABP4	4.88E-08	2.42E-05	-3.31	-5.39	-1.63
SIPA1L2	8.59E-08	4.13E-05	1.56	1.92	1.23
XPR1	9.26E-08	4.31E-05	1.53	2.09	1.36
TBX22	9.39E-08	4.24E-05	-1.61	-2.43	-1.51
F4HA2	1.05E-07	4.48E-05	1.69	2.10	1.25
TPO	1.45E-07	5.83E-05	-3.18	-4.29	-1.35
TSC22D1	1.61E-07	6.31E-05	1.89	1.37	-1.38
JUN	1.77E-07	6.59E-05	-1.65	-3.06	-1.85
DPT	1.83E-07	6.67E-05	-1.69	-4.76	-2.81
GALNT7	2.59E-07	8.40E-05	1.82	2.08	1.14
SLC26A4	2.80E-07	8.70E-05	-3.22	-4.27	-1.33
ADH1B	2.91E-07	8.84E-05	-1.36	-3.48	-2.56
NRCAM	4.32E-07	1.15E-04	1.80	3.16	1.76

【図 2 - 2】

GABRB2	4.40E-07	1.15E-04	2.45	2.60	1.06
DPP6	5.04E-07	1.23E-04	-1.53	-2.45	-1.60
MAFB	6.56E-07	1.50E-04	-1.45	-1.87	-1.29
SDC4	6.85E-07	1.55E-04	2.13	1.95	-1.09
POSB	1.03E-06	2.10E-04	-1.24	-1.93	-1.56
EPHA3	1.06E-06	2.13E-04	-1.20	-2.11	-1.75
ARBGA24	1.17E-06	2.27E-04	-1.76	-2.04	-1.16
C11orf74	1.39E-06	2.49E-04	-1.73	-2.50	-1.45
PII6	1.90E-06	3.22E-04	-1.14	-2.08	-1.82
CP	1.94E-06	3.22E-04	-2.48	-3.28	-1.32
LRP2	2.03E-06	3.29E-04	-2.14	-2.07	1.03
LIPH	2.37E-06	3.64E-04	1.80	2.22	1.23
RAB23	2.72E-06	4.06E-04	-1.42	-2.17	-1.53
TUSC3	2.79E-06	4.11E-04	1.94	2.43	1.26
GLTRD2	3.34E-06	4.61E-04	-1.34	-3.07	-1.99
TRPC5	4.05E-06	5.29E-04	1.81	1.91	1.06
TNIK	4.10E-06	5.27E-04	1.34	1.99	1.48
SCEL	4.44E-06	5.56E-04	1.87	2.05	1.09
TNFRSF11B	4.54E-06	5.64E-04	-1.73	-2.41	-1.39
CAMK2N1	5.48E-06	6.48E-04	2.92	2.23	-1.31
LGALS3	5.85E-06	6.81E-04	1.95	1.81	-1.08
SCG5	6.09E-06	7.03E-04	3.16	2.81	-1.13
DPP4	6.98E-06	7.70E-04	2.55	3.30	1.29
OGN	6.99E-06	7.65E-04	-1.21	-2.05	-1.69
PGCP	7.53E-06	8.07E-04	-1.47	-1.99	-1.35
NRIP1	7.92E-06	8.37E-04	1.73	1.86	1.08
SDC2	9.39E-06	9.39E-04	-1.67	-2.64	-1.58
CD36	1.08E-05	1.04E-03	-2.03	-1.95	1.04
CKAP1	1.14E-05	1.09E-03	-2.65	-6.83	-2.58
EPHMP1	1.17E-05	1.10E-03	-1.56	-2.43	-1.56
MPAP4	1.30E-05	1.18E-03	-1.05	-1.91	-1.81
FTGA2	1.36E-05	1.23E-03	1.73	2.20	1.27
DUSP1	1.56E-05	1.36E-03	-1.33	-2.28	-1.72

【図 2 - 3】

EGR1	1.78E-05	1.51E-03	-1.30	-2.55	-1.97
EGR2	2.03E-05	1.66E-03	-1.75	-3.38	-1.93
SORBS2	2.15E-05	1.69E-03	-1.67	-2.06	-1.23
MBT	2.21E-05	1.72E-03	2.09	2.32	1.11
CLDN16	2.27E-05	1.74E-03	2.48	3.55	1.44
PSD3	2.76E-05	2.02E-03	1.76	2.13	1.21
RABL3	3.17E-05	2.21E-03	-1.97	-1.94	1.02
APOD	3.17E-05	2.20E-03	1.05	-3.54	-3.70
PCOLCE2	3.74E-05	2.52E-03	-1.32	-2.76	-2.10
ITM2A	3.89E-05	2.57E-03	-1.56	-1.99	-1.28
BTVS	3.91E-05	2.56E-03	1.56	1.96	1.26
PROS1	4.50E-05	2.79E-03	1.64	1.95	1.19
HBB	4.52E-05	2.79E-03	-1.63	-5.19	-3.15
CYR61	4.63E-05	2.83E-03	-1.92	-2.58	-1.33
NFE2L3	4.65E-05	2.83E-03	1.44	2.01	1.39
POS	4.74E-05	2.86E-03	-1.28	-2.11	-1.65
DLG2	5.87E-05	3.32E-03	-1.44	-2.02	-1.40
PKHD1L1	5.91E-05	3.31E-03	-2.55	-3.84	-1.50
C9orf81	6.09E-05	3.39E-03	-1.81	-2.04	-1.12
AMIGO2	7.93E-05	4.21E-03	1.78	2.05	1.15
ALDH1A1	9.36E-05	4.74E-03	-1.81	-2.15	-1.19
PSD3	1.06E-04	5.13E-03	1.43	1.91	1.33
LIFR	1.10E-04	5.23E-03	-1.77	-2.34	-1.32
C7orf24	1.30E-04	5.88E-03	1.58	1.96	1.24
RAG2	1.37E-04	6.12E-03	-1.86	-1.55	1.20
SI00A2	1.45E-04	6.41E-03	2.42	1.39	-1.74
WDR72	1.47E-04	6.43E-03	-1.92	-2.51	-1.31
MT1G	1.53E-04	6.55E-03	-2.49	-3.07	-1.23
DCN	1.56E-04	6.65E-03	-1.06	-5.24	-4.95
ZNFR04B	1.62E-04	6.85E-03	-1.20	-2.21	-1.85
CTGF	1.64E-04	6.86E-03	-1.92	-2.83	-1.48
RHOBTB3	1.65E-04	6.90E-03	1.68	1.99	1.18
DNAJB4	1.65E-04	6.86E-03	-1.31	-2.13	-1.62

【図 2 - 4】

SERPINA1	1.65E-04	6.87E-03	2.89	3.08	1.07
QPCT	1.68E-04	6.90E-03	2.01	2.09	1.04
TMEEM171	2.46E-04	9.30E-03	-1.51	-2.92	-1.93

【図 3 - 1】

遺伝子	選択的 エキソン p値	選択的 エキソン FDR p値
TPO	0.00E+00	0.00E+00
DPP6	0.00E+00	0.00E+00
LRP1B	0.00E+00	0.00E+00
KIT	0.00E+00	0.00E+00
CD36	0.00E+00	0.00E+00
RHOBTB3	0.00E+00	0.00E+00
CTSB	0.00E+00	0.00E+00
SLC4A4	0.00E+00	0.00E+00
ANKS1B	0.00E+00	0.00E+00
MDM2	0.00E+00	0.00E+00
ABCA8	0.00E+00	0.00E+00
CDH6	0.00E+00	0.00E+00
CENPF	0.00E+00	0.00E+00
ABCA1	0.00E+00	0.00E+00
DIO2	0.00E+00	0.00E+00
PON2	0.00E+00	0.00E+00
SLC20A1	0.00E+00	0.00E+00
FBXL20	0.00E+00	0.00E+00
PCNX	0.00E+00	0.00E+00
PGM2L1	0.00E+00	0.00E+00
RASGRF3	0.00E+00	0.00E+00
ZEB1	0.00E+00	0.00E+00
AAK1	0.00E+00	0.00E+00
AFAP1L2	0.00E+00	0.00E+00
C12orf63	0.00E+00	0.00E+00
DYX1C1	0.00E+00	0.00E+00
MFSB1	0.00E+00	0.00E+00
NUP93	0.00E+00	0.00E+00
ATP10D	0.00E+00	0.00E+00
C12orf4	0.00E+00	0.00E+00
EFTUD1	0.00E+00	0.00E+00

【図 3 - 2】

GTF3C3	0.00E+00	0.00E+00
H2AFY	0.00E+00	0.00E+00
KLC1	0.00E+00	0.00E+00
MGC29891	0.00E+00	0.00E+00
SNAPC3	0.00E+00	0.00E+00
VWF	0.00E+00	0.00E+00
ZZEF1	0.00E+00	0.00E+00
ACSS1	0.00E+00	0.00E+00
BRUNOL6	0.00E+00	0.00E+00
EYA2	0.00E+00	0.00E+00
ITPR3	0.00E+00	0.00E+00
MLL3	0.00E+00	0.00E+00
ORC2L	0.00E+00	0.00E+00
PCTK1	0.00E+00	0.00E+00
RBM33	0.00E+00	0.00E+00
TNSI	0.00E+00	0.00E+00
FAM120A	0.00E+00	0.00E+00
FLJ10986	0.00E+00	0.00E+00
CTSC	6.68E-302	9.13E-300
SETD4	8.65E-300	1.16E-297
UAP1	1.16E-293	1.52E-291
ATP2C2	2.78E-292	3.60E-290
PSMF1	4.83E-292	6.20E-290
CNTN5	7.41E-292	9.44E-290
LONRF2	3.58E-290	4.52E-288
DGRH	5.82E-285	7.16E-283
NFYC	2.68E-284	3.28E-282
FLJ20294	3.29E-284	3.98E-282
ZFYVE21	1.52E-283	1.82E-281
HECTD2	6.34E-282	7.56E-280
WASF3	4.99E-276	5.81E-274
KNTC1	8.88E-273	1.03E-270
MPPED2	1.10E-265	1.24E-263

【図 3 - 3】

LRRC48	6.58E-260	7.32E-258
EP400	7.62E-255	8.23E-253
KCTD10	1.02E-244	1.04E-242
SUSD1	2.04E-238	2.05E-236
TNFAIP8	3.89E-237	3.89E-235
FLJ10324	1.84E-235	1.80E-233
DIO1	1.11E-232	1.08E-230
ARHGAP6	1.22E-231	1.18E-229
MYO1D	8.30E-229	7.93E-227
PER2	1.55E-228	1.47E-226
ANOX9	3.78E-228	3.56E-226
MYH14	1.26E-225	1.17E-223
LTBP2	8.02E-224	7.33E-222
AOX1	3.41E-219	3.04E-217
PAK3	9.65E-219	8.56E-217
CDK7	6.41E-218	5.62E-216
SLC39A9	6.37E-217	5.55E-215
SRF	3.30E-208	2.79E-206
LRRC50	2.08E-205	1.75E-203
FTHL	2.32E-204	1.93E-202
DOPEY2	1.22E-203	1.01E-201
EGR2	7.02E-202	5.78E-200
ITGA2	8.74E-202	7.15E-200
FLJ21511	8.30E-200	6.72E-198
KHDRBS2	1.06E-194	8.28E-193
ABCC3	2.40E-191	1.85E-189
PCSK6	4.70E-190	3.55E-188
PDB6B	5.87E-190	4.42E-188
AUTS2	2.16E-183	1.58E-181
KIAA1324	2.64E-182	1.92E-180
ETV5	5.10E-182	3.69E-180
FOLE2	2.98E-179	2.13E-177
CPEB2	3.75E-178	2.67E-176

【図 4 - 1】

遺伝子	DE p値	FDR DE p値	悪性／ 良性 変化倍率
SEMA3D	1.02E-08	3.23E-04	-11.18
PDLIM4	4.57E-08	3.82E-04	3.51
LRP1B	7.45E-08	4.15E-04	-14.82
PLCD3	7.52E-08	4.15E-04	4.97
FN1	9.57E-08	4.15E-04	10.71
KIT	1.35E-07	4.43E-04	-4.75
SPOCK1	1.45E-07	4.43E-04	5.04
EPS8	1.57E-07	4.44E-04	3.17
STK32A	1.87E-07	4.61E-04	5.09
IHPK3	1.94E-07	4.72E-04	-3.06
TCID-			
2526806	2.08E-07	4.80E-04	2.86
MYEP2	2.11E-07	4.80E-04	3.61
ARHGAP24	2.32E-07	4.89E-04	-2.84
MPPED2	3.43E-07	5.56E-04	-4.49
TGFA	3.59E-07	5.56E-04	4.13
KHDRBS2	4.99E-07	6.33E-04	-4.28
TPO	7.17E-07	7.72E-04	-5.28
LGALS3	7.18E-07	7.72E-04	3.77
SLC26A4	9.16E-07	8.86E-04	-4.26
GALE	9.62E-07	9.19E-04	3.46
GABRB2	1.18E-06	1.03E-03	10.65
KLHDC8A	1.35E-06	1.10E-03	4.64
CDH3	1.72E-06	1.22E-03	6.67
GALNT7	1.75E-06	1.22E-03	3.78
CYSLTR2	2.53E-06	1.56E-03	7.40
RAG1	3.49E-06	1.89E-03	-9.03
PSD3	4.08E-06	2.04E-03	4.19
FABP4	4.18E-06	2.04E-03	-11.06
MATN2	4.23E-06	2.05E-03	-2.87

【図 3 - 4】

PKHD1L1	3.58E-176	2.52E-174
CHRNA	5.54E-176	3.88E-174
ZW10	3.17E-175	2.21E-173

【図 4 - 2】

TRPC5	4.54E-06	2.14E-03	3.77
LRP2	4.78E-06	2.17E-03	-4.40
MTIF	4.93E-06	2.20E-03	-5.00
CDRI6	5.19E-06	2.28E-03	-2.86
METTL7B	6.09E-06	2.52E-03	3.20
SYTL5	7.23E-06	2.82E-03	3.10
CAMK2N1	7.45E-06	2.84E-03	3.82
LIPH	7.70E-06	2.90E-03	36.34
AGTR1	8.16E-06	2.99E-03	-3.41
P2RY13	8.47E-06	3.06E-03	3.39
SLC26A7	9.12E-06	3.22E-03	-3.43
LRRC7	9.97E-06	3.38E-03	-2.91
SPINK5	1.06E-05	3.53E-03	-4.56
TMEM156	1.34E-05	4.04E-03	6.87
SCG5	1.46E-05	4.27E-03	5.53
NPC2	1.52E-05	4.37E-03	2.78
CD36	1.55E-05	4.41E-03	-4.41
RAO2	1.61E-05	4.49E-03	-13.38
COL9A3	1.64E-05	4.55E-03	-6.08
ELMO1	1.97E-05	5.17E-03	-2.92
PLA2R1	2.03E-05	5.26E-03	-4.85
7A5	2.04E-05	5.28E-03	3.11
MRO	2.17E-05	5.45E-03	-3.35
DGKI	2.45E-05	5.93E-03	-3.38
TUSC3	2.58E-05	6.13E-03	4.30
TFP3	2.65E-05	6.21E-03	-5.45
TNFRSF10C	2.78E-05	6.38E-03	2.85
PROS1	2.80E-05	6.40E-03	2.72
TCID-			
3430620	2.91E-05	6.55E-03	-3.96
ITGA2	3.09E-05	6.80E-03	3.42
GPM6A	3.10E-05	6.80E-03	-3.86
CDON	3.28E-05	7.05E-03	-2.73

【図 4 - 3】

ARNTL	3.49E-05	7.36E-03	2.84
GDF15	3.58E-05	7.49E-03	6.64
NRCAM	3.77E-05	7.75E-03	4.02
GSTM3	3.87E-05	7.90E-03	-2.71
ADAMTS9	3.89E-05	7.91E-03	2.85
MED12L	4.20E-05	8.33E-03	2.81
LONRF2	4.29E-05	8.45E-03	3.73
DNASE1L3	4.35E-05	8.54E-03	-3.08
TIPARP	4.53E-05	8.72E-03	2.76
DPP6	4.56E-05	8.73E-03	-3.90
DPP4	4.70E-05	8.89E-03	12.09
TMEM100	4.71E-05	8.90E-03	4.37
RYR2	4.75E-05	8.93E-03	-3.75
CLDN1	4.76E-05	8.93E-03	7.83
RXRG	4.80E-05	8.97E-03	3.09
QPCT	4.82E-05	9.00E-03	3.46
SAMD4A	5.00E-05	9.21E-03	2.80
PKHD1L1	5.21E-05	9.49E-03	-7.12
MET	5.26E-05	9.55E-03	3.10
FAM114A1	5.30E-05	9.60E-03	2.79
SCBL	5.53E-05	9.85E-03	11.17
SLA	1.22E-04	1.58E-02	-2.99
RIMS2	2.01E-04	2.13E-02	2.97
KIAA0408	2.44E-04	2.38E-02	2.75
IL1RAP	2.50E-04	2.42E-02	2.74
SCNN1A	2.72E-04	2.51E-02	2.98
LIFR	3.13E-04	2.74E-02	-2.96
FAM20A	4.06E-04	3.18E-02	2.98
PHF16	6.01E-04	4.00E-02	2.75
SLC5A8	6.35E-04	4.14E-02	-2.98
ODZ1	6.43E-04	4.16E-02	2.97
DLG2	7.11E-04	4.40E-02	-2.74
TBX22	7.82E-04	4.63E-02	-2.73

【図 4 - 4】

LAMB3	9.79E-04	5.30E-02	3.00
AQP4	1.16E-03	5.85E-02	-2.76
SLPI	1.22E-03	6.05E-02	2.93
COL13A1	1.34E-03	6.37E-02	2.97
SULF1	2.33E-03	8.77E-02	2.96
CYP11B1	2.65E-03	9.43E-02	2.99

【図 5 - 1】

遺伝子	DE FDR p値	選択的 エキソン FDR p値	悪性/ 良性 変化倍率	悪性/ 正常 変化倍率	良性/ 正常 変化倍率
PLA2R1	9.27E-08	1.03E-54	-1.93	-3.36	-1.74
MYBF2	1.14E-07	9.58E-27	1.69	2.42	1.43
LRP1B	2.60E-06	0.00E+00	-1.93	-2.42	-1.25
MPPED2	3.47E-06	1.24E-263	-2.05	-2.32	-1.13
KHDRBS2	9.85E-06	8.28E-193	-2.03	-2.63	-1.30
FN1	1.02E-05	7.02E-127	3.96	5.84	1.47
SPATS2	1.10E-05	2.79E-04	1.13	1.56	1.38
KIT	1.12E-05	0.00E+00	-1.88	-2.10	-1.12
MATN2	1.26E-05	1.21E-21	-1.91	-3.12	-1.63
Cyotf8	1.31E-05	3.87E-16	-1.29	-1.90	-1.47
ChGa	1.41E-05	5.54E-23	-2.27	-2.99	-1.32
ANGPTL1	1.88E-05	4.11E-32	-1.44	-2.00	-1.39
FABP4	2.42E-05	6.34E-105	-3.31	-5.39	-1.63
XPR1	4.31E-05	9.06E-05	1.53	2.09	1.36
TPO	5.83E-05	0.00E+00	-3.18	-4.29	-1.35
C10orf79	5.96E-05	5.75E-43	-1.19	-1.68	-1.42
TSC22D1	6.31E-05	6.19E-11	1.89	1.37	-1.38
GALNT7	8.40E-05	5.15E-10	1.82	2.08	1.14
SLC26A4	8.70E-05	2.69E-05	-3.22	-4.27	-1.33
CYSLTR2	1.08E-04	3.75E-27	1.75	1.67	-1.05
GABRB2	1.15E-04	1.80E-56	2.45	2.60	1.06
NRCAM	1.15E-04	3.42E-17	1.80	3.16	1.76
ADH1C	1.16E-04	3.48E-18	-1.12	-1.60	-1.43
DPP6	1.23E-04	0.00E+00	-1.53	-2.45	-1.60
LINGO2	1.50E-04	3.74E-170	-1.32	-1.77	-1.34
SDC4	1.55E-04	8.65E-48	2.13	1.95	-1.09
ZFPF2	1.55E-04	5.60E-04	-1.17	-1.71	-1.46
ARHGAP24	2.27E-04	5.27E-18	-1.76	-2.04	-1.16
ARMCK3	2.28E-04	5.35E-03	1.50	1.68	1.12

【図 5 - 2】

RUNX1T1	2.38E-04	1.58E-116	-1.18	-1.56	-1.32
C11orf74	2.49E-04	6.94E-07	-1.73	-2.50	-1.45
LRP2	3.29E-04	2.10E-93	-2.14	-2.07	1.03
NPC2	3.64E-04	5.21E-19	1.39	1.61	1.16
PLSCR4	3.69E-04	6.94E-12	-1.31	-1.77	-1.35
STK32A	4.12E-04	3.12E-12	2.11		
TNFR	5.27E-04	2.62E-35	1.34	1.99	1.48
ANKRD97	5.34E-04	2.62E-93	-1.27	-1.61	-1.27
SCG5	7.03E-04	1.47E-03	3.16	2.81	-1.13
TBC1D4	7.08E-04	1.51E-16	-1.61		
DPP4	7.70E-04	3.02E-138	2.55	3.30	1.29
ELMO1	8.04E-04	7.58E-08	-1.75	-1.75	1.00
PGCP	8.07E-04	9.61E-03	-1.47	-1.99	-1.35
SDC2	9.39E-04	1.03E-10	-1.67	-2.64	-1.58
FAM20A	9.45E-04	1.44E-127	1.29	1.61	1.25
METTL7B	9.70E-04	2.26E-13	1.58	1.65	1.05
MAP2	9.94E-04	5.51E-08	1.50	1.58	1.05
CD36	1.04E-03	0.00E+00	-2.03	-1.95	1.04
CRABP1	1.09E-03	1.16E-10	-2.65	-6.83	-2.58
EFEMP1	1.10E-03	4.91E-04	-1.56	-2.43	-1.56
DCBLD2	1.11E-03	1.08E-06	1.59	1.68	1.05
FLT2	1.14E-03	1.66E-128	-1.13	-1.61	-1.43
ITGA2	1.23E-03	7.15E-200	1.73	2.20	1.27
EGR1	1.51E-03	5.74E-13	-1.30	-2.55	-1.97
ASCC3	1.66E-03	4.30E-04	1.21	1.64	1.35
BGR2	1.66E-03	5.78E-200	-1.75	-3.38	-1.93
MET	1.72E-03	4.85E-09	2.09	2.32	1.11
CLDN16	1.74E-03	1.27E-19	2.48	3.55	1.44
HMG2A	1.82E-03	1.78E-11	1.47	1.79	1.31
CENPF	2.13E-03	0.00E+00	-1.44	-1.60	-1.12
OPR125	2.17E-03	1.04E-11	-1.43	-1.67	-1.17
KAL13	2.21E-03	2.31E-21	-1.97	-1.94	1.62
CD63	2.42E-03	7.85E-04	1.40	1.60	1.14

【図 5-3】

P4HA2	2.49E-03	3.08E-13	1.71		
ETV5	2.56E-03	3.69E-180	1.56	1.96	1.26
ITM2A	2.57E-03	3.01E-07	-1.56	-1.99	-1.28
C9orf52	2.57E-03	3.76E-08	1.30	1.83	1.40
7A5	2.62E-03	5.07E-17	1.61		
ANKS1B	2.71E-03	0.00E+00	-1.31	-1.68	-1.29
THRAP1	2.72E-03	1.06E-05	1.34	1.59	1.18
PROS1	2.79E-03	2.25E-15	1.64	1.95	1.19
NFE2L3	2.83E-03	2.91E-06	1.44	2.01	1.39
CYR61	2.83E-03	2.07E-07	-1.92	-2.58	-1.35
ERO1LB	2.99E-03	2.24E-03	-1.61		
ACO1	3.03E-03	3.40E-10	1.32	1.73	1.31
PKHD1L1	3.31E-03	2.52E-174	-2.55	-3.84	-1.50
DLG2	3.32E-03	3.35E-85	-1.44	-2.02	-1.40
C9orf61	3.39E-03	5.60E-08	-1.81	-2.04	-1.12
DEPDC6	4.09E-03	9.94E-11	-1.53	-1.69	-1.10
LRRC7	4.12E-03	7.23E-155	-1.48	-1.73	-1.17
MLLT3	4.64E-03	4.64E-03	-1.41	-1.71	-1.21
TUSC3	4.69E-03	1.31E-11	1.91		
ALDH1A1	4.74E-03	4.61E-08	-1.81	-2.15	-1.19
FBLN5	4.82E-03	3.18E-09	-1.26	-1.72	-1.37
SLA	4.90E-03	4.03E-03	-1.93	-1.60	1.21
LONRF2	4.97E-03	4.52E-288	1.85	1.49	-1.24
PSD3	5.13E-03	6.97E-19	1.43	1.91	1.33
LJFR	5.23E-03	2.95E-17	-1.77	-2.34	-1.32
C7orf24	5.88E-03	4.91E-05	1.58	1.96	1.24
S100A2	6.41E-03	3.25E-115	2.42	1.39	-1.74
WDR72	6.43E-03	1.50E-16	-1.92	-2.51	-1.31
MT1G	6.55E-03	1.96E-05	-2.49	-3.07	-1.23
LONRF2	6.60E-03	9.73E-05	1.91		
SLC4A4	6.75E-03	0.00E+00	-1.72	-1.76	-1.03
MT1R	6.86E-03	8.57E-09	-1.58	-1.83	-1.16
DNAJB4	6.86E-03	1.92E-04	-1.31	-2.13	-1.62

【図 5-4】

CTGF	6.86E-03	1.42E-11	-1.92	-2.83	-1.48
SERPINA1	6.87E-03	3.07E-04	2.89	3.08	1.07
RHOBTB3	6.90E-03	0.00E+00	1.68	1.99	1.18
QPCT	6.90E-03	5.26E-07	2.01	2.09	1.04
TMBM171	9.30E-03	7.78E-04	-1.51	-2.92	-1.93

【図 6-2】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
2734784	APF1	3209726	ALDH1A1	3850020	ANKPTL6
3854592	APF1	3811625	ALDH1A3	2740067	ANK2
2875585	APF4	3116931	ALDH1B1	3208075	ANK3
2533670	AGAP1	3711406	ALDH3A2	3585196	ANKRD1A
3031880	AGAP3	3337329	ALDH3B1	3727787	ANKFN1
3806882	AGBL1	3370901	ALDH3B1	3741097	ANKFY1
3372420	AGBL2	3337329	ALDH3B2	2849480	ANKH
2848830	AGER	3370901	ALDH3B2	3346535	ANKK1
2530596	AGF1	3871727	ALDH4A1	3625676	ANKRD10
3083936	AGPAT5	2873785	ALDH4A1	3775282	ANKRD12
3095815	AGPAT8	2875287	ALDH4A1	3431376	ANKRD13A
2734047	AGPAT9	3760787	ALDOG	3716151	ANKRD13B
3039791	AGR2	3980509	ALG11	2773023	ANKRD17
3038630	AGR3	3400504	ALG11	3208834	ANKRD18A
3896728	AGRP	3885363	ALG12	3208534	ANKRD18B
3212728	AGTBP1	2424148	ALG14	2566569	ANKRD23
2847018	AGTR1	2708407	ALG3	3282117	ANKRD28
2889488	AGXT2L2	2330682	ALG8	2359273	ANKRD35
3023384	ALCYL2	3363164	ALG8	2664816	ANKRD38
2875385	ALH1	3391149	ALG9	2565935	ANKRD39
3376736	ALNAK	2548409	ALK	2564816	ANKRD39B
3581221	ALNAK2	3389876	ALKBH8	2565935	ANKRD39B
2981233	ALR	2488785	ALMS1	2764673	ANKRD37
3864596	ALMS1	2488785	ALMS1P	3148881	ANKRD48
2555277	ALMS2	3709417	ALOX15B	3878142	ANKRD5
3522398	AIDA	3244822	ALOX	2857488	ANKRD55
2381878	AIDA	2552324	ALPI	2910525	ANKRD9
2457573	AIDA	2552324	ALPI	2904329	ANKS1A
4042837	AIDA	3805884	ALPK3	3487351	ANKS1B
3191977	ALP1L	2552324	ALPP	3878979	ANKS3
2439564	ALP2	2552324	ALPP	3217381	ANKS6
3226138	AK1	2552324	ALPP	3441542	ANQ2
2340315	AK3L1	2552324	ALPPL2	3428333	ANQ4
3776097	AKAP1	2552324	ALPPL2	3323748	ANOS
3749086	AKAP10	2584773	ALS2CR12	2487082	ANTXR1
3487220	AKAP11	2385742	AMACR	2774971	ANTXR2
2831606	AKAP12	3371544	AMBRA1	3389975	ANUB1L1
3806304	AKAP13	3882868	AMFR	3174816	ANXA1
3184408	AKAP2	3393870	AMICA1	3827246	ANXA2
4008170	AKAP4	3453278	AMIGO2	3187110	ANXA2
3540066	AKAP5	4017881	AMMEGR1	3827246	ANXA2P1
2825724	AKAP7	3410322	AMN1	2760109	ANXA2P1
3853299	AKAP8	4018454	AMOT	3187110	ANXA2P2
3012381	AKAP9	2896306	AMOTL2	3248171	ANXA2P3
2969201	AKO2	3048739	AMPH	2732844	ANXA3
3075881	AKR1B1	2571075	ANAPC1	2487412	ANXA4
3274758	AKR1C1	2781143	ANAPC10	2784027	ANXA5
3274758	AKR1C2	3527597	ANG	2881747	ANXA6
3233049	AKR1C3	3527597	ANG	2558581	ANXA9
3237844	AKR1C2	3148483	ANGPT1	3040802	AOAH
3289743	AKR1A3	3122489	ANGPT2	3722195	AOC3
3289743	AKR1A	2446982	ANGPTL1	2522247	AOX1
4009649	ALAS2	3818474	ANGPTL4	3754877	AP1GBD1
3838322	ALDH1B1A1	3388517	ANGPTL5	3018177	AP1S1

【図 6-1】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
2337824	2337824	3914789	ABCC13	2801687	AC1R3
2337182	2337182	2337182	ABCC2	2879501	AC1R6
2336307	2336307	2336307	ABCC3	2582562	ACV1R1
2406391	2406391	3448619	ABCC9	3415148	ACV1R2
2472880	2472880	3450861	ABCC2	2505667	ACVRL1
2489140	2489140	2777778	ABCC2	3415109	ACVRL1
2494151	2494151	2552341	ABCC5	2523441	ACV1
2506893	2506893	2472885	ABHD1	3572283	ACYP1
2641232	2641232	3535307	ABHD12B	3702362	ADAD2
2649710	2649710	3807447	ABHD2	3811832	ADAM12
2652217	2652217	2523889	ABH2	2530821	ADAM17
2652019	2652019	2652019	ABH3P	3014462	ADAM22
2808409	2808409	3307539	ABLM1	3927446	ADAMTS1
2905502	2905502	3739982	ABR	3641833	ADAMTS17
3092581	3092581	3388940	ABTB2	3700156	ADAMTS18
3107603	3107603	3754489	ACACA	2889918	ADAMTS2
3163400	3163400	3430969	ACACB	3827480	ADAMTS5
3184826	3184826	2895648	ACAD11	3358801	ADAMTS6
3253452	3253452	2841341	ACAD9	2880048	ADAMTS9
3321980	3321980	2897347	ACADL	2800711	ADCY2
3388435	3388435	3708306	ACADVL	3568168	ADCY4
3511158	3511158	2712040	ACAP2	3463322	ADCY6
3819187	3819187	3723317	ACBD4	3153718	ADCY9
3749600	3749600	3270058	ACBD7	3776808	ADCYAP1
3777770	3777770	3328069	ACCSL	2558738	ADDD2
3881010	3881010	3730801	ACE	3263656	ADDS
3883718	3883718	4000865	ACE2	2779271	ADH1A
3896975	3896975	3164312	ACER2	2779231	ADH1A
3956398	3956398	3328804	ACIN1	2779199	ADH1A
3899445	3899445	3528895	ACIN1	2779271	ADH1B
3443346	3443346	3767433	ACLY	2779231	ADH1B
2556150	2556150	3013952	ACN9	2779199	ADH1B
3807015	3807015	3168477	ACD1	2779271	ADH1C
3070183	3070183	2384626	ACDT7	2778221	ADH1C
3719382	3719382	4002741	ACOT9	2779124	ADH4
3218528	3218528	3771215	ACOX1	2387711	ADH5
2756309	2756309	2756309	ACOX3	2779095	ADH5
3768880	3768880	3777283	ACPL2	2779163	ADH6
2756309	2756309	3881184	ACR	2382170	ADK
3788880	3788880	3803189	ACSBG1	3320123	ADM
3788880	3788880	3788880	ACSB2	3246824	ADO
3788880	3788880	2788353	ACSL1	2376598	ADORA1
3788880	3788880	3840611	ACSL4	3840611	ADORA2A
3788880	3788880	3711884	ACSL4	3711884	ADORA2B
3788880	3788880	3801698	ACSS1	2427981	ADORA3
3788880	3788880	3424218	ACSS3	3265047	ADRB1
3080117	3080117	2459837	ACTA1	4048635	ADRB3
3080182	3080182	3269504	ACTA2	3840611	ADRBK2
2458924	2458924	3840611	ACTN1	2484333	ADRB3
3080117	3080117	2388443	ACTN2	3807232	AEN
2899083	2899083	3801603	ACTN4	2834957	AFAP1L1
4012949	4012949	3822843	ACTN4	3307851	AFAP1L2
3890470	3890470	3304406	ACTR1A	2399743	AFAP1

【図 6-3】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
2801287	AP1S3	2734421	ARHGAP24	3191074	ASB8
3718682	AP2B1	2833286	ARHGAP26	2896838	ASCC3
2854716	AP2M1	3777283	ARHGAP28	3430006	ASCL1
2883730	AP3B1	2423820	ARHGAP29	3743371	ASGR1
3638216	AP3B2	3531479	ARHGAP5	2437417	ASH1L
2950332	AP3M1	3999568	ARHGAP6	3094447	ASH2L
3096007	AP3M2	3948269	ARHGAP6	3989597	ASMT
2455418	AP3S1	3445786	ARHGAP8	3137530	ASPH
3835885	AP3S2	3847147	ARHGAP5	3214445	ASPN
2428555	AP4B1	3352503	ARHGEF12	2895295	ASTE1
3583770	AP4E1	2437601	ARHGEF2	3881874	ASXL1
2766883	APBB2	2877723	ARHGEF3	2564826	ASXL2
2878388	APBB3	2508833	ARHGEF4	3089399	ASXL2
2324188	APC	3022546	ARHGEF5	3299255	ATAD1
2822189	APEN	3029446	ARHGEF5L	3151534	ATAD2
2434341	APH1A	3501681	ARHGEF7	3718893	ATAD5
3587621	APH1B	3837884	ARID4A	3310413	ATE1
3389249	APIP	2461788	ARID4B	2580906	ATF2
2468881	APIF	3800744	ARH1	2379132	ATF3
3558115	APL2	2821827	ARH2	2949822	ATF6
2361584	APOL1BP	2842530	ARL10	3847827	ATF7IP2
3445072	APOBEC3C	2832463	ARL13B	2818212	ATG10
3846881	APOBEC3F	3787169	ARL17P1	3789779	ATG12
3455661	APOBEC3G	3334783	ARL2	3334783	ATG2B
3335881	APOL1	3334475	ARL3	2338611	ATG4C
4054204	APOL2	2831381	ARL4A	2528769	ATIC
3844404	APOL3	2890484	ARL4A	2548778	ATL2
3899360	APOL3	2724883	ARL4A	3347868	ATM
3846881	APOBEC3F	3869387	ARL13B	3789779	ATM
4002809	APOC	2628892	ARL6IP5	3670988	ATN
3863105	APOL	2461139	ARL8A	2728072	ATP10D
2833924	APOL	2808765	ARL8B	2854885	ATP11B
2825608	APPL1	3017080	ARMC10	2711225	ATP13A4
3469319	APPL2	3238702	ARMC13	2711205	ATP3A4
3533911	APPL3	3844448	ARMC14	2353477	ATP1A1
9802396	AQP4	2513778	ARMC16	2815784	ATP1B3
3865584	AQP9	3894495	ARMCX3	3431483	ATP2A2
3817757	AQR	4015838	ARMCX6	3484383	ATP2B1
3321241	ARAP1	3321150	ARNTL	2375706	ATP2B4
2785880	ARAP2	3406127	ARNTL2	2462326	ATP2C1
2711642	ARF3	3871198	ARNT2	2895265	ATP2C1
4553370	ARF3	3718893	ARPC5L	3817277	ATP2C2
5982587	ARFGAP3	2615596	ARPP21	2351817	ATP6F1
3139035	ARFGEF1	2886704	ARPPD3	2714200	ATP6F1
3868055	ARFGEF2	3788474	ARSG	3818578	ATP5F1
2747693	ARFIP1	2782894	ARSGJ	3333523	ATP9S
2892584	ARFIP2	2731528	ARSL	3817641	ATP9AP1
3524818	ARGLU1	3337283	ART2	3105749	ATP9V01
2746683	ARHGAP10	3349881	ART5	2841284	ATP9V02
2838280	ARHGAP12	3218923	AS3MT	2638569	ATP9V1A
2508611	ARHGAP15	3385464	ASAM	3088544	ATP9V1B2
2879684	ARHGAP18	3153428	ASAP1	2469526	ATP9V1C2
2502187	ARHGAP19	2553114	ASAP2	2838237	ATP9V1G2
3809491	ARHGAP20	2583297			

【图 6-5】

10D	通信子_0x020
2502074	BMS1
25021213	BMS2
3038817	BMPR1
28418528	BNIP1
3134040	BNIP3
2781285	BOD0
3006163	BOD1
3038817	BOD2
3830350	BOLA2
2863838	BOLL
3732448	BPTF
2872757	BR08
27988519	BR09
3842358	BR10
3842059	BRK11
3828787	BRW2
4013730	BRW03
3333956	BSCL2
3834417	BST2
3834417	BST3
3838740	BTB10
3430482	BTB011
3565492	BTB06
3577277	BTB07
2863407	BTB09
2878745	BTIC
2563771	BTG3
2375064	BTJ2
3026800	BTG3
2899372	BTN3A1
2899296	BTN3A1
2899296	BTN3A2
2899296	BTN3A2
2899296	BTN3A3
2899296	BTN3A3
2844489	BTNL8
3811185	BTNL8
3014742	BZ01
3704288	BZ01P1
2868012	BZ01P1
2822040	BZ01P1
2868012	BZ01P1
3014742	BZ01P1
3288776	C10x010
3279069	C10x011
3037795	C10x018
3309795	C10x0119
3259607	C10x0129
3259607	C10x0139
3231848	C10x0139
3280787	C10x0140
3275132	C10x0140
3244539	C10x0125
3281858	C10x0126

2610	TCID	code1 na29
2607549	15d1	
4010967	CGALTC1	
2406738	Cnf102	
2443305	Cnf114	
2381249	Cnf115	
2453538	Cnf116	
2453535	Cnf116	
2443306	Cnf117	
2443307	Cnf118	
2431886	Cnf152	
2391005	Cnf159	
2320362	Cnf189	
2438672	Cnf189	
2443308	Cnf189	
2408412	Cnf1216	
2398325	Cnf220	
2384018	Cnf226	
2371738	Cnf226	
2436376	Cnf226	
2398325	Cnf249	
2385136	Cnf251	
2381876	Cnf258	
2402111	Cnf263	
2369738	Cnf271	
2369738	Cnf271	
2393983	Cnf277	
2433093	Cnf285	
3236788	Cnf23	
2862742	Cnf21NF3	
2719440	Cnf21NF7	
2862742	Cnf21NF8	
2902344	Cnf21	
3876084	Cnf20r103	
3890108	Cnf20r108	
3893072	Cnf20r11	
3890784	Cnf20r112	
3890496	Cnf20r112	
3890492	Cnf20r132	
3748881	Cnf20r161	
3891723	Cnf20r197	
3895879	Cnf20r227	
3891985	Cnf20r23	
3891724	Cnf20r23	
3777221	Cnf20r27	
3890091	Cnf20r74	
3818104	Cnf20r63	
3220138	Cnf21r191	
3895946	Cnf22r30	
3895946	Cnf22r30	
3895367	Cnf22r38	
3895273	Cnf22r38	
5496784	Cnf22r343	
3963676	Cnf22r	
3953331	Cnf22r	

【图 6-7】

10CD	3E7E7 na29
1317774	Cbaf114
13158612	Cbaf102
13140476	Cbaf064
13180717	Cbaf102
3222700	Cbaf114
2546082	Cbaf125
13158612	Cbaf125
13179872	Cbaf125
13167584	Cbaf131
13195083	Cbaf142
16125250	Cbaf160
3210531	Cbaf166
1223433	Cbaf166
3213547	Cbaf133
13185618	Cbaf143
3037304	Cbaf151
13173974	Cbaf161
13197123	Cbaf166
12192118	Cbaf167
13125580	Cbaf167
13182912	Cbaf166
3181240	Cbaf197
3697204	Cbaf11
3629549	Cbaf12
1055526	Cbaf13
3105600	Cbaf2
3729419	CA
3908855	CAS6
3909655	CAS5P
3137120	CAS8
3613752	CAS30L
3903707	CABIN1
3761391	CABLES1
1060730	CABLES1
366580	CAB1
3726818	CACNA1G
3843550	CACNA1H
3056891	CACNA2D1
3976316	CACNA202
366580	CACNA201
3237396	CACNA2C
2581340	CACNB4
3999787	CACNG2
3732292	CACNG4
3844134	CACNG6
3841196	CACBP
3393332	CACD
3846510	CADM4
2679406	CADPS
3584127	CALCA
3231592	CALCB

TCID	通信子 no29
32034031	COL21
28565542	COL28
73544070	CCL3
73544070	CCL31
48595747	CCL31.1
27417168	CCL3A
29068371	CNC2
33300606	CNC01
33381362	CNC01
33017104	CNC02
28533308	CNC05
28533508	CNC05
32659400	CNJ
28484578	CNUL
27022307	CNL1
41184123	CNL2
29131532	CNL3
34632318	CNT1
26072208	CNT2
26207396	CGR
32713530	CGR9
33063871	CGS1
3421630	CGT2
30031363	CCT8A
30031393	CCT8P1
32820073	CCT8
32813544	CID109
28565542	CID109
24352714	CID154
34427608	CO163
33857056	CO177
26010178	CO180
28595109	CO186
25521180	CO187
2335889	CO2
26381125	CO200
33083569	CO22
40358583	CD24
3611082	CD27A
3817129	CD27A
2009404	CD30A
5770385	CD30A
3773036	CD30C
37730361	CD30MLF
33063554	CD31
2433337	CD34
30105053	CD37
36383385	CD38
33937744	CD38
35636743	CD3EAP
35636743	CD3EAP
38257576	CD40L
33296335	CD44G

【图 6-9】

TCID	源転子 no.29
2451390	CPA/KC
7202204	CP
3106560	CP
2847100	CPA3
3716411	CPD
2750627	CPE
26367	CPD2
2411680	CPEB4
2942255	CPV2
3461341	CPM
3105904	CPME3
2095453	CPME4
3046365	CPNEB
2814817	CPN
3158516	CPSF1
2488920	CPSF3
2315739	CPSF3L
2421446	CPSE
35846	CPST
3865118	CPXH1
2374722	CR11
2377283	CR2
3603296	CRABP1
3248458	CRABP2
2904545	CRABP3
3944558	CREB5
3877796	CREB9
2656744	CREG2
2810138	CREL1
3895042	CREL2D
2816638	CRHP
3461615	CRH2
2950683	CRISP3
3720228	CRKRS
3865104	CLRF1
27691038	CRMP1
2288182	CRDCC
3588193	CRDCL1
3298193	CRDGL2
3728772	CRP
3011317	CROT
3205272	CR1AC1
2815106	CR1AP
3096625	CR2
3391149	CRYAB
2885778	CRYBG3
2418481	CRYZ
3929824	CRYZL1
3475714	CRYZL2
3444252	CSA
3444252	CSDA
2406783	CSF3R
3128504	CSGALNACT1

【图 6-1-1】

TCID	選手名	種別
33133905	OLU2	
35133906	OLU2L	
3384704	DL2	
3908043	DL2	
3763636	DLG4	
3743393	DLG4	
3827559	DLGP2	
388318	DLGP4	
3585683	DLGP5	
3543448	DLST	
3543448	DLSTP	
2333374	DLT	
4006044	DMD	
3585761	DMKN	
3159735	DMRT3	
2336809	DMRTB1	
3881474	DMRTB1	
2337474	DMT1B	
3900351	DMT1B	
2825514	DMX1	
3821445	DMX2	
2962243	DNAAH11	
3820817	DNAAH12	
2328781	DNAAH16	
2849066	DNAAH5	
2491188	DNAAH8	
2491088	DNAAH8	
25950313	DNAAH7	
3900808	DNAAJ2	
9032417	DNAAJ2	
3985278	DNAB1	
2955569	DNABU11	
3829811	DNABU14	
2343288	DNABU4	
3821461	DNABU7	
3981599	DNABU7	
3018800	DNABU9	
3280902	DNAC1	
3329413	DNAC12	
2826271	DNAC13	
3172011	DNAC13	
3318650	DNAC17	
3590129	DNAC17	
2808268	DNAC21	
3397985	DNAC24	
3184640	DNAC25	
3184940	DNAC25	
	GN10	
3497270	DNAC25	
2340350	DNAC3	
2847264	DNAC3	
3111721	DNAC3	
3844694	DNAC5	
2878288	DNASE1_L2	

【図6-12】

TCID	通信子 na20	TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29
2602770	DNER	3622230	DUOXA2	2360633	EPNAA
2601155	DNP2P	2601330	DUSP1	2360630	EPNAB
3265503	DNTT	2457281	DUSP10	2357408	EPN
2423597	DNTT2P	3716615	DUSP14	3635776	EFTUD1
3269630	DOCK1	3444958	DUSP16	2259663	EFTUD2
2601648	DOCK10	2316729	DUSP19	2739308	EGF
3696435	DOCK11	2601241	DUSP22	3696356	EGFL6
2622970	DOCK12	2362102	DUSP23	2601156	EGFLAM
3090512	DOCK6	3129731	DUSP4	3002940	EGFL
3150330	DOCK8	3263743	DUSP5	2630361	EGR1
3622398	DOCK9	3444880	DUSP6	3261801	EGR2
3625621	DOCKSON	3361425	DUT	2484670	EHBP1
3699775	DOINSON	3620947	DV11	3367451	EHBP2
3919800	DOPEY2	3620947	DVNC1H1	3326461	EHP
3394192	DPAFT1	3013566	DVNC1H1	4031136	EIF1A1
2602089	DPCR1	4037595	DVNC1H2	3326082	EIF2AK2
3913483	DPH3S	2615276	DVNC1H2	2563664	EIF2AK3
2584010	DPH4	2601874	DVNT1	3544367	EIF2B2
3032947	DPH6	4040819	DVNT13	2409004	EIF2B3
2688166	DPH2A	2376994	DYRK3	2330002	EIF2C4
2688180	DPH4A	2488252	DYSF	3903288	EIF2B2
2443120	DPT	2696368	DYTN	3309215	EIF3A
3696548	DPY18L2	3626391	DYX1C1	2684712	EIF3E
3459801	DPY18L2.2	3471195	DZP1	2463544	EIP3
3095546	DPY19L2P1	3521372	DZP1	3945099	EIP3L
3459801	DPY19L2P2	2635263	DZP3	2656668	EIP4G1
3095546	DPY19L2P2	2400373	E2F2	2400373	EIP4G3
3459801	DPY19L2P3	2612371	EAF1	3008144	EIP4H
3107606	DPY19L4	3111365	DBAG9	3533697	EIP5
2547396	DPY30	3626378	EBF1	3784270	ELAC1
2424524	DPYD	3128411	EBF2	3648669	ELAVL1
2680292	DPYSL3	3873923	EBF4	4021433	ELF4
304702	DRP2	3294242	ECG1	3477086	ELK3
3093020	DSC1	2400518	ECE1	3046197	ELMO1
3692060	DSC2	2413032	ECDC2	3671832	ELMO2
3692924	DSC3	2363360	ECM1	2406310	ELMO1.1
3363311	DSCAML1	3214867	ECM2	2941721	ELMO1.2
3612074	DSEL	2682575	ECT2	2682113	ELMO1.4
3753529	DSEL2	4011086	EDAR2	2781813	ELMO1.6
3624568	DSE1	3698028	EDARAD	3417246	ELP2
2563794	DSP	2608801	EFEM1	3081626	ELP3
2696326	DST	2447824	EDEN3	2416432	ELTD1
3678833	DTD1	2685390	EDIL3	2779543	ELMCN
2378937	DTL	3681447	EDN3	3685511	EML2
3734205	DTNA	3152558	EDNRB	2478748	EML4
2638962	DTXCL	3463159	EEF1A1	4017142	EML6
4048878	DTYMK	2690003	EEF1A1	3679599	EMP2
2636626	DULLARD	2690903	EEF1A1.7	3822657	EMR2
2616139	DULLARD	2640920	EEF1E1	3682632	EMR3
3682274	DUOX1	3692687	ECAB8	2465538	ENAH
3622176	DUOX1	2634019	EFAP1	2634019	ENAH
3622176	DUOX2	3087438	EFHA2	2730563	ENAM
3622176	DUOX2	2665472	EFHB	3454527	ENDOD1
3622230	DUOXA1	3620633	EFNA3	3226709	ENDOG

【図6-13】

TCID	通信子 na20	TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29
2396480	ENO1	3644798	ERP21	3644191	FAD1
2396480	ENO1	3217738	ERP44	2665753	FAHD2A
2733767	ENOPH1	2396177	ERPRF1	2464064	FAHD2A
2795806	ENOSF1	3653360	ERV3	2668753	FAHD2B
2259663	ENPP1	3380107	ESAM	2484904	FAHD2B
2690400	ENPP4	3600779	ESCC1	2684638	FAM103A1
2565672	ENPS1	2656606	ESM1	3769569	FAM104A
3260263	ENTPD1	2534664	ESPNL	3278813	FAM107B
3230733	ENTPD2	2631763	ESR1	3660067	FAM107B
3671667	ENTPD5	3568184	ESR2	3331928	FAM111A
3260363	ENTPD7	3107548	ESRPF1	3331903	FAM111B
2433772	EP40	2734024	ESRPF2	2734024	FAM114A1
3433772	EP40NL	2455053	ESRPF3	3622230	FAM115A
2480383	SPAS1	3633794	ETFA	3622230	FAM115C
2327677	EPB41	3688063	ETFB	2678118	FAM116A
3683690	EPB41L1	3684430	ETHE1	3684643	FAM118A
2973695	EPB41L2	2461870	ETNK2	3355021	FAM118B
3707032	EPB41L3	3397569	ETS1	3418534	FAM119B
2870964	EPB41L4A	3039177	ETV1	3170672	FAM120A
3218786	EPB41L4B	3768510	ETV4	4008560	FAM120C
2603106	EPB41L5	2709132	ETV5	3480073	FAM124A
3284073	EPIC1	3405207	ETV8	3169422	FAM126B
2991607	EPOR1	2423017	EV6	3641124	FAM128A
3682225	EPHA3	3356733	EWSR1	2664627	FAM128B
2600689	EPHA4	3941907	EWSR1	4022926	FAM127C
2771342	EPHA5	2938196	EXOC2	3691889	FAM127A
2965208	EPHA7	4022926	EXOC4	3691889	FAM127B
2933662	EPH1B	3771338	EXOC7	3691889	FAM127B
2656645	EPH3	2290460	EXOSC10	4022926	FAM127C
3028556	EPH8	3485963	EXOSC6	3691889	FAM127C
2346625	EPHX4	2741768	EXOSC9	3226952	FAM126B
3772187	EPH1	3160060	EXT1	3077273	FAM131B
2456748	EPH8	3140037	EYA1	2528275	FAM134A
3445908	EPH8	2694992	EYA2	2694992	FAM134B
3411949	EPH8.1	2403335	EYA3	2777457	FAM133A
3511898	EPH11	3078348	EZH2	3247977	FAM133C
3728588	EPK	3502437	F10	3260649	FAM133C
2888131	ERAP1	2755184	F11	3680772	FAM180A2
3724002	ERBB2	2755184	F12	3260649	FAM180B1
3417246	ERBB3	2618459	F2R	2638368	FAM182A
2697562	ERBB4	2693368	F2RL2	2369713	FAM183A
3666378	ERCC1	2423907	F3	3104323	FAM164A
3636217	ERCC2	2443370	F5	3110272	FAM188A
3298707	ERCC5	4027638	F8	2576261	FAM188B
4017142	ERCC7	2621659	F9	2621659	FAM188B
2658752	ERCC8	3679101	FAA2	3759105	FAM171A2
3691766	ERG	2404418	FABP3	2619294	FAM171B
3570049	ERH	3142381	FABP4	3643347	FAM173A
3686056	ERH1	3517694	FABP5	2621881	FAM174A
3683345	ERH2	2770638	FABP6	2770638	FAM174A
3661509	ER2	2638116	FABP8	2369941	FAM175A
3303256	ERLIN1	3402671	FADS1	2500625	FAM176A
3564790	EROL1	3333226	FADS2	3632353	FAM177A1
2462329	EROL1B	3603832	FAH	3090529	FAM178A

【図6-14】

TCID	通信子 na20	TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29
2475348	FAM178A	3171426	FAM75C1	3223805	FBXW2
3534128	FAM178B	2620813	FAM81B	3230300	FBXW5
3549436	FAM181A	2619562	FBXW7	2736967	FBXW7
3649052	FAM18B	3143330	FAM82B	3413361	FBXW6
2626462	FAM19A1	2463036	FAM83D	2463036	FCAMR
3649722	FAM19A5	3648146	FAM83F	3648492	FCER2
3708535	FAM20A	2904701	FAM84A	3544216	FCF1
3344742	FAM21A	3152558	FAM84B	3682186	FCBP
3344742	FAM21B	3363360	FAM88B	2363689	FCGR2A
3344742	FAM21C	3143365	FAM81A1	2363689	FCGR2B
3344742	FAM21D	3143365	FAM81A2	2363689	FCGR2C
3101675	FAM24B	3171161	FAM92A1	2440943	FCGR3A
3704758	FAM33A	3107151	FAM92A2	2440943	FCGR3B
3256278	FAM33A	3107151	FAM92A3	3638624	FCR1
3595279	FAM35B2	3669212	FAM96B	2615136	FCR2
3704378	FAM38A	2610241	FAMC2	3381377	FCR2D2
3798778	FAM38B	3607537	FAMC1	3229336	FCN1
3798629	FAM38B2	3342446	FAMC8	3229336	FCN2
3621962	FAM39	2561314	FAP	2363689	FORA
3070047	FAM3C	3321269	FAR1	3080206	FOFT1
2678468	FAM3D	3409005	FAR2	3348189	FOX1
2668765	FAM43A	3497881	FARP1	3391149	FOXACB1
2602363	FAM46A	2683130	FAR2	3770457	FOXAR
2363368	FAM46C	3257831	FAS	3333226	FEW1
2731885	FAM47E	3257068	FAS2	3360593	FEZ1
3509910	FAM48A	3079336	FASTK	2612100	FGD5
2628478	FAM48A	2568227	FASTKD1	3708623	GGF11
2641809	FAM49A	2767393	FAT1	2710865	GGF12
3686430	FAM53A	2742581	FAT4	3324558	GGF14
2797278	FAM53A	3621617	FBL	2742129	FOF2
2630698	FAM53C	3648640	FBLN1	3441168	FGF23
2630491	FAM55C	3678749	FBLN5	3683405	FGF7
3705491	FAM57A	2500667	FBLN7	3480886	FGF9
4026560	FAM58A	3623031	FBN1	2781829	FGFRP1
3602390	FAM59A	2674371	FBN2	3132019	FGFR1
2388460	FAM5B	3658535	FBXL16	3413950	FGFR1OP2
2448710	FAM5C	3755555	FBXL20	3310041	FGFR2
3449700	FAM60A	3619466	FBXL3	2384487	FGGY
3471371	FAM62A	2696078	FBXL4	3057665	FGI2
3092246	FAM63	2761734	FBXL5	2747961	FHCG1
2434746	FAM63A	2602663	FBXL7	3062408	FHL1
2385691	FAM63A	2552153	FBXO11	2568687	FHL2
2423715	FAM64	3613186	FBXO15	3695641	FHOD1
4018784	FAM70A	3129381	FBXO18	3324447	FHBN
3693400	FAM71E1	2698780	FBXO2	3677854	FHBP
2343170	FAM73A	3473480	FBXO21	2727226	FP1L1
3106990	FAM73B	3002529	FBXO22	3320826	FJX1
3171426	FAM75A1	3602526	FBXO22C3	3721462	FKBP10
3171426	FAM75A2	3688748	FBXO3	3043936	FKBP14
3171426	FAM75A3	2979026	FBXO30	2472655	FKBP16
3171426	FAM75A4	3331119	FBXO38	33339	FKBP2
3171426	FAM75A5	2690241	FBXO5	3401119	FKBP4
3171426	FAM75A6	3634314	FBXO7	2951587	FKBP5
3171426	FAM75A7	2698977	FBXW11	3621963	FKBP6

【図6-15】

TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29
3498315	FKSG29	2369441	FMQ3	2654327	FYB
3355733	FL1	2433232	FMQ6	2696896	FYN
3741886	FL1	2451863	FMQO	2650687	FYT1D1
3110217	FL10489	3694100	FMRI	3343462	FZD4
4040117	FL12120	2588261	FN1	3368608	FZD4
2738244	FL120184	2628806	FN1	2696763	FZD5
3629638	FL121309	3739147	FNK1	3739147	FZD6
3358046	FL123510	3227169	FNBP1	2623045	FZD7
3018011	FL123634	3489212	FNDC3A	2376968	GMS2
2369660	FL123887	2682410	FNDC3B	2746547	GAB1
3673967	FL126056	2546953	FNDC4	3333227	GAB2
3653456	FL126056	2405250	FNDC5	3404638	GABARAP1.1
2460704	FL130430	2350316	FNDC7	3404638	GABARAP1.3
2617041	FL131716	3343900	FOLH1	3217242	GABBR2
3489706	FL131945	3372896	FOLH1	3916678	GABPA
3349147	FL132810	3934900	FOLH1B	2368700	GABPB2
3411504	FL133012	3372896	FOLH1C	2716670	GABRA4
3301806	FL134077	3339408	FOLR1	2684945	GABR2
2718246	FL135424	3644825	POS	3614534	GABRB3
2926447	FL135700	3636266	FQGB	4054441	GABRD
2821781	FL135948	2743085	FOSL1	3656527	GABRG3
2485257	FL136648	3672896	FOKF1	2664692	GABR1
3289782	FL137012	3449666	FOKF1	3333227	GABR2
2589965	FL138370	3715942	FOKX1	3618509	GACD465
2907306	FL138717	2620475	FOXN1	2756983	GAFA3
3903461	FL138773	2620475	FOXQ3B	3675103	GALC
3724561	FL136349	3018793	FOXK2	2401581	GALE
2672629	FL136534	3694218	FPGT	3636336	GALK2
2564181	FL140030	2424230	FPST	3623473	GALN2
2656935	FL140330	2689227	FPRI1	3181800	GALNT12
3687165	FL140606	3639910	FPRI2	2611046	GALNT13
2636698	FL141327	2732655	FRAS1	2347686	GALNT2
3306045	FL142102	3489696	FRM22	2456112	GALNT3
3360567	FL142268	3212008	FRMD3	3984912	GALNT4
3533182	FL143012	3739147	FRM1	2518305	GALNT5
3636879	FL143276	3621728	FRMD5	2751638	GALNT7
3661381	FL144835	3267995	FRMPA02	3401620	GALNT8
3673661	FL145121	3267995	FRMPD2L1	3476015	GALNT9
3546698	FL146244	3267995	FRMPD2L2	3363901	GALNT14
2681261	FL146810	2560716	FRS1	3520633	GANC
3018963	FL148305	3022422	FRQ42	2403112	GAPR3
3091401	FL149316	2183329	FRSD1	3432825	GAPDH
2681379	FL146838	3615067	FSTL3	3146661	GAPDH1.7
3724279	FL177644	2678585	FSTL4	3169110	GAPVD1
4027178	FL1X4	2701894	FSTL5	3183236	GARNL1
2626507	FL1R2	2254844	FTH1	3169714	GARNL3
3544804	FL1R2	2545941	FTH1L3P	3627121	GART
3696335	FL1R3	2141923	FUBP1	3323681	GAS2
5507282	FLT1	9058904	FUS	3422626	GAS2L3
3385556	FLT3LG	3673764	FUT2	2444451	GASS
2367711	FMN2	3846662	FUT8	3761245	GAT6
3510713	FMN3	3630168	FXYD3	3655713	GATAD2A
3414104	FMNL3	3503216	FXYD6	3623398	GATM
3494006	FMNL3	3503216	FXYD6	3452308	GSA

【图 6-17】

17CID	源子名 na29
3300441	HBQ2
3018420	HBP1
3677527	HB5L
3675655	HB5S
3677358	HCFICR1
3429406	HCF2C2
2756309	HCG 1771830
2621228	HCG 1789710
2625782	HCG 2024410
2625782	HCG 2039148
2656593	HCM1
2007173	HCPN
2326367	HCPTR1
2906028	HDAC4
40112204	HDAC8
3957365	HDAC9
3988444	HDH1A
2462456	HEATR1
2398687	HEATR1
3059808	HEATR3
3059808	HEATR5
3763059	HEATR5A
3446123	HEBP1
3565870	HECTD1
3267760	HECTD2
2409870	HECTD3
3333334	HEH1
2982900	HEH2
3420497	HELB
3256810	HELLS
2776026	HELIQ
3788016	HELIQ
1111137	HEM1
3228560	HERC1
3014401	HERC2
3885748	HERC2
3014401	HERC2P2
3885748	HERC2P2
4144821	HERC3
3885748	HERC3P3
2734568	HERC3
3292448	HERC4
2735362	HERC4
2652367	HERPUD1
2650735	HERPUD1
3521252	HEXA
3738642	HEXDQ
3774975	HEXDQ
3723348	HEXDM1
2444449	HEXDM1
2242812	HFMI
4047070	HHD
2746898	HIP

【图 6-19】

OID	通信子	name
2515427	ITGA8	
487461701	ITGA7	
26717198	ITGA6	
374741585	ITGA5	
18219229	ITGA4	
5952632	TGB1	
1411468	TGB2	
5353765	TGB1BP1	
7324545	TGB3	
1426218	TGB3BP	
90262818	TGB5	
3865495	TGB6	
1551060	TGB8	
49498132	TGBL1	
3278337	TH15	
0008751	TH2L	
837232	TKP	
1013549	TLA	
38743459	TPA	
49806489	TPR1	
4448152	TPR2	
3903782	TPR3	
4948779	TSN1	
2662905	TSP	
3931172	TYD	
160595	JAK2	
8803831	JAKMIP2	
6016527	JAM2	
1562989	JAM3	
1291682	JMJD1C	
1875291	JNJ	
6727888	JPH3	
1570500	JAK1	
5509930	JUN	
1415326	JUN	
3945440	KAAAT1	
998078	KAL1	
5303734	KALN	
8506078	KAR2	
9986767	KAR3	
1562196	KATNAL1	
5507592	KATNAL1	
87787187	KATNAL2	
1541413	KBTBD10	
3885596	KBTBD5	
6111198	KBTBD8	
8771168	KBTBD7	
2828280	KCNAB	
4278718	KCNAB1	
4848991	KCNAB1	
6193082	KCNB2	
1616661	KCNB2	
3213039	KCNB2	

【図6-24】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
2548274	LOC729852	2672190	LRRC2	2892559	LYG5B
3585538	LOC729851	3402384	LRRC3	2942320	LYG6C
3585538	LOC729851	3118213	LYRK24	2574788	LYRK
	MEF2B	2704783	LRRC34	2583254	LYR7
2639557	LOC730031	3885468	LRRC38	2383248	LYR9
3581703	LOC730092	3767189	LRRC37A	2396689	LYG2
3581458	LOC730092	3767189	LRRC37A2	3396877	LYN
3628303	LOC730110	3767189	LRRC37A3	2576989	LYPD1
2753902	LOC731628	3767189	LRRC37A4	2506970	LYPD1
3717052	LOC731788	3767189	LRRC37B	2510056	LYPD6
2290518	LOC731986	3717452	LRRC37B2	2509886	LYPD6B
3721278	LOC732428	2426173	LRRC38	3135567	LYPLA1
4031834	LOC732447	2426173	LRRC40	2380785	LYPLAL1
3651509	LOC81691	3712835	LRRC48	3683846	LYRM1
3248966	LOC84869	3600212	LRRC49	2816823	LYRM2
2789800	LOC890828	3370289	LRRC4C	3447883	LYRM5
3654764	LOC891318	3671807	LRRC50	2828135	LYRM7
3589817	LOC89819	2369500	LRRC52	2461898	LYS1
3647356	LONP1	3358080	LRRC58	3362628	LYE1
3583806	LONP2	3358112	LRRC58	3421511	LYZ
3690470	LONP2	3315807	LRRC58	3403881	MYPR
2567167	LONP2	3154138	LRRC59	3040518	MACE1
3584538	LONP3	3104866	LRRC59	2331213	MACE1
2672848	LOX	2341387	LRRC7	2716381	MAD2L1
3302693	LOXL4	2811612	LRRC70	2398781	MAD2L2
3220384	LPAR1	3190778	LRRC8A	2714672	MAEA
3442137	LPAR5	2345880	LRRC8B	3905875	MAFB
2845973	LPAT1	2346629	LRRC8C	3451814	MAFG
3681718	LPAT2	3539403	LRRC9	2706910	MAGEF1
3442427	LPAT3	3105430	LRRC91	3058208	MAGI2
2343823	LPIN2	2834456	LRRC91	2352909	MAGI3
2728938	LPIN3	2690184	LRRC92	3745525	MAGI4
3584848	LPL	3424705	LRRC93	3444195	MAGI4B
374402	LPXN	2418338	LRRC93	3150823	MAK16
2769286	LRBA	2809329	LRRC93	7336516	MALAT1
3488802	LRCH1	3019158	LRRC93	3702026	MAL2
2699918	LRCH3	3380908	LRRC93	3747121	MAL2C2
3538578	LRFN4	2890012	LSAMP	2788732	MAM1.3
3648831	LRG1	3648831	LSDP5	3694710	MAMLD1
3742261	LRGLK	3131844	LSM1	2917189	MAN1A
2880591	LRIG1	3131205	LSM12	2353381	MAN1A2
3459120	LRIG3	2746298	LSM8	2328049	MAN1C1
2739289	LRIT3	3317071	LSP1	2823651	MAN2A1
3408508	LRNP	3603248	LSR	3603466	MAN2A2
3528695	LRP10	2674032	LSR	3653347	MAN2C1
2679111	LRP11	3528677	LSR2	2717987	MAN2C2
2679187	LRP11	2479510	LSR2	3684156	MAN2C3
3747985	LRP12	3571844	LSR2	2671787	MAN2C4
2679187	LRP12	2672140	LTF	2330643	MAN2C5
2696334	LRP2	3671480	LUC7L	3975227	MAOA
2796847	LRP2B	4006248	LUM	3283463	MDM1
3620242	LRP3	8324162	LUX2P2	3481194	MDM1
3158812	LRRC14	2624902	LVRN	2525333	MAP2
2885748	LRRC16A	3718839	LYR5	3718839	MAP2K4

【図6-25】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
3599182	MAP2K5	2894350	MDN1	3484417	MGAT4C	3484417	MGAT4C
3733065	MAP2K6	2894350	MDN1	3584425	MGAT4B	3584425	MGAT4B
2674788	MAP3K2	3358307	ME3	4022690	MGAT15121	4022690	MGAT15121
2463027	MAP3K6	2847264	MEF10	3708136	MG16385	3708136	MG16385
2630562	MAP3K71P2	2647896	MEF12L	2658275	MG23889	2658275	MG23889
2672968	MAP4	3769899	MEF13	2877893	MG23890	2877893	MG23890
2549900	MAP4K3	2537595	MEF13L	3528172	MG24069	3528172	MG24069
2498727	MAP4K4	3415083	MEF13L	3311836	MG27042	3311836	MG27042
2330289	MAP7D1	3228835	MEF22	3304012	MG45A	3304012	MG45A
3864238	MAPK1	2874188	MEF23	3454711	MGF	3454711	MGF
2778870	MAPK10	3688947	MEF25	3646277	MGFN1	3646277	MGFN1
2904946	MAPK13	3227848	MEF27	3645858	MGST1	3645858	MGST1
2904977	MAPK14	3632664	MEF29	4042837	MI3	4042837	MI3
3788057	MAPK4	3112713	MEF30	3320717	MICAL2	3320717	MICAL2
3111561	MAPK6	3707990	MEF31	3320819	MICAL3	3320819	MICAL3
3713874	MAPK7	3665638	MEF28	3696385	MIH1	3696385	MIH1
3329089	MAPK8P1	2869225	MEF2C	2685778	MINA	2685778	MINA
2695035	MAPK9	2827288	MEF10	3742351	MINK1	3742351	MINK1
2622912	MAPKAPK3	3223551	MEF9	3950346	MIOX	3950346	MIOX
3784344	MAPRE2	2486178	MEI1	3406305	MIH1G1	3406305	MIH1G1
2762186	MARCH1	3615333	MEI2	3707759	MIH2	3707759	MIH2
2801808	MARCH8	3169508	MEK1	2626785	MITF	2626785	MITF
3653650	MARCK3	2847332	MEMO1	2363118	MXL1	2363118	MXL1
3260001	MARVELD1	2547332	MEMO1	391486	MYK1	391486	MYK1
3967452	MARVELD3	3039485	MEOX2	3649052	MYK2	3649052	MYK2
2396415	MASBP2	3783786	MEP1B	3076178	MYK3	3076178	MYK3
2812890	MAST4	2600560	MERTK	3282483	MYK4	3282483	MYK4
3240612	MASTL	3030343	MET	3434525	MYK5	3434525	MYK5
2404122	MATN1	3627745	METTL1D1	2649039	MYL1	2649039	MYL1
3118422	MATN2	3311342	METTL10	2796510	MYL1P	2796510	MYL1P
3568687	MAX	3191074	METTL11A	2618932	MYL2	2618932	MYL2
3089600	MBD2	3739866	METTL12	3672235	MYL3	3672235	MYL3
2694786	MBD4	3569414	METTL3	2747384	MYL4	2747384	MYL4
3487586	MBL2	3798244	METTL4	3647783	MYL5	3647783	MYL5
2538907	MBD4T2	3414730	METTL5	3435892	MYL6	3435892	MYL6
3670570	MBD4T7	3416895	METTL7B	3435892	MYL7	3435892	MYL7
3762625	MBD1	3651855	METTL8	3924829	MYL8	3924829	MYL8
3671329	MBTFS2	3680806	MEX3C	3071547	MYL9	3071547	MYL9
3674604	MC1R	3645208	MEX3D	3647703	MYL10	3647703	MYL10
4168766	MC1R2	2768178	MC1R3	269231	MYL11	269231	MYL11
3624518	MC1R3AP	3624518	MC1R3AP	2345892	MYL12	2345892	MYL12
3624518	MC1R3AP	3624518	MC1R3AP	3200662	MYL13	3200662	MYL13
3087182	MCN4	3735823	MFSD11	2936857	MYL14	2936857	MYL14
3089885	MCN7	2331679	MFSD2	3721885	MYL15	3721885	MYL15
3683778	MCN7B	2768178	MCN7B	2746184	MYL16	2746184	MYL16
3685662	MCN7C	2620138	MFSD8	2345892	MYL17	2345892	MYL17
2848584	MDG1	2714200	MFSD7	3763370	MYD	3763370	MYD
3019891	MDIC	2769035	MFSD8	3388807	MMP1	3388807	MMP1
2465178	MDH1	3228011	MGAM	3388803	MMP13	3388803	MMP13
2586308	MDH1B	2380539	MGAT1	3628884	MMP14	3628884	MMP14
3283463	MDM1	3544864	MGAT2	3143643	MMP15	3143643	MMP15
3421300	MDM2	3228883	MGAT3	3143643	MMP16	3143643	MMP16
2376057	MDM4	2586414	MGAT4B	3653236	MMP24	3653236	MMP24
		2890239	MGAT4B	3753760	MMP28	3753760	MMP28

【図6-26】

TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名	TCID	遺伝子名
2735759	MMR1	2817637	MSH3	3428596	MYBPC3
3298824	MMR2	2902833	MSH5	3721219	MYBPC3
3302360	MMR5	2659764	MSL2	2407755	MYC
2749185	MMN1	3579589	MSN	3514498	MYC2P2
2362333	MMO	3125571	MSR1	2670838	MYCN
3625791	MMN1	2874602	MSR1	2631970	MYCT1
3202316	MOBK12B	3205682	MSR150	3622694	MYEF2
3784783	MOCOS	3992408	MSR169	3693014	MYEF2
3648401	MOCAT3	2674032	MSR1P2	3338089	MYEVO
2742883	MONTA	2674032	MSR1P9	3745351	MYH1
3619082	MORC3	3682106	MT1A	3744463	MYH10
4017212	MORC4	3682106	MT1D1P	3682026	MYH11
2794180	MORF4	3682139	MT1E	3682026	MYH11
2794180	MORF4L1	3682201	MT1F	3682026	MYH11
3475286	MORF5	3682201	MT1G	3682026	MYH11
2361300	MOSC1	3682201	MT1H	3682026	MYH11
4022833	MOSPD1	3682236	MT1P	3682026	MYH11
3708874	MPDU1	3682139	MT1JP	3682026	MYH11
3198974	MPDZ	3682139	MT1L	3682026	MYH11
3400013	MPHOSPH8	3682150	MT1M	3682026	MYH11
3476012	MPHOSPH8	3682201	MT1P2	3682026	MYH11
2333107	MPL	3682150	MT1P3	3682026	MYH11
2694087	MPP4	3682106	MT1X	3682026	MYH11
3541073	MPP5	3682247	MT1X	3682026	MYH11
2685206	MPP6	3682238	MT1X	3682026	MYH11
3320201	MPP7	3682106	MT2A	3682026	MYH11
3789187	MPE1	2852102	MTCH1	3682026	MYH11
3076773	MPPED2	3680817	MTERF	3682026	MYH11
3712363	MPPR1P	2680702	MTERF2	3682026	MYH11
2648553	MPPV17	3629378	MTFMT	3682026	MYH11
3393720	MPL2L	3101385	MTFR1	3682026	MYH11
2370317	MRI1	3540007	MTFHD1	3682026	MYH11
2615571	MRAP2	2631381	MTFHD1L	3682026	MYH11
2698498	MREG	2714147	MTFHD2L	3682026	MYH11
3407986	MRO	3482888	MTIF3	3682026	MYH11
3430881	MRRP3	3684795	MTIM1	3682026	MYH11
3782545	MRL110	3684840	MTMR1	3682026	MYH11
2696025	MRL114	3615896	MTMR10	3682026	MYH11
3381116	MRL117	2434178	MTMR11	3682026	MYH11
3737078	MRL121	3615896	MTMR16	3682026	MYH11
3619478	MRL12P5	3784471	MTMR4	3682026	MYH11
3218027	MRL150	3611188	MTRF1	3682026	MYH11
2644096	MRS25	3151970	MTSS1	3682026	MYH11
2851852	MRS27	3129915	MTUS1	3682026	MYH11
2808812	MRS30	2347116	MUC1	3682026	MYH11
3110626	MRS31	3389003	MUC15	3682026	MYH11
3409530	MRS33	2689188	MUM1L1	3682026	MYH11
3734780	MRSF	2678454	MUSN1	3682026	MYH11
3188050	MRSF	3269610	MUTHY	3682026	MYH11
2884452	MRS2	3666723	MVP	3682026	MYH11
3332403	MSA41	3667626	MXRA5	3682026	MYH11
3374834	MSA42	2512791	MXRA7	3682026	MYH11
3374834	MSA48A	40151078	MAD1	3682026	MYH11
2450892	MSH2	2547731	MYADM1	3682026	MYH11

【図6-27】

【图 6-29】

TCID	3RE-T na29
2107354	PCDTA
3263944	PCDCE
2016317	PCDDCE
3356361	PCDC1
2984276	PCD10A
2599017	PCD11A
3900582	PCD12A
3410651	PCD1B
3044659	PCD1C
3381150	PCD2A
2340529	PCD4B
2838134	PCD4D
2341888	PCD4P
733390	PCD5A
2741132	PCD5B
3138464	PCD7A
3006034	PCD8A
2816681	PCD8B
3077783	PCD8C
2791197	PCDGC
3389677	PCDGF
2772728	PCDGRA
3087703	PCDFFL
3870833	PCDHAT
3077440	PCDHG
2536225	PCDIA5
2498520	PCDIA8
2540317	PCDIA6
3002082	PCDIA4
3031218	PCDLMI
1766551	PCDLW3
2828441	PCDLW1
2736322	PCDLMS
2766588	PCDLS6
4464708	PCDSS6
3050500	PCDXDG2
2766527	PCDZ1
4411837	PCDZ11
2411173	PCDZ11P1
3411810	PCDZRN4
3127810	PCBP4
3788796	PCCAM1
2566693	PCCE
2918028	PCCR
3013255	PCG10
3872063	PCG3
2266302	PEL1
3777154	PEL2
2908128	PELO
2050748	PERP
2976360	PER2
3061191	PEX1
3763690	PEX12

【图 6-3-1】

TCID	通信ノ	n929
3444878	PRP3	
3444578	PRB4	
3639031	PRC1	
3384270	PRCP	
2919698	PRDM1	
3882343	PRDM15	
3219963	PRDM16	
2321238	PRDM2	
3470037	PRDM4	
3861737	PRDM2	
9438998	PRDM8	
3877743	PRD6	
2744295	PREB	
4083085	PRELP	
2560950	PREPL	
3102090	PREX2	
3451375	PRICKLE1	
9000965	PRICK3	
3239802	PRINS	
2337716	PRKAA2	
3434142	PRKAB1	
2343209	PRKAB2	
3622659	PRKACA	
2344393	PRKACB	
4363566	PRKAC1	
3732856	PRKAR1A	
3013275	PRKAR2B	
3658323	PRKCB	
2924281	PRKCD	
3010188	PRKCE	
3335683	PRKCH	
2681916	PRCKJ	
3275922	PRCKQ	
4054481	PRCKZ2	
3358916	PRCK1	
3650550	PRCK2	
3134304	PRKDC	
3248868	PRKGI	
2775214	PRKG2	
3009580	PRKRP1	
3897868	PRKRP2	
2997246	PRKY	
3383800	PRMT1	
3627483	PRMT2	
3323443	PRMT3	
2349648	PRMT6	
2997173	PRMT12	
3683207	PROCR2	
3662271	PROCK	
2468851	PROCKR1	
2781642	PROM1	
2898334	PROG5	
3666965	PROG6	
2385171	PROF3	

【図6-40】

TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29	TCID	通信子 na29
3116914	TG	2769182	TLR10	3422231	TMEM19
2588812	TGFA	2742048	TLR2	3030392	TMEM106
2280590	TGFB2	2746437	TLR3	3040465	TMEM196
3181728	TGFBPR1	2766262	TLR6	2925590	TMEM200A
2615360	TGFBPR2	3988116	TLR8	3072436	TMEM209
2422722	TGFBPR3	2678009	TLR9	3189844	TMEM215
3776564	TGIF	2700345	TM4SF1	3446851	TMEM220
2662196	TGOLN2	2643315	TM4SF4	2681317	TMEM30A
3098935	TGS1	3605268	TM6SF1	2725332	TMEM33
2530542	THADA	3448461	TM7SF3	2880850	TMEM39A
3087844	THAP5	3118088	TM7SF4	2708817	TMEM41A
3686468	THB51	3681688	TM8SF4	2811778	TMEM43
3635381	THB4	3474188	TM8IM8	2833891	TMEM45A
2838103	THOC3	3635678	TMIC3	4004578	TMEM47
3686854	THOC5	3680782	TMIC7	2413423	TMEM48
3677356	THOC6	2684931	TMIC11	3920964	TMEM50B
3758046	THRA	2378378	TMIC22	2409770	TMEM53
2681147	THRB	3486206	TMIC33	3144235	TMEM55A
3341497	THRSP	2442134	TMIC31	2347732	TMEM59
3614879	THSD1	3048778	TMED4	3825244	TMEM59L
3614879	THSD1P	2423264	TMED5	3058156	TMEM60
3600263	THSD4	2871821	TMED7	3961261	TMEM82
2566511	TIAT1	3132329	TMIEFF1	3129846	TMEM86
3309639	TIAL1	2962589	TMIEFF2	3139316	TMEM88
3622666	TIAM1	3637390	TMEM100	2361832	TMEM177
2632508	TIAM2	3722478	TMEM106A	2427720	TMEM177
2871821	TIAM2	3002442	TMEM108B	3358202	TMEM80
2533051	TIET	3413278	TMEM106C	3316126	TMEM80
2782220	TIFA	2642295	TMEM108	3890869	TMEM84
2735596	TIGD2	3617709	TMEM116	3620516	TMEM87A
2683283	TIMD4	3412345	TMEM117	2500816	TMEM87B
2374956	TIMM17A	3388831	TMEM123	3709153	TMEM146
3289031	TIMM23	2758558	TMEM128	2450888	TMEM49
3633093	TIMM60	3478088	TMEM132D	3571804	TMEM49A
3678341	TIMP1	3346147	TMEM133	3178770	TMEM88
3728661	TIMP2	3387481	TMEM135	3181240	TMEM135
3643504	TIMP3	3352455	TMEM136	3694031	TMEM136
2663130	TIMP4	3029016	TMEM139	2698205	TMEM139
3468012	TINF2	2748380	TMEM144	3633794	TMEM144
2848113	TIPARP	3638320	TMEM147	2728261	TMEM147
3683611	TIPIN	2610364	TMEM14A	3383638	TMEM147
2388132	TIPRL	2701204	TMEM14E	3381204	TMEM14E
3355091	TIAP	2662387	TMEM150	2491271	TMEM150
2630006	TIAP1	2712868	TMEM150B	4018195	TMEM150B
3633093	TIAP2	4017442	TMEM150C	2504603	TMEM150C
3618578	TIAP3	3638320	TMEM150D	3449068	TMEM150D
3173880	TIAP4	3638320	TMEM150E	3449068	TMEM150E
3617116	TIAP5	3638320	TMEM150F	3449068	TMEM150F
3086507	TIAP6	3638320	TMEM150G	3449068	TMEM150G
3781612	TIAP7	3638320	TMEM150H	3449068	TMEM150H
3086507	TIAP8	3638320	TMEM150I	3449068	TMEM150I
3781612	TIAP9	3638320	TMEM150J	3449068	TMEM150J
3086507	TIAP10	3638320	TMEM150K	3449068	TMEM150K
3781612	TIAP11	3638320	TMEM150L	3449068	TMEM150L
3086507	TIAP12	3638320	TMEM150M	3449068	TMEM150M
3781612	TIAP13	3638320	TMEM150N	3449068	TMEM150N
3086507	TIAP14	3638320	TMEM150O	3449068	TMEM150O
3781612	TIAP15	3638320	TMEM150P	3449068	TMEM150P
3086507	TIAP16	3638320	TMEM150Q	3449068	TMEM150Q
3781612	TIAP17	3638320	TMEM150R	3449068	TMEM150R
3086507	TIAP18	3638320	TMEM150S	3449068	TMEM150S
3781612	TIAP19	3638320	TMEM150T	3449068	TMEM150T
3086507	TIAP20	3638320	TMEM150U	3449068	TMEM150U
3781612	TIAP21	3638320	TMEM150V	3449068	TMEM150V
3086507	TIAP22	3638320	TMEM150W	3449068	TMEM150W
3781612	TIAP23	3638320	TMEM150X	3449068	TMEM150X
3086507	TIAP24	3638320	TMEM150Y	3449068	TMEM150Y
3781612	TIAP25	3638320	TMEM150Z	3449068	TMEM150Z
3086507	TIAP26	3638320	TMEM150A	3449068	TMEM150A
3781612	TIAP27	3638320	TMEM150B	3449068	TMEM150B
3086507	TIAP28	3638320	TMEM150C	3449068	TMEM150C
3781612	TIAP29	3638320	TMEM150D	3449068	TMEM150D
3086507	TIAP30	3638320	TMEM150E	3449068	TMEM150E
3781612	TIAP31	3638320	TMEM150F	3449068	TMEM150F
3086507	TIAP32	3638320	TMEM150G	3449068	TMEM150G
3781612	TIAP33	3638320	TMEM150H	3449068	TMEM150H
3086507	TIAP34	3638320	TMEM150I	3449068	TMEM150I
3781612	TIAP35	3638320	TMEM150J	3449068	TMEM150J
3086507	TIAP36	3638320	TMEM150K	3449068	TMEM150K
3781612	TIAP37	3638320	TMEM150L	3449068	TMEM150L
3086507	TIAP38	3638320	TMEM150M	3449068	TMEM150M
3781612	TIAP39	3638320	TMEM150N	3449068	TMEM150N
3086507	TIAP40	3638320	TMEM150O	3449068	TMEM150O
3781612	TIAP41	3638320	TMEM150P	3449068	TMEM150P
3086507	TIAP42	3638320	TMEM150Q	3449068	TMEM150Q
3781612	TIAP43	3638320	TMEM150R	3449068	TMEM150R
3086507	TIAP44	3638320	TMEM150S	3449068	TMEM150S
3781612	TIAP45	3638320	TMEM150T	3449068	TMEM150T
3086507	TIAP46	3638320	TMEM150U	3449068	TMEM150U
3781612	TIAP47	3638320	TMEM150V	3449068	TMEM150V
3086507	TIAP48	3638320	TMEM150W	3449068	TMEM150W
3781612	TIAP49	3638320	TMEM150X	3449068	TMEM150X
3086507	TIAP50	3638320	TMEM150Y	3449068	TMEM150Y
3781612	TIAP51	3638320	TMEM150Z	3449068	TMEM150Z
3086507	TIAP52	3638320	TMEM150A	3449068	TMEM150A
3781612	TIAP53	3638320	TMEM150B	3449068	TMEM150B
3086507	TIAP54	3638320	TMEM150C	3449068	TMEM150C
3781612	TIAP55	3638320	TMEM150D	3449068	TMEM150D
3086507	TIAP56	3638320	TMEM150E	3449068	TMEM150E
3781612	TIAP57	3638320	TMEM150F	3449068	TMEM150F
3086507	TIAP58	3638320	TMEM150G	3449068	TMEM150G
3781612	TIAP59	3638320	TMEM150H	3449068	TMEM150H
3086507	TIAP60	3638320	TMEM150I	3449068	TMEM150I
3781612	TIAP61	3638320	TMEM150J	3449068	TMEM150J
3086507	TIAP62	3638320	TMEM150K	3449068	TMEM150K
3781612	TIAP63	3638320	TMEM150L	3449068	TMEM150L
3086507	TIAP64	3638320	TMEM150M	3449068	TMEM150M
3781612	TIAP65	3638320	TMEM150N	3449068	TMEM150N
3086507	TIAP66	3638320	TMEM150O	3449068	TMEM150O
3781612	TIAP67	3638320	TMEM150P	3449068	TMEM150P
3086507	TIAP68	3638320	TMEM150Q	3449068	TMEM150Q
3781612	TIAP69	3638320	TMEM150R	3449068	TMEM150R
3086507	TIAP70	3638320	TMEM150S	3449068	TMEM150S
3781612	TIAP71	3638320	TMEM150T	3449068	TMEM150T
3086507	TIAP72	3638320	TMEM150U	3449068	TMEM150U
3781612	TIAP73	3638320	TMEM150V	3449068	TMEM150V
3086507	TIAP74	3638320	TMEM150W	3449068	TMEM150W
3781612	TIAP75	3638320	TMEM150X	3449068	TMEM150X
3086507	TIAP76	3638320	TMEM150Y	3449068	TMEM150Y
3781612	TIAP77	3638320	TMEM150Z	3449068	TMEM150Z
3086507	TIAP78	3638320	TMEM150A	3449068	TMEM150A
3781612	TIAP79	3638320	TMEM150B	3449068	TMEM150B
3086507	TIAP80	3638320	TMEM150C	3449068	TMEM150C
3781612	TIAP81	3638320	TMEM150D	3449068	TMEM150D
3086507	TIAP82	3638320	TMEM150E	3449068	TMEM150E
3781612	TIAP83	3638320	TMEM150F	3449068	TMEM150F
3086507	TIAP84	3638320	TMEM150G	3449068	TMEM150G
3781612	TIAP85	3638320	TMEM150H	3449068	TMEM150H
3086507	TIAP86	3638320	TMEM150I	3449068	TMEM150I
3781612	TIAP87	3638320	TMEM150J	3449068	TMEM150J
3086507	TIAP88	3638320	TMEM150K	3449068	TMEM150K
3781612	TIAP89	3638320	TMEM150L	3449068	TMEM150L
3086507	TIAP90	3638320	TMEM150M	3449068	TMEM150M
3781612	TIAP91	3638320	TMEM150N	3449068	TMEM150N
3086507	TIAP92	3638320	TMEM150O	3449068	TMEM150O
3781612	TIAP93	3638320	TMEM150P	3449068	TMEM150P
3086507	TIAP94	3638320	TMEM150Q	3449068	TMEM150Q
3781612	TIAP95	3638320	TMEM150R	3449068	TMEM150R
3086507	TIAP96	3638320	TMEM150S	3449068	TMEM150S
3781612	TIAP97	3638320	TMEM150T	3449068	TMEM150T
3086507	TIAP98	3638320	TMEM150U	3449068	TMEM150U
3781612	TIAP99	3638320	TMEM150V	3449068	TMEM150V
3086507	TIAP100	3638320	TMEM150W	3449068	TMEM150W
3781612	TIAP101	3638320	TMEM150X	3449068	TMEM150X
3086507	TIAP102	3638320	TMEM150Y	3449068	TMEM150Y
3781612	TIAP103	3638320	TMEM150Z	3449068	TMEM150Z
3086507	TIAP104	3638320	TMEM150A	3449068	TMEM150A
3781612	TIAP105	3638320	TMEM150B	3449068	TMEM150B
3086507	TIAP106	3638320	TMEM150C	3449068	TMEM150C
3781612	TIAP107	3638320	TMEM150D	3449068	TMEM150D
3086507	TIAP108	3638320	TMEM150E	3449068	TMEM150E
3781612	TIAP109	3638320	TMEM150F	3449068	TMEM150F
3086507	TIAP110	3638320	TMEM150G	3449068	TMEM150G
3781612	TIAP111	3638320	TMEM150H	3449068	TMEM150H
3086507	TIAP112	3638320	TMEM150I	3449068	TMEM150I
3781612	TIAP113	3638320	TMEM150J	3449068	TMEM150J
3086507	TIAP114	3638320	TMEM150K	3449068	TMEM150K
3781612	TIAP115	3638320	TMEM150L	3449068	TMEM150L
3086507	TIAP116	3638320	TMEM150M	3449068	TMEM150M
3781612	TIAP117	3638320	TMEM150N	3449068	TMEM150N
3086507	TIAP118	3638320	TMEM150O	3449068	TMEM150O
3781612	TIAP119	3638320	TMEM150P	3449068	TMEM150P
3086507	TIAP120	3638320	TMEM150Q	3449068	TMEM150Q
3781612	TIAP121	3638320	TMEM150R	3449068	TMEM150R
3086507	TIAP122	3638320	TMEM150S	3449068	TMEM150S
3781612	TIAP123	3638320	TMEM150T	3449068	TMEM150T
3086507	TIAP124	3638320	TMEM150U	3449068	TMEM150U
3781612	TIAP125	3638320	TMEM150V	3449068	TMEM150V
3086507	TIAP126	3638320	TMEM150W	3449068	TMEM150W
3781612	TIAP127	3638320	TMEM150X	3449068	TMEM150X
3086507	TIAP128	3638320	TMEM150Y	3449068	TMEM150Y
3781612	TIAP129	3638			

【図 6 - 4 4】

TCID	遺伝子 ra29	TCID	遺伝子 ra29	TCID	遺伝子 ra29
2824483	YTHDC2	3872853	ZNF2	2746220	ZNF330
2327130	YTHDC2	3016147	ZKSCAN1	3169013	ZNF34
3856839	YWHAB	2708781	ZMA13	2842880	ZNF346
3843207	YWHAB	3126218	ZMA14	3870135	ZNF347
2535968	YWHAB	3480129	ZMYM2	3818842	ZNF358
2437677	YY1AP1	4011669	ZMYM3	2862019	ZNF360
2437845	YY1AP1	2329752	ZMYM4	38511475	ZNF362
3871328	YY2	2408529	ZMYND12	3128381	ZNF386
3813504	ZADH2	3808149	ZMYND8	3803682	ZNF397
2704052	ZBBX	3053380	ZNF117	3803682	ZNF397CS
2688499	ZBED2	3849649	ZNF121	3783888	ZNF407
3348719	ZBTB16	2485551	ZNF124	3872335	ZNF416
3888028	ZBTB35	2903290	ZNF131	3843279	ZNF419
3458218	ZBTB39	3872828	ZNF132	3821898	ZNF429
3188580	ZBTB43	3843742	ZNF135	3868720	ZNF43
3388241	ZBTB44	3855885	ZNF14	3828306	ZNF43
2871217	ZC3H8	3319898	ZNF143	3877892	ZNF434
2412834	ZCCHC11	3853318	ZNF155	3283013	ZNF438
3888598	ZCCHC12	3878240	ZNF157	3851454	ZNF443
3703685	ZCCHC14	2800195	ZNF165	3881892	ZNF449
3887607	ZCCHC16	3818868	ZNF177	3878774	ZNF467
3781341	ZCCHC2	3820857	ZNF181	3842839	ZNF470
3888881	ZCCHC24	2804123	ZNF187	3244655	ZNF487
2721830	ZCCHC24	2900372	ZNF189	3828893	ZNF482
2818079	ZCCHC9	3359781	ZNF195	3218476	ZNF510
3038988	ZCWPW1	2820180	ZNF197	2474651	ZNF512
3322858	ZDHHC13	3717835	ZNF207	3840795	ZNF525
2833175	ZDHHC14	3856546	ZNF208	3843388	ZNF530
3804681	ZDHHC20	3888720	ZNF208	3808649	ZNF541
3198431	ZDHHC21	3810280	ZNF217	3843848	ZNF544
3331438	ZDHHC5	3244539	ZNF22	3843188	ZNF547
3307120	ZDHHC6	3835318	ZNF221	3843214	ZNF548
4021341	ZDHHC9	3835418	ZNF224	3872441	ZNF562
3341816	ZEB1	3838494	ZNF228	3818888	ZNF569
2878872	ZEB2	3835585	ZNF233	3846797	ZNF581
2828308	ZFAND2B	3835487	ZNF234	3846797	ZNF582
2805884	ZFAND3	3288514	ZNF25	3849549	ZNF582
3482094	ZFC3H1	3826041	ZNF263	3880824	ZNF589
3791015	ZFP181	3872580	ZNF269	3114530	ZNF572
3842784	ZFP29	3826693	ZNF267	3844330	ZNF578
3880854	ZFP30	3382871	ZNF259	3844315	ZNF580
3588764	ZFP36L1	3887367	ZNF297	3842301	ZNF581
3331730	ZFP61	3004788	ZNF273	3871903	ZNF582
3331730	ZFP91-CHTF	3018401	ZNF277	2380979	ZNF588
3110788	ZFP92	3210530	ZNF280C	3821030	ZNF590
3871823	ZFX	3826623	ZNF280D	3889714	ZNF600
3871823	ZFY	3833390	ZNF285	3872604	ZNF606
2817731	ZFYVE16	3883846	ZNF3	3889714	ZNF611
3818850	ZFYVE19	2881807	ZNF309	3747344	ZNF624
3580128	ZFYVE19	3828857	ZNF302	3828041	ZNF626
3333947	ZFYVE21	3889714	ZNF320	3889714	ZNF626
3280018	ZFYVE27	2948800	ZNF322A	2331903	ZNF643
2787786	ZFYVE28	2848600	ZNF322B	2422517	ZNF644
3806062	ZFX3	2847248	ZNF323	3781737	ZNF652

【図 6 - 4 5】

TCID	遺伝子 ra29	TCID	遺伝子 ra29
3014804	ZNF468	3280210	ZWINT
3208317	ZNF458	2338339	ZYG11A
3208317	ZNF458B	3741875	ZZEF1
3828306	ZNF66		
2618521	ZNF682		
3871885	ZNF687		
2485483	ZNF670		
3857171	ZNF675		
3868720	ZNF678		
2402881	ZNF683		
3867910	ZNF688		
2485483	ZNF686		
3848548	ZNF698		
3857387	ZNF720		
3857318	ZNF720		
2786309	ZNF721		
3869720	ZNF728		
3871849	ZNF748		
3843275	ZNF749		
4023008	ZNF750		
3840795	ZNF781		
3840795	ZNF785		
3871888	ZNF787		
3872274	ZNF772		
3880889	ZNF781		
3030886	ZNF783		
3014808	ZNF788		
3851454	ZNF798		
3843305	ZNF8		
2518889	ZNF804A		
3011876	ZNF804B		
3872441	ZNF814		
3718362	ZNF830		
3871883	ZNF835		
3868381	ZNF843		
3840795	ZNF845		
3849649	ZNF846		
3828306	ZNF85		
3889719	ZNF90		
3808688	ZNF92		
3828079	ZNF93		
3828683	ZNF96		
3858720	ZNF99		
3828683	ZNF99		
2428566	ZNF118		
3868834	ZNRF1		
2885076	ZNRF2		
3067755	ZP3		
3067688	ZP3		
2428566	ZP4		
3080170	ZPBP		
2677700	ZRANB3		
2800269	ZSCAN1B		
3381769	ZW10		

【図 7 - 1】

CELファイル	変型病態	単純化病態
151276HUEX1A11.CEL	FA	B
151279HUEX1A11.CEL	FA	B
151326HUEX1A11.CEL	FA	B
151329HUEX1A11.CEL	FA	B
151345HUEX1A11.CEL	FA	B
151356HUEX1A11.CEL	FA	B
151359HUEX1A11.CEL	FA	B
151361HUEX1A11.CEL	FA	B
151364HUEX1A11.CEL	FA	B
151793HUEX1A11.CEL	FA	B
151794HUEX1A11.CEL	FA	B
151795HUEX1A11.CEL	FA	B
151797HUEX1A11.CEL	FA	B
151798HUEX1A11.CEL	FA	B
151799HUEX1A11.CEL	FA	B
151800HUEX1A11.CEL	FA	B
151801HUEX1A11.CEL	FA	B
151802HUEX1A11.CEL	FA	B
151803HUEX1A11.CEL	FA	B
151804HUEX1A11.CEL	FA	B
151805HUEX1A11.CEL	FA	B
151806HUEX1A11.CEL	FA	B
151285HUEX1A11.CEL	LCT	B
151291HUEX1A11.CEL	LCT	B
151294HUEX1A11.CEL	LCT	B
151295HUEX1A11.CEL	LCT	B
151305HUEX1A11.CEL	LCT	B
151309HUEX1A11.CEL	LCT	B
151316HUEX1A11.CEL	LCT	B
151336HUEX1A11.CEL	LCT	B
151338HUEX1A11.CEL	LCT	B
151373HUEX1A11.CEL	LCT	B
151860HUEX1A11.CEL	LCT	B

【図 7 - 2】

CELファイル	変型病態	単純化病態
151862HUEX1A11.CEL	LCT	B
151863HUEX1A11.CEL	LCT	B
151864HUEX1A11.CEL	LCT	B
151865HUEX1A11.CEL	LCT	B
151868HUEX1A11.CEL	LCT	B
151871HUEX1A11.CEL	LCT	B
151872HUEX1A11.CEL	LCT	B
151876HUEX1A11.CEL	LCT	B
151881HUEX1A21.CEL	LCT	B
151883HUEX1A11.CEL	LCT	B
151890HUEX1A11.CEL	LCT	B
151895HUEX1A11.CEL	LCT	B
151896HUEX1A11.CEL	LCT	B
151897HUEX1A11.CEL	LCT	B
151899HUEX1A11.CEL	LCT	B
151902HUEX1A11.CEL	LCT	B
151908HUEX1A11.CEL	LCT	B
151909HUEX1A11.CEL	LCT	B
151911HUEX1A11.CEL	LCT	B
151912HUEX1A11.CEL	LCT	B
151913HUEX1A11.CEL	LCT	B
151914HUEX1A11.CEL	LCT	B
151915HUEX1A11.CEL	LCT	B
151916HUEX1A11.CEL	LCT	B
151918HUEX1A11.CEL	LCT	B
151919HUEX1A11.CEL	LCT	B
151920HUEX1A11.CEL	LCT	B
151923HUEX1A11.CEL	LCT	B
151275HUEX1A11.CEL	NHP	B
151283HUEX1A11.CEL	NHP	B
151284HUEX1A11.CEL	NHP	B
151289HUEX1A11.CEL	NHP	B
151293HUEX1A11.CEL	NHP	B
151306HUEX1A11.CEL	NHP	B

【 図 7 - 3 】

151308HUEX1A11.CEL	NHP	B
151315HUEX1A11.CEL	NHP	B
151325HUEX1A11.CEL	NHP	B
151330HUEX1A11.CEL	NHP	B
151380HUEX1A11.CEL	NHP	B
151751HUEX1A11.CEL	NHP	B
151752HUEX1A11.CEL	NHP	B
151753HUEX1A11.CEL	NHP	B
151754HUEX1A11.CEL	NHP	B
151757HUEX1A11.CEL	NHP	B
151759HUEX1A11.CEL	NHP	B
151760HUEX1A11.CEL	NHP	B
151762HUEX1A11.CEL	NHP	B
151763HUEX1A11.CEL	NHP	B
151779HUEX1A11.CEL	NHP	B
151787HUEX1A11.CEL	NHP	B
151788HUEX1A11.CEL	NHP	B
151875HUEX1A11.CEL	NHP	B
151340HUEX1A11.CEL	ATC	M
151354HUEX1A11.CEL	ATC	M
151879HUEX1A11.CEL	ATC	M
151886HUEX1A11.CEL	ATC	M
151887HUEX1A11.CEL	ATC	M
151278HUEX1A11.CEL	FC	M
151281HUEX1A11.CEL	FC	M
151317HUEX1A11.CEL	FC	M
151323HUEX1A11.CEL	FC	M
151334HUEX1A11.CEL	FC	M
151362HUEX1A11.CEL	FC	M
151365HUEX1A11.CEL	FC	M
151840HUEX1A21.CEL	FC	M
151842HUEX1A11.CEL	FC	M
151843HUEX1A11.CEL	FC	M
151844HUEX1A11.CEL	FC	M

【 図 7 - 4 】

151846HUEX1A11.CEL	FC	M
151847HUEX1A11.CEL	FC	M
151848HUEX1A11.CEL	FC	M
151849HUEX1A11.CEL	FC	M
151851HUEX1A11.CEL	FC	M
151852HUEX1A11.CEL	FC	M
151857HUEX1A11.CEL	FC	M
151859HUEX1A11.CEL	FC	M
151321HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151339HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151341HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151347HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151348HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151358HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151363HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151367HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151368HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151819HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151820HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151824HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151825HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151828HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151829HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151831HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151832HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151834HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151836HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151850HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151856HUEX1A11.CEL	FVPTC	M
151277HUEX1A11.CEL	HC	M
151318HUEX1A11.CEL	HC	M
151352HUEX1A11.CEL	HC	M
151375HUEX1A11.CEL	HC	M
151780HUEX1A11.CEL	HC	M

【 図 7 - 5 】

151781HUEX1A11.CEL	HC	M
151782HUEX1A11.CEL	HC	M
151783HUEX1A11.CEL	HC	M
151784HUEX1A11.CEL	HC	M
151785HUEX1A11.CEL	HC	M
151786HUEX1A11.CEL	HC	M
151789HUEX1A11.CEL	HC	M
151791HUEX1A11.CEL	HC	M
151792HUEX1A11.CEL	HC	M
151808HUEX1A11.CEL	HC	M
151809HUEX1A11.CEL	HC	M
151810HUEX1A11.CEL	HC	M
151811HUEX1A11.CEL	HC	M
151812HUEX1A11.CEL	HC	M
151813HUEX1A11.CEL	HC	M
151814HUEX1A11.CEL	HC	M
151861HUEX1A21.CEL	HC	M
151877HUEX1A11.CEL	HC	M
151901HUEX1A11.CEL	HC	M
151906HUEX1A11.CEL	HC	M
151917HUEX1A11.CEL	HC	M
151921HUEX1A11.CEL	HC	M
151300HUEX1A11.CEL	MTC	M
151304HUEX1A11.CEL	MTC	M
151376HUEX1A11.CEL	MTC	M
151773HUEX1A11.CEL	MTC	M
151774HUEX1A11.CEL	MTC	M
151775HUEX1A11.CEL	MTC	M
151776HUEX1A11.CEL	MTC	M
151777HUEX1A11.CEL	MTC	M
151869HUEX1A11.CEL	MTC	M
151874HUEX1A11.CEL	MTC	M
151878HUEX1A11.CEL	MTC	M
151880HUEX1A12.CEL	MTC	M

【 図 7 - 6 】

151882HUEX1A11.CEL	MTC	M
151884HUEX1A11.CEL	MTC	M
151888HUEX1A11.CEL	MTC	M
151889HUEX1A11.CEL	MTC	M
151891HUEX1A11.CEL	MTC	M
151892HUEX1A11.CEL	MTC	M
151893HUEX1A11.CEL	MTC	M
151898HUEX1A11.CEL	MTC	M
151903HUEX1A11.CEL	MTC	M
151905HUEX1A11.CEL	MTC	M
151286HUEX1A11.CEL	PTC	M
151288HUEX1A11.CEL	PTC	M
151297HUEX1A11.CEL	PTC	M
151319HUEX1A11.CEL	PTC	M
151320HUEX1A11.CEL	PTC	M
151324HUEX1A11.CEL	PTC	M
151344HUEX1A11.CEL	PTC	M
151346HUEX1A11.CEL	PTC	M
151350HUEX1A11.CEL	PTC	M
151353HUEX1A11.CEL	PTC	M
151379HUEX1A11.CEL	PTC	M
151382HUEX1A12.CEL	PTC	M
151384HUEX1A11.CEL	PTC	M
151816HUEX1A11.CEL	PTC	M
151817HUEX1A11.CEL	PTC	M
151818HUEX1A11.CEL	PTC	M
151821HUEX1A11.CEL	PTC	M
151826HUEX1A11.CEL	PTC	M
151827HUEX1A11.CEL	PTC	M
151833HUEX1A11.CEL	PTC	M
151835HUEX1A11.CEL	PTC	M
151838HUEX1A11.CEL	PTC	M
151839HUEX1A11.CEL	PTC	M
151841HUEX1A11.CEL	PTC	M

【 図 7 - 7 】

151866HUEX1A21.CEL	PTC	M
151894HUEX1A11.CEL	PTC	M

【図 8 - 1】

GELファイル名	垂型病態	単純化病態
F0012001	B	B
F0012002	B	B
F0012003	B	B
F0012004	B	B
F0012005	FA	B
F0012006	FA	B
F0012007	FA	B
F0012008	FA	B
F0012009	FA	B
F0012010	FA	B
F0012011	FA	B
F0012012	FA	B
F0012013	FA	B
F0012014	FA	B
F0012015	FA	B
F0012016	FA	B
F0012017	FC	M
F0012018	FC	M
F0012019	FC	M
F0012020	FC	M
F0012021	FVPTC	M
F0012022	FVPTC	M
F0012023	FVPTC	M
F0012024	HA	B
F0012025	HA	B
F0012026	HA	B
F0012027	HC	M
F0012028	MTC	M
F0012029	NHP	B
F0012030	NHP	B
F0012031	NHP	B
F0012032	NHP	B
F0012033	NHP	B

【図 8 - 2】

F0012034	NHP	B
F0012035	NHP	B
F0012036	NHP	B
F0012037	NHP	B
F0012038	NHP	B
F0012039	NHP	B
F0012040	NHP	B
F0012041	NHP	B
F0012042	NHP	B
F0012043	NHP	B
F0012044	NHP	B
F0012045	NHP	B
F0012046	NHP	B
F0012047	NHP	B
F0012048	NHP	B
F0012049	NHP	B
F0012050	NHP	B
F0012051	NHP	B
F0012052	NHP	B
F0012053	NHP	B
F0012054	PTC	M
F0012055	PTC	M
F0012056	PTC	M
F0012057	PTC	M
F0012058	PTC	M
F0012059	PTC	M
F0012060	PTC	M
F0012061	PTC	M
F0012062	PTC	M
F0012063	PTC	M
F0012064	PTC	M
F0012065	PTC	M
F0012066	PTC	M
F0012067	PTC	M

【図 8 - 3】

F0012068	PTC	M
F0012069	PTC	M
F0012070	PTC	M
F0012071	PTC	M
F0012072	PTC	M
F0012073	PTC	M
F0012074	PTC	M

【図 9 - 1】

ランク	遺伝子記号	TCID	Ref Seq
1	SEMA3D	3059667	NM_152754
2	MT1G	3692999	NM_005950
3	MGC26647	3060450	BC028365
4	CLDN16	2657808	NM_006580
5	DPP4	2584018	NM_001935
6	LIPH	2708855	NM_139248
7	TM7SF4	3110608	NM_030788
8	RAO2	3369931	NM_000536
9	SLC26A4	3018605	NM_000441
10	STK32A	2834282	NM_001112724
11	CD36	3010503	NM_001001548
12	PLA2R1	2583374	NM_007366
13	ELMO1	3046197	NM_014800
14	TCID2526806	2526806	未知
15	NELL2	3451814	NM_006159
16	CXCL9	2773947	NM_002416
17	CYSLTR2	3489138	NM_020377
18	LONRF2	2567167	NM_198461
19	TMSL8	4016193	NM_021992
20	CXCL13	2732508	NM_006419
21	RGS13	2372812	NM_002927
22	PSD3	3126191	NM_015310
23	TNFRSF17	3648391	NM_001192
24	TSPAN8	3461981	NM_004616
25	CXCL11	2773972	NM_005409
26	AIM2	2439554	NM_004833
27	ERO1LB	2462329	NM_019891
28	TRPC5	4018327	NM_012471
29	TC2N	3576704	NM_152332
30	PIP3-E	2980449	NM_015553
31	ZMAT4	3132616	NM_024645
32	YIPRC	2373842	NM_002838
33	RHOBTB3	2820925	NM_014899

【図 9 - 2】

34	TIMP1	3976341	NM_003254
35	MPZL2	3393720	NM_144765
36	IL7R	2806468	NM_002185
37	SLC4A4	2730746	NM_001098484
38	MYEF2	3622934	NM_016132
39	LGALS2	3960174	NM_006498
40	KCNA3	2427619	NM_002232
41	PDE5A	2783596	NM_001083
42	COP1	3389450	NM_052889
43	ANK2	2740067	NM_001148
44	EPS8	3445908	NM_004447
45	PLAG1	3136178	NM_002655
46	TLR10	2766192	NM_030956
47	IGF2BP2	2708922	NM_006548
48	PDK4	3062082	NM_002612
49	TMEM100	3763390	NM_001099640
50	SLC5A8	3467949	NM_145913
51	KLRG1	3404030	NM_005810
52	CP	2700244	NM_000096
53	RYR2	2387126	NM_001035
54	TMEM171	2815220	NM_173490
55	BHLHB2	2608725	NM_003670
56	ARNTL	3321150	NM_001178
57	GRP5	2422035	NM_052942
58	CYSLTR1	4013460	NM_006639
59	ACBD7	3279058	NM_001039844
60	LYPLA1	3135567	NM_006330
61	GABBR2	3217242	NM_005458
62	ITGA4	2518272	NM_000885
63	PLEKHF2	3107828	NM_024613
64	LOC401498	3166644	NM_212558
65	CASP1	3389353	NM_033292
66	MLLT3	3200982	NM_004529
67	CMAH	2945882	NR_002174

【図 9 - 3】

68	ITPR1	2608469	NM_001099952
69	GLDC	3197955	NM_000170
70	LRRN3	3019158	NM_001099660
71	TMEM156	2766289	NM_024943
72	ATP8A1	2767378	NM_006095
73	CSGALNACT1	3126594	NM_018371
74	PYHIN1	2362351	NM_152501
75	ZNF208	3856646	ENST00000340708
76	DOCK8	3159330	NM_203447
77	JAK2	3160895	NM_004972
78	SORBS2	2796995	NM_021069
79	CD2	2353669	NM_001767
80	RHOH	2724671	NM_004310
81	FLEK	2486811	NM_002664
82	ABCD2	3450861	NM_005164
83	PRICKLE1	3451375	NM_153026
84	KLRB1	3443804	NM_002258
85	STK17B	2593159	NM_004226
86	QD69	3443868	NM_001781
87	PGCP	3108226	NM_016134
88	NOD1	3044072	NM_006092
89	ENTPD1	3259253	NM_001776
90	C1orf34	2412312	NM_001080484
91	CCDC146	3009838	NM_020879
92	LRRN1	2608309	NM_020873
93	C12orf35	3410384	NM_018169
94	ANXA1	3174816	NM_000700
95	CAMK4	2823880	NM_001744
96	BFEMP1	2554018	NM_004105
97	SFP1	2735027	NM_001040058
98	C17orf87	3742627	AY358809
99	SEPP1	2855285	NM_001093726
100	PTPN22	2428796	NM_015967

【図 10 - 1】

ランク	遺伝子記号	TCID	p値	変化倍率
1	SCG3	3594003	5.77E-85	6.20
2	SYT4	3805614	9.65E-75	4.17
3	SCG2	2601230	3.63E-74	4.42
4	DNAJC12	3292413	5.07E-74	3.19
5	CHGB	3875179	5.06E-73	5.88
6	NEFM	3090436	7.29E-71	4.39
7	INA	3262129	2.30E-70	3.95
8	KIAA1409	3549264	3.73E-70	2.55
9	CALCA	3364127	1.40E-68	5.73
10	CEACAM5	3834341	3.01E-67	5.55
11	ASCL1	3429008	4.03E-66	3.61
12	SNAP25	3876245	1.66E-65	3.59
13	RAB3C	2810805	3.32E-65	3.53
14	SCN9A	2585400	7.04E-62	3.02
15	RGS7	2463227	2.08E-61	1.66
16	ST18	3135046	1.42E-60	2.82
17	SCGN	2898934	2.82E-60	3.54
18	PCSK1	2868044	1.02E-59	2.76
19	NRXN1	2552643	2.31E-59	2.61
20	PRUNE2	3210497	1.82E-58	3.59
21	C19orf30	3817651	3.45E-58	2.35
22	C6orf117	2915571	5.01E-58	2.60
23	SLC2A12	2974935	6.94E-57	2.57
24	FMN2	2387711	1.73E-56	3.36
25	OR10G9	3353876	9.70E-56	3.20
26	NOL4	3803628	1.75E-54	2.87
27	JAKMIP2	2880361	2.69E-54	2.35
28	DNAJC6	2340350	3.61E-54	1.98
29	SYT1	3423622	4.31E-54	3.36
30	CYP3A5	3063406	4.63E-54	1.78
31	HMP19	2841802	1.19E-53	2.68
32	GRP	3790529	1.80E-53	2.40

【図 10 - 2】

33	RET	3243846	3.10E-53	1.51
34	KIAA1244	2927604	9.26E-53	1.44
35	CNTN1	3411721	4.37E-52	3.20
36	GRIA3	3989448	1.14E-51	3.33
37	TSHZ2	3889419	2.00E-51	2.79
38	PRUNE2	3210616	2.04E-51	3.06
39	FSTL5	2791894	6.58E-51	3.82
40	EDN3	3891447	9.93E-51	2.76
41	LGR5	3422144	1.11E-50	2.72
42	PBOV1	2976417	1.80E-50	2.78
43	GALNT13	2511045	2.24E-50	3.28
44	CADPS	2679406	1.85E-49	1.77
45	PHYHPL	3247977	1.88E-49	2.51
46	GRM8	3071063	5.28E-49	2.00
47	CNKSR3	2980516	2.30E-48	1.22
48	MEIS2	3618333	1.00E-47	1.99
49	HPGD	2794408	2.06E-47	3.40
50	DCX	4018218	3.69E-47	1.72
51	CA8	3137120	4.13E-47	1.55
52	FGF9	3480885	5.66E-47	2.32
53	DNER	2602770	5.94E-47	1.12
54	NCALD	3147173	9.64E-47	2.43
55	TMEM16D	3428333	1.65E-46	2.58
56	AMPH	3046739	4.08E-46	1.19
57	SLC4A10	2512790	5.70E-46	3.37
58	BAALC	3110217	1.01E-45	1.31
59	TCID2525682	2525682	3.54E-45	1.06
60	KCND2	3021009	2.13E-44	2.12
61	ADCYAP1	3775906	2.25E-44	1.61
62	CACNA2D2	2675315	3.53E-43	1.43
63	REST	2728408	4.17E-43	-1.61
64	PCDH10	2832423	8.03E-43	1.94
65	TMEM196	3040465	8.87E-43	2.51
66	BMP5	2958172	1.37E-42	3.04

【図 10 - 3】

67	SEMA3B	3059393	1.70E-42	3.94
68	PFFIA2	3463821	1.83E-42	2.46
69	ORIA2	2749222	7.09E-42	2.32
70	CACNG2	3959787	8.76E-42	1.90
71	PRKAR2B	3018375	1.91E-41	2.78
72	KCNB2	3103062	6.57E-41	1.26
73	PACRG	2935311	8.69E-41	1.64
74	HMGCLL1	2958117	1.08E-40	1.83
75	WASF1	2969289	2.12E-40	1.78
76	CNTNAP2	3029900	5.87E-40	1.54
77	DDC	3050388	5.92E-40	1.24
78	FGF14	3523499	8.04E-40	1.77
79	NEFL	3128271	9.05E-40	1.89
80	MAP1B	2814756	6.91E-39	2.48
81	CPLX2	2842255	9.32E-39	1.03
82	FMO5	2433232	1.57E-38	2.36
83	CRGA	3549092	2.07E-38	1.05
84	CEACAM6	3834379	2.57E-38	3.14
85	CHST9	3802416	2.96E-38	2.39
86	PON3	3061964	5.03E-38	2.97
87	TSHR	3546213	5.91E-38	-4.16
88	DNAH5	2849056	1.67E-37	1.66
89	GAP43	2637112	1.91E-37	2.66
90	GCH1	3565524	5.81E-37	2.77
91	KCNH8	2613293	9.06E-37	1.04
92	TFF1	3933559	2.55E-36	2.60
93	PCDH14	2832315	2.72E-36	1.74
94	KCNJ15	3920850	3.35E-36	-2.85
95	PON1	3061942	4.75E-36	1.61
96	RIMS2	3110395	8.47E-36	3.17
97	TXNDC13	3896976	1.11E-35	1.77
98	GPX2	3568603	1.16E-35	2.28
99	NKAIN2	2924081	1.40E-35	2.01
100	TMOD1	3181240	1.40E-35	2.35

【図 1 1 - 1】

ランク	遺伝子記号	TCID	Ref Seq
1	NRCAM	3067478	NM_001037132
2	DOCK9	3522398	NM_015296
3	CAMK2N1	2400177	NM_018584
4	C6orf168	2966193	NM_032511
5	SCEL	3494629	NM_144777
6	SIPA1L2	2460817	NM_020808
7	IL1RAP	2657831	NM_002182
8	PPM2C	3107342	NM_018444
9	RHOBTB3	2820925	NM_014899
10	AMOT	4018454	NM_133265
11	SDC4	3907234	NM_002999
12	MET	3020343	NM_001127500
13	DCBLD2	2686023	NM_080927
14	SYTL5	3973891	NM_138780
15	AHNAK2	3581221	NM_138420
16	MYH10	3744463	NM_005964
17	TCID2526806	2526806	未知
18	TACSTD2	2414958	NM_002353
19	PROS1	2685304	NM_000313
20	ERBB3	3417249	NM_001982
21	EP8	3445908	NM_004447
22	XPR1	2370123	NM_004736
23	KRT19	3757108	NM_002276
24	TA5	3040518	NM_182762
25	FN1	2598261	NM_212482
26	GABBR2	3217242	NM_005458
27	TRAK2	2594812	NM_015049
28	GABRB2	2884845	NM_021911
29	GALNT7	2751936	NM_017423
30	IGFBP6	3415744	NM_002178
31	NELL2	3451814	NM_006159
32	SGEF	2648535	NM_015595
33	SLC47A1	3713951	NM_018242

【図 1 1 - 2】

34	PDZRN4	3411810	NM_013377
35	MPZL2	3393720	NM_144765
36	CMYA5	2817464	NM_153610
37	ARMCX6	4015838	NM_019007
38	SLC34A2	2721959	NM_006424
39	MPPED2	3367673	NM_001584
40	TUSC3	3087167	NM_006765
41	DTNA	3784208	NM_032975
42	FAM176A	2560625	NM_032181
43	C5orf28	2855578	BC013351
44	CYSLTR2	3489138	NM_020377
45	SI00A5	4045589	NM_002962
46	PDE5A	2783596	NM_001083
47	KCNJ2	3733275	NM_000891
48	AK1	3226138	NM_000476
49	LIPH	2708855	NM_139248
50	MPP7	3282601	NM_173496
51	CSNK1G3	2826550	NM_004384
52	ZCCHC16	3987607	NM_001004308
53	PSD3	3126191	NM_015310
54	BHLHB2	2608725	NM_003670
55	EGFR	3002640	NM_005228
56	SERPINA1	3577612	NM_001002236
57	ITGA3	3726154	NM_002204
58	CSGALNACT1	3126504	NM_018371
59	CHDL1	2451593	NM_001276
60	METTL7B	3416895	NM_152637
61	TGFA	2558612	NM_003236
62	NAB2	3417809	NM_005967
63	NFATC3	3666033	NM_173163
64	NPC2	3571904	NM_006432
65	GGCT	3044129	ENST00000275428
66	TPO	2466554	NM_000547
67	EGID	4047070	NM_000187

【図 1 1 - 3】

68	GIMAP5	3031573	NM_018384
69	PKHD1L1	3111561	NM_177531
70	ALDH3A2	3714068	NM_001031806
71	PRR15	2994981	NM_175887
72	HRA5L53	3376529	NM_007069
73	ZCCHC12	3988596	NM_173798
74	STK32A	2834282	NM_001112724
75	ANK2	2740067	NM_001148
76	SORBS2	2796995	NM_021069
77	ITGA2	2809245	NM_002203
78	MYEP2	3622934	NM_016132
79	SYNE1	2979871	NM_182961
80	PLEKHA4	3867458	NM_020904
81	PLCD3	3759587	NM_133373
82	LAMB3	2453793	NM_001017402
83	FAM43A	2658785	NM_153690
84	TPD52L1	2924330	NM_001003395
85	CLDN1	2710599	NM_021101
86	B3GNT3	3824596	NM_014256
87	KIAA1217	3238962	NM_019590
88	MAP2	2525533	NM_002374
89	LRP1B	2578790	NM_018557
90	ITPR1	2608469	NM_001099952
91	CARD8	3866958	NM_014959
92	DGKI	3074912	NM_004717
93	LIFR	2854092	NM_002310
94	DOCK8	3159330	NM_203447
95	C9orf61	3173974	NM_004816
96	GPR98	2819779	NM_032119
97	TFF3	3933536	NM_003226
98	ERO1LB	2462329	NM_019891
99	ARHGAP24	2734421	NM_001025616
100	CDON	3396770	NM_016952
101	TBC1D4	3518086	NM_014832

【図 1 2 - 1】

ランク	遺伝子記号	TCID
1	TGFA	2558612
2	PROS1	2685304
3	MET	3020343
4	DPP4	2584018
5	GALNT7	2751936
6	TPO	2466554
7	SDC4	3907234
8	FABP4	3142381
9	KIT	2727587
10	ELMO1	3046197
11	CDH3	3666366
12	CAMK2N1	2400177
13	KRT19	3757108
14	SCEL	3494629
15	TFF3	3933536
16	LRP1B	2578790
17	CITED1	4012178
18	FLA2R1	2583374
19	STK32A	2834282
20	IL1RAP	2657831
21	LGALS3	3536706
22	GPR155	2587790
23	MPPED2	3367673
24	C6orf168	2966193
25	METTL7B	3416895
26	NPC2	3571904
27	NAB2	3417809
28	KHDRBS2	2959039
29	LIPH	2708855
30	C9orf27	3973891
31	FN1	2598261
32	EP8	3445908
33	ZMAT4	3132616

【図 1 1 - 4】

102	LRP2	2586038	NM_004525
-----	------	---------	-----------

68	PITG1	2838201
69	SPINT1	3590164
70	CDCC27	3760625
71	NOD1	3044072
72	KPNA5	2922840
73	DYNLT1	2981874
74	ODZ1	4020655
75	GABBR2	3217242
76	SLC33A1	2701927
77	UTP1	3000953
78	AUTS2	3006572
79	SLC34A2	2721959
80	MFGE8	3638204
81	RXRG	2442008
82	KLF8	3978543
83	ANK2	2740067
84	TM7SF4	3110608
85	ZCCHC16	3987607
86	FNDC4	2545953
87	GLT8D2	3468888
88	GDF15	3824993
89	GIMAP8	3031466
90	MAP2	2525533
91	TIMP1	3976341
92	PGCP	3108226
93	CLK7	3868783
94	DNASEIL3	2678298
95	ANKRD12	3778252
96	CLDN1	2710599
97	SERINC2	2328273
98	HSD17B6	3417703
99	TSC22D1	3512294
100	TRPC5	4018327

3660033	NFATC3	FVPTC_LCT	HC_LCT
3417703	HSD17B6	FA_HC	HC_NHP
3875179	CHGB	FA_MTC	LCT_MTC
2834282	STK32A	FA_FC	LCT_PTC
2751936	GALNT7	FA_PTC	LCT_PTC
2708855	LIPH	FA_PTC	LCT_PTC
3393720	MFZL2	FA_PTC	LCT_PTC
3464860	DUSP6	FVPTC_LCT	LCT_PTC
3416895	METTL7B	FVPTC_LCT	LCT_PTC
2711225	ATP13A4	FVPTC_LCT	MTC_NHP
3364127	CALCA	LCT_MTC	MTC_NHP
2526806	Z526806	FA_PTC	NHP_PTC
3430462	BTBD11	FA_PTC	NHP_PTC
3086809	Clorf79	FA_PTC	NHP_PTC
3396770	CDON	FA_PTC	NHP_PTC
2584618	DP4	FA_PTC	NHP_PTC
2598261	FN1	FA_PTC	NHP_PTC
2378068	G0S2	FA_PTC	NHP_PTC
3925639	NKRP1	FA_PTC	NHP_PTC
3270270	PTPRE	FA_PTC	NHP_PTC
2721959	SLC34A2	FA_PTC	NHP_PTC
2730746	SLC4A4	FA_PTC	NHP_PTC
2796995	SORBS2	FA_PTC	NHP_PTC
3976341	TIMP1	FA_PTC	NHP_PTC
2455933	BSRRG	FVPTC_NHP	NHP_PTC
2819779	GPR98	FVPTC_NHP	NHP_PTC
2578790	LRP1B	FVPTC_NHP	NHP_PTC
2586038	LRP2	FVPTC_NHP	NHP_PTC
3108526	MATN2	FVPTC_NHP	NHP_PTC
4014029	RPS6KA6	FVPTC_NHP	NHP_PTC
2961177	COL12A1	ATC_LCT	
3590014	CASC5	ATC_NHP	
3258444	CEP55	ATC_NHP	
3565663	DLG7	ATC_NHP	

【 図 1 3 - 3 】

2838656	HMMR	ATC_NHP
3258168	KIF11	ATC_NHP
3312490	MKI67	ATC_NHP
3776139	NDC80	ATC_NHP
3590388	NUSAP1	ATC_NHP
3881443	TPX2	ATC_NHP
2406391	2406391	FA_FC
2445982	ANGPTL1	FA_FC
3459722	AVPR1A	FA_FC
3124344	C8orf15	FA_FC
3107234	C8orf39	FA_FC
3010503	CD36	FA_FC
3580769	CKB	FA_FC
3603295	CRABP1	FA_FC
2336891	DIO1	FA_PC
3384704	DLG2	FA_FC
2678298	DNASE1L3	FA_PC
2981874	DYNLT1	FA_FC
3008144	EIF4H	FA_FC
2462329	ERO1LB	FA_FC
4027639	F8	FA_FC
3142381	FABP4	FA_PC
3576749	FBLN5	FA_FC
3937967	FLJ26056	FA_FC
3393479	FXCD6	FA_FC
3197140	GLIS3	FA_FC
3250278	HK1	FA_FC
2770469	HGFBP7	FA_FC
2452440	KLHDC8A	FA_FC
3067302	LAMB1	FA_FC
2854092	LIIR	FA_FC
3745525	LOC388335	FA_FC
3244055	LOC439911	FA_FC
3788097	MAPK4	FA_FC

【 図 1 3 - 4 】

2581000	NEB	FA_FC
2980449	PIP3-E	FA_FC
2953827	PLA2G7	FA_FC
3009229	POR	FA_FC
2349848	PRMT6	FA_FC
3555675	RNASEH1	FA_FC
2984884	RNASET2	FA_FC
3363868	RRAS2	FA_FC
3899173	RRBP1	FA_FC
2387126	RVR2	FA_FC
3365136	SERGFH	FA_FC
2529421	SGPP2	FA_FC
3921442	SH3BGR	FA_FC
2319340	SLC25A33	FA_FC
3114832	SQLE	FA_FC
2932508	TIAM2	FA_FC
3943504	TIMP3	FA_FC
3388438	TRPC6	FA_FC
2538480	TSSC1	FA_FC
3441941	VAMP1	FA_FC
2331558	BMP8A	FA_HC
2648991	KCNAB1	FA_HC
2931172	TYD	FA_MTC
3661718	LPCAT2	FA_MTC
3889419	TSHZ2	FA_MTC
3040518	TA5	FA_PTC
2991233	AHR	FA_PTC
3244622	ALOX5	FA_PTC
3627248	ANXA2	FA_PTC
3848039	C3	FA_PTC
2739160	CCDC109B	FA_PTC
2902844	CFB	FA_PTC
2451593	CH3L1	FA_PTC
3129065	CLU	FA_PTC

【 図 1 3 - 5 】

3335894	CST6	FA_PTC
3385769	CTSC	FA_PTC
3634811	CTSH	FA_PTC
2773434	CXCL2	FA_PTC
3973891	CXorf27	FA_PTC
2548699	CYP11B1	FA_PTC
3489138	CYSLTR2	FA_PTC
3768535	FAM20A	FA_PTC
3306984	GFAM	FA_PTC
3727583	HLF	FA_PTC
3820443	ICAM1	FA_PTC
3415744	IGFBP6	FA_PTC
2657831	IL1RAP	FA_PTC
3787187	KATNAL2	FA_PTC
2764192	KIAA0746	FA_PTC
3978943	KLP8	FA_PTC
3757108	KRT19	FA_PTC
2634091	NFKBIZ	FA_PTC
2639054	PARP14	FA_PTC
3111561	PKHD1L1	FA_PTC
3977067	PLP2	FA_PTC
3426502	PLXNC1	FA_PTC
3930360	RUNX1	FA_PTC
2908762	RUNX2	FA_PTC
3106559	SLC26A7	FA_PTC
2827645	SLC27A6	FA_PTC
3907190	SLP1	FA_PTC
2491271	TMSB10	FA_PTC
2353669	CD2	FC_LCT
2440354	CD48	FC_LCT
2326463	CD52	FC_LCT
2773947	CXCL9	FC_LCT
2854327	FYB	FC_LCT
2903401	HLA-DPB1	FC_LCT

【 図 1 3 - 6 】

3315675	IFTM1	FC_LCT
2772566	IGJ	FC_LCT
2563785	IGK@	FC_LCT
3512874	LCP1	FC_LCT
3421511	LYZ	FC_LCT
2519480	GULP1	FC_NHP
3110789	ZFPF2	FC_NHP
3288518	C10orf72	FVPTC_LCT
3410384	C12orf35	FVPTC_LCT
3338192	CCND1	FVPTC_LCT
3622239	DUOXA1	FVPTC_LCT
3217242	GABBR2	FVPTC_LCT
2587790	GPR155	FVPTC_LCT
3482888	GTF3A	FVPTC_LCT
3323052	NAV2	FVPTC_LCT
2562529	ST3GAL5	FVPTC_LCT
2825629	TNFAIP8	FVPTC_LCT
2705706	TNFSF10	FVPTC_LCT
2448971	UCHL5	FVPTC_LCT
2740067	ANK2	FVPTC_NHP
3802396	AQP4	FVPTC_NHP
2515183	C2orf37	FVPTC_NHP
2855578	C5orf28	FVPTC_NHP
2742581	FAT4	FVPTC_NHP
2726542	FLJ21511	FVPTC_NHP
2583374	PLA2R1	FVPTC_NHP
2699623	PLSCR4	FVPTC_NHP
3513549	RC3H1	FVPTC_NHP
2336539	ZYG11A	FVPTC_NHP
2439554	AIM2	HC_LCT
3945651	APOBEC3G	HC_LCT
3302187	AREGAP19	HC_LCT
3267314	BAG3	HC_LCT
3635198	BCL2A1	HC_LCT

【図 13-7】

3866958	CARD8	HC_LCT
3389353	CASP1	HC_LCT
3393744	CD3D	HC_LCT
2635741	CD96	HC_LCT
3187577	CEP110	HC_LCT
3815399	CNN2	HC_LCT
3629811	DENND4A	HC_LCT
3159330	DOCK8	HC_LCT
2424524	DPYD	HC_LCT
2739308	BQF	HC_LCT
2997907	EPDR1	HC_LCT
3397589	ETS1	HC_LCT
2422035	GBP5	HC_LCT
3031573	GIMAP5	HC_LCT
3982612	GPR174	HC_LCT
2362394	IFI16	HC_LCT
3918447	IFNAR2	HC_LCT
2806468	IL7R	HC_LCT
4013549	ITM2A	HC_LCT
3404030	KLRG1	HC_LCT
2508520	KYNU	HC_LCT
2531310	LOC93349	HC_LCT
4037595	ND1	HC_LCT
3256590	PAPSS2	HC_LCT
3772525	PSCD1	HC_LCT
2362351	PYHIN1	HC_LCT
2592356	STAT4	HC_LCT
3576704	TC2N	HC_LCT
3176209	TLE4	HC_LCT
2579572	ZEB2	HC_LCT
3319898	ZNF143	HC_LCT
3197231	C9orf68	HC_NHP
2750627	CPE	HC_NHP
3108226	PGCP	HC_NHP

【図 13-8】

3301713	BLNK	LCT_MTC
3110395	RIMS2	LCT_MTC
3594003	SCG3	LCT_MTC
2966193	C6orf168	LCT_PTC
3445908	EP58	LCT_PTC
2708922	KIF2BP2	LCT_PTC
3126191	PSD3	LCT_PTC
3183757	RAD23B	LCT_PTC
2711205	ATP13A4	MTC_NHP
3486096	FREM2	MTC_NHP
2734421	ARHGAP24	NHP_PTC
2763278	GPR125	NHP_PTC
3625271	RAB27A	NHP_PTC
3059667	SEMA3D	NHP_PTC

【図 14-1】

試料ID	試料の型	亜型病態	単純化病態
A0017251	FNA	FA	B
A0017252	FNA	FA	B
A0017255	FNA	FA	B
A0017256	FNA	FA	B
A0017264	FNA	FA	B
A0017267	FNA	FA	B
A0017272	FNA	FA	B
A0017285	FNA	FA	B
A0017289	FNA	FA	B
A0017291	FNA	FA	B
A0017292	FNA	FA	B
A0017298	FNA	FA	B
A0017978	FNA	FA	B
A0017986	FNA	FA	B
A0017987	FNA	FA	B
A0017989	FNA	FA	B
A0017991	FNA	FA	B
A0017995	FNA	FA	B
A0018000	FNA	FA	B
A0018004	FNA	FA	B
A0018006	FNA	FA	B
A0018008	FNA	FA	B
A0018010	FNA	FA	B
A0018011	FNA	FA	B
A0018018	FNA	FA	B
A0017258	FNA	NHP	B
A0017265	FNA	NHP	B
A0017271	FNA	NHP	B
A0017275	FNA	NHP	B
A0017276	FNA	NHP	B
A0017278	FNA	NHP	B
A0017280	FNA	NHP	B

【図 14-2】

A0017295	FNA	NHP	B
A0017296	FNA	NHP	B
A0017297	FNA	NHP	B
A0017299	FNA	NHP	B
A0017979	FNA	NHP	B
A0017980	FNA	NHP	B
A0017983	FNA	NHP	B
A0017984	FNA	NHP	B
A0017985	FNA	NHP	B
A0017988	FNA	NHP	B
A0017993	FNA	NHP	B
A0017994	FNA	NHP	B
A0017997	FNA	NHP	B
A0017998	FNA	NHP	B
A0018009	FNA	NHP	B
A0018020	FNA	NHP	B
A0018021	FNA	NHP	B
A0018022	FNA	NHP	B
A0017270	FNA	FC	M
A0017294	FNA	FC	M
A0017981	FNA	FC	M
A0018016	FNA	FC	M
A0018023	FNA	FC	M
A0018025	FNA	FC	M
A0017269	FNA	FVPTC	M
A0017279	FNA	FVPTC	M
A0017982	FNA	FVPTC	M
A0017999	FNA	FVPTC	M
A0017268	FNA	MTC	M
A0017250	FNA	PTC	M
A0017253	FNA	PTC	M
A0017254	FNA	PTC	M
A0017257	FNA	PTC	M
A0017266	FNA	PTC	M

【図 14-3】

A0017273	FNA	PTC	M
A0017274	FNA	PTC	M
A0017281	FNA	PTC	M
A0017282	FNA	PTC	M
A0017284	FNA	PTC	M
A0017286	FNA	PTC	M
A0017290	FNA	PTC	M
A0017293	FNA	PTC	M
A0017990	FNA	PTC	M
A0017992	FNA	PTC	M
A0017996	FNA	PTC	M
A0018001	FNA	PTC	M
A0018002	FNA	PTC	M
A0018003	FNA	PTC	M
A0018005	FNA	PTC	M
A0018007	FNA	PTC	M
A0018012	FNA	PTC	M
A0018014	FNA	PTC	M
A0018015	FNA	PTC	M
A0018017	FNA	PTC	M
A0018019	FNA	PTC	M
A0018024	FNA	PTC	M
A0018027	FNA	PTC	M

【図 15】

試料ID	試料の型	亜型	単純化病態
miR101	FNA	PTC	M
miR102	FNA	NHP	B
miR103	FNA	PTC	M
miR104	FNA	BN	B
miR105	FNA	BN	B
miR106	FNA	LCT	B
miR107	FNA	LCT	B
miR108	FNA	BN	B
miR109	FNA	PTC	M
miR110	FNA	FVPTC	M
miR111	FNA	LCT	B
miR112	FNA	PTC	M
miR113	FNA	BN	B
miR114	FNA	NHP	B
miR115	FNA	CN	B
miR116	FNA	B	B
miR117	FNA	NHP	B
miR118	FNA	CN	B
miR119	FNA	PTC	M
miR120	FNA	PTC	M
miR121	FNA	非診断的	非診断的
miR122	FNA	NHP	B
miR123	FNA	NHP	B
miR124	FNA	NHP	B

【図 16】

miRNA	CHR	P	DE
hsa-miR-127-5p	14	0.0011	-1
hsa-miR-154	14	0.0032	-1
hsa-miR-29b-1*	7	0.0311	-1
hsa-miR-220a	X	0.0347	-1
hsa-miR-370	14	0.0779	-1
hsa-miR-96*	7	0.0843	-1
hsa-miR-197	1	0.1004	1
hsa-miR-220c	19	0.1137	-1
hsa-miR-19a	13	0.1159	1
hsa-miR-339-3p	7	0.1218	1
hsa-miR-146a*	5	0.1388	1
hsa-miR-200b*	1	0.1577	1
hsa-miR-200b	1	0.1584	1

【図 17-1】

miRNA	プローブID	CHR	P	DE	Rep
hsa-miR-542-5p	ILMN_3167175	X	0.0020	0.378	1
hsa-miR-191*	ILMN_3167124	3	0.0023	-0.192	ND
hsa-miR-577	ILMN_3167406	4	0.0023	-0.229	1
hsa-miR-542-3p	ILMN_3167074	X	0.0040	0.284	0.55
hsa-miR-604	ILMN_3167804	10	0.0041	-0.376	0.95
hsa-miR-125a-5p	ILMN_3167670	19	0.0041	0.099	0.95
hsa-miR-27b	ILMN_3168409	9	0.0045	0.134	1
hsa-miR-551b	ILMN_3166993	3	0.0051	0.776	1
hsa-miR-563	ILMN_3167408	3	0.0052	-0.087	ND
hsa-miR-424	ILMN_3166938	X	0.0054	0.138	0.59
hsa-miR-135b	ILMN_3167874	1	0.0057	0.261	1
hsa-miR-197	ILMN_3167864	1	0.0058	-0.090	ND
hsa-miR-221*	ILMN_3168580	X	0.0064	0.410	1
hsa-miR-221	ILMN_3167681	X	0.0065	0.062	1
HS_107	ILMN_3167213	0	0.0066	-0.173	1
hsa-miR-429	ILMN_3167806	1	0.0068	0.344	0.77
hsa-miR-99a	ILMN_3168213	21	0.0069	0.176	0.86
hsa-miR-31	ILMN_3167837	9	0.0069	0.313	1
HS_131	ILMN_3168028	0	0.0071	-0.207	0.91
hsa-miR-200b	ILMN_3168294	1	0.0075	0.227	0.5
hsa-miR-302c	ILMN_3166944	4	0.0081	-0.307	1
hsa-miR-181a-2*	ILMN_3168577	9	0.0082	0.186	1
hsa-miR-130b*	ILMN_3168588	22	0.0085	-0.178	1
hsa-let-7e	ILMN_3168463	19	0.0089	0.084	0.5
hsa-miR-218	ILMN_3168380	4,5	0.0097	0.209	0.91
hsa-miR-133b	ILMN_3168348	6	0.0100	0.279	0.95
hsa-miR-125b	ILMN_3168389	21,11	0.0102	0.080	ND
hsa-miR-1256	ILMN_3167351	10	0.0105	0.384	ND
hsa-miR-222	ILMN_3167963	X	0.0109	0.138	1
hsa-miR-222*	ILMN_3168712	X	0.0110	0.192	1
hsa-miR-450a	ILMN_3168187	X,X	0.0111	0.186	ND
hsa-miR-31*	ILMN_3168847	9	0.0113	0.388	1
hsa-let-7f*	ILMN_3168724	12	0.0113	0.225	0.77

【図 17-2】

HS_73.1	ILMN_3167416	0	0.0119	0.482	1
hsa-miR-200a	ILMN_3167801	1	0.0121	0.416	ND
hsa-miR-922	ILMN_3168748	3	0.0123	-0.074	ND
hsa-miR-136*	ILMN_3168667	14	0.0131	0.224	ND
hsa-miR-1231	ILMN_3167675	1	0.0132	0.113	ND
hsa-miR-224	ILMN_3168515	X	0.0144	0.326	0.95
hsa-miR-146b-5p	ILMN_3167894	10	0.0148	0.290	1
hsa-miR-141*	ILMN_3168669	12	0.0148	0.368	ND
hsa-miR-708	ILMN_3168563	11	0.0150	0.348	ND
hsa-miR-296-3p	ILMN_3168049	20	0.0186	0.253	0.64
hsa-miR-125b-2*	ILMN_3168804	21	0.0187	0.319	ND
hsa-miR-608	ILMN_3167500	10	0.0191	-0.464	1
HS_162	ILMN_3167742	0	0.0194	0.313	1
hsa-miR-200c*	ILMN_3168701	12	0.0201	0.232	0.82
hsa-miR-141	ILMN_3168064	12	0.0205	0.183	ND
HS_151.1	ILMN_3167470	0	0.0207	-0.483	1
hsa-miR-451	ILMN_3167614	17	0.0209	-0.027	ND
hsa-miR-424*	ILMN_3168638	X	0.0219	0.286	ND
hsa-miR-26b	ILMN_3167374	2	0.0223	-0.021	ND
hsa-miR-150*	ILMN_3168730	19	0.0224	-0.265	ND
hsa-miR-361-3p	ILMN_3168815	X	0.0228	-0.188	0.95
HS_120	ILMN_3166997	0	0.0229	-0.183	ND
hsa-miR-495	ILMN_3167052	14	0.0241	0.096	ND
hsa-miR-519c*	ILMN_3168031	19	0.0256	-0.269	0.79
HS_101	ILMN_3167526	0	0.0256	-0.175	ND
hsa-miR-1226	ILMN_3168807	3	0.0266	-0.267	ND
hsa-miR-576-3p	ILMN_3168559	4	0.0272	-0.188	0.77
hsa-miR-146a*	ILMN_3168687	5	0.0272	-0.276	ND
hsa-miR-28-3p	ILMN_3168657	3	0.0273	-0.121	ND
hsa-miR-1178	ILMN_3168877	12	0.0285	0.316	ND
hsa-miR-146b-3p	ILMN_3168841	10	0.0289	0.225	1
HS_130	ILMN_3168254	0	0.0294	-0.183	ND
hsa-miR-203	ILMN_3167375	14	0.0320	0.229	ND
hsa-miR-1250	ILMN_3168585	17	0.0329	-0.168	ND

【図 17-3】

hsa-miR-16	ILMN_3167989	3,13	0.0334	-0.032	ND
HS_196.1	ILMN_3166967	0	0.0344	0.209	0.82
HS_266.1	ILMN_3168251	0	0.0364	0.320	ND
hsa-let-7a*	ILMN_3168708	22,9	0.0370	0.232	ND
HS_48.1	ILMN_3167790	0	0.0371	0.249	1
solcx-7111-119	ILMN_3168909	0	0.0378	0.151	ND
hsa-miR-766	ILMN_3167038	X	0.0386	-0.248	ND
hsa-miR-450b-5p	ILMN_3168884	X	0.0386	0.111	ND
solcx-555-1991	ILMN_3168904	0	0.0387	-0.080	ND
hsa-miR-663	ILMN_3167088	20	0.0400	-0.468	0.91
hsa-miR-59b	ILMN_3168262	19	0.0405	0.209	ND
hsa-miR-382	ILMN_3167239	14	0.0409	0.114	ND
hsa-miR-27b*	ILMN_3168599	9	0.0422	0.140	0.86
hsa-miR-566	ILMN_3167704	3	0.0424	-0.194	ND
hsa-miR-452	ILMN_3167050	X	0.0426	0.175	ND
hsa-miR-125a-3p	ILMN_3168574	19	0.0458	0.180	ND
hsa-miR-206	ILMN_3168019	6	0.0467	0.251	ND
hsa-miR-509-3p	ILMN_3168363	X,X,X	0.0470	0.183	ND
hsa-miR-342-5p	ILMN_3168614	14	0.0477	-0.154	ND
hsa-miR-23b	ILMN_3167997	9	0.0500	0.035	ND
hsa-miR-24-1*	ILMN_3168844	9	0.0504	0.289	ND
hsa-miR-200c	ILMN_3167002	12	0.0524	0.092	ND
hsa-miR-1293	ILMN_3168857	12	0.0524	0.169	ND
HS_231	ILMN_3167534	0	0.0525	0.251	ND
hsa-miR-372	ILMN_3167184	19	0.0533	-0.087	ND
hsa-miR-335	ILMN_3167996	7	0.0535	0.077	ND
hsa-miR-193a-3p	ILMN_3168366	17	0.0548	0.113	0.86
hsa-miR-200a*	ILMN_3167179	1	0.0551	0.227	ND
hsa-miR-1297	ILMN_3168867	13	0.0551	0.089	ND
HS_284.1	ILMN_3168214	0	0.0558	-0.156	ND
HS_86	ILMN_3167504	0	0.0558	0.106	0.64
hsa-miR-1180	ILMN_3168881	17	0.0567	-0.097	ND
hsa-miR-187	ILMN_3168167	18	0.0575	0.164	ND
hsa-miR-135a	ILMN_3167823	3,12	0.0601	0.146	ND

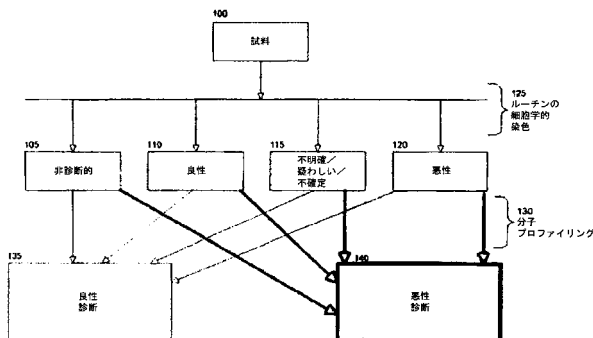
【図 17-4】

hsa-miR-943	ILMN_3168720	4	0.0605	-0.076	ND
hsa-miR-1279	ILMN_3168811	12	0.0615	-0.211	ND
hsa-miR-657	ILMN_3167034	17	0.0615	-0.063	ND
hsa-miR-15a*	ILMN_3168662	13	0.0617	0.218	ND
hsa-miR-449b	ILMN_3168441	5	0.0634	-0.076	ND
HS_208	ILMN_3167907	0	0.0635	0.064	ND
hsa-miR-489	ILMN_3167272	7	0.0641	0.335	ND
hsa-miR-155*	ILMN_3168715	21	0.0671	-0.207	ND
hsa-miR-511	ILMN_3167598	10,10	0.0680	0.208	ND
HS_116	ILMN_3167951	0	0.0682	-0.235	ND
hsa-miR-34a	ILMN_3168429	1	0.0695	0.189	ND
HS_38.1	ILMN_3168353	0	0.0717	-0.114	ND
hsa-miR-708*	ILMN_3168647	11	0.0719	0.110	ND
HS_35	ILMN_3167886	0	0.0732	0.153	ND
hsa-miR-515-5p	ILMN_3166959	19,19	0.0748	-0.254	ND
HS_3	ILMN_3168047	0	0.0755	1.395	ND
HS_166.1	ILMN_3168315	0	0.0793	-0.134	ND
HS_156	ILMN_3168305	0	0.0794	0.250	ND
hsa-miR-376a*-9.1	ILMN_3167419	0	0.0798	0.218	ND
solcx-5169-164	ILMN_3168902	0	0.0822	0.167	ND
HS_8	ILMN_3167836	0	0.0825	0.188	ND
hsa-miR-556-5p	ILMN_3167655	1	0.0836	0.175	ND
hsa-miR-375	ILMN_3167229	2	0.0845	0.174	ND
hsa-miR-520f	ILMN_3167075	19	0.0858	0.208	ND
hsa-miR-1321	ILMN_3168663	X	0.0859	-0.122	ND
hsa-miR-548f	ILMN_3168534	5,X,2,7,10	0.0869	0.087	ND
hsa-let-7i	ILMN_3168316	12	0.0879	0.017	ND
hsa-miR-151-3p	ILMN_3168705	8	0.0888	0.065	ND
hsa-miR-561	ILMN_3167109	2	0.0890	-0.157	ND
HS_12	ILMN_3168104	0	0.0904	0.192	ND
hsa-miR-212	ILMN_3167761	17	0.0907	0.213	ND
hsa-miR-505	ILMN_3168412	X	0.0913	-0.203	ND
hsa-miR-524-5p	ILMN_3168284	19	0.0918	0.207	ND
hsa-miR-744*	ILMN_3168733	17	0.0930	0.173	ND

【図 17-5】

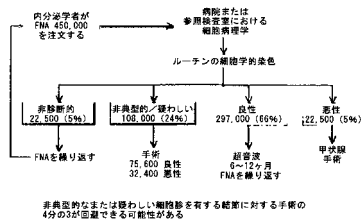
hsa-miR-148b*	ILMN_3168567	12	0.0937	0.112	ND
hsa-miR-155	ILMN_3168170	21	0.0942	-0.119	ND
HS_89	ILMN_3168065	0	0.0944	0.138	ND
HS_267	ILMN_3167573	0	0.0948	-0.094	ND
hsa-miR-630	ILMN_3167844	15	0.0959	-0.282	ND
hsa-miR-33a	ILMN_3167691	22	0.0969	0.237	ND
HS_106	ILMN_3167464	0	0.0976	-0.119	ND
HS_57.1	ILMN_3167398	0	0.0992	-0.212	ND
hsa-miR-658	ILMN_3168097	22	0.0999	0.244	ND
hsa-miR-101*	ILMN_3168196	1	0.1001	0.119	ND

【図 18 A】



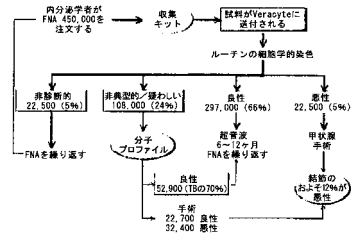
【図 18 B】

甲状腺臨床過程—現在

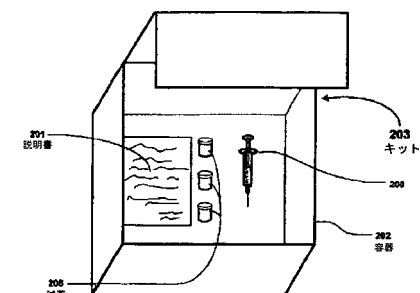


非典型的なまたは疑わしい細胞学を有する結果に対する手術の4分の3が回避できる可能性がある

甲状腺臨床過程—将来



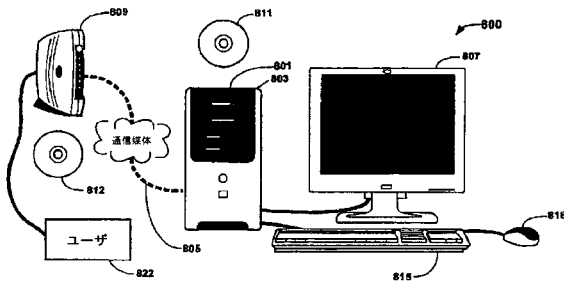
【図 19】



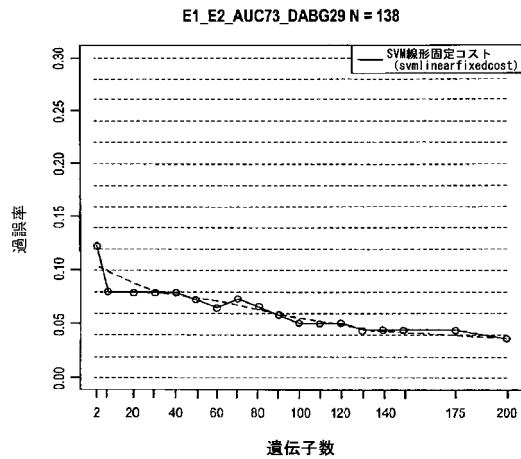
【図 20】

分子プロファイリングレポート			
カスタマー: 1234			
組織の型: 甲状腺			
予備的診断: 結節			
試料品質: ++			
結節ID	良性	非良性	非診断的
a	+	-	-
b	+	-	-
c	+	-	-
d	+	-	-

【図 21】



【図 22】



【手続補正書】

【提出日】平成27年4月3日(2015.4.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも95%の陰性適中率 (NPV) で、対象から得られた細胞学的に不明確または疑わしい試料において、甲状腺の状態を検出する方法であって、該試料は、該試料が不明確または疑わしいことを示す細胞学的試験が行われており、前記方法が、

a) 甲状腺組織の試料における1つまたは複数の遺伝子発現産物の発現のレベルをアッセイする工程と、

b) 工程a)からの前記レベルに、訓練されたアルゴリズムを適用して、独立した試料について少なくとも95%の陰性適中率 (NPV) で、前記甲状腺組織の試料を良性または正常であるとして分類する工程であって、該訓練されたアルゴリズムが、訓練試料から得られた発現データの訓練セットで訓練されている、工程と、を含む方法。

【請求項2】

前記方法が、70%より高い特異度を有する、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記方法が、80%より高い特異度を有する、請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記方法が、90%より高い特異度を有する、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

前記方法が、70%より高い感度を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記方法が、80%より高い感度を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記方法が、90%より高い感度を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、95%より高い正確度を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記甲状腺組織の試料が、針吸引、細針吸引、コア針生検、吸引生検、ラージコア (large core) 生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検により得られる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記 1 つまたは複数の遺伝子発現産物が RNA を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

前記訓練試料が、細針吸引により得られた訓練試料を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

前記訓練セットが、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、および転移性B細胞リンパ腫からなる群から選択される病態を有する訓練試料を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

前記訓練セットが、正常な甲状腺、濾胞性腺腫、副甲状腺、濾胞癌、リンパ性甲状腺炎、濾胞性甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌、結節性過形成、甲状腺髄様癌、ハースル細胞癌、ハースル細胞腺腫、および甲状腺未分化癌からなる群から選択される病態を有する訓練試料を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

前記病態が、転移性B細胞リンパ腫である、請求項 12 記載の方法。

【請求項 15】

前記病態が、濾胞性腺腫、濾胞癌、甲状腺乳頭癌、ハースル細胞癌、および濾胞性甲状腺乳頭癌からなる群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 16】

前記病態が、濾胞性腺腫、濾胞癌、および甲状腺乳頭癌からなる群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 17】

前記病態が、ハースル細胞癌である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 18】

前記訓練セットが、300を超える訓練試料を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

前記 1 つまたは複数の遺伝子発現産物が、それぞれ異なるオントロジー群からの 2 つまたはそれを超える遺伝子発現産物を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

前記 1 つまたは複数の遺伝子発現産物のレベルが、マイクロアレイ、SAGE、プロッティング、RT-PCR、定量的PCR、または配列決定により測定される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 21】

前記分類が、次の遺伝子または対応する転写物クラスター ID : CALCA, CEACAM5, SCG3, SCN9A, SYT4, FABP7, FXYP2, HAVCRI, LOC100101266, NR1H4, PREPL, SLC3A1, DMRT2, GC M2, KIDINS220, KL, PTH, SYCP2L, AGR3, Cl0orf81, MYB, SYCP2, VTCN1, CDH19, MLANA, S100B, SILV, TYR, TYRL, ALDH1B1, CD44, CPE, DEFB1, EGF, FRMD3, HSD17B6, IGF2BP2, IQCA1, ITGB3, LOC100129258, NUPR1, ODZ1, PVALB, PVRL2, RPL3, SLC16A1, ST3GAL5, ZBED2, ABCD2, AIM2, ARSG, AUTS2, Cl1orf72, C4orf7, CCL19, CCND1, CD36, CD52, CD

96, CFH, CFHR1, CLDN1, CLDN16, CR2, CXCL13, DAB2, DPP4, DPP6, EAF2, EMR3, FABP4, FBXO2, FLJ42258, FN1, FPR2, FXYD6, GOS2, GABRB2, GIMAP2, GPR174, GZMK, HCG11, IL7R, ITGB1, KCNA3, KLRG1, LCP1, LIPH, LOC100131599, LOC647979, LRP1B, MAPK6, MATN2, MDK, MPPED2, MT1F, MT1G, MT1H, MT1P2, MYEF2, NRCAM, P2RY13, P1GN, PKHD1L1, PLA2G16, PLCB1, PLEK, PROS1, PTPRC, PTPRE, PYGL, PYHIN1, RGS13, RIMS2, ROS1, RXRG, SCEL, SEMA3D, SERGEF, SERPINA1, SERPINA2, SLC24A5, SLC34A2, SLC4A4, SNCA, STK32A, TIMP1, TIMP2, TMSB10, TNFRSF17, WIP1, ZFYVE16, ACSL1, AHNK, ASPN, BCL2L1, CC2D2B, DDI2, DNAJC13, DYNLT1, FAH, FREM2, GMFG, HNRNPA3, IGHG1, LRP12, MAGI3, NDUFC2, OR10D1P, PDE8A, PDHA1, PFKFB2, PHYH, PPP2R2B, PRKG1, PZP, RNF24, RRAGD, SCN2A, SCUBE3, SDHALP2, SHC1, SLC43A3, THRSP, TNFRSF1A, TXNDC12, または VWA5A のうちの少なくとも 2 つの前記甲状腺組織の試料における発現のレベルに基づく、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 2】

前記工程 b) に基づいて対象が治療される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

前記訓練試料が、細針吸引および外科的生検により得られた試料を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 4】

前記分類が、ALDH1B1, PKHD1L1, STK32A, SEMA3D, PYGL, CFH, CFHR1, AUTS2 および FXYD6 からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子または対応する転写物クラスター I D の前記甲状腺組織の試料における発現のレベルに基づく、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

前記分類が、ALDH1B1, PKHD1L1, STK32A, SEMA3D, PYGL, CFH, CFHR1, AUTS2 および FXYD6 からなる群から選択される少なくとも 2 つの遺伝子または対応する転写物クラスター I D の前記甲状腺組織の試料における発現のレベルに基づく、請求項 2 4 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明は、表にリスト化された多型からなる群より選択される一つまたは複数の多型に特異的に結合する一つまたは複数の結合剤を含む組成物も含む。
以下に、本発明の基本的な諸特徴および種々の態様を列挙する。

[1]

以下の工程を含む、対象における甲状腺癌を診断する方法：

(a) 遺伝子発現産物を含む生物学的試料を該対象から得る工程；

(b) 該生物学的試料の、図6から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程；および

(c) 遺伝子発現レベルを該生物学的試料における甲状腺癌の存在と相関させることにより、該生物学的試料を癌性として同定する工程。

[2]

前記生物学的試料が甲状腺細胞を含む、[1] 記載の方法。

[3]

前記生物学的試料が組織試料である、[1] 記載の方法。

[4]

前記試料が、針吸引、細針吸引、コア針生検、吸引生検、ラージコア (large core) 生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検により得られる、[1] 記載の方法。

[5]

前記遺伝子発現産物がRNAである、[1]記載の方法。

[6]

前記遺伝子発現産物が、mRNA、rRNA、tRNA、またはmiRNAである、[5]記載の方法。

[7]

RNA発現レベルが、マイクロアレイ、SAGE、プロッティング、RT-PCR、または定量的PCRにより測定される、[5]記載の方法。

[8]

前記遺伝子発現産物がタンパク質である、[1]記載の方法。

[9]

タンパク質遺伝子発現レベルが、ELISA、質量分析、プロッティング、プロテオミクス技術、または免疫組織化学的検査により測定される、[8]記載の方法。

[10]

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物の前記発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程であって、前記生物学的試料と該対照試料との間に遺伝子発現産物の遺伝子発現レベルの差が存在する場合、該生物学的試料が癌性として同定される工程をさらに含む、[1]記載の方法。

[11]

前記生物学的試料と前記対照試料との間のmRNAレベルの差が、訓練されたアルゴリズムを使用して比較される、[10]記載の方法。

[12]

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、表3、表4または表5から選択される遺伝子に対応する、[1]記載の方法。

[13]

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、リスト1~31または表6のうちの一つまたは複数から選択される遺伝子に対応する、[1]記載の方法。

[14]

前記遺伝子発現産物が、急性骨髄性白血病シグナル伝達経路、2型ソマトスタチン受容体シグナル伝達経路、cAMP媒介シグナル伝達経路、細胞周期およびDNA傷害チェックポイント (cell cycle and DNA damage checkpoint) シグナル伝達経路、Gタンパク質共役型受容体シグナル伝達経路、インテグリンシグナル伝達経路、黒色腫細胞シグナル伝達経路、リラキシンシグナル伝達経路、または甲状腺癌シグナル伝達経路由来である、[1]記載の方法。

[15]

前記一つまたは複数の遺伝子発現産物が、接着経路、ECM経路、甲状腺癌経路、接着斑経路、アポトーシス経路、p53経路、密着結合経路、TGF β 経路、ErbB経路、Wnt経路、癌概要経路 (pathway in cancer overview)、細胞周期経路、VEGF経路、Jak/STAT経路、MAPK経路、PPAR経路、mTOR経路、または自己免疫性甲状腺経路由来である、[1]記載の方法。

[16]

前記遺伝子発現産物が接着経路由来である、[15]記載の方法。

[17]

少なくとも2つの遺伝子発現産物が測定され、かつ該遺伝子発現産物が少なくとも2つの異なる経路由来である、[15]記載の方法。

[18]

少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着経路由来であり、かつ少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着斑経路由来である、[17]記載の方法。

[19]

前記密着結合経路からの第二の遺伝子発現産物をさらに含む、[18]記載の方法。

[20]

前記遺伝子発現産物が複数の経路にカテゴリー化される、[15]記載の方法。

[21]

前記遺伝子発現産物が前記接着経路および前記接着斑経路にカテゴリー化される、[20]
]記載の方法。

[22]

前記遺伝子発現産物が前記密着結合経路にもカテゴリー化される、[21]記載の方法。

[23]

前記遺伝子発現産物が、細胞老化オントロロジー群、細胞皮質オントロロジー群、細胞周期
オントロロジー群、細胞死／アポトーシスオントロロジー群、細胞分化オントロロジー群、細胞
分裂オントロロジー群、細胞間結合オントロロジー群、細胞遊走オントロロジー群、細胞形態形
成オントロロジー群、細胞運動オントロロジー群、細胞突起オントロロジー群、細胞増殖オン
トロロジー群、細胞認識オントロロジー群、細胞体オントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、
細胞表面結合型受容体シグナル伝達オントロロジー群、細胞接着オントロロジー群、転写オン
トロロジー群、免疫応答オントロロジー群、血管形成オントロロジー群、細胞膜オントロロジー群
、稀少膜成分オントロロジー群、細胞頂端膜オントロロジー群、細胞側底膜または細胞側膜オ
ントロロジー群、インテグリンオントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、細胞外空間オン
トロロジー群、細胞骨格オントロロジー群、または炎症オントロロジー群由来である、[1]記
載の方法。

[24]

図6にリスト化された一つまたは複数の遺伝子が、癌を示す代謝経路またはシグナル伝
達経路のセットに対応する代表的な配列を含有している、[1]記載の方法。

[25]

工程(d)の結果が、示唆された治療的介入を提供することをさらに含む、[1]記載の
方法。

[26]

発現分析の結果が、所定の診断が正確である90%を超える統計的信頼水準を提供する、
[1]記載の方法。

[27]

発現分析の結果が、所定の診断が正確である95%を超える統計的信頼水準を提供する、
[1]記載の方法。

[28]

予備的診断を得るため、工程(a)の後、前記生物学的試料の一部に対して細胞学的分
析を実施する工程
をさらに含む、[1]記載の方法。

[29]

不確定試料および非診断的試料という予備的診断を有する試料が、工程(b)および(c)
の方法によりさらに分析される、[28]記載の方法。

[30]

図6から選択される遺伝子が、図2、図3、図4、または図5にリスト化された遺伝子から
さらに選択される、[1]記載の方法。

[31]

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも2つの発現レベルを測定する工
程
を含む、[1]記載の方法。

[32]

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも5つの発現レベルを測定する工
程
を含む、[1]記載の方法。

[33]

前記生物学的試料の遺伝子発現産物のうちの少なくとも10個の発現レベルを測定する工

程

を含む、[1] 記載の方法。

[3 4]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも10%である、[1] 記載の方法。

[3 5]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも25%である、[1] 記載の方法。

[3 6]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも50%である、[1] 記載の方法。

[3 7]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも2倍である、[1] 記載の方法。

[3 8]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも5倍である、[1] 記載の方法。

[3 9]

遺伝子発現レベルの差が少なくとも10倍である、[1] 記載の方法。

[4 0]

前記生物学的試料が、75%より高い精度で癌性として同定される、[1] 記載の方法。

[4 1]

前記生物学的試料が、70%より高い感度で癌性として同定される、[1] 記載の方法。

[4 2]

前記生物学的試料が、70%より高い特異度で癌性として同定される、[1] 記載の方法

。

[4 3]

前記生物学的試料が、70%より高い感度および70%より高い特異度で癌性として同定される、[1] 記載の方法。

[4 4]

前記生物学的試料が、95%より高い陽性適中率で癌性として同定される、[1] 記載の方法。

[4 5]

前記生物学的試料が、95%より高い陰性適中率で癌性として同定される、[1] 記載の方法。

[4 6]

精度が、訓練されたアルゴリズムを使用して計算される、[40] ~ [45] のいずれか一項記載の方法。

[4 7]

前記対照試料が、試験試料と同一の個体、該試験試料とは異なる個体、組織バンク、または細胞バンクから得られる、[1] 記載の方法。

[4 8]

前記対照試料の遺伝子発現産物の遺伝子レベルがデータベース由来である、[1] 記載の方法。

[4 9]

前記試料が術前検体である、[1] 記載の方法。

[5 0]

前記試料が術後検体である、[1] 記載の方法。

[5 1]

悪性甲状腺癌を良性甲状腺疾患と区別する、[1] 記載の方法。

[5 2]

前記生物学的試料において、濾胞性腺腫、濾胞癌、リンパ性甲状腺炎、濾胞型甲状腺乳頭癌 (follicular variant papillary thyroid carcinoma)、甲状腺乳頭癌、結節性過形成、甲状腺髄様癌、ハースル細胞癌、ハースル細胞腺腫、または甲状腺未分化癌を同定する、[1] 記載の方法。

[5 3]

前記生物学的試料において、転移性非甲状腺癌を同定する、[1] 記載の方法。

[5 4]

前記生物学的試料において、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、または転移性B細胞リンパ腫を同定する、[1] 記載の方法。

[5 5]

同定された情報を有する結果のセットを伝達する工程をさらに含む、[1] 記載の方法。

[5 6]

前記情報がインターネットを通して伝達される、[55] 記載の方法。

[5 7]

以下の工程を含む、癌を分類する方法：

(a) 遺伝子発現産物を含む生物学的試料を得る工程；

(b) 該生物学的試料の、図6から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物について、発現レベルを測定する工程；

(c) 該一つまたは複数の遺伝子発現産物の該発現レベルを、対照試料における各遺伝子発現産物についての対照発現レベルと比較する工程；および

(d) 指定された信頼水準で、該生物学的試料と該対照試料との間に遺伝子発現レベルの差が存在する場合に、該生物学的試料を癌の亜型について陽性として同定する工程。

[5 8]

前記生物学的試料において、濾胞性腺腫、濾胞癌、リンパ性甲状腺炎、濾胞型甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌、結節性過形成、甲状腺髄様癌、ハースル細胞癌、ハースル細胞腺腫、または甲状腺未分化癌を同定する、[57] 記載の方法。

[5 9]

前記生物学的試料において、転移性非甲状腺癌を同定する、[57] 記載の方法。

[6 0]

前記生物学的試料において、転移性副甲状腺癌、転移性黒色腫、転移性腎癌、転移性乳癌、または転移性B細胞リンパ腫を同定する、[57] 記載の方法。

[6 1]

図6にリスト化された一つもしくは複数の遺伝子発現産物の一部に、またはそれらの相補体に結合するプローブを含む、癌を診断するための組成物。

[6 2]

前記プローブが抗体である、[61] 記載の組成物。

[6 3]

前記プローブがオリゴヌクレオチドである、[61] 記載の組成物。

[6 4]

前記プローブが共有結合的に付着している、基板をさらに含む、[61] 記載の組成物。

[6 5]

訓練されたアルゴリズムを使用した指定された信頼水準での癌の診断において使用するのに適している、[64] 記載の組成物。

[6 6]

前記癌が甲状腺癌である、[65] 記載の組成物。

[6 7]

前記プローブが、表3、表4、または表5から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物に結合する、[61] 記載の組成物。

[6 8]

前記プローブが、リスト1~31または表6のうちの一つまたは複数から選択される遺伝子に対応する一つまたは複数の遺伝子発現産物に結合する、[61] 記載の組成物。

[6 9]

前記プローブが、急性骨髄性白血病経路、2型ソマトスタチン受容体経路、cAMP媒介経路、細胞周期およびDNA傷害チェックポイント経路、Gタンパク質共役型受容体経路、インテグリン経路、黒色腫細胞経路、リラキシン経路、または甲状腺癌シグナル伝達経路からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部に結合する、[61]記載の組成物。

[70]

前記プローブが、接着経路、ECM経路、甲状腺癌経路、接着斑経路、アポトーシス経路、p53経路、密着結合経路、TGF β 経路、ErbB経路、Wnt経路、癌概要経路、細胞周期経路、VEGF経路、Jak/STAT経路、MAPK経路、PPAR経路、mTOR経路、または自己免疫性甲状腺経路からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部に結合する、[61]記載の組成物。

[71]

少なくとも2つの異なる経路からの遺伝子発現産物に結合する少なくとも2個のプローブが存在する、[61]記載の組成物。

[72]

少なくとも遺伝子発現産物が接着経路由来であり、かつ少なくとも一つの遺伝子発現産物が接着斑経路由来である、[71]記載の組成物。

[73]

密着結合経路からの遺伝子発現産物をさらに含む、[72]記載の組成物。

[74]

前記遺伝子発現産物が複数の経路にカテゴリー化される、[61]記載の組成物。

[75]

前記遺伝子発現産物が接着経路および接着斑経路にカテゴリー化される、[74]記載の組成物。

[76]

前記遺伝子発現産物が密着結合経路にもカテゴリー化される、[75]記載の組成物。

[77]

前記遺伝子発現産物が、細胞老化オントロロジー群、細胞皮質オントロロジー群、細胞周期オントロロジー群、細胞死／アポトーシスオントロロジー群、細胞分化オントロロジー群、細胞分裂オントロロジー群、細胞間結合オントロロジー群、細胞遊走オントロロジー群、細胞形態形成オントロロジー群、細胞運動オントロロジー群、細胞突起オントロロジー群、細胞増殖オントロロジー群、細胞認識オントロロジー群、細胞体オントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、細胞表面結合型受容体シグナル伝達オントロロジー群、細胞接着オントロロジー群、転写オントロロジー群、免疫応答オントロロジー群、血管形成オントロロジー群、細胞膜オントロロジー群、稀少膜成分オントロロジー群、細胞頂端膜オントロロジー群、細胞側底膜または細胞側膜オントロロジー群、インテグリンオントロロジー群、細胞表面オントロロジー群、細胞外空間オントロロジー群、細胞骨格オントロロジー群、または炎症オントロロジー群からの遺伝子のうちの一つまたは複数の一部を含む、[61]記載の組成物。

[78]

以下の工程を含む、分子プロファイリングビジネスを実行する方法：

(a) [1]記載の遺伝子発現産物のレベルを測定することにより、癌の診断またはモニタリングのサービスを提供する工程；または

(b) 一つまたは複数の[1]記載の遺伝子発現産物の量を測定するために、[61]記載の組成物を使用する工程；

(c) (a) または (b) の得られたデータに基づき、診断、予後、および必要とされる治療に関して助言する工程；および

(d) (a)、(b)、または(c)のサービスを、医師、病院、および診療所に、協同的にまたは独立して販売する工程。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)		C 1 2 M	1/00	A
G 0 1 N 33/53 (2006.01)		C 1 2 M	1/34	F
G 0 1 N 33/574 (2006.01)		G 0 1 N	33/50	P
		G 0 1 N	33/53	M
		G 0 1 N	33/53	Y
		G 0 1 N	33/574	A

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ケネディ ジュリア シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンフランシスコ カステナダ アベニュー 3 6 0

(72)発明者 アンダーソン ボニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンフランシスコ カリフォルニア ストリート 2 1 1 0

(72)発明者 チュドバ ダリア アイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンノゼ ル フェーブル ドライブ 5 6 0 3

(72)発明者 ワン エリック ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ミルピタス メンテ リンズ ループ 7 1 3

(72)発明者 ワン ホイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンプルノ グッドウィン ドライブ 2 2 0

(72)発明者 ベイガン モライマ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンフランシスコ スコット ストリート 6 2 5 アパートメント 1 0 4

(72)発明者 ラビー ヌスラト

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 2 5 0

(72)発明者 ワイルド ジョナサン アイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 バーリンゲーム クロベリー レーン 1 1 1 2

F ターム(参考) 2G045 AA26 CB01 DA14

4B024 AA12 BA80 CA09 HA14

4B029 AA07 AA23 BB17 BB20 CC01 CC03 CC08 FA03 FA12

4B063 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QQ53 QR32 QR35

QR36 QR55 QR77 QS03 QS12 QS34 QS36 QX02

专利名称(译)	用于疾病诊断的分子谱分析方法和组合物		
公开(公告)号	JP2015144606A	公开(公告)日	2015-08-13
申请号	JP2015044674	申请日	2015-03-06
[标]申请(专利权)人(译)	威拉赛特公司		
申请(专利权)人(译)	贝拉公司网站		
[标]发明人	ケネディジュリアシー アンダーソンボニー チュドバダリアアイ ワンエリックティー ワンホイ ペイガンモライマ ラビースラト ワイルドジョナサンアイ		
发明人	ケネディ ジュリア シー. アンダーソン ボニー チュドバ ダリア アイ. ワン エリック ティー. ワン ホイ ペイガン モライマ ラビー ヌスラト ワイルド ジョナサン アイ.		
IPC分类号	C12N15/09 C12Q1/04 C12Q1/68 C12M1/34 C12M1/00 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/112 C12Q2600/158 C12Q2600/178 G01N33/574 G01N33/57407 A61B10/0096 A61B10/0283 G06Q99/00 G16B25/00 A61B50/30		
FI分类号	C12N15/00.A C12N15/00.F C12Q1/04 C12Q1/68.A C12M1/34.Z C12M1/00.A C12M1/34.F G01N33/50.P G01N33/53.M G01N33/53.Y G01N33/574.A C12N15/09.200 C12Q1/6886.C C12Q1/6886.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB01 2G045/DA14 4B024/AA12 4B024/BA80 4B024/CA09 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/BB17 4B029/BB20 4B029/CC01 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/FA03 4B029/FA12 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ53 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR36 4B063/QR55 4B063/QR77 4B063/QS03 4B063/QS12 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	61/199585 2008-11-17 US 61/270812 2009-07-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种诊断甲状腺癌的方法，该方法可以早期准确地进行诊断。诊断甲状腺癌的方法，包括以下步骤。（a）针对对应于从特定列表中选择的一种或多种基因表达产物，获得包含来自受试者（b）生物样品100的基因表达产物的生物样品

100， 测量表达水平并 (c) 通过使基因表达水平与生物学样品中甲状腺癌的存在相关联来鉴定生物学样品为癌性的。 [选择图]图 18A

(21) 出願番号	特願2015-44674 (P2015-44674)	(71) 出願人	511118469
(22) 出願日	平成27年3月6日 (2015.3.6)		ベラサイト インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2011-536339 (P2011-536339) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ショアライン コート 7000 スイート 250
原出願日	平成21年11月17日 (2009.11.17)		
(31) 優先権主張番号	61/199,585	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成20年11月17日 (2008.11.17)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/270,812		弁理士 香名 雅夫
(32) 優先日	平成21年7月13日 (2009.7.13)	(74) 代理人	100160823
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕幸
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一
最終頁に続く			