

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5784272号  
(P5784272)

(45) 発行日 平成27年9月24日 (2015.9.24)

(24) 登録日 平成27年7月31日 (2015.7.31)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 F
G O 1 N 33/53 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02
G O 1 N 37/00 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M

請求項の数 22 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-507934 (P2009-507934)	(73) 特許権者 509012625 ジェネンテック, 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 ディーエヌエー ウェイ 1
(86) (22) 出願日 平成19年4月24日 (2007.4.24)	(74) 代理人 100109726 弁理士 園田 吉隆
(65) 公表番号 特表2009-534053 (P2009-534053A)	(74) 代理人 100101199 弁理士 小林 義教
(43) 公表日 平成21年9月24日 (2009.9.24)	(72) 発明者 アッバス, アレクサンダー アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 70, サン カルロス, カーメリタ ドライブ 2164
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/067341	
(87) 国際公開番号 W02007/127756	
(87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007.11.8)	
審査請求日 平成22年4月21日 (2010.4.21)	
審査番号 不服2013-12964 (P2013-12964/J1)	
審査請求日 平成25年7月5日 (2013.7.5)	
(31) 優先権主張番号 60/794,393	
(32) 優先日 平成18年4月24日 (2006.4.24)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫性疾患を検出するための方法及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検体において S L E の存在を決定するための下記遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在を検出する方法であって、被検体から入手した試料の細胞が、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子の組み合わせを正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現するか否かを決定することを含み、該遺伝子の組み合わせが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも含んでおらず、このとき多いレベルで遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在が該被検体が S L E を持つことを示す、方法。

【請求項 2】

ハウスキーピング遺伝子の使用をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

ハウスキーピング遺伝子が R P L 1 9 である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

正常な参照試料が健康な細胞または組織を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

S L E の存在を検出するため、または、S L E 治療に対する被検体の応答性を予測するための組成物であって、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子又はこれらの相補鎖に特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドを含有し、表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれか又はこれらの相補鎖に特異的にハイブリダイズすること

20

ができるポリヌクレオチドを含有しない、組成物。

【請求項 6】

ハウスキーピング遺伝子またはその相補鎖にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドをさらに含有する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

ハウスキーピング遺伝子が R P L 1 9 である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の組成物と、示される前記遺伝子の発現が正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルであるか否かを測定することによって S L E を検出するための該組成物の使用についての指示書とを、具備するキット。

10

【請求項 9】

正常な参照試料が健康な細胞または組織を含む、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 10】

被検体又は試料における S L E の存在および / または程度と相関する測定基準値を同定する方法であって、

( a ) プローブセットによって表される遺伝子の発現が S L E の特徴と関係しているパターンと総合的に関連しているプローブセットのグループを評価する工程であって、該プローブセットのグループが E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子を表すものであり、該プローブセットのグループが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも表すものでない、工程、

20

( b ) 該プローブセットのグループの傾向に対する個々のプローブセットの一致の程度を反映する尺度に従ってプローブセットに重みを付けるウェイト因子を作り出し、算出した平均プロファイルに対するそれぞれのプローブセットのプロファイルの相関係数を算出する工程、

( c ) 個々のプローブセットを 1 に対して尺度をとるために必要な値であるスケール因子を決定する工程、

( d ) スケール因子にウェイト因子を乗算して、混成因子を作り出す工程、

( e ) 混成因子を有する正常な血液試料のシグネチャーを乗算し、平均値を得るためにプローブセットと試料全体の結果として生じた値の平均を求め、該平均値の逆数をとって全体のスケール因子を得る工程、

30

( f ) 各々のウェイト因子に該全体のスケール因子を乗算してスカラー値のベクトルを得て、該スカラー値に対象の試料の発現シグネチャーを乗算し、結果として得た値の平均を求めて、該試料中の I 型インターフェロンと関係している遺伝子発現の程度を表す単一測定基準を得る工程

を含んでなる方法。

【請求項 11】

工程 ( a ) において、前記プローブセットのグループには、ある疾患の特徴と関連するサブクラスターにおいてコアの最も緊密に相関するプローブセットの対を含むか、又はそのプローブセットの対の周りにクラスター形成するプローブセットが含まれる、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

工程 ( b ) において、前記因子が、1 に対して尺度をとる手段を含む Z - スコアにプローブセットのグループの発現データを変換して、つまり 2 を底とする対数変換を行って、1 の平均値の標準偏差に対して尺度をとることによって作り出されたものである、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

工程 ( e ) において、前記の全体のスケール因子が、対象の試料から得た平均のプローブセットの結果を測定基準に変換するために有用であり、該試料が正常な健康な被検体からのものである場合に該測定基準が 1 である、請求項 10 又は 11 又は 12 に記載の

50

方法。

【請求項 1 4】

前記プローブセットのグループが、3つ、4つ、5つまたは6つの遺伝子のみを表すものである、請求項 1 0 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

S L E 治療に対する被検体の応答性を予測するための下記遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在を検出する方法であって、被検体から入手した試料の細胞が、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子の組み合わせを正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現するか否かを決定することを含み、該遺伝子の組み合わせが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも含まず、このとき多いレベルで遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在が該被検体が S L E 治療に応答することを示す、方法。

10

【請求項 1 6】

S L E について治療された被検体中の微小残存病変をモニタリングするための下記遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在を検出する方法であって、被検体から入手した試料の細胞が、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子の組み合わせを正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現するか否かを決定することを含み、該遺伝子の組み合わせが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも含まず、このとき多いレベルで遺伝子の組み合わせを発現する細胞の検出が微小残存病変の存在を示す、方法。

20

【請求項 1 7】

被検体中の S L E 類似症状を検出するための下記遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在を検出する方法であって、被検体から入手した試料の細胞が、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子の組み合わせを正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現するか否かを決定することを含み、該遺伝子の組み合わせが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも含まず、このとき多いレベルで遺伝子の組み合わせを発現する細胞の検出が該被検体中に S L E 類似症状があることを示す、方法。

【請求項 1 8】

S L E を発症する被検体の素因を評価するための下記遺伝子の組み合わせを発現する細胞の存在を検出する方法であって、被検体から入手した試料の細胞が、E P S T I 1、H E R C 5 および T Y K I を含む遺伝子の組み合わせを正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現するか否かを決定することを含み、該遺伝子の組み合わせが表 1 に列挙する他の遺伝子のいずれも含まず、このとき多いレベルで遺伝子の組み合わせを発現する細胞の検出が該被検体に S L E を発症する素因があることを示す、方法。

30

【請求項 1 9】

ハウスキーピング遺伝子の使用をさらに含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

ハウスキーピング遺伝子が R P L 1 9 である、請求項 1 9 に記載の方法。

40

【請求項 2 1】

正常な参照試料が健康な細胞または組織を含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

遺伝子の組み合わせが、3つ、4つ、5つまたは6つの遺伝子のみを含む、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0 0 0 1】

50

## (関連出願)

本出願は、米国特許法規則 1.53(b)(1)に基づき出願した非仮出願であり、米国特許法 119条(e)に基づき、2006年4月24日に本出願の出願第60/794393号の優先権を主張するものであり、その全体の開示内容が出典明記により本明細書に援用される。

## 【0002】

## (技術分野)

本発明は全体的に自己免疫性疾患の分子的決定の分野に関する。より具体的には、本発明は、自己免疫性疾患の様々な態様と関係している固有の分子シグネチャーに基づいた方法および組成物に関する。

10

## 【0003】

## (背景)

現在、自己免疫性疾患の多くは、様々な自己抗原に対する自己抗体の産生に特徴があると考えられている。例えば、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)は、自己抗体が宿主細胞及び組織に結合し、血管組織に蓄積して免疫細胞を活性化する免疫複合体を形成することによって臓器障害を引き起こす自己免疫性疾患である。シェーグレン症候群は、身体の腺の炎症に特徴がある自己免疫性疾患である。また、IgAネフロパシ、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎などを含む他の自己免疫性疾患も一般的に見られる。

インターフェロン(IFN-)は、SLEなどの多くの免疫疾患の病因に非常に関係しているI型インターフェロンである。IFN-シグナル伝達の破壊を伴う治療手法はこのような疾患の有効な治療でありうると考えられている。IFN-レベルはSLEにおいて上がっていることが知られており、IFN-の患者の治療によりレシピエントのSLEと類似した症状を可逆的に引き起こすことが観察されている。多くの他の種の証拠がIFN-とSLEを関連づけている。

20

## 【0004】

IFN-が標的細胞の遺伝子の転写に効果を及ぼすメカニズムが広く調査されている。二次メッセンジャーカスケードが決定されており、活性化された転写因子のためのシス制御結合部位が定められ、そして、いくつかの研究によりどの遺伝子発現が調節されているかが研究されている。オリゴヌクレオチドマイクロアレイによって最も総合的な研究が行われているが、インターフェロン応答遺伝子発現プロファイルの定義は依然として完全になされていない。なぜなら、少なくともある程度は、近年まで、マイクロアレイがヒトゲノムの遺伝子のための非常に完全なレポーターセットを含んでいなかったから、更には、様々な技術的困難があるために対象とする病的状態と確実に相関する、広く適用可能でしかも簡易なマーカー遺伝子のセットを同定することができなかったからである。

30

自己免疫性疾患の臨床管理における最も困難な試みの一つは、患者の疾患を正確かつ迅速に同定することである。最後に、患者の疾患の存在及び/又は程度を客観的に同定するために用いることができる分子基準の診断方法を有することは非常に有用であろう。本明細書において記述される発明は、これらの方法および他の利点を提供するものである。

特許出願及び出版物を含め、本明細書において引用したすべての文献は、出典明記によってこの全体を援用する。

40

## 【0005】

## (発明の開示)

本発明は、全身性エリテマトーデス(SLE)の存在及び/又は程度と関係する発現を有する遺伝子(一又は複数)の同定に少なくとも一部に基づいている、自己免疫性疾患を同定するための方法及び組成物を提供するものであって、このときのSLEは言い換えると、その疾患関連の遺伝子シグネチャーが他の自己免疫性疾患にも応用することができる原型自己免疫性疾患である。例えば、本明細書において記述されるように、一実施態様では、IFN-によるシグナル伝達にตอบสนองして調節される遺伝子が同定された。次いで、この手法によって生じる情報を試験し、修正して、細胞又は組織試料が自己免疫性疾患に特徴

50

的な応答を表す程度の簡明かつ定量的な基準を開発した。本明細書において示すように、本明細書において開示される一又は複数の特定の遺伝子の検出は患者の自己免疫性疾患の存在および/または程度の有用かつ有益な指標であるといえる。さらに、インターフェロン関連の疾患の提示および/または重症度を表す測定基準又は同等の指数は、バイオマーカー遺伝子発現情報の適切な形質転換によって作り出されてもよい。例示的な形質転換および結果として生じる測定基準は本明細書において開示されており、また、本明細書において開示される遺伝子発現データに基づいて作り出される。

#### 【0006】

ある態様では、本発明は、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が存在する場合に該被検体が自己免疫性疾患を有することが示される方法を提供する。

10

ある態様では、本発明は、自己免疫性疾患治療に対する被検体の応答性を予測する方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が存在する場合に該被検体が自己免疫性疾患治療に応答性があることが示される方法を提供する。

20

#### 【0007】

ある態様では、本発明は、自己免疫性疾患について治療された被検体において微小残存病変をモニタリングするための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に微小残存病変が存在することが示される方法を提供する。

30

ある態様では、本発明は、被検体の自己免疫性疾患の状態を検出するための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に該被検体において自己免疫性疾患の状態の存在が示される方法を提供する。

40

#### 【0008】

ある態様では、本発明は、自己免疫性疾患を発症する被検体の素因を評価するための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に該被検体が自己免疫性疾患を発症する素因が示される方法を提供する。

ある態様では、本発明は、被検体において自己免疫性疾患を診断するための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、2

50

7、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に該被検体が該自己免疫性疾患を有することが示される方法を提供する。

【0009】

ある態様では、本発明は、被検体において活動期と非活動期との状態(例えば、活動期SLEと非活動期SLE)を区別するための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に該被検体が活動期状態の該自己免疫性疾患を有することが示される方法を提供する。

10

ある態様では、本発明は、被検体において抗dsDNA抗体の存在及び/又は上昇を決定するための方法であって、被検体が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子を正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルで発現する細胞を含んでいるか否かを決定することを含む方法であって、このような細胞が検出される場合に該被検体において抗dsDNA抗体の存在及び/又は上昇が示される方法を提供する。

20

【0010】

本発明の方法は、必要であれば、又必要に応じて、適切な臨床介入工程を決定するために有用な情報を提供する。したがって、本発明の方法の一実施態様では、前記方法はさらに、表1、2および/または3に列挙される遺伝子の一又は複数(例えば、遺伝子(例えば表4に列挙されるもの)のいずれかの組合せも含む)の発現の評価の結果に基づいた、臨床介入工程を含む。例えば、適切な介入は、本発明の方法によって得た遺伝子発現情報に基づき、予防的ないしは治療的工程、又はその当時のいずれかの予防的ないしは治療的工程の調節(一又は複数)を伴いうる。

当業者に明らかであるように、本発明のいずれかの方法では、ある遺伝子の増加した発現の検出はある疾患の特徴(例えば、疾患の存在、段階又は程度)を陽性に示すのに対して、ある遺伝子の発現の増加が検出されないことはこの疾患の相互関係の特徴を示す上で有益であろう。

30

【0011】

ある態様では、本発明は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチド、又はこの遺伝子の相補鎖を含んでなる組成物を提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは、アレイ、遺伝子チップ、または遺伝子セット(例えば、別々又は混合物の場合であれば遺伝子ないしはその断片のセット)として提供される。

40

ある態様では、本発明は、本発明の組成物と、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙げる遺伝子の発現が正常な参照試料におけるそれぞれの遺伝子の発現レベルよりも多いレベルであるか否かを決定することによって自己免疫性疾患を検出するための該組成物の使用についての指示書とを、具備するキットを提供する。一実施態様では、本発明の組成物は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28個、又は最大すべてまでのいずれかの数の表1、2及び/又は3に挙

50

げる遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるアレイ／遺伝子チップ／遺伝子セットを含む。一実施態様では、本発明の組成物は、表1、2及び／又は3に挙げるある遺伝子によってコードされたポリペプチドの少なくとも一部をコードする核酸分子を含む。一実施態様では、本発明の組成物は、表1、2及び／又は3に挙げるある遺伝子の少なくとも一部に結合して重合(例えば増幅)に作用することができる核酸プライマーを含む。一実施態様では、本発明の組成物は、表1、2及び／又は3に挙げるある遺伝子(または、その相補鎖)(または、対応する遺伝子産物)を特異的に検出する結合剤(例えばプライマー、プローブ)を含む。一実施態様では、本発明の組成物は、表1、2及び／又は3に挙げるある遺伝子によってコードされるポリペプチドの少なくとも一部に特異的に結合する結合剤を含む。

10

## 【0012】

本発明の方法および組成物は、表1、2および／または3に挙げる遺伝子の一又は複数を含んでもよい。1より多い遺伝子が本発明の方法又は組成物において用いられるか又は含まれる場合、その1より多い遺伝子は表1、2及び／又は3に挙げる(順不同)いずれかの数の遺伝子のいずれかの組み合わせであってもよい。例えば、一実施態様では、遺伝子の組み合わせは列挙される遺伝子の2つ、つまりOAS3とHERC5のみを含む。一実施態様では、遺伝子の組合せは、列挙される遺伝子の3つのみ、4つのみ、5つのみ、又は6つのみを含む。一実施態様では、遺伝子の組合せは、列挙される遺伝子の少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、又は少なくとも6つを含む。他の実施態様では、遺伝子の組み合わせは、OAS3、HERC5、及び表1、2及び／又は3に挙げる他の遺伝子の一又は複数を含む。一実施態様では、本発明の遺伝子組み合わせは、表4Bに示す3-遺伝子組み合わせ(遺伝子1、2および3)を含むか、これらからなるか、又は基本的にこれらからなる。一実施態様では、前記の3-遺伝子組み合わせは、少なくともおよそ0.7、又は少なくともおよそ0.75、又は少なくともおよそ0.8、又は少なくともおよそ0.85、又は少なくともおよそ0.9、又は少なくともおよそ0.95、又は少なくともおよそ0.97、又は少なくともおよそ0.98、又は少なくともおよそ0.99のピアソン相関値を有すると示される。一実施態様では、前記の3-遺伝子組み合わせは、(1)IFIT4、OAS1およびMX1、または(2)OASL、CHMP5およびZBP1、または(3)IFI44L、OASLおよびCIG5、または(4)IFI44L、CIG5およびZBP1、または(5)EPSTI1、TYKIおよびMX1、または(6)IFIT4、HERC5およびTYKI、または(7)IFIT4、TYKIおよびXIAP、または(8)IFI44L、OASLおよびZBP1、または(9)IFI44L、IFIT4およびOASL、または(10)IFI4、OAS1およびIFIT1、または(11)EPSTI1、HERC5およびTYKI、または(12)IFI44L、EPSTI1およびOASL、または(13)IFI44L、EPSTI1およびOAS3、または(14)EPSTI1、TYKIおよびIFIT1、または(15)G1P2、SAM9LおよびSP110を含む。さらに他の実施態様では、遺伝子の組合せは、表1、2および／または3に挙げる遺伝子の一又は複数を含み、さらに表1、2および／または3に挙げない一又は複数の他の遺伝子(例えば、自己免疫性疾患と関係しているが、インターフェロン特異的な誘導と関係していないことが知られている遺伝子)と組み合わせられる。

20

30

40

## 【0013】

本明細書に記載の本発明のいずれかの実施態様では、一又は複数の参照遺伝子(すなわち、単独で評価される場合、対象とする疾患および／または状態を表すことが知られていない遺伝子)が含まれてもよい。このような参照遺伝子にはハウスキーピング遺伝子が含まれる。例えば、適切な参照遺伝子は、試料において基準となる遺伝子発現レベルを表す比較／コントロール遺伝子として役立つハウスキーピング遺伝子であってもよい。したがって、例えば、一実施態様では、表1、2、3および／または4に挙げる一又は複数の遺伝子は、リボソームタンパク質L19(RPL19; NP\_000972)、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)、アクチン(例えば -アクチン)

50

、チューブリン、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HRP T)および他のリボソームタンパク質/遺伝子(例えば28S、18S)などの一又は複数のハウスキーピング遺伝子と組み合わされて用いられる。

【0014】

一態様では、本発明は、被検体又は試料における自己免疫性疾患の存在および/または程度と相関する測定基準値を同定する方法であって、

(a) プロブセットによって表される遺伝子の発現が疾患の特徴と関係しているパターンと総合的に関連しているプロブセットのグループを評価する工程、

(b) 該プロブセットのグループの傾向に対する個々のプロブセットの一致の程度を反映する尺度に従ってプロブセットに重みを付けるウェイト因子(weighting factor)を作り出し、算出した平均プロファイルに対するそれぞれのプロブセットの相関係数を算出する工程、

(c) 個々のプロブセットを1に対して尺度をとるために必要な値であるスケール因子(scaling factor)を決定する工程、

(d) スケール因子にウェイト因子を乗算して、混成因子(composite factor)を作り出す工程、

(e) 混成因子を有する正常な血液試料のシグネチャーを乗算し、平均値を得るためにプロブセットと試料全体の結果として生じた値の平均を求め、該平均値の逆数をとって(inverting)全体のスケール因子(global scaling factor)を得る工程、

(f) 各々のウェイト因子に該全体のスケール因子を乗算してスカラー値(scalar value)のベクトルを得て、該スカラー値に対象の試料の発現シグネチャーを乗算し、結果として得た値の平均を求めて、該試料中のI型インターフェロンと関係している遺伝子発現の程度を表す単一測定基準を得る工程

を含んでなる方法を提供する。

【0015】

前段落の前記方法の一実施態様では、工程(a)において、前記プロブセットのグループには、ある疾患の特徴と関連するサブクラスターにおいてコアの最も緊密に相関するプロブセットの対を含むか、又はそのプロブセットの対の周りに集まるプロブセットが含まれる。

前段落の前記方法の一実施態様では、工程(b)において、前記因子は、1に対して尺度をとる(scaling to 1)手段を含むZ-スコアにプロブセットのグループの発現データを変換して、つまり2を底とする対数変換を行って、1の平均値の標準偏差に対して尺度をとる(acaling)ことによって作り出されたものである。

前段落の前記方法の一実施態様では、工程(e)において、前記の全体のスケール因子は、対象の試料から得た平均のプロブセットの結果を測定基準に変換するために有用であり、該測定基準が該試料が正常な健康な被検体である場合に1である。

前段落の前記方法の一実施態様では、前記のプロブセットのグループには、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34ないし最大すべてまでのいずれかの数の表1、2および/または3に挙げる遺伝子が含まれる。一実施態様では、前記のプロブセットのグループには、表1、2および/または3に挙げるすべてが含まれる。

【0016】

一態様では、本発明は、対象の被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該対象の被検体において自己免疫性疾患の存在が示される方法を提供する。

一態様では、本発明は、自己免疫性疾患治療に対する被検体の応答性を予測する方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基

10

20

30

40

50

準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体が自己免疫性疾患治療に応答性があることが示される方法を提供する。

【0017】

一態様では、本発明は、自己免疫性疾患について治療された被検体において微小残存病変をモニタリングするための方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない、及び/又は治療されていない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、微小残存自己免疫性疾患が存在することが示される方法を提供する。

10

一態様では、本発明は、自己免疫性疾患の状態を検出するための方法であって、自己免疫性疾患の状態を有することが予測される被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体において自己免疫性疾患の状態の存在が示される方法を提供する。

【0018】

一態様では、本発明は、自己免疫性疾患を発症する被検体の素因を評価するための方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体が自己免疫性疾患を発症する素因が示される方法を提供する。

20

一態様では、本発明は、被検体において自己免疫性疾患を診断するための方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体が該自己免疫性疾患を有することが示される方法を提供する。

【0019】

一態様では、本発明は、被検体において活動期と非活動期との状態(例えば、活動期SLEと非活動期SLE)を区別するための方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体が活動期状態の該自己免疫性疾患を有することが示される方法を提供する。

30

一態様では、本発明は、被検体において抗dsDNA抗体の存在及び/又は上昇を決定するための方法であって、被検体から得た試料について本明細書中に記載した方法によって得た第一測定基準を参照(例えば、正常、健康、罹患していない)試料から得た参照測定基準と比較することを含む方法であって、このとき第一測定基準が参照測定基準より高い場合に、該被検体において抗dsDNA抗体の存在及び/又は上昇が示される方法を提供する。

40

【0020】

一実施態様では、参照測定基準は、コントロール試料(例えば、健康及び/又は罹患していない及び/又は治療していない組織、細胞及び/又は被検体から得られる)からの試料について本明細書中に記載の方法を用いて得たものである。

一又は複数のバイオマーカーの発現を試験するための方法における工程は、mRNA発現を検出するアッセイ(限定するものではないが、mRNAをcDNAに変換して、場合によってはその後核酸増幅することを含む)、酵素活性の存在を検出する酵素アッセイ、及び免疫組織化学アッセイを含む、様々なアッセイ様式で行われてもよい。場合によって、組織又は細胞の試料は疾患の組織又は細胞を含む。

【0021】

50

本発明の方法にはさらに、免疫関連の疾患などの哺乳動物の疾患を治療する方法であって、哺乳動物から組織ないしは細胞の試料を得る工程、一又は複数のバイオマーカーの発現(例えば、発現の量)について組織ないしは細胞を試験して、該組織ないしは細胞の試料が該一又は複数のバイオマーカーを発現する(例えば、このときバイオマーカーが参照(コントロール)試料よりも多い量で発現される)ことを決定する工程、該哺乳動物に有効量の治療剤を投与する工程を含む方法が含まれる。一又は複数のバイオマーカーの発現を試験するための方法における工程は、mRNA発現を検出するアッセイ、酵素活性の存在を検出する酵素のアッセイ、および免疫組織化学アッセイを含む様々なアッセイ様式で実行されてもよい。場合によって、前記方法は哺乳動物の自己免疫性疾患を治療することを含む。場合によって、前記方法は、有効量の標的とした治療剤(例えば、1型インターフェロンを結合する及び/又は1型インターフェロンの活性をブロックする抗体及び/又はその対応するレセプター(一又は複数))と、場合によって第二の治療剤(例えばステロイドなど)を前記哺乳動物に投与することを含む。

10

いくつかの実施態様では、バイオマーカーは、表1、2および/または3に挙げるものから選択される。

#### 【0022】

(発明の実施の形態)

一般的な技術

本発明の実施は、特に明記しない限り、当業者の技術範囲内の分子生物学(組換え技術を含む)、微生物学、細胞生物学、生化学及び免疫学の従来技術を使用して行う。このような技術は、例えば以下のような文献に完全に明記されている。「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」, 第2版(Sambrookら, 1989); 「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait, 編, 1984); 「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney, 編, 1987); 「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.); 「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等, 編, 1987, 及び定期的に更新されたもの); 「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullisら, 編, 1994)。

20

本発明で用いるプライマー、オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドは、当分野で公知の標準的な技術を用いて生成することができる。

特に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。Singleton等, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994), and March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)により当分野の技術者は本出願に使用した多くの用語の一般的な理解が得られる。

30

#### 【0023】

定義

本明細書で用いる「アレイ」又は「マイクロアレイ」なる用語は、基質上でのハイブリダイズ可能なアレイ成分、好ましくはポリヌクレオチドプローブ(例えばオリゴヌクレオチド)の規則正しい整列を指す。基質は、ガラススライドなどの固体基質、又はニトロセルロースメンブレンなどの半固体基質であってもよい。ヌクレオチド配列は、DNA、RNA又は何れかのその並べ換えでありうる。

40

本明細書で用いる「標的配列」、「標的核酸」又は「標的タンパク質」は、本発明の突然変異が存在すると思われる又は存在することがわかっており、その検出が望まれる、対象とするポリヌクレオチド配列である。通常、本明細書中で用いる「鋳型」は標的ヌクレオチド配列を含有するポリヌクレオチドである。場合によっては、「標的配列」、「鋳型DNA」、「鋳型ポリヌクレオチド」、「標的核酸」、「標的ポリヌクレオチド」及びその変異体が交換可能に用いられる。

#### 【0024】

本明細書中で用いる「増幅」は通常、所望の配列の複数のコピーを生産する方法を指す。「複数のコピー」は少なくとも2のコピーを意味する。「コピー」が、鋳型配列に対し

50

て相補的な又は同一な完全な配列を必ずしも意味するものではない。例えば、コピーは、ヌクレオチド類似体、例えばデオキシノシン、意図的配列変化(鋳型に相補的ではないがハイブリダイズすることができる配列を含んでなるプライマーにより導入された配列変化など)及び/又は増幅中に起こる配列エラーを含みうる。

第一試料における遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル/量が、第二試料における遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル/量の少なくともおよそ1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍又は10倍である場合に、第一試料における遺伝子又はバイオマーカーの発現/量は、第二試料におけるレベル「より多い」レベルである。発現レベル/量は、限定するものではないが、mRNA、cDNA、タンパク質、タンパク質断片および/または遺伝子コピーを含め、当分野で公知の任意の好適な基準に基づいて決定されてもよい。発現レベル/量は、質的におよび/または量的に決定されてもよい。

#### 【0025】

ここで交換可能に用いる「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを意味し、DNA及びRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾されたヌクレオチド又は塩基、及び/又はそれらの類似体(アナログ)、又はDNAもしくはRNAポリメラーゼによりポリマー中に取り込み可能な任意の基質とすることができる。ポリヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体を含み得る。存在するならば、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーの集合化(「アセンブリ」とも言う)の前又は後になされ得る。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分により中断されてもよい。ポリヌクレオチドは合成後に、例えば標識成分との結合によりさらに修飾されてもよい。他のタイプの修飾には、例えば「キャップ(caps)」、類似体との自然に生じたヌクレオチドの一又は複数の置換、ヌクレオチド間修飾、例えば非荷電連結(例えばホスホン酸メチル、ホスホトリエステル、ホスホアミダート、カルバマート等)及び荷電連結(ホスホロチオアート、ホスホロジチオアート等)を有するもの、ペンダント部分、例えばタンパク質(例えばヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ply-L-リジン等)を含むもの、インターカレータ(intercalators)を有するもの(例えばアクリジン、ソラレン等)、キレート剤を含むもの(例えば金属、放射性金属、ホウ素、酸化的金属等)、アルキル化剤を含むもの、修飾された連結を含むもの(例えばアルファアノマー核酸等)、並びにポリヌクレオチド(一又は複数)の未修飾形態が含まれる。さらに、糖類中に通常存在する任意のヒドロキシル基は、例えばホスホナート基、ホスファート基で置き換えられてもよく、標準的な保護基で保護されてもよく、又は付加的なヌクレオチドへのさらなる連結を調製するように活性化されてもよく、もしくは固体支持体に結合していてもよい。5'及び3'末端のOHはホスホリル化可能であり、又は1~20の炭素原子を有するアミン又は有機キャップ基部分で置換することもできる。また他のヒドロキシルは標準的な保護基に誘導体化されてもよい。さらにポリヌクレオチドは当該分野で一般的に知られているリボース又はデオキシリボース糖類の類似形態のものをさらに含み、これらには例えば2'-O-メチル-、2'-O-アリル、2'-フルオロ又は2'-アジド-リボース、炭素環式糖の類似体、アルファ-アノマー糖、エピマー糖、例えばアラビノース、キシロース類又はリキソース類、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、非環式類似体、及び非塩基性ヌクレオチド類似体、例えばメチルリボシドが含まれる。一又は複数のホスホジエステル連結は代替の連結基で置き換えてもよい。これらの代替の連結基には、限定されるものではないが、ホスファートがP(O)S(「チオアート」)、P(S)S(「ジチオアート」)、(O)NR<sub>2</sub>(「アミダート」)、P(O)R、P(O)OR'、CO又はCH<sub>2</sub>(「ホルムアセタール」)と置き換えられた実施態様のものが含まれ、ここでそれぞれのR及びR'は独立して、H又は、エーテル(-O-)結合を含んでいてもよい置換もしくは未置換のアルキル(1-20C)、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はアラリジル(araldyl)である。ポリヌクレオチド中の全ての結合が同一である必要はない。先の記述は、RNA及びDNAを含むここで引用される全てのポリヌクレオチドに適用される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 6 】

本明細書中で用いる「オリゴヌクレオチド」とは、短く、一般的に単鎖であり、また必ずしもそうではないが、一般的に約200未満のヌクレオチド長の、一般的に合成のポリヌクレオチドを意味する。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」なる用語は、相互に排他的なものではない。ポリヌクレオチドについての上述した記載はオリゴヌクレオチドと等しく、十分に適用可能である。

「プライマー」は、一般に、標的配列とハイブリダイズすることによって、対象の試料中に存在しうる標的に結合して、その後、標的に相補的なポリヌクレオチドの重合を促進する、一般に遊離した3'-OH基を有する短い単鎖のポリヌクレオチドである。

「遺伝子増幅」なる語句は、遺伝子又は遺伝子断片の複数のコピーが特定の細胞又は細胞系統において形成されるプロセスを意味する。複製された領域(増幅されたDNAのストレッチ)は、しばしば「アンプリコン」と称される。通常は、生成されるメッセンジャーRNA(mRNA)の量、即ち遺伝子発現レベルも、発現された特定遺伝子の作成されたコピー数に比例して増加する。

10

## 【 0 0 2 7 】

本明細書中で用いる「突然変異」なる用語は、野生型タンパク質又は核酸と比べて、それぞれ特定のタンパク質又は核酸(遺伝子、RNA)のアミノ酸配列又は核酸配列の差異を意味する。変異したタンパク質又は核酸は、遺伝子の1の対立遺伝子(ヘテロ接合体)又は両方の対立遺伝子(ホモ接合体)から発現されうるか、遺伝子の1の対立遺伝子(ヘテロ接合体)又は両方の対立遺伝子(ホモ接合体)にみられ、体細胞又は生殖細胞系でありうる。

20

「阻害する」ことは、参照物質と比較して、活性、機能及び/又は量を減らす又は低くすることである。

一般的に「3'」なる用語は、同じポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドの他の領域又は位置からポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド3'(下流)の領域又は位置を指す。一般的に「5'」なる用語は、同じポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドの他の領域又は位置からポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド5'(上流)の領域又は位置を指す。

## 【 0 0 2 8 】

「検出」は、直接的及び間接的な検出を含む検出する任意の手段を含む。

本明細書中で用いる「診断」なる用語は、分子の又は病理学的状態の同定、例えば自己免疫性疾患の同定を指す。本明細書中で用いる「予後」なる用語は、例えば、自己免疫性疾患の再発、再燃、及び薬剤耐性を含む自己免疫性疾患が原因となる疾患症状の可能性の予測を意味する。本明細書中で用いる「予測」なる用語は、患者が薬剤又は一連の薬剤に対して有利又は不利に反応する可能性を意味する。一実施態様では、予測はその反応の程度に関する。一実施態様では、予測は、例えば特定の治療的薬剤による治療、及び疾患再発のない一定期間の後に患者が生存しているか改善しているかどうか、及び/又はその可能性に関する。本発明の予測方法を用いて任意の特定の患者のために最も好適な治療様式を選択することによって、治療決定を臨床的に行うことができる。本発明の予測方法は、患者が、治療投薬計画、例えば特定の治療剤や組み合わせの投与、外科的介入、ステロイド治療などを含む特定の治療投薬計画に有利に反応するかどうか、又は治療投薬計画の後に患者が長期に生存しているかどうかを予測する際の有用なツールである。

30

40

## 【 0 0 2 9 】

本明細書中で用いる「長期の」生存なる用語は、治療的治療の後、少なくとも1年、5年、8年又は10年の生存を指す。

本発明に従って用いられる場合、特定の治療薬又は治療選択に対する「耐性の増加」なる用語は、薬剤の標準的な用量又は標準的な治療手順に対する反応の減少を意味する。

本発明に従って用いられる場合、特定の治療薬又は治療選択に対する「感受性の減少」なる用語は、薬剤の標準的な用量又は標準的な治療手順に対する反応の減少を意味し、この反応の減少は薬剤の用量や治療の強度を増やすことによって、(少なくとも部分的に)補われうるものである。

50

「患者応答」は、限定するものではないが以下のものを含む患者に利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価できる。(1) 緩徐化及び完全な停止を含む、ある程度の疾患進行の阻害、(2) 疾患発症及び/又は症状の数の減少、(3) 損傷サイズの減少、(4) 近接する末梢器官及び/又は組織への疾患細胞浸潤の阻害(すなわち減少、緩徐化又は完全な停止)、(5) 疾患の拡がりの阻害(すなわち減少、緩徐化又は完全な停止)、(6) 必ずではないが病変の退行又は消失が生じうる自己免疫応答の低減、(7) 疾患と関係する一又は複数の症状の、ある程度の軽減、(8) 治療後の疾患がない期間の増加、及び/又は(9) 治療後の特定の時点での死亡率の減少。

#### 【0030】

本明細書中で用いる「インターフェロンインヒビター(阻害剤)」なる用語は、野生型又は変異した1型インターフェロンの生物学的機能を阻害する能力を有する分子を指す。したがって、「インヒビター」なる用語は、1型インターフェロンの生物学的役割の文脈において定められる。一実施態様では、本明細書中において称するインターフェロンインヒビターは、1型インターフェロン/インターフェロンレセプター経路を経る細胞シグナル伝達を特異的に阻害する。例えば、インターフェロンインヒビターは、インターフェロンレセプターと、又はインターフェロンレセプターに通常結合する1型インターフェロンと相互作用(例えば結合)しうる。一実施態様では、インターフェロンインヒビターはインターフェロンレセプターの細胞外ドメインと結合する。一実施態様では、インターフェロンインヒビターはインターフェロンレセプターの細胞内ドメインと結合する。一実施態様では、インターフェロンインヒビターは1型インターフェロンと結合する。一実施態様では、1型インターフェロンはインターフェロンサブタイプである。一実施態様では、1型インターフェロンはインターフェロンでない。一実施態様では、1型インターフェロンはインターフェロンでない。一実施態様では、インターフェロンインヒビターによって阻害されるインターフェロン生物学的活性は、自己免疫性疾患などの免疫性疾患と関係している。インターフェロン/レセプター活性を阻害することができる限り、インターフェロンインヒビターはいずれの形態であってもよい。インヒビターには、抗体(例えば、上記に定義したモノクローナル抗体)、小有機/無機分子、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、阻害性ペプチド/ポリペプチド、阻害性RNA(例えば、小干渉RNA)、これらの組み合わせなどが含まれる。

#### 【0031】

「抗体」(Ab)と「免疫グロブリン」(Ig)は同じ構造的特徴を有する糖タンパク質である。抗体は特定の抗原に対して結合特異性を示すものであるが、免疫グロブリンには、抗体と一般的に抗原特異性を欠く他の抗体様分子の両方が含まれる。後者の種類のポリペプチドは、例えばリンパ系により低レベルで、骨髄腫により増加したレベルで産生される。

「抗体」及び「イムノグロブリン」なる用語は互換性をもって広義な意味で使われ、モノクローナル抗体(例えば完全長又は完全なモノクローナル抗体)、ポリクローナル抗体、単価抗体、多価抗体、多特異性抗体(例えば所望の生物学的活性を示す限りの二重特異性抗体)及び(本明細書で詳細に記載される)特定の抗体断片が含まれる。抗体はキメラ、ヒト、ヒト化及び/又は親和性成熟したものであり得る。

「抗体断片」は完全な抗体の一部のみを含んでなるものであり、その一部は、完全な抗体に存在する場合のその一部に通常関連する機能の少なくとも一、好ましくはその機能のほとんどないしはすべてを保持することが好ましい。一実施態様では、抗体断片は完全な抗体の抗原結合部位を含んでなるために、抗原結合能を有する。他の実施態様では、抗体断片は、例えばFc領域を含んでなるものは、完全な抗体に存在する場合のFc領域に通常関連する生物学的な機能、例えばFcRn結合、抗体半減期の調節、ADCC機能及び補体結合の少なくとも一を保持する。一実施態様では、抗体断片は、完全な抗体と実質的に類似したインビボ半減期を有する一価性抗体である。例えば、このような抗体断片は、インビボ安定性を断片に与えることができるFc配列に結合した抗原結合アームを含んでもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 2 】

ここで使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体、すなわち、集団を構成する個々の抗体が、微量に存在しうる天然に生じる変異体を除いて同一である抗体を指す。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原に対するものである。さらに、異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を典型的には含むポリクローナル調製物と比べて、モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。

本明細書中のモノクローナル抗体には、具体的に、重鎖及び/又は軽鎖の一部が特定の種由来の抗体あるいは特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一であるか相同であり、鎖の残りの部分が他の種由来の抗体あるいは他の抗体クラスあるいはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一であるか相同である「キメラ」抗体、並びにそれが所望の生物学的活性を有する限りそれら抗体の断片が含まれる(米国特許第4,816,567号;及び、Morrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。

10

## 【 0 0 3 3 】

非ヒト(例えばマウス)抗体の「ヒト化」形とは、非ヒト免疫グロブリンから得られた最小配列を含むキメラ抗体である。多くの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの高頻度可変領域の残基が、マウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類のような所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種(ドナー抗体)の高頻度可変領域の残基によって置換されたヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。ある場合には、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域(FR)残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見出されない残基を含んでいてもよい。これらの修飾は抗体の特性をさらに洗練するために行われる。一般的に、ヒト化抗体は、全て又はほとんど全ての高頻度可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものと同じし、全て又はほとんど全てのFRがヒト免疫グロブリン配列である、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体は、状況に応じて免疫グロブリン定常領域(Fc)、典型的にはヒトの免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含む。さらなる詳細は、Jones等, Nature 321, 522-525(1986); Riechmann等, Nature 332, 323-329(1988);及びPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2, 593-596(1992)を参照のこと。また、以下の概説文献及びここに挙げる引用文献も参照のこと: Vaswani及びHamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurler and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)。

20

30

## 【 0 0 3 4 】

「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体のアミノ酸残基に対応するアミノ酸残基を有するもの、及び/又は本明細書中に開示したヒト抗体をつくるためのいずれかの技術を使用してつくられたものである。この定義におけるヒト抗体は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特別に除く。

「親和性成熟」抗体は、その一又は複数のCDR/HVRに一又は複数の変更を有する抗体であって、そのような変更を有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性を向上させたものである。好ましい親和性成熟抗体は、標的抗原に対して、ナノモル単位の、さらにはピコモル単位の親和性を有する。親和性成熟抗体は、当技術分野において既知の方法により生産できる。Marks等は、Bio/Technology, 10:779-783(1992年)において、VHドメインとVLドメインのシャフリングによる親和性成熟を開示している。CDR/HVRおよび/またはフレームワーク残基のランダムな突然変異誘発が、Barbas他、Proc Natl. Acad. Sci, USA 91:3809-3813(1994); Schier他、Gene, 169:147-155 (1995); Yelton他、J. Immunol., 155:1994-2004 (1995); Jackson他、J. Immunol., 154(7):3310-9 (1995); およびHawkins他、J. Mol. Biol., 226:889-896 (1992)に開示されている。

40

## 【 0 0 3 5 】

「Fc領域」という用語は、完全な抗体のパパイン消化で生じ得る免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。Fc領域は、天然配列Fc領域又は変異体Fc領域である。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は変化するかも知れないが、ヒトI

50

g G重鎖のFc領域は、通常、Cys 226の位置のアミノ酸残基、又は約位置Pro 230からFc領域のカルボキシル末端まで伸長すると定義される。免疫グロブリンのFc領域は、一般的に、2つの定常ドメイン、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含み、場合によってはCH4ドメインを含む。ここで「Fc領域鎖」とは、Fc領域の2つのポリペプチド鎖のうちの一つを意味する。

ここで用いられる「細胞障害剤」という用語は、細胞の機能を阻害し又は妨害し、及び/又は細胞の破壊を引き起こす物質を称する。この用語は放射性アイソトープ(例えば、At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>及びLuの放射性同位元素)、化学療法剤、及び細菌性、真菌性、植物性又は動物性起源の小分子毒素又は酵素的に活性な毒素等の毒素又はその断片を含むことが意図されている。

「ブロッキング(以下「ブロック」とも言う)抗体」又は「アンタゴニスト」抗体は、結合する抗原の生物学的活性を阻害するか、減弱するものである。このようなブロッキングはレセプターへのリガンド結合などのタンパク質-タンパク質相互作用を阻害することによるなどの任意の方法によって行うことができる。一実施態様では、ブロッキング抗体又はアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にないしは完全に阻害する。

#### 【0036】

ここで「自己免疫性疾患」とは、個体自身の組織から生じ、個体自身の組織に対する非悪性の疾病又は疾患のことである。ここでの自己免疫疾患は、悪性又は癌性の疾病又は状態、特にB細胞リンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、ヘアリー細胞白血病及び慢性骨髄芽球性白血病を除く。自己免疫性疾患又は疾患の例には、限定されるものではないが、炎症反応、例えば乾癬及び皮膚炎(例えばアトピー性皮膚炎)を含む炎症性皮肤病；全身強皮症および硬化症；炎症性腸疾患(例えばクローン病および潰瘍性大腸炎)と関係している応答；呼吸窮迫症候群(成人呼吸窮迫症候群；ARDSを含む)；皮膚炎；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；大腸炎；糸球体腎炎；アレルギー性状態、例えば湿疹および喘息およびT細胞の浸潤を伴う他の状態および慢性炎症反応)；アテローム性動脈硬化；白血球接着欠損；関節リウマチ；全身性エリテマトーデス(SLE)(ループス腎炎、皮膚狼瘡を含むがこれらに限定しない)；真正糖尿病(例えばI型糖尿病又はインシュリン依存性糖尿病)；多発性硬化症；レイノー症候群；自己免疫性甲状腺炎；橋本甲状腺炎；アレルギー性脳脊髄炎；シェーグレン症候群；若年発症性糖尿病及び結核、サルコイドーシス、多発性筋炎、肉芽種症及び血管炎に典型的に見出されるサイトカイン及びTリンパ球により媒介される急性及び遅延型高血圧に関連した免疫反応；悪性貧血(アジソン病)；白血球血管外遊出を伴う疾患；中枢神経系(CNS)炎症性疾患；多臓器損傷症候群；溶血性貧血(クリオグロブリン血症又はクームズ陽性貧血を含むがこれらに限定しない)；重症筋無力症；抗原-抗体複合体媒介性疾患；抗糸球体基底膜疾患；抗リン脂質症候群；アレルギー性神経炎；グレーブス病；ランバート-イトン筋無力症候群；水疱性類天ぼうそう；ペンフィグス；自己免疫性多腺性内分泌障害；ライター症候群；全身強直性症候群；ベーチェット病；巨細胞動脈炎；免疫複合体腎炎；IgAネフロパシー；IgM多発性神経炎；免疫性の血小板減少性紫斑病(ITP)又は自己免疫性血小板減少などが含まれる。

#### 【0037】

ここで使用されるところの「治療」は、治療されている個体又は細胞の天然の過程を改変するための臨床的介入を意味し、予防のため又は臨床的病理の過程中に実施することができる。治療の望ましい効果には、疾病の発生又は再発の防止、症状の寛解、疾病の任意の直接的又は間接的病理的結果の低減、疾病の進行速度の低減、疾病状態の回復又は緩和、及び寛解又は改善された予後が含まれる。ある実施態様では、本発明の方法及び組成物は疾患又は疾病の進行を遅らせるために用いられる。

「有効量」とは所望の治療又は予防結果を達成するために必要な用量及び時間での効果的な量を意味する。治療剤の「治療的有效量」は、例えば個体の疾病ステージ、年齢、性別、及び体重、並びに個体に所望の応答を誘発する抗体の能力などの因子に従って変わらう。また、治療的有效量は治療剤の任意の毒性又は有害な効果よりも治療的に恩恵のあ

10

20

30

40

50

る効果が上回るものである。「予防的有効量」とは所望の予防結果を達成するために必要な用量及び時間での効果的な量を意味する。典型的には必ずではないが、予防的用量は疾患の初期ステージ又はその前の患者に用いるので、予防的有効量は治療的有効量よりも少ないであろう。

【0038】

本明細書において使用する「I型インターフェロン」及び「ヒトI型インターフェロン」なる用語は、ヒト及び合成インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンクラスの範疇に含まれ、且つ共通の細胞レセプターに結合する全ての種類の天然ヒト及び合成インターフェロンと定義される。天然ヒトインターフェロンは、高度の構造相同性を有する個別の遺伝子によってコードされる、23以上の密接に関連するタンパク質を含む(Weissmann及びWeber, *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.*, 33:251(1986); *J. Interferon Res.*, 13:443-444 (1993))。ヒトIFN-遺伝子座は2つのサブファミリーを含む。第一のサブファミリーは、IFN- A (IFN- 2)、IFN- B (IFN- 8)、IFN- C (IFN- 10)、IFN- D (IFN- 1)、IFN- E (IFN- 22)、IFN- F (IFN- 21)、IFN- G (IFN- 5)、IFN- 16、IFN- 17、IFN- 4、IFN- 6、IFN- 7、及びIFN- H (IFN- 14)をコードする遺伝子、及び少なくとも80%の相同性を有する偽遺伝子を含む、少なくとも14の機能的な非対立遺伝子から構成される。第二のサブファミリーであるI I又はI Iは、IFN- 遺伝子と70%の相同性を示す少なくとも5の偽遺伝子及び1の機能的な遺伝子(ここでは「IFN- I I 1」又は「IFN- 」と示す)を含む(Weissmann及びWeber (1986))。ヒトIFN- は通常、単一のコピー遺伝子によってコードされると考えられている。

10

20

【0039】

本明細書において使用する「第1のヒトインターフェロン (hIFN-)レセプター」、「IFN- R」、「hIFNAR1」、「IFNAR1」、及び「Uze鎖」なる用語は、Uze等, *Cell*, 60:225-234 (1990)によってクローニングされた557のアミノ酸レセプタータンパク質として定義され、これには、Uze等による文献の229頁の図5に示されるように、409の残基からなる細胞外ドメイン、21の残基からなる膜貫通ドメイン、及び100の残基からなる細胞間ドメインが含まれる。一実施態様では、前記の用語は、IFNAR1の細胞外ドメイン(ECD)(又はECDの断片)を含むIFNAR1の断片を含む。

30

本明細書において使用する「第2のヒトインターフェロン (hIFN-)レセプター」、「IFN- R」、「hIFNAR2」、「IFNAR2」、及び「Novic鎖」なる用語は、Domanski等, *J. Biol. Chem.*, 37:21606-21611 (1995)によってクローニングされた515のアミノ酸レセプタータンパク質として定義され、これには、Domanski等による文献の21608頁の図1に示されるように、217の残基からなる細胞外ドメイン、21の残基からなる膜貫通ドメイン、及び250の残基からなる細胞間ドメインが含まれる。一実施態様では、前記の用語には、IFNAR2の細胞外ドメイン(ECD)(又はECDの断片)を含むIFNAR2の断片と、免疫グロブリン配列の少なくとも一部に融合したIFNAR2 ECD等のIFNAR2の可溶性形態が包含される。

40

【0040】

「ハウスキーピング遺伝子」なる用語は、活性が細胞機能の維持に必須であるタンパク質をコードする一群の遺伝子を指す。これらの遺伝子は一般的に、すべての細胞型において同じように発現される。ハウスキーピング遺伝子には、限定するものではないが、リボソームタンパク質L19(NP\_\_000972)、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)、Cyp1、アルブミン、アクチン(例えば -アクチン)、チューブリン、シクロフィリン、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HRPT)、リボソームタンパク質L32(NP\_\_001007075)およびリボソームタンパク質/遺伝子28S(例えばQ9Y399)および18Sが含まれる。

本明細書中で用いられる「バイオマーカー」なる用語は、一般的に、遺伝子、タンパク

50

質、糖質構造又は糖脂質を含む分子を指し、哺乳動物組織又は細胞中ないしは組織又は細胞上での該分子の発現は標準的な方法(又は本明細書中で開示される方法)によって検出されうるものであり、哺乳動物細胞又は組織の、1型インターフェロンなどのインターフェロンの阻害に基づく治療投薬計画への感受性を予測、診断及び/又は予後の予測をするものである。場合によって、前記バイオマーカーの発現は、コントロール/参照の組織又は細胞の試料について観察される発現より高いことが決定される。場合によって、例えば、前記バイオマーカーの発現は、試験組織又は細胞の試料において、PCR又はFACSアッセイにおいて、コントロール組織又は細胞の試料について観察される発現の少なくともおよそ5倍、少なくともおよそ10倍、少なくともおよそ20倍、少なくともおよそ30倍、少なくともおよそ40倍、少なくともおよそ50倍、又は好ましくは少なくともおよそ100倍であることが決定されるであろう。場合によって、前記バイオマーカーの発現は、IHCアッセイにおいて染色強度について少なくとも2以上のスコアであることが決定されるであろう。場合によって、前記バイオマーカーの発現は遺伝子チップに基づくアッセイを用いて決定されるであろう。

10

**【0041】**

本明細書中で用いられる「IRG」又は「インターフェロン応答遺伝子」又は「インターフェロン応答遺伝子」は、表1、2、3および/または4に挙げる一又は複数の遺伝子と、対応する遺伝子産物を指す。本明細書において示されるように、これらの一又は複数の遺伝子の異常な発現レベル/量は様々な自己免疫性疾患と関連する。当業者に明らかのように、内容に応じて、IRGなる用語は、表1、2、3および/または4に挙げる記号表示又は異なる識別子を有する核酸(例えば遺伝子)又はポリペプチド(例えばタンパク質)を指してもよい。

20

本明細書中で用いる「試料」なる用語は、例えば理学的、生化学的、化学的及び/又は生理学的特徴に基づいて特性を示す又は同定される、細胞実体及び/又は他の分子実体を含有する対象とする被検体から得られる、又は対象とする被検体由来の組成物を指す。例えば、「疾患試料」なる表現及びこの変形は、特徴付けられている細胞実体及び/又は分子実体を含むことが予測される、又はそうであることが知られている対象の被検体から得た任意の試料を指す。

**【0042】**

「組織又は細胞の試料」は、被検体又は患者の組織から採取された同種の細胞の集まりを意味する。組織又は細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結された及び/又は保存されていた臓器や組織の試料又は生検又は吸引による固形組織;血液又はいずれかの血液成分;大脳脊髄液、羊水、腹水又は間質液などの体液;被検体の妊娠期又は発生期の任意の時期の細胞であってもよい。また、組織試料は原発性又は培養した細胞又は細胞株であってもよい。場合によっては、組織又は細胞の試料は罹患組織/臓器から得られる。組織試料は、防腐剤、抗凝血物質、バッファ、固定液、栄養分、抗生物質など天然の組織にはもともと混在していない化合物を含んでもよい。本明細書中で用いる「参照試料」、「参照細胞」又は「参照組織」は、本発明の方法又は組成物が同定するために用いられている疾患又は状態に罹患していないことがわかっているか、又は考えられている供給源から採取した試料、細胞又は組織を指す。一実施態様では、参照試料、参照細胞又は参照組織は、本発明の組成物又は方法によって疾患又は状態が同定される被検体又は患者と同じ身体の健康な部分から採取される。一実施態様では、参照試料、参照細胞又は参照組織は、本発明の組成物又は方法によって疾患又は状態が同定される被検体又は患者でない個体の身体の健康な部分から採取される。

30

40

**【0043】**

本明細書中の組織試料の「切断部分(切片)」とは、組織試料の一部又は一片、例えば組織試料から切り出した組織又は細胞の一薄片を意味する。本発明が、組織試料の同じ切断部分が形態学的及び分子的レベルで分析されるか、又はタンパク質及び核酸の両方に関して分析される方法を含む場合に、組織試料の複数の切断部分が採取され、本発明に係る分析に供されてもよいと理解される。

50

「相関」又は「相関する」は、任意の方法で、第一の分析又はプロトコルの成績及び／又は結果を、第二の分析又はプロトコルの成績及び／又は結果と比較することを意味する。例えば、第二のプロトコルを行う際に第一の分析又はプロトコルの結果を用いてもよいし、及び／又は第一の分析又はプロトコルの結果を用いて、第二の分析又はプロトコルを行うかどうかを決定してもよい。遺伝子発現分析又はプロトコルの実施態様に関し、遺伝子発現分析又はプロトコルの結果を用いて、特定の治療投薬計画を実行するかどうかを決定してもよい。

本明細書中で用いられる「標識」なる用語は、核酸プローブや抗体などの試薬に直接的又は間接的にコンジュゲートないしは融合され、コンジュゲートないしは融合した試薬の検出を容易にする化合物又は組成物を指す。標識自体が検出可能なもの(例えば放射性標識又は蛍光性標識)であってもよく、酵素標識の場合、検出可能な基質化合物ないしは組成物の化学的变化を触媒するものであってもよい。

#### 【0044】

一般的な例証としての技術

標的分子を含む試料は当分野で公知の方法によって採取されてもよく、その方法は対象とする疾患の特定のタイプや位置に適切なものである。罹患組織の代表的な一片を採取するために組織生検が用いられることが多い。あるいは、細胞は、対象の罹患細胞を含むことがわかっているか又は含むと考えられる組織／体液の形態で間接的に得られてもよい。例えば、疾患病変の試料は、切除術、気管支鏡検査法、細針吸引、気管支擦過によって、あるいは痰、肋膜体液又は血液から採取されてもよい。遺伝子又は遺伝子産物は、罹患組織から、あるいは尿、痰又は血清などの他の身体試料から検出されうる。疾患試料中の標的遺伝子又は遺伝子産物の検出について上記に述べた同じ技術は他の身体試料に応用されうる。罹患細胞は、疾患病変から脱離し、前記身体試料中に見られる。前記身体組織をスクリーニングすることによって、これら疾患のために簡便で迅速な診断法が達成されうる。加えて、治療の経過は、前記身体試料を標的遺伝子又は遺伝子産物について試験することによって、より容易にモニターされうる。

#### 【0045】

一実施態様では、本発明の方法は、インターフェロン、特に1型インターフェロンの異常な活性(例えば過剰発現)及び／又はこれらが関連するシグナル伝達経路が関係する任意の自己免疫性疾患を検出するために有用である。本発明の診断方法は臨床医にとって有用であるため、治療の適切な経過を決定することができる。例えば、本明細書中に開示した遺伝子の発現又は遺伝子産物のレベルが高いことを示す被検体からの試料によって、比較的低い発現レベルを示す試料よりもより積極的な治療の投薬計画が示唆されるかもしれない。本発明の方法は、様々な設定、例えば、薬剤開発の間の患者の選択、特定の治療投薬計画によって個々の患者を治療する場合の成功の可能性の予測に役立てる場合、疾患の経過を評価する場合、治療有効性をモニターする場合、特定の自己免疫性疾患(例えば全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群)を発症する個体の素因を評価する場合、疾患の段階を区別する場合などに有用であるといえる。

罹患細胞について組織調製物を濃縮するための手段は当分野で公知である。例えば、組織は、パラフィン又はクリオスタット切片から単離してもよい。また、罹患細胞は、フローサイトメトリー又はレーザー捕獲顕微解剖によって正常細胞から切り離されてもよい。これら、並びに罹患細胞を正常細胞から切り離すための他の技術は当分野で公知である。罹患組織が正常細胞と非常に混合している場合、混合および／または偽陽性／陰性結果を最小化するための技術は公知であり、そのいくつかは本明細書中の以下に記載されるが、シグネチャー遺伝子発現プロファイルの検出はより難しいかもしれない。例えば、また、試料は、対象の罹患細胞と関係しているが対応する正常細胞とは関係していない(又は逆も然り)ことがわかっているバイオマーカー(突然変異を含む)の存在について評価してもよい。

#### 【0046】

また、本発明は、本発明の方法を実行する際の使用に適切な様々な組成物を提供する。

例えば、本発明は、このような方法で用いられうるアレイを提供する。一実施態様では、本発明のアレイには、本発明の突然変異を検出するために有用な核酸分子の個々又は集合が含まれる。例えば、本発明のアレイは、標的核酸を含む試料にハイブリダイズすることができる核酸オリゴヌクレオチド組み合わせのセット又は個々の核酸オリゴヌクレオチドを離散的に配置した一連のものを含んでもよく、このハイブリダイゼーションによって本発明の突然変異の有無が示される。

核酸をガラススライドなどの固形基質に接着させるための技術は当分野で多くのものが周知である。ある方法は、アミン基、アミン基の誘導体又は正荷電した他の基などの固形基質に接着することができる分子を含む修飾した塩基又は類似体を、合成された核酸分子に組み込むことである。その後、合成された生成物は、増幅された生成物上にあり、ガラススライドに共有結合する反応基と共有結合を形成しうる他の反応基又はアルデヒドによってコートされるガラススライドなどの固形基質と反応させる。アミノプロピルシリカ界面化学を用いた方法などの他の方法は、<http://www.cmt.corning.com> and <http://cmgm.stanford.edu/pbrown1>に開示されるように当分野で公知である。

#### 【0047】

また、その後、反応基に変換されうるオリゴヌクレオチドへの基の接着は当分野で公知の方法を用いて可能である。オリゴヌクレオチドのヌクレオチドへのいずれかの接着はオリゴヌクレオチドの一部になり、そしてマイクロアレイの固形表面に接着しうる。

用いた技術に必要であれば、及び/又は用いた技術に許容されるならば、固形基質への接着の前又は後に、断片への切断により又は検出可能な標識の付着によって、増幅された核酸がさらに修飾されてもよい。

#### 【0048】

(本発明の代表的な方法及び材料)

本明細書において開示される方法およびアッセイは、哺乳動物の組織又は細胞の試料における一又は複数のバイオマーカーの発現の試験に関するものであり、このとき一又は複数の該バイオマーカーの発現によって、組織又は細胞の試料がインターフェロンインヒビターの使用に基づく治療に感受性があるか否かが予測される又は示される。前記方法およびアッセイには、表1、2および/または3に挙げるものの一又は複数などのバイオマーカーの発現を調べるものが含まれる。

上記のように、様々な自己免疫性疾患と関係している1型インターフェロンなどのインターフェロンの異常な発現と関係している罹患したヒト細胞種の集団がいくつかある。したがって、開示した方法及びアッセイにより、患者を治療するために適切又は効果的な治療法を評価する際に有用なデータ及び情報を得るための、簡便、効果的及び費用効果が良いと思われる手段が提供されると考える。例えば、免疫関連の症状と診断されている患者は、組織又は細胞の試料を得るために行われた生検を持ちうる。この試料を、様々なインビトロアッセイによって試験し、患者の細胞がインターフェロンインヒビター(例えば、抗インターフェロン抗体又はインターフェロンレセプターに対する抗体)などの治療剤に感受性があるか否かを決定することができる。

#### 【0049】

本発明は、インターフェロンインヒビターに対する哺乳動物の組織又は細胞の試料(自己免疫性疾患と関連した細胞など)の感受性を予測するための方法を提供する。この方法において、哺乳動物の組織又は細胞の試料が採取され、一又は複数のバイオマーカーの発現について試験される。前記方法は、mRNA発現を検出するアッセイ、酵素活性の存在を検出する酵素アッセイ、および免疫組織化学アッセイを含め、様々なアッセイ様式で実施されうる。前記組織又は細胞における前記バイオマーカーの発現の決定は、前記組織又は細胞がインターフェロンインヒビター療法に感受性があることを予測するものであろう。出願人は、驚くべきことに、このような特定のバイオマーカーの発現が様々な自己免疫性疾患の存在および/または程度と密接に相関していることを明らかにした。

以下に示すように、試料における様々なバイオマーカーの発現は、多くの方法論によって分析されてもよく、これらの多くは当分野で公知かつ当業者に理解されるものであり、

10

20

30

40

50

これらには限定するものではないが、免疫組織化学および/またはウェスタン分析、定量的な血液に基づくアッセイ(例えば血清ELISAなど)(例えば、タンパク質発現のレベルを調べるために)、生化学酵素活性アッセイ、インサイトハイブリダイゼーション、mRNAのPCR分析及び/又はノーザン分析、並びに遺伝子及び/又は組織アレイ分析によって実施することができる非常に様々なアッセイの一つが含まれる。遺伝子及び遺伝子生成物の状態を評価するための代表的なプロトコールは、例としてAusubel et al. eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology、ユニット2(ノーザンブロットティング)、4(ウェスタンブロットティング)、15(イムノブロットティング)および18(PCR分析)にみられる。

試料において特定のバイオマーカー、例えば表1、2および/または3に挙げるものを検出することに関する以下のプロトコールは例示として挙げる。

#### 【0050】

本発明の選択的な方法には、哺乳動物の組織又は細胞の試料中のIRGの存在について調べる又は試験するプロトコールが含まれる。IRGを検出するために様々な方法が実施されてもよく、例えば、免疫組織化学分析、免疫沈降、ウェスタンブロット分析、分子結合アッセイ、ELISA、ELIFA、蛍光標示式細胞分取(FACS)などが含まれる。例えば、組織又は試料中のIRGの発現を検出する選択的な方法は、該試料を、IRG抗体、このIRG反応断片、又はIRG抗体の抗原結合領域を含む組み換えタンパク質と接触させ、次いで該試料中のIRGタンパク質の結合を検出することを含む。

本発明の特定の実施態様では、試料におけるIRGの発現は、免疫組織化学及び染色プロトコールを用いて試験される。組織切片の免疫組織化学染色は、試料中のタンパク質の存在を評価ないしは検出するための確実な方法であることが示されている。免疫組織学(「IHC」)技術は、抗体を用いて、一般的には色素生産性方法または蛍光性方法によって、インサイトで細胞性抗原を探索して視覚化する。

#### 【0051】

試料の調整では、哺乳動物(典型的にはヒト患者)の組織または細胞試料を用いてもよい。試料の例として、組織生検、血液、肺吸引、痰、リンパ液などが含まれるが、これらに限定するものではない。前記試料は、当分野で公知の様々な手順、限定するものではないが、外科的切除、吸引または生検などによって採取することができる。組織は新鮮なものでも凍結したものでもよい。一実施態様では、前記試料は固定し、パラフィンなどに包埋する。

前記組織試料は従来の方法によって固定(すなわち保存)されてもよい(例として、“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology,” 3<sup>rd</sup> edition (1960) Lee G. Luna, HT (ASCP) Editor, The Blakston Division McGraw-Hill Book Company, New York; The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology (1994) Ulreka V. Mikel, Editor, Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D.C.を参照)。当分野の技術者は、組織学的染色ないしは他の分析に供する試料の目的に応じて固定液を選択することは理解するところであろう。また、当分野の技術者は、組織試料の大きさおよび用いる固定液に応じて固定の長さを決定することも理解するであろう。実施例では、中性緩衝ホルマリン、ブアン固定液またはパラホルムアルデヒドを用いて試料を固定してもよい。

#### 【0052】

通常、まず試料を固定し、次いで段階的に増加させたアルコールによって、脱水し、パラフィンまたは他の切片溶液に浸透させて包埋し、組織試料を切断できるようにする。別法として、組織を切断して、得られた切片を固定してもよい。例として、従来の方法によって、組織試料を包埋して、パラフィンで処理してもよい(例として、上掲の“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology”を参照)。使用されるパラフィンの例として、Paraplast、BroloidおよびTissuemayがあるが、これらに限定するものではない。組織試料を包埋すると、試料をマイクロトーム等によって

10

20

30

40

50

、切断してもよい(例として、上掲の"Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology"を参照)。この手順の例として、切片はおよそ3ミクロンからおよそ5ミクロンの範囲の厚さでよい。切断すると、いくつかの標準的な方法によって、切片をスライドに付着させてもよい。スライド接着剤の例として、シラン、ゼラチン、ポリ L リジンなどがあるが、これに限定されるものではない。例として、パラフィン包埋切片は、正に荷電したスライドおよび/またはポリ L リジンでコートしたスライドに付着させてもよい。

包埋材料としてパラフィンを用いた場合、組織切片は通常、脱パラフィン化して、水に再水和させる。組織切片は、いくつかの従来の標準的な方法によって、脱パラフィン化してもよい。例えば、キシレンおよび段階的に減少するアルコールを用いてもよい(例として、上掲の"Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology"を参照)。別法として、Hemo-De 7 (CMS, Houston, Texas)などの市販の脱パラフィン化非有機薬剤が用いられてもよい。

#### 【0053】

場合によって、試料の調整の後に、組織切片をIHCを用いて分析してもよい。IHCは、形態学的染色および/または蛍光発光インサイツハイブリダイゼーションなどの付加的な技術と組み合わせて行ってもよい。IHCの直接アッセイおよび間接アッセイの2つの一般的な方法が有用である。第一のアッセイでは、標的抗原(例えばIRG)に対する抗体の結合は、直接的に測定される。この直接アッセイは、更なる抗体相互作用を必要とせず可視化されうる酵素標識一次抗体または蛍光タグ付加一次抗体などの標識された試薬を用いる。代表的な間接アッセイでは、コンジュゲートしていない一次抗体が抗原と結合し、次いで標識された二次抗体が一次抗体と結合する。二次抗体が酵素標識にコンジュゲートする場合、抗原を視覚化させるために色素生産性基質ないしは蛍光発生基質が加えられる。二次抗体の中には一次抗体上の異なるエピトープと反応するものもあるので、シグナルの増幅が起こる。

一般的に、免疫組織化学に使用する一次および/または二次抗体は、検出可能な成分にて標識されるであろう。通常、以下の種類に分類できる多くの標識が利用可能である：

#### 【0054】

(a) ラジオアイソトープ、例えば<sup>35</sup>S、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>3</sup>Hおよび<sup>131</sup>I。抗体は例えばImmunology, Volumes 1 and 2, Coligen 等, 編集 Wiley-Interscience, New York, New York, Pubs. (1991)のCurrent Protocolsに記載される技術を用いて放射性同位体にて標識することができ、放射能はシンチレーション計測器を用いて測定することができる。

(b) コロイド金粒子

(c) 希有土類キレート(ユウロピウムキレート)、テキサスレッド、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フィコクリセリン(phycocrytherin)、フィコシアニン又はSPECTRUM ORANGE7およびSPECTRUM GREEN7などの市販の蛍光体および/または上記の何れか一ないしは複数の誘導体を含むが、これらに限定されるものではない蛍光標識。蛍光標識は、例えば、上記のImmunologyのCurrent Protocolsに開示される技術を用いて抗体にコンジュゲートすることができる。蛍光は、蛍光計を用いて定量化することができる。

(d) 様々な酵素基質標識が利用可能であり、米国特許第4,275,149号にはこの概説がある。一般に、酵素は、様々な技術を用いて測定することができる色素生産性基質の化学変化を触媒する。例えば、酵素は、分光測光法で測定することができる基質の変色を触媒するかもしれない。あるいは、酵素は、基質の蛍光又は化学発光を変えうる。蛍光の変化を定量化する技術は上記の通りである。化学発光基質は、化学反応によって電子的に励起され、測定することができる(例えば化学発光計測器を用いて)か、またはエネルギーを蛍光アクセプターに与える光を発しうる。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ(例えば、ホタルルシフェラーゼおよび細菌ルシフェラーゼ; 米国特許第4737456号)、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフタルアジネジオン(dihydrophthalazinediones)、リンゴ酸デヒドロ

10

20

30

40

50

ゲナーゼ、ウレアーゼ、西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP O)などのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リソチーム、サッカライドオキシダーゼ(例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼおよびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)、複素環のオキシダーゼ(例えばウリカーゼおよびキサンチンオキシダーゼ)、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼなどが含まれる。抗体に酵素をコンジュゲートする技術は、O'Sullivanら., Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73: 147-166 (1981)に記載されている。

#### 【0055】

酵素基質の組合せの例には、例えば以下のものが含まれる：

(i) 基質として水素ペルオキシダーゼを有する西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP O)、ここで水素ペルオキシダーゼが染料前駆体(例えば、オルソフェニレン(orthophenylene)ジアミン(OPD)又は3,3',5,5'テトラメチルのベンジジン塩酸塩(TMB))を酸化する；

(ii) 色素生産性基質としてリン酸パラグラフ-ニトロフェニルを有するアルカリホスファターゼ(AP)；及び

(iii) 色素生産性基質(例えばp-ニトロフェニル- $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ)又は蛍光発生基質(例えば、4-メチルウンベリフェリル(methylumbelliferyl)- $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ)を有する $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ( $\alpha$ -D-Gal)。

多数の他の酵素基質の組合せは当業者にとって利用可能である。これらの一般的な概要については、米国特許第4275149号および同第4318980号を参照。標識は、抗体と間接的にコンジュゲートされることがある。これを行うための様々な技術は当分野の技術者に公知である。例えば、抗体は、ビオチンとコンジュゲートさせることができ、前述した大きな4つの分類のうちの何れかはアビジンとコンジュゲートさせることができ、その逆もまた可能である。ビオチンは選択的にアビジンと結合し、したがって、標識はこの間接的な方法で抗体にコンジュゲートさせることができる。あるいは、抗体と標識を間接的にコンジュゲートさせるために、抗体は小ハプテンとコンジュゲートさせ、前述した標識の異なるタイプのうちの1つは抗ハプテン抗体とコンジュゲートさせる。したがって、抗体と標識は間接的にコンジュゲートすることができる。

#### 【0056】

上記の試料調整手順以外に、IHC前、IHCの間又はIHC後に組織切片の更なる処置が所望されてもよい。例えば、クエン酸塩バッファ中で組織サンプルを加熱するなどのエピトープ検索方法が実施されてもよい(例として、Leong等 Appl. Immunohistochem. 4(3): 201 (1996)を参照)。

場合によって行うブロック処置の後に、一次抗体が組織試料中の標的タンパク質抗原と結合するような好適な条件下と十分な時間、組織切片を一次抗体に曝露させる。これを達成するための好適な条件は慣例的な実験によって決定できる。試料に対する抗体の結合の範囲は、上記の検出可能な標識の何れか一つを用いて決定される。標識は、3,3'-ジアミノベンジジクロモゲンなどの色素生産性基質の化学変化を触媒する酵素標識(例えばHRP O)であることが望ましい。好ましくは、酵素標識は、一次抗体(例えば、一次抗体はウサギポリクローナル抗体であり、二次抗体はヤギ抗ウサギ抗体である)に特異的に結合する抗体にコンジュゲートさせる。

場合によって、IRGの発現を検出するためのIHC分析に用いられる抗体は、対象のIRGに主に結合するように生成された抗体である。場合によって、抗IRG抗体はモノクローナル抗体である。抗IRG抗体は様々な販売元からなど、当分野で容易に入手可能であり、また、当分野で公知の慣例的な技術を用いて生成されうる。

#### 【0057】

したがって、調製される検査材料はマウントしてカバーガラスをかけてもよい。その後、例えば顕微鏡を使用してスライドの評価を行い、当分野で通常用いられる染色強度判定

10

20

30

40

50

基準を用いてもよい。一例として、染色強度判定基準は以下の通りに評価してもよい。  
表 A

染色パターン	スコア
細胞内で染色が観察されない	0
10%以上の細胞内に淡い/わずかに認識できる染色が検出される	1+
10%以上の細胞内に弱～中程度の染色が検出される	2+
10%以上の細胞内に中程度～強度の染色が検出される	3+

10

## 【0058】

代替的な方法では、試料を、抗体-バイオマーカー複合体が形成するために十分な条件下で前記バイオマーカーに特異的な抗体と接触させ、次いで該複合体を検出してもよい。バイオマーカーの存在は多くの方法、例えば血漿又は血清を含む多種多様な組織および試料を検定するためのウェスタンブロッティングおよびELISA手順によって行ってもよい。このようなアッセイ様式を用いた広範囲にわたるイムノアッセイ技術は利用可能である。米国特許第4016043号、同第4424279号および同第4018653号参照。これらには、単一の部位および2-部位の両方、あるいは非競合型の「サンドイッチ」アッセイ、並びに従来の競合的結合アッセイが含まれる。また、これらのアッセイには、標的バイオマーカーに対する標識抗体の直接結合が含まれる。

20

## 【0059】

サンドイッチアッセイは最も有用なものの一つで、一般的に用いられるアッセイである。サンドイッチアッセイ技術には多くのバリエーションあり、そのすべては本発明により包含されることを目的とする。簡潔には、代表的な最近のアッセイでは、非標識抗体を固体基板上に固定して、試験する試料を結合した分子に接触させる。抗体-抗原複合体が形成されるくらいの適当な期間インキュベートした後、検出可能なシグナルを産生できるレポーター分子で標識した、抗原特異的な第二抗体を添加して、更なる抗体-抗原-標識抗体の複合体が形成されるために十分な時間インキュベートする。反応しなかった材料を洗い流し、レポーター分子により産生されるシグナルを観察することによって抗原の存在を決定する。結果は、可視的なシグナルを単純に観察したものであれば質的なものであり、バイオマーカーを既知量含有するコントロール試料と比較したものであれば量的なものである。

30

## 【0060】

前記のアッセイへのバリエーションには、試料および標識抗体の両方を結合した抗体に同時に添加する同時アッセイなどがある。これらの技術は当分野の技術者には公知であり、多少のバリエーションが加えられることは容易に明らかであろう。代表的な近年のサンドイッチアッセイでは、バイオマーカーに対して特異性を有する第一抗体は固形表面に共有結合するか受動的に結合する。固形表面は一般的にガラス又はポリマーであり、最も一般的に用いられるポリマーはセルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル又はポリプロピレンである。固形支持体は、チューブ、ビーズ、マイクロプレートの皿、又はイムノアッセイを行うために適切な他の任意の表面の形態でもあってもよい。結合方法は従来技術において周知であり、一般に、架橋性共有結合又は物理的な吸着から成り、ポリマー-抗体複合体は試験試料の調整において洗浄される。次いで、試験される試料の分割量を固相複合体に添加し、抗体中に存在する任意のサブユニットが結合するために十分な時間(例えば、より便利であるならば2～40分又は前夜)と適切な条件(例えば室温から40℃、例えば25℃から32℃の間)下でインキュベートする。インキュベーションの後、抗体サブユニット固相を洗浄して、乾燥させ、一部のバイオマーカーに特異的な二次抗体とともにインキュベートする。二次抗体は、分子マーカーへの二次抗体の結合を表すために用いられるレポーター分子に結合させる。

40

## 【0061】

50

別法では、試料中の標的バイオマーカーを固定して、その後レポーター分子にて標識しているかまたは標識していない特異的抗体に固定された標的を曝すことを伴う。標的の量およびレポーター分子シグナルの強度に応じて、結合した標的は、抗体で直接標識することによって、検出可能でありうる。あるいは、一次抗体に特異的な二次標識抗体を標的-一次抗体複合体に曝して、標的-一次抗体-二次抗体の三位複合体を形成させる。複合体は、レポーター分子により発されるシグナルにより検出される。本明細書中で用いられる「レポーター分子」は、その化学的性質によって、抗原と結合した抗体を検出するための分析して同定可能となるシグナルを提供する分子を意味する。この種のアッセイにおいて、最も一般的に用いられるレポーター分子は、酵素、蛍光体または分子を含有する放射性核種(すなわち放射性同位体)および化学発光分子である。

10

**【 0 0 6 2 】**

酵素イムノアッセイの場合、一般にグルタルアルデヒド又は過ヨウ素酸塩によって、酵素を二次抗体にコンジュゲートさせる。しかしながら、容易に認識されるように、技術者に容易に利用可能である多種多様な異なるコンジュゲート技術が存在する。一般的に用いられる酵素には、西洋わさびペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ-中でもガラクトシダーゼおよびアルカリホスファターゼなどがある。特定の酵素と共に用いられる基質は、一般的に、対応する酵素による加水分解の際に生じる検出可能な色の変化で選択する。適切な酵素の例として、アルカリホスファターゼやペルオキシダーゼなどがある。また、上記の色素生産性基質よりも蛍光性産物を産生する蛍光性基質を用いることができる。すべての例において、酵素標識抗体を一次抗体-分子マーカー複合体に加えて、結合させ、次いで過剰な試薬を洗い流す。次いで、適当な基質を含有する溶液を抗体-抗原-抗体の複合体に加える。基質は二次抗体と結合した酵素と反応して、通常は分光測定法による量的なものでもある定性的な可視化シグナルを生じ、試料中に存在するバイオマーカーの量を表す。あるいは、フルオレセイン及びローダミンなどの蛍光性化合物を、抗体の結合能を変化させることなく抗体に化学的に結合させてもよい。特定の波長の光を照射することにより活性化されると、蛍光色素標識抗体はその光エネルギーを吸収し、それによりその分子において励起状態が誘発され、続いて光学顕微鏡を用いて目視で検出可能な特徴的な色で光が放射される。E I Aでは、蛍光標識抗体は、一次抗体-分子マーカー複合体に結合できる。結合していない試薬を洗い落としした後に、残りの三位複合体を適当な波長の光に曝すと、対象の分子マーカーの存在を示す蛍光発光が観察される。免疫蛍光法およびE I A技術は何れも、当分野で非常に確立されたものである。しかしながら、放射性同位体、化学発光性分子または生物発光性分子などの他のレポーター分子も用いられてもよい。

20

30

**【 0 0 6 3 】**

上記の技術もI R Gの発現を検出するために用いられることも考慮する。

さらに、本発明の方法には、組織又は細胞の試料中の、m R N A、例えばI R G m R N Aの存在および/または発現を調べるプロトコルが含まれる。細胞中のm R N Aの評価のための方法は周知であり、例えば、相補的D N Aプローブを用いたハイブリダイゼーションアッセイ(例えば、標識したI R Gリボプローブを用いたインサイツハイブリダイゼーション、ノーザンプロットおよび関連した技術)および様々な核酸増幅アッセイ(例えば、I R Gに特異的な相補的プライマーを用いたR T - P C Rおよび、他の増幅型の検出法、例えば枝分れD N A、S I S B A、T M Aなど)が含まれる。

40

哺乳動物の組織又は細胞の試料は、例えばノーザン、ドットプロットまたはP C R分析を用いて、I R Gのm R N Aについて都合よくアッセイすることができる。例えば、定量的P C RアッセイなどのR T - P C Rアッセイは公知技術である。本発明の例示的实施態様では、生体試料中のI R Gのm R N Aの検出方法は、少なくとも一のプライマーを用いて逆転写によって、試料からc D N Aを生成し、該I R Gのc D N Aを増幅するために、I R Gのポリヌクレオチドをセンスプライマーおよびアンチセンスプライマーとして用いて産生された該c D N Aを増幅し、そして、増幅されたI R Gのc D N Aの存在を検出することを含む。加えて、このような方法は、生体試料中のI R Gのm R N Aのレベルを決

50

定し得る一ないし複数の工程(例えば、アクチンファミリーメンバーなどの「ハウスキーピング」遺伝子のコントロールmRNA配列と該レベルを同時に検討すること)を含んでもよい。場合によって、増幅されたIRGのcDNAの配列を決定してもよい。

#### 【0064】

本発明のこの態様の材料の実施態様には、本発明のポリヌクレオチドないしはそのいずれか特定の部分の特異的な増幅を可能とする及びプライマー対、及び本発明の核酸分子又はそのいずれかの部分に選択的又は特異的にハイブリダイズするプローブが含まれる。プローブは、検出可能なマーカー、例えば放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤又は酵素にて標識されてもよい。このようなプローブおよびプライマーを、試料中のIRGのポリヌクレオチドの存在を検出するため、および、IRGのタンパク質を発現する細胞を検出するための手段として用いることができる。技術者に理解されるように、多数の異なるプライマーおよびプローブは、本願明細書中で示される配列に基づいて調製されてもよく、IRGのmRNAの存在および/またはレベルを増幅、クローン化および/または決定するために効率的に用いてもよい。

10

#### 【0065】

本発明の任意の方法には、マイクロアレイ技術によって、組織又は細胞の試料中のIRGのmRNAなどのmRNAを試験するか又は検出する手順が含まれる。核酸マイクロアレイを用いて、試験およびコントロールの組織試料から得た試験およびコントロールのmRNA試料を逆転写させて、cDNAプローブを生成するために標識する。次いで、プローブを、固形支持体に固定した核酸のアレイにハイブリダイズさせる。アレイの配列および各々のメンバーの位置がわかるように、アレイを設定する。例えば、特定の疾患状態において発現されうる選択した遺伝子を、固形支持体上に配列してもよい。特定のアレイメンバーと標識プローブとのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現することを示す。疾患組織の差次的遺伝子発現分析は、貴重な情報を提供する。マイクロアレイ技術は、単一の実験で何千もの遺伝子のmRNA発現性質を評価するために、核酸ハイブリダイゼーション技術および演算技術を利用する。(2001年10月11日公開の国際公開第01/75166号を参照、(例えば米国特許第5700637号、同第5445934号および同第5807522号、Lockart, Nature Biotechnology, 14:1675-1680 (1996))、アレイ製作の考察のためにはCheung, V.G.等, Nature Genetics 21(Suppl): 15-19 (1999)を参照)。DNAマイクロアレイは、ガラスまたは他の基質上で染色されるか直接合成される遺伝子断片を含有する微小なアレイである。何千もの遺伝子は、通常単一のアレイ上に現れる。代表的なマイクロアレイ実験は以下の工程を伴う：1. 試料から単離したRNAからの蛍光性標識標的の調製、2. マイクロアレイへの標識した標的のハイブリダイゼーション、3. 洗浄、染色およびアレイのスキャニング、4. 走査画像の分析、そして5. 遺伝子発現性質の生成。一般に、DNAマイクロアレイには2つの主要な種類、cDNAから調製されたPCR産物を含有する遺伝子発現アレイおよびオリゴヌクレオチドアレイ(通常25~70mer)が用いられる。アレイを形成する際に、オリゴヌクレオチドは、事前に作製して表面にスポットしても、(インサイトで)表面上で直接合成してもよい。

20

30

#### 【0066】

Affymetrix GeneChip(登録商標)システムは、ガラス表面上でオリゴヌクレオチドを直接合成することにより製造されるアレイを含んでなる市販のマイクロアレイシステムである。プローブ/遺伝子アレイ：オリゴヌクレオチド(通常25mer)は、半導体ベースのフォトリソグラフィと固相化学合成技術との組合せによって、ガラスウェーハ上へ直接合成される。各々のアレイは最高400,000の異なるオリゴを含有し、各々のオリゴは何百万ものコピーで存在する。オリゴヌクレオチドプローブがアレイ上の既知の位置で合成されるので、ハイブリダイゼーションのパターンおよびシグナル強度は、Affymetrix Microarray Suiteソフトウェアによる遺伝子同一性と相対的な発現レベルに置き換えて解釈できる。各々の遺伝子は、一連の異なるオリゴヌクレオチドプローブによって、アレイ上に表される。各々のプローブ対は、完全一致のオリゴヌクレオチド

40

50

と、不一致のオリゴヌクレオチドからなる。完全一致プローブは、特定の遺伝子に対して完全に相補的な配列を有するため、遺伝子の発現を測定する。不一致プローブは、中心塩基位置での単一塩基置換によって、完全一致プローブとは異なり、標的遺伝子転写物の結合を妨げる。これによって、完全一致オリゴを決定するシグナルの一因となるバックグラウンドおよび非特異的ハイブリダイゼーションを決定できる。Microarray Suiteソフトウェアは、完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度から不完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度を減算して、それぞれのプローブセットの絶対値または特異的強度の値を決定する。プローブは、GeneBankおよび他のヌクレオチド貯蔵所の当時の情報に基づいて選択される。この配列は遺伝子の3'末端の特定の領域を認識すると思われる。GeneChipハイブリダイゼーションオープン(「回転式(rotisserie)」オープン)を用いて、一度に最高64アレイのハイブリダイゼーションを行う。fluidics stationでは、プローブアレイの洗浄と染色が行われる。これは完全に自動化しており、4つのモジュールを含有しており、その各々のモジュールが一つのプローブアレイを保持している。各々のモジュールは、事前にプログラム化されたfluidicsプロトコルを用いたMicroarray Suiteソフトウェアにより個々に制御される。スキャナは、プローブアレイ結合した標識cRNAにより発される蛍光強度を測定する共焦点レーザー蛍光発光スキャナである。Microarray Suiteソフトウェアを有するコンピュータワークステーションがfluidics stationとスキャナを制御する。Microarray Suiteソフトウェアは、プローブアレイについて事前にプログラム化したハイブリダイゼーション、洗浄および染色プロトコルを用いてfluidics stationを8つまで制御できる。また、ソフトウェアは、ハイブリダイゼーション強度データを得て、適切なアルゴリズムを使用して各々の遺伝子の存在/非存在情報に変換する。最後に、ソフトウェアは、比較分析によって、遺伝子発現における実験間の変化を検出して、テキストファイルに出力する。このファイルは更なるデータ分析のために他のソフトウェアプログラムに用いることができる。

#### 【0067】

また、選択したバイオマーカーの発現は遺伝子の欠損又は遺伝子の増幅を調べることによって評価してもよい。遺伝子の欠損又は増幅は、当分野で公知の様々なプロトコルの何れか一つ、例えば、慣例的なサザンプロット、mRNAの転写を定量化するノーザンプロット(Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980))、ドットプロット(DNA分析)、又は適切に標識したプローブを用いたインサイツハイブリダイゼーション(例えばFISH)、適切に標識したプローブを用いた細胞遺伝学的方法又は比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)によって、測定できる。例として、これらの方法を用いて、IRG遺伝子の欠損又は増幅を検出してもよい。

また、組織又は細胞の試料における選択されたバイオマーカーの発現は、機能的又は活性に基づくアッセイによって調べられてもよい。例えば、バイオマーカーが酵素である場合、組織又は細胞の試料において特定の酵素活性の存在を決定するかまたは検出するために当分野で公知のアッセイを実行してもよい。

#### 【0068】

本発明の方法において、また、組織又は細胞の試料は、試料中の1型インターフェロンなどのインターフェロンの発現、および/または1型インターフェロンシグナル伝達経路の活性化について調べられてもよい。1型インターフェロン及び/又は対応するレセプター(一又は複数)の発現、及び/又は1型インターフェロンシグナル伝達経路の活性について組織又は細胞の試料を調べることによって、該組織又は細胞の試料がインターフェロンインヒビターに感受性があるか否かなどの更なる情報が得られうる。例として、上記のIHC技術を用いて、試料中の前記分子のうちの一つの存在を検出してもよい。組織又は試料がIRGの存在についてだけでなく例えば1型インターフェロンやインターフェロンレセプター(一又は複数)の存在についても調べられている方法においては、同じ組織又は試料から別々のスライドを調製し、それぞれのスライドをそれぞれ特定のバイオマーカー又はレセプターに特異的な試薬によって試験してもよいと考えられる。あるいは、組織又は細胞の試料から単一のスライドを調製し、各々のバイオマーカー又はレセプターに対する

抗体を多色染色プロトコールに関して用いて、個々のバイオマーカー又はレセプターを可視化して検出してもよい。

組織又は細胞の試料が、インターフェロンインヒビターによる治療に感受性があることを表すバイオマーカーの一又は複数を発現するという決定に続いて、有効量のインターフェロンインヒビターが、哺乳動物を悩ませている自己免疫性疾患などの疾患を治療するために該哺乳動物に投与されてもよいことが考慮される。本明細書中に記載の様々な病的状態の哺乳動物の診断は、熟練した専門家によってなされうる。診断技術は、例えば、哺乳動物の自己免疫関連の疾患の診断又は検出を可能とする当分野で利用可能である。

#### 【0069】

インターフェロンインヒビターは、公知の方法に従って、ボラスとしての静脈内投与、又は一定期間にわたる連続的な注入、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、骨膜内、くも膜腔内、経口、局所的又は吸入の経路により投与することができる。場合によっては、投与は、様々な市販の装置を使用するミニポンプ注入によって実施されてもよい。

インターフェロンインヒビターの投与にとって有効な用量とスケジュールは、経験的に決定することができ、そのような決定を行うことは当業者の技量の範囲にある。一回又は複数回服用を用いることができる。例えば、単独で使用されるインターフェロンインヒビターの効果的な用量又は量は、1日当たり体重の約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ から約 $100\text{mg}/\text{kg}$ 又はそれより多い範囲であると現在考えられている。用量の種間スケールリングは、例えば、Mordenti等、Pharmaceut. Res., 8:1351(1991)に開示されているような、当該分野において既知の方法を用いて実施することができる。

インターフェロンインヒビターのインピボ投与が用いられる場合、正常な投与量は、投与経路に応じて、哺乳動物の体重当たり1日に約 $10\text{ng}/\text{kg}$ から $100\text{mg}/\text{kg}$ の範囲又は1日当たりより多く、好ましくは約 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ とすることができる。特定の用量及び送達方法の指針は文献に与えられている；例えば、米国特許第4657760号、第5206344号、又は第5225212号を参照のこと。異なる製剤が異なる治療用化合物及び異なる疾患に有効であること、例えば一つの器官又は組織を標的とする投与には、他の器官又は組織とは異なる方式で送達することが必要であることが予想される。

さらに付加的な治療が本方法において使用され得ることを考慮する。一又は複数の他の治療には、限定されるものではないが、ステロイドの投与及び問題とする特定の自己免疫性疾患のための他の標準的な治療投薬計画が含まれる。このような他の治療法を、インターフェロンインヒビターとは異なる試薬として用いられうることが考えられる。

#### 【0070】

上記に記載又は提案した用途への使用のために、本発明ではキット又は製造品も提供される。このようなキットは、ガラス瓶、チューブなどの一ないし複数の密閉した容器内に収容するために区分けされている運搬容器を具備しており、それぞれの容器には本方法に使用する別個の成分の何れか一つを含んでいる。例えば、容器の一つには検出可能なように標識してあるないしは標識することができるプローブを含む。このプローブは、IRGの遺伝子ないしは信号のそれぞれに特異的な抗体ないしはポリヌクレオチドであってもよい。標的核酸を検出するためにキットに核酸ハイブリダイゼーションが必要な場合には、キットは、標的核酸配列の増幅のためのヌクレオチドを収容する容器、及び/又は、酵素標識、蛍光標識又は放射性標識などのレポーター分子に結合した、ピオチン結合タンパク質(例えばアビジン又はストレプトアビジン)などのレポーターの働きをするものを収容する容器も具備する。

典型的に、本発明のキットは、上記の容器と、商業的及び使用者の観点からみて望ましい物質、例えばバッファ、希釈液、フィルター、針、注射器及び使用のための指示書を有するパッケージ挿入物を収容する一ないし複数のその他の容器とを具備する。特定の治療又は非治療的用途に該組成物が使用されることを示すために容器上にラベルがあってもよく、またそのラベルは上記のようなインピボの使用又はインピボの使用の何れかについての指導を示すものであってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0071】

本発明のキットは多くの実施態様を有する。典型的な実施態様は、容器と、該容器上のラベルと、該容器内に収容される組成物を具備するキットであり、この場合の組成物はIRGのポリペプチド配列に結合する一次抗体を含有するものであり、該容器上のラベルは、該組成物を用いて少なくとも一種類の哺乳動物細胞中のIRGのタンパク質の存在を評価することができることと、少なくとも一種類の哺乳動物細胞中のIRGタンパク質の存在を評価するためのIRGの抗体の使用についての指示書を示すものである。さらに、キットは、組織試料を調整して組織試料の同一片に抗体及びプローブを適用するための一組の指示書と材料を具備する。キットは、一次抗体と、酵素標識などの標識にコンジュゲートしている二次抗体の両方を具備してもよい。

10

他の実施態様は、容器と、該容器上のラベルと、該容器内に収容される組成物を具備するキットであり、この場合の組成物はストリンジェントな条件下でIRGのポリヌクレオチドの相補鎖とハイブリダイズするポリヌクレオチドを含有するものであり、該容器上のラベルは、該組成物を用いて少なくとも一種類の哺乳動物細胞中のIRGの存在を評価することができることと、少なくとも一種類の哺乳動物細胞中のIRGのRNA又はDNAの存在を評価するためのIRGのポリヌクレオチドの使用についての指示書を示すものである。

キットの他の任意の成分には、一ないし複数のバッファ(例えばブロックバッファ、洗浄バッファ、基質バッファなど)、酵素標識によって化学的に変化する基質などの他の試薬(例えば色素原)、エピトープ探索溶液、コントロール試料(ポジティブコントロール及び/又はネガティブコントロール)、コントロールスライド(一ないし複数)などがある。

20

## 【0072】

以下は本発明の方法及び組成物の例である。以下に示す一般的な記載から様々な他の実施態様が実施されることが理解されるであろう。

## 【実施例】

## 【0073】

## 材料と方法

IFN- $\gamma$  応答遺伝子(IRG)の発現は、SLE患者(活動期疾患及び非活動期疾患の患者)及び、University Of Minnesota (Minneapolis, MN)からの正常ドナーから採取した血液、つまり末梢血単核球(PBMC)から得たデータにおいて分析した。

30

データは以下の通りに作出した。92の血液試料は、18人の活動期SLE患者からの異なるデータを集めたものであり、19の血液試料は5人の非活動期SLE患者からの異なるデータを集めたものであり、4の血液試料は4人の健康なドナーから集められたものである。PBMCは、標準的なフィコール勾配遠心分離法によって全血液から単離した。RNAは、Qiagen (Valencia, CA)からRNA単離キットを用いてPBMC試料から調製し、Agilent (Palo Alto, CA)のWHGオリゴヌクレオチドマイクロアレイチップにハイブリダイズさせた。生データは、標準的なアラインメントFeature Extractionによって処理しアラインメントログ比データを求めた。IFN- $\gamma$  に応答した遺伝子の正常な発現は、健康なドナーからPBMCを単離し、100U/mの組み換えIFN- $\gamma$  とともに4時間培養物中で培養し、そして、IFN- $\gamma$  添加の4、12、28及び52時間後の細胞培養物の試料を採取することによって試験した。

40

マイクロアレイデータは、一番上の70パーセントイルの平均シグナルと一番上の70パーセントイルの変動の係数とを有するプローブについて、xクラスターソフトウェアプログラム(log<sub>2</sub>シグナルに対するピアソン)を用いて二次元(試料とプローブ)に階層的にクラスター化させた。クラスターデータは、ジャバTreeviewソフトウェアプログラムによって観察した。R([http://www \[insert period\] r-project \[insert period\] org/](http://www.r-project.org/))、JMP(SAS Institute, Cary, NC)及びエクセル(Microsoft, Redmond, WA)を用いて数値的な分析を行った。

## 【0074】

## 結果と分析

50

すべての試料のマイクロアレイクラスタリングにより、試料と遺伝子の意味のあるグループ化が示された。試料クラスタリングにより、大部分の活動期 S L E 患者のグループ化が示された。遺伝子クラスタリングにより、明確な生物学的パターンを有する様々な緊密にグループ化された遺伝子サブクラスターが明らかになった。例えば、あるクラスターは B 細胞に、また他のクラスターは好中球に特異的であることがわかっている遺伝子について、他のクラスターは抗体について、そして他のクラスターは I R G について非常に濃縮(enrich)されていた。I R G サブクラスターは、試料に関して興味深いパターンを示した。すべての正常な試料は I R G の発現が低いのに対して、S L E 試料は正常様から非常に高い範囲にまで変化する広範囲な発現を示した。

密接なサブクラスター内のプローブの発現プロファイルは非常に類似していて識別できない。非常に類似したプロファイル間の差異はかなり、生物学的な原因か又は技術的な原因によるノイズによるものであるかもしれない。例えば、いくつかの遺伝子は複数のプローブによってマイクロアレイに表され、同じ遺伝子の発現を表す I R G サブクラスター領域に数対のプローブがある。この場合、互いに近くにクラスター化されたプローブは非常に隣接していることが多い。したがって、明らかなパターンが存在し、多くのプローブに反映されること、そしてデータのノイズの干渉を低減するためにいくつかのプローブからのデータを利用することにより最もはっきりとパターンを識別することができることが明らかとなった。しかしながら、識別された遺伝子は、疾患の存在と相関する遺伝的識別子として個別に用いられてもよい。

【 0 0 7 5 】

インターフェロン によって非常に誘導される遺伝子の同定

発現がインターフェロン の存在によって非常に誘導される遺伝子を同定するために、健康なドナーの P B M C 試料を組み換えインターフェロン により処置し、細胞培養物の試料を上記の A g i l e n t W H G 発現分析に供した。これらのハイブリダイゼーションのログ比率データを双方向分散分析(時間と処置)によって分析し、処置 p 値  $< 5 \times 10^{-7}$  のフィルタリングによって 1 4 2 プローブを同定した。このセットの遺伝子は発現がインターフェロン によって誘導される遺伝子のサブセットであり、コクラスタリングについて共通の原則がインターフェロン による誘導である他の実験において遺伝子のクラスターを同定するための有効な手段となる。

【 0 0 7 6 】

疾患と相関する測定基準の開発と、この測定基準を構成しうる個々の遺伝子の同定

I R G における転写活性化のパターンは、特定のサブグループのプローブの A g i l e n t 比率のレベルに対する単一の測定基準の比率を算出することによって測定した。例として、本発明者等は I R G プローブを用いた以下の手法を記載する。まず、S L E 試料とコントロール試料のクラスターヒートマップを有する P B M C 試料に、インターフェロン によって誘導されるプローブの密度プロットを整列させることによってパターン(I R G の集合体プロファイル)を定義した。2つの最も高く相関したプローブから始めて、このプローブセットがその中心に最も明らかな発現シグネチャーを含むように(しかしこの時点では異なるシグネチャーの意味ある貢献を含んでいなくともよい)、次に最も高く相関したプローブか又は分枝したプローブを加えてセットを拡げることによって、プローブを I R G として定義した。このセットは表 1 に挙げる 3 5 のプローブからなる。

そして、このグループの発現データを z-スコア(平均を 1 に対して尺度をとり(scale)、2を底とする対数に変換し、1の標準偏差に対して尺度をとったもの)に変換し、平均プロファイルに対する各々のプローブのプロファイルの相関係数を算出した。これらの相関係数をウェイト因子として用いて、グループの傾向に強く一致するプローブを相対的に重くウェイト因子し、他の情報やノイズに明らかに影響を受けるものを相対的に軽くウェイト因子した。

プローブを 1 に対して尺度をとるために必要な因子に、ウェイト因子を乗じて、単一ハイブリダイゼーションについて正規化してウェイト因子した測定基準を得ることができる混成因子を作出した。正常な血液試料のシグネチャーに、プローブと試料につい

10

20

30

40

50

て平均化した因子を乗じた。この数を逆数にして、試料から得たプローブの平均の結果を、健康なドナーから得た試料を1にした場合の測定基準に変換する全体のスケール因子を求めた。各々の正規化した因子/ウェイト因子にこの因子を乗じた。結果は、試料発現シグネチャーを乗じて、平均を取り、試料におけるIFN- $\gamma$  転写応答のレベルを測定する単一の測定基準であるI型インターフェロン応答遺伝子測定基準(IRGM)を求めた、スカラー値のベクトルであった。

#### 【0077】

IRGMスコアを算出して、IRGM遺伝子の選別に用いた臨床試料のセットについて評価した。IRGMスコアは、健康な患者より活動期SLEを患う患者の方が有意に高かった(図2)。

SLEDAIなどのSLE疾患の活性と重症度の臨床測定は患者の疾患症状を数量化するものであって、疾患の病因となる遺伝子の発現と相関しうる。この仮定を調べるために、個々の患者のIRGMデータを患者の臨床スコアとlab試験結果と比較した。IRGMとSLEDAIとの間で有意な相関は観察されなかったが、活動期SLE患者の多くにおいて血清中の抗dsDNA抗体の力価がIRGMと非常に相関した(図3)。この相関性は、他のアッセイの代用になるいずれかのアッセイの基準といえる。また、SLEの治療の合理的な設定の基準として役立つ生物学的関係を示す。

IRGM試験と、このような試験を構成する遺伝子の発現(表1に示す)は、相対的に高いIRGMスコアを有するために遮断されうるIFN- $\gamma$  シグナル伝達を有する患者を同定することによる、自己免疫性疾患(例えばSLE)のためのIFN- $\gamma$  をベースとする治療により利益を得る患者を選別するために有用である。同等に、患者によっては高いIRGMスコアを表さないために、破壊されうる活性なIFN- $\gamma$  シグナル伝達を現在のところ持っていないので、IFN- $\gamma$  ベースの治療から利益を得ないことを予測するために用いられてもよい。

IRGM試験と、このような試験を構成する遺伝子の発現(表1に示す)は、上記のような様々な薬剤開発、診断、予後予測及び治療設定における有用な指標である。例えば、この情報を用いて、抗IFN- $\gamma$  治療に十分に応答した患者が処置前にIFN- $\gamma$  のシグナル伝達標的の発現のレベルが高いか否か、その後その処置によりその発現が無くなったか否かを調べることができる。特定の処置がIFN- $\gamma$  シグナル伝達経路にどの程度作用するかについての有用な基準であろう。時間とともに治療の効果のプロファイルを測定することは、有用な生物関連マーカー又は薬力学的マーカーであるかもしれない。

#### 【0078】

##### 他のインターフェロン

上記の測定基準を基にした手法は、疾患経路、作用機構および薬物動態を特徴付ける際の様々な方法に利用されうる例えば、異なるインターフェロン分子はおそらく、異なるマイクロアレイデータ及び/又は分析に基づいて同じ方法で作られたIRGM及び/又は試験により測定及び解明が促されるような異なる特性を有する。例えば：

1) I型インターフェロンはすべて同じヘテロダイマーレセプターによりシグナル伝達されるが、それらの半減期、レセプター親和性、又は標的細胞においてシグナル伝達を開始する力は異なってもよい。これらの大きさの相違はIRGMによって容易かつ正確に測定されうる。この種の測定値は、細胞培養実験又は臨床場面において実行されうる。同様に、臨床場面において使用される候補薬物又は薬剤の作用はこの手法を用いて測定されてもよい。

2) 異なるインターフェロンにより処置した培養血液試料のマイクロアレイアッセイによって、異なるIRGM様試験を行うことができる。試験が互いに異なる限りにおいて、臨床試料に応用して、異なるインターフェロンおよび/または薬剤の相対活量を決定することができた。

#### 【0079】

##### 他のシグネチャー

また、IRGM試験を生成するために使用する方法は、細胞の状態ないしは活性または

10

20

30

40

50

細胞(一又は複数)の種類、いずれかの発現シグネチャーに応用されてもよい。例えば、SLE患者の中には、プラズマ細胞による抗体産生の指標である免疫グロブリン遺伝子発現の顕著な上方制御を示す者がいる。これらの遺伝子の発現を表すマイクロアレイプローブは、プラズマ細胞活性および抗体産生の全体のレベルの測定値の算出をまとめて立証しうる。他の例では、活動中の有糸分裂細胞複製と関係している特定の転写変化がある。これらの転写変化は、どの程度活性に作用しているかを測定するために様々な生物学的試料に適用される試験に集約されてもよい。あるいは、他の例では、特定の種類の免疫細胞に特異的な発現を有する遺伝子は、どの種類の細胞がそれらを発現するかによって分類することができ、各々の種類の細胞について試験を行うことができる。その後、試験のこの情報を様々な臨床試料(SLE患者の血液、クローン病患者の腸管生検など)のいずれかに応用して、免疫細胞の種類のパランスを決定することができる。

【0080】

プローブ ID	寄託番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	
A_24_P343929	NM_001032731	OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素 2	
A_24_P395966	NM_030776	ZBP1	Z-D結合タンパク質 1	
A_23_P259141	NM_030776	ZBP1	Z-D結合タンパク質 1	
A_23_P139786	NM_003733	OASL	2'-5'-オリゴアデニル化合成酵素様	
A_24_P316965	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有 2	
A_23_P17663	NM_002462	MX1	ミクソウイルス耐性 1	
A_24_P378019	NM_001572	IRF7	インターフェロン調節因子 7	
A_23_P64828	NM_001032409	OAS1	2', 5'-オリゴアデニル酸合成酵素 1	10
A_24_P943205	NM_001002264	EPSTI1	上皮の間質相互作用 1	
A_23_P23074	NM_006417	IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質 4 4	
A_23_P45871	NM_006820	IFI44L	インターフェロン誘導性タンパク質 4 4 様	
A_23_P819	NM_005101	G1P2	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質 I F I - 1 5 K	
A_24_P28722	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有 2	
A_24_P917810	NM_000059	BRCA2	乳癌 2、早期発症	
A_23_P52266	NM_001001887	IFIT1	テトラトリコペプチドリピート 1 を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
A_23_P110196	NM_016323	HERC5	h e c t ドメインおよび R L D 5	20
A_23_P47955	NM_006187	OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素 3	
A_23_P35412	NM_001031683	IFIT3	テトラトリコペプチドリピート 3 を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
A_24_P557479	NM_017523	HSXIAPAF1	X I A P 関連因子-1	
A_23_P4283	NM_017523	HSXIAPAF1	X I A P 関連因子-1	
A_32_P132206	NM_017414	USP18	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 1 8	
A_24_P317762	NM_002346	RIG-E	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	
A_24_P316257	NM_145270	FLJ36208	仮定のタンパク質 F L J 3 6 2 0 8	
A_23_P105794	NM_001002264	EPSTI1	上皮の間質相互作用 1	
A_23_P166797	NM_022147	TMEM7	2 8 k D インターフェロン応答性タンパク質	30
A_23_P111804	NM_022750	PARP12	ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー 1 2	
A_23_P250353	NM_001013000	HERC6	h e c t ドメインおよび R L D 6、転写産物変異体 3	
A_24_P334361	NM_017631	SGRA12061	仮定のタンパク質 F L J 2 0 0 3 5	
A_23_P384355	NM_207315	TYKI	チミジル酸キナーゼファミリー L P S-誘導性	
A_24_P30194	NM_012420	IFIT5	テトラトリコペプチドリピート 5 を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
A_23_P4286	NM_017523	HSXIAPAF1	X I A P 関連因子-1、転写産物変異体 1	
A_32_P227059	AA977193	(記号なし)	(知られていない遺伝子)	40
A_23_P142750	NM_002759	EIF2AK2	真核生物翻訳開始因子 2- $\alpha$ キナーゼ 2	
A_24_P161018	NM_017554	PARP14	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー 1 4	
A_24_P335305	NM_006187	OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素 3	

表 1 W H G 分析のための I R G のセットを構成する A g i l e n t W H G プローブ。29 個の異なる遺伝子を表す 35 個のプローブを列挙する。R e f s e q 又は G e n b a n k の寄託番号、記号及び遺伝子の名前も示す。

【 0 0 8 1 】

実施例 2

材料と方法

I F N- 応答遺伝子(I R G)の発現は、Gene Logic Inc. (Gaithersburg, MD)によって得られる健康なドナーとS L E患者の白血球(W B C)からのデータにおいて分析した。

データは以下の通りに作出した。活動期S L E患者から72の血液試料を集め、健康なドナーから46の血液試料を集めた。R N Aは、Qiagen (Valencia, CA)のR N A単離キットを用いてW B C試料から調製し、Affymetrix, Inc. (Santa Clara, CA)のH G U133オリゴヌクレオチドマイクロアレイチップにハイブリダイズさせた。生データをA f f y m e t r i x M A S 5 . 0 F e a t u r e E x t r a c t i o nによって処理しシグナルデータを求めた。

マイクロアレイデータは、一番上の70パーセントイルの平均シグナルと一番上の70パーセントイルの変動の係数とを有するプローブについて、xクラスタソフトウェアプログラム(log2シグナルに対するピアソン)を用いて二次元(試料とプローブ)に階層的にクラスター化させた。クラスターデータは、ジャバT r e e v i e wソフトウェアプログラムによって観察した。R([http://www \[insert period\] r-project \[insert period\] org/](http://www.r-project.org/))、J M P(SAS Institute, Cary, NC)を用いて数値的な分析を行った。

【0082】

結果と分析

すべての試料のマイクロアレイクラスタリングにより、試料および遺伝子の意味のあるグループ化が示された。試料クラスタリングにより、大部分の活動期疾患S L E患者のグループ化が示された。遺伝子クラスタリングにより、明確な生物学的パターンを有する様々な緊密にグループ化された遺伝子サブクラスターが明らかになった。例えば、あるクラスターはB細胞に、また他のクラスターは好中球に特異的であることがわかっている遺伝子について、他のクラスターは抗体について、そして他のクラスターはI G Rについて非常に濃縮(enrich)されていた。I R Gサブクラスターは、試料に関して興味深いパターンを示した。すべての正常な試料はI R Gの発現が低いのにに対して、S L E試料は正常様から非常に高い範囲にまで変化する広範囲な発現を示した。

密接なサブクラスター内のプローブの発現プロファイルは非常に類似していて識別できない。非常に類似したプロファイル間の差異はかなり、生物学的な原因か又は技術的な原因によるノイズによるものであるかもしれない。例えば、いくつかの遺伝子は複数のプローブによってマイクロアレイに表され、同じ遺伝子の発現を表すI R Gサブクラスター領域に数対のプローブがあった。この場合、互いに近くにクラスター化されたプローブは非常に隣接していることが多い。したがって、明らかなパターンが存在し、多くのプローブに反映されること、そしてデータのノイズの干渉を低減するためにいくつかのプローブからのデータを利用することにより最もはっきりとパターンを識別することができることが明らかとなった。それにもかかわらず、識別された遺伝子は、疾患の存在と相関する遺伝的識別子として個別に用いられてもよい。

【0083】

発現が1型インターフェロン(I R G)への応答を表す、相対的に完全な遺伝子セットが同定された。公知のI R Gを高く濃縮した80のマイクロアレイプローブを含むクラスター化データの緊密にクラスター化された領域として識別されたI R G領域を、80プローブの一部にクラスター化されたデータの平均を取ることによってインターフェロン応答プロファイルの定義として用いた。分析した118試料において平均の相対的なインターフェロン応答を示す長さ118のベクトルを得るために80プローブに対して相加平均を取ることによって平均化を行った。次いで、各々の対での比較のスピアマン相関r h o値を計算することによって、クラスターデータの各々のプローブの類似性をこのシグネチャーベクトルと比較した。クラスター化された順にプローブのr h o値を視覚観察すると、I R Gクラスターの中心に明らかな最大があり(図4)、また、部分的に相関が高い領域と、相関性が低く他のシグナルやノイズによって非常に影響を受ける隣接領域との間に明確な境界が明らかとなった。この完全なI R G領域のプローブを表2に挙げる。表3は、表2の新規の遺伝子のサブセットに対応するプローブ(場合によって複数のプローブ)を示す。

このセットのすべてのプローブとそれらの対応する遺伝子は、I型インターフェロンに

対する血液細胞の応答のレベルに関する有用なマーカーである。これらマーカーは、インターフェロンシグネチャー測定基準(I S M)を作出するために既に示したように、個々の応答又はいずれかの数と組み合わせでの応答に有益である。この目的のための発現レベルの測定は、様々な標準的な技術のいずれか、例えば発現マイクロアレイ(例えばA f f y m e t r i x H G U 1 3 3のような市販のアレイ)又はリアルタイムP C R(例えばT a q m a n)を用いて効率よく達成することができる。

【 0 0 8 4 】

表B

プローブ	Rho	寄託番号	記号	名称	
226603_at	0.9760	NM_152703	SAMD9L	ステライル $\alpha$ モチーフドメイン含有9様	
230036_at	0.9754	NM_152703	SAMD9L	ステライル $\alpha$ モチーフドメイン含有9様	
226702_at	0.9747	NM_207315	TYKI	チミジル酸キナーゼファミリーLPS-誘導性	
242625_at	0.9733	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有2	
223220_s_at	0.9725	NM_031458	PARP9	ポリADP-リボースポリメラーゼファミリー、メンバー9	10
213797_at	0.9679	NM_080657	RSAD2 (CIG5)	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有2	
204747_at	0.9664	NM_001031683	IFIT3	テトラトリコペプチドリピート3を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
203153_at	0.9586	NM_001001887	IFIT1	テトラトリコペプチドリピート1を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
226757_at	0.9582	NM_001547	IFIT2	テトラトリコペプチドリピート2を有するインターフェロン誘導性タンパク質	20
229450_at	0.9572	NM_001031683	IFIT3	テトラトリコペプチドリピート3を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
208436_s_at	0.9568	NM_001572	IRF7	インターフェロン調節因子7	
219062_s_at	0.9544	NM_017742	ZCCHC2	ジンクフィンガー、CCHCドメイン含有2	
224701_at	0.9531	NM_017554	PARP14	ポリADP-リボースポリメラーゼファミリー、メンバー14	
205483_s_at	0.9511	NM_005101	G1P2	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質クロンIFI-15K	
218943_s_at	0.9495	NM_014314	DDX58 (RIG1)	DEAD Asp-Glu-Ala-Aspボックスポリペプチド58	30
219863_at	0.9462	NM_016323	HERC5	h e c tドメインおよびRLD5	
227609_at	0.9458	NM_001002264	EPSTI1	上皮間質相互作用1胸部	
219356_s_at	0.9456	NM_016410	CHMP5	クロマチン修飾タンパク質5	
203596_s_at	0.9456	NM_012420	IFIT5	テトラトリコペプチドリピート5を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
228152_s_at	0.9422	XM_037817	LCGE22799	FLJ31033	
228531_at	0.9417	NM_017654	SAMD9	ステライル $\alpha$ モチーフドメイン含有9	40
203595_s_at	0.9406	NM_012420	IFIT5	テトラトリコペプチドリピート5を有するインターフェロン誘導性タンパク質	
202446_s_at	0.9383	NM_021105	PLSCR2	リン脂質スクランブラーゼ2	
228617_at	0.9379	NM_017523	HSXIAPAF1	X I A P関連因子-1	

232222_at	0.9374	NM_017742	ZCCHC2	ジンクフィンガー、CCHCドメイン含有2	
204439_at	0.9356	NM_006820	IFI44L	インターフェロン誘導性タンパク質44様	
212657_s_at	0.9346	NM_000577	IL1RN	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	
210797_s_at	0.9341	NM_003733	OASL	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素様	
213294_at	0.9334	P_ADB12769	PRKR	dsRNA-依存性プロテインキナーゼ	
211012_s_at	0.9311	NM_002675	PML	前骨髄球白血病	10
202086_at	0.9302	NM_002462	MX1	ミクソウイルスインフルエンザウイルス耐性1	
223502_s_at	0.9300	NM_006573	TNFSF13B	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー、メンバー13b	
227807_at	0.9295	NM_031458	PARP9	ポリADP-リボースポリメラーゼファミリー、メンバー9	
214453_s_at	0.9278	NM_006417	IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質44	
205660_at	0.9275	NM_003733	OASL	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素様	
228230_at	0.9273	NM_033405	PRIC285	ペルオキシゾーム増殖剤により活性化されるレセプターA	20
218400_at	0.9253	NM_006187	OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素3	
223501_at	0.9227	NM_006573	TNFSF13B	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー、メンバー13b	
214059_at	0.9186	NM_006417	IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質44	
202687_s_at	0.9178	NM_003810	Apo-2L	Apo-2リガンド	
202863_at	0.9176	NM_003113	SP140	SP140核小体タンパク質	
217502_at	0.9158	NM_001547	IFIT2	テトラトリコペプチドリピート2を有するインターフェロン誘導性タンパク質	30
218085_at	0.9130	NM_016410	CHMP5	クロマチン修飾タンパク質5	
228439_at	0.9123	NM_138456	BATF2	基本的なロイシンジッパー転写因子、ATF様2	
209593_s_at	0.9089	NM_014506	TOR1B	トーチンファミリー1、メンバーBトーチンB	
222793_at	0.9079	NM_014314	DDX58 (RIG1)	DEAD Asp-Glu-Ala-Aspボックスポリペプチド58	
204994_at	0.9061	NM_002463	MX2	ミクソウイルスインフルエンザウイルス耐性2マウス	
219691_at	0.9029	NM_017654	SAMD9	ステライル $\alpha$ モチーフドメイン含有9	40
208087_s_at	0.9027	NM_030776	ZBP1	Z-D結合タンパク質1	
202270_at	0.9008	NM_002053	GBP1	グアニル酸結合タンパク質1、インターフェロン誘導性、67kDa	
231577_s_at	0.9007	NM_002053	GBP1	グアニル酸結合タンパク質1、イ	

				インターフェロン誘導性、67 kDa	
219209_at	0.9004	NM_022168	IFIH1	ヘリカーゼCドメイン1によって誘導されるインターフェロン	
200986_at	0.8978	NM_000062	SERPING1	セリン/システインプロテイナーゼインヒビター、クレイドG	
204972_at	0.8964	NM_001032731	OAS2	C1インヒビター、1	
242020_s_at	0.8948	NM_030776	ZBP1	2'-5'-オリゴアデニル酸合成	
209498_at	0.8933	NM_001024912	CEACAM1	酵素2、69/71 kDa	10
235276_at	0.8931	NM_001002264	EPSTI1	Z-D結合タンパク質1	
219211_at	0.8925	NM_017414	USP18	癌胎児性抗原関連の細胞接着分子1	
239277_at	0.8897	NM_001033583	ACOT9	上皮間質相互作用1胸部	
243271_at	0.8892	NM_152703	SAMD9L	ユビキチン特異的プロテアーゼ	
205098_at	0.8887	NM_001295	CCR1	41	
202430_s_at	0.8859	NM_021105	PLSCR2	アシル-CoAチオエステラーゼ	
209417_s_at	0.8837	NM_005533	IFI35	9	
205552_s_at	0.8789	NM_001032409	OAS1	ステライルαモチーフドメイン含有9様	
231769_at	0.8783	NM_018438	FBXO6	ケモカインC-Cモチーフレセプター1	
241916_at	0.8782	NM_021105	PLSCR2	リン脂質スクランブラーゼ2	20
233425_at	0.8778	NM_017742	ZCCHC2	インターフェロン誘導性タンパク質35	
218543_s_at	0.8762	NM_022750	PARP12	2',5'-オリゴアデニル酸合成	
202307_s_at	0.8742	NM_000593	TAP1	酵素1、40/46 kDa	
204698_at	0.8735	NM_002201	ISG20	F-ボックスタンパク質6	
202269_x_at	0.8730	NM_002053	GBP1	リン脂質スクランブラーゼ2	
232666_at	0.8711	NM_006187	OAS3	ジンクフィンガー、CCHCドメイン含有2	
218986_s_at	0.8703	NM_017631	SGRA12061	ポリADP-リボースポリメラーゼファミリー、メンバー12	
205569_at	0.8675	NM_014398	LAMP3	輸送体1、ATP-結合カセット、サブファミリーB	30
202145_at	0.8672	NM_002346	LY6E	インターフェロン刺激性遺伝子	
219352_at	0.8671	NM_001013000	HERC6	20 kDa	
239979_at	0.8665	NM_001002264	EPSTI1	グアニル酸結合タンパク質1、インターフェロン誘導性、67 kDa	
223599_at	0.8664	NM_001003818	TRIMP1	a	
				2',5'-オリゴアデニル酸合成	
				酵素3、100 kDa	
				仮定のタンパク質FLJ20035	
				FLJ20035	
				リソソーム関連膜タンパク質3	
				リンパ球抗原6複合体、遺伝子座	40
				E	
				h e c tドメインおよびRLD	
				6	
				上皮間質相互作用1胸部	
				三者間モチーフを含有する偽遺伝子1	

230866_at	0.8656	NM_006639	CYSLTR1	システニルロイコトリエン受容器1	
216565_x_at	0.8650	XM_497663	LOC391020	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質3に類似	
212659_s_at	0.8635	NM_000577	IL1RN	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	
202869_at	0.8634	NM_001032409	OAS1	2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素1、40/46kDa	
223952_x_at	0.8623	NM_005771	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼSDRファミリーメンバー9	10
205241_at	0.8614	NM_001953	SCO2	SCOシトクロムオキシダーゼ欠損ホモログ2酵母	
227458_at	0.8601	NM_014143	PDL1/B7-H1	プログラムされた細胞死1リガンド1	
231747_at	0.8600	NM_006639	CYSLTR1	システニルロイコトリエン受容器1	
209969_s_at	0.8576	NM_007315	STAT1	転写1、91kDaのシグナルトランスデューサーおよび活性化因子	
218999_at	0.8561	NM_018295	AGPR4538	仮定のタンパク質MGC5242	
224009_x_at	0.8535	NM_005771	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼSDRファミリーメンバー9	20
228607_at	0.8529	NM_001032731	OAS2	2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素2、69/71kDa	
205099_s_at	0.8516	NM_001295	CCR1	ケモカインC-Cモチーフレセプター1	
219799_s_at	0.8479	NM_005771	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼSDRファミリーメンバー9	
206133_at	0.8420	NM_017523	HSXIAPAF1	XIAP関連因子-1	
211889_x_at	0.8386	NM_001024912	CEACAM1	癌胎児性抗原関連の細胞接着分子1	
222154_s_at	0.8365	NM_015535	DNAPTP6	DNAポリメラーゼがトランス活性化するタンパク質6	30
225291_at	0.8350	NM_033109	PNPT1	ポリリボヌクレオチドヌクレオチジルトランスフェラーゼ1	
202864_s_at	0.8347	NM_003113	SP140	SP140核小体タンパク質	
210705_s_at	0.8341	NM_033034	TRIM5	三者間モチーフ含有5	
223167_s_at	0.8334	NM_013396	USP25	ユビキチン特異的プロテアーゼ25	
229625_at	0.8324	NM_004120	GBP5	グアニル酸結合タンパク質5	
202837_at	0.8278	NM_006700	TRAFD1	TRAFタイプジンクフィンガードメイン含有1	
216243_s_at	0.8185	NM_000577	IL1RN	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	40
223849_s_at	0.8180	NM_020963	MOV10	MOV10、モロニー白血病ウイルス10、ホモログマウス	
222498_at	0.8175	NM_022461	AZI2	5-アザシチジン誘導性2	
238581_at	0.8173	NM_004120	GBP5	グアニル酸結合タンパク質5	
217933_s_at	0.8138	NM_015907	LAP3	ロイシンアミノペプチダーゼ3	

219519_s_at	0.8108	NM_023068	SIGLEC1	シアロ接着因子	
208392_x_at	0.8084	NM_004509	SP110	S P 1 1 0核小体タンパク質	
239988_at	0.8079	NM_017912	SKKS30637	H e c tドメインおよびR L D 6	
230314_at	0.8074	P_ADH28842	CMLM110	慢性骨髄性白血病(CML)遺伝子マーカー# 1 1 0	
206576_s_at	0.8072	NM_001024912	CEACAM1	癌胎児性抗原関連の細胞接着分子1	
227347_x_at	0.8047	NM_021170	HES4	スプリット4シヨウジョウバエの毛様およびエンハンサー	10
202411_at	0.8038	NM_005532	IFI27	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質27	
219684_at	0.7998	NM_022147	TMEM7	膜貫通タンパク質7	
205003_at	0.7974	NM_014705	DOCK4	細胞質分裂4のデディケーター	
212185_x_at	0.7969	NM_005953	MT2A	メタロチオネイン2A	
235256_s_at	0.7957	NM_138801	GALM	ガラクトースムタロターゼアルドース1-エピメラーゼ	
242234_at	0.7948	NM_017523	HSXIAPAF1	X I A P関連因子-1	
211883_x_at	0.7916	NM_001024912	CEACAM1	癌胎児性抗原関連の細胞接着分子1	
206513_at	0.7891	NM_004833	AIM2	メラノーマ2の欠損	20
44673_at	0.7884	NM_023068	SIGLEC1	シアロ接着因子	
209546_s_at	0.7869	NM_003661	APOL1	アポリポタンパクL、1	
204415_at	0.7838	NM_002038	G1P3	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質クロン I F I - 6 - 1 6	
206553_at	0.7821	NM_001032731	OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素2、69/71 kDa	
206461_x_at	0.7758	NM_005946	MT2A	メタロチオネイン2A	
226169_at	0.7746	NM_030962	SBF2	S E T結合因子2	
244398_x_at	0.7742	NM_152373	ZNF684	ジンクフィンガータンパク質684	
238439_at	0.7659	NM_144590	ANKRD22	アンキリンリピートドメイン22	30
227649_s_at	0.7646	NM_015326	SRGAP2	S L I T - R O B O R h o G T Pアーゼ活性化タンパク質2	
220998_s_at	0.7644	NM_030930	UNC93B1	u n c - 9 3ホモログB1 線虫	
204211_x_at	0.7628	NM_002759	EIF2AK2	真核生物翻訳開始因子2- $\alpha$ キナーゼ2	
224973_at	0.7612	NM_017633	FAM46A	配列類似性46を有するファミリー、メンバーA	
234974_at	0.7601	NM_138801	GALM	ガラクトースムタロターゼアルドース1-エピメラーゼ	
242898_at	0.7588	NM_002759	EIF2AK2	真核生物翻訳開始因子2- $\alpha$ キナーゼ2	
232034_at	0.7581	BC080605	LOC203274	仮定のタンパク質L O C 2 0 3 2 7 4	40
231455_at	0.7560	NM_001001695	FLJ42418	F L J 4 2 4 1 8	
208581_x_at	0.7546	NM_005952	MT1X	メタロチオネイン1X	
224225_s_at	0.7545	NM_016135	ETV7	e t s変異体遺伝子7(TEL2オンコジーン)	
205875_s_at	0.7543	NM_016381	TREX1	3'末端修復エキソヌクレアーゼ	

209286_at	0.7522	NM_006449	CDC42EP3	CDC42エフェクタータンパク質 Rho GTPアーゼ結合	1
205715_at	0.7472	NM_004334	BST1	骨髄間質細胞抗原1	3
223834_at	0.7465	NM_014143	PDL1/B7-H1	プログラムされた細胞死1リガンド1	
212285_s_at	0.7414	NM_198576	AGRN	アグリニン	
230695_s_at	0.7381	NM_152732	C6orf206	第6染色体オープンリーディングフレーム206	10
219364_at	0.7381	NM_024119	LGP2	おそらくマウスD1111gp2のオルソログ	
238455_at	0.7371	NM_032812	PLXDC2	Plexinドメイン含有2	
201641_at	0.7343	NM_004335	BST2	骨髄間質抗原2	
219439_at	0.7273	NM_020156	C1GALT1	コア1合成酵素、glyc-N-アセチルgal3-β-galトランスフェラーゼ、1	
224503_s_at	0.7231	NM_017742	ZCCHC2	ジンクフィンガー、CCHCドメイン含有2	
234942_s_at	0.7226	NM_052951	DNTTIP1	デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ、終末、相互に作用するタンパク質1	20
214933_at	0.7212	NM_000068	CAC1A	カルシウムチャンネル、電位依存的、P/Qタイプ、α1A	
219055_at	0.7189	NM_018079	SRBD1	S1 RNA結合ドメイン1	
225447_at	0.7179	NM_000408	GPD2	グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ2ミトコンドリア	
236285_at	0.7173	P_AAF17573	SYN22A2	乳癌関連SYN22A2コード配列	
217165_x_at	0.7168	NM_005946	MT2A	メタロチオネイン2A	
200923_at	0.7164	NM_005567	LGALS3BP	レクチン、ガラクトシド結合性、可溶性、3結合タンパク質	
220104_at	0.7159	NM_020119	ZC3HAV1	ジンクフィンガーCCH-タイプ、抗ウイルス性1	30
216950_s_at	0.7133	NM_000566	FCGR1A	IgG、高親和性Ia、レセプターCD64のFc断片	
227905_s_at	0.7115	NM_022461	AZI2	5-アザシチジン誘導性2	
230997_at	0.7109	NM_145755	TTC21A	テトラトリコペプチドリピートドメイン21A	
210889_s_at	0.7099	NM_001002273	FCGR2B	低親和性免疫グロブリンγfcレセプターii-b	
214511_x_at	0.7050	NM_000566	FCGR1A	IgG、高親和性Ia、レセプター(CD64)のFc断片	
211456_x_at	0.7045	NM_001039954	MT1P2	メタロチオネイン1偽遺伝子2	
232563_at	0.7017	NM_152373	ZNF684	ジンクフィンガータンパク質684	40
235456_at	0.6926	NM_021063	HIST1H2BD	ヒストン1、H2bd	
229194_at	0.6917	NM_032373	PCGF5	ポリコームグループリングフィンガー5	
235157_at	0.6859	NM_017554	PARP14	ポリADP-リボースポリメラー	

230333_at	0.6851	NM_002970	SAT	ゼファファミリー、メンバー14 スペルミジン/スペルミンN1- アセチルトランスフェラーゼ	
231956_at	0.6813	NM_020954	KIAA1618	K I A A 1 6 1 8	
235175_at	0.6803	NM_052941	GBP4	グアニル酸結合タンパク質4	
232149_s_at	0.6777	NM_003580	NSMAF	中性スフィンゴミエリナーゼN- SMアーゼ活性化 a s s o c 因 子	
235331_x_at	0.6769	NM_032373	PCGF5	ポリコームグループリングフィン ンガー5	10
221653_x_at	0.6762	NM_030882	APOL2	アポリポタンパクL、2	
219716_at	0.6689	NM_030641	APOL6	アポリポタンパクL、6	
214909_s_at	0.6669	NM_013974	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルア ミノヒドロラーゼ2	
207500_at	0.6654	NM_004347	CASP5	カスパーゼ5、アポトーシス関連 のシステインプロテアーゼ	
232081_at	0.6648	NM_004915	ABCG1	A T P-結合カセット、サブファ ミリG W H I T E、メンバー1	
241812_at	0.6584	NM_015535	DNAPTP6	D N Aポリメラーゼによりトラ ンス活性化されるタンパク質6	
230166_at	0.6571	NM_133465	KIAA1958	K I A A 1 9 5 8	
239143_x_at	0.6554	NM_016271	RNF138	リングフィンガータンパク質1 38	20
217823_s_at	0.6543	NM_016021	UBE2J1	ユビキチンをコンジュゲートす る酵素E2、J1 U B C 6ホモ ログ、酵母	
242109_at	0.6501	NM_006519	TCTEL1	t-複合体-関連-精巣-発現1様 1	
206175_x_at	0.6420	NM_013360	ZNF230	ジンクフィンガータンパク質2 30	
215537_x_at	0.6366	NM_013974	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルア ミノヒドロラーゼ2	
220252_x_at	0.6318	NM_025159	CXorf21	X染色体オープンリーディング フレーム21	30
227268_at	0.6213	NM_016125	PLFL4625	P T D 0 1 6タンパク質	
216336_x_at	0.6153	NM_153341	IBRDC3	I B Rドメイン含有3	
229804_x_at	0.6077	NM_018491	CBWD1	C O B Wドメイン含有1	
236013_at	0.6011	NM_000721	CAC1E	カルシウムチャネル、電位依存 的、 $\alpha$ 1Eサブユニット	
227004_at	0.5968	NM_003159	CDKL5	サイクリン依存性キナーゼ様5 の延長因子、R	
226099_at	0.5788	NM_012081	ELL2	ポリメラーゼII、2	
227947_at	0.5761	NM_014721	PHACTR2	ホスファターゼおよびアクチン 調節因子2	
210985_s_at	0.5722	NM_003113	SP140	S P 1 4 0核小体タンパク質	
204326_x_at	0.5699	NM_005952	MT1X	メタロチオネイン1X	40
233264_at	0.5515	AK022088	FLJ12026	H E M B B 1 0 0 1 8 1 6	
212859_x_at	0.5285	NM_005953	MT1X	メタロチオネイン1X	
235348_at	0.5251	NM_032859	C13orf6	第13染色体オープンリーディ ングフレーム6	
225872_at	0.5053	NM_025181	SLC35F5	溶質キャリアアファミリー35、メン	

235681_at	0.4913	NM_021063	HIST1H2B D	バーF5 ヒストン1、H2bd
207291_at	0.4851	NM_024081	PRRG4	プロリンリッチなG1a G-カルボキシグルタミン酸4膜貫通
234997_x_at	0.4617	CD684982	EST1502	ヒトのスペルミジン/スペルミンN1アセチルトランスフェラーゼ

表2 ーセットのI型インターフェロン応答遺伝子を構成する201個のマイクロアレイプローブ、インターフェロンシグネチャーに対するスピアマン(rho)相関性、Refseq又はGenbankの受託番号、記号および名称。

【0085】

表C

プローブ	Rho	寄託番号	記号	名称	
228152_s_at	0.9422	XM_037817	LCGE22799	FLJ31033	
202446_s_at	0.9383	NM_021105	PLSCR2	リン脂質スクランブラーゼ2	
202430_s_at	0.8859				
241916_at	0.8782				
213294_at	0.9334	P_ADB12769	PRKR	dsRNA-依存性プロテインキナーゼ	20
211012_s_at	0.9311	NM_002675	PML	前骨髄球白血病	
228230_at	0.9273	NM_033405	PRIC285	ペルオキシゾーム増殖剤によって活性化されるレセプターA	
202687_s_at	0.9178	NM_003810	Apo-2L	Apo-2リガンド	
202863_at	0.9176	NM_003113	SP140	SP140核小体タンパク質	
202864_s_at	0.8347				
210985_s_at	0.5722				
209498_at	0.8933	NM_001024912	CEACAM1	癌胎児性抗原関連の細胞接着分子1	
211889_x_at	0.8386				
206576_s_at	0.8072				
211883_x_at	0.7916				
239277_at	0.8897	NM_001033583	ACOT9	アシル-CoAチオエステラーゼ9	
231769_at	0.8783	NM_018438	FBXO6	F-ボックスタンパク質6	30
202307_s_at	0.8742	NM_000593	TAP1	輸送体1、ATP-結合カセット、サブファミリB	
204698_at	0.8735	NM_002201	ISG20	インターフェロンが活性化する遺伝子20kDa	
218986_s_at	0.8703	NM_017631	SGRA12061	仮定のタンパク質FLJ20035 FLJ20035	
205569_at	0.8675	NM_014398	LAMP3	リソソーム関連膜タンパク質3	
223599_at	0.8664	NM_001003818	TRIMP1	三者間モチーフを含有する偽遺伝子1	
230866_at	0.8656	NM_006639	CYSLTR1	システイニルロイコトリエン受容器1	
231747_at	0.8600				
216565_x_at	0.8650	XM_497663	LOC391020	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質3に類似	
223952_x_at	0.8623	NM_005771	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼSD	40
224009_x_at	0.8535			Rファミリメンバー9	
219799_s_at	0.8479				
205241_at	0.8614	NM_001953	SCO2	SCOシトクロムオキシダーゼ欠損ホモログ2酵母	
227458_at	0.8601	NM_014143	PDL1/B7-H1	プログラムされた細胞死1リガンド1	
223834_at	0.7465				
209969_s_at	0.8576	NM_007315	STAT1	転写1、91kDaのシグナルトランスデューサーおよび活性化因子	
218999_at	0.8561	NM_018295	AGPR4538	仮定のタンパク質MGC5242	

210705_s_at	0.8341	NM_033034	TRIM5	三者間モチーフ含有5	
223167_s_at	0.8334	NM_013396	USP25	ユビキチン特異的プロテアーゼ25	
229625_at;	0.8324;	NM_004120	GBP5	グアニル酸結合タンパク質5	
238581_at	0.8173				
202837_at	0.8278	NM_006700	TRAFD1	TRAF-タイプジンクフィンガードメイン含有1	
223849_s_at	0.8180	NM_020963	MOV10	Mo v 1 0、モロニー白血病ウイルス10、ホモログマウス	
222498_at;	0.8175;	NM_022461	AZI2	5-アザシチジン誘導性2	
227905_s_at	0.7115				
217933_s_at	0.8138	NM_015907	LAP3	ロイシンアミノペプチダーゼ3	10
219519_s_at;	0.8108;	NM_023068	SIGLEC1	シアロ接着因子	
44673_at	0.7884				
208392_x_at	0.8084	NM_004509	SP110	SP110核小体タンパク質	
239988_at	0.8079	NM_017912	SKKS30637	He c tドメインおよびRLD6	
230314_at	0.8074	P_ADH28842	CMLM110	慢性骨髄性白血病(CML)遺伝子マーカー#110	
227347_x_at	0.8047	NM_021170	HES4	スプリット4ショウジョウバエの毛様およびエンハンサー	
202411_at	0.8038	NM_005532	IFI27	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質27	
205003_at	0.7974	NM_014705	DOCK4	細胞質分裂4のデディケーター	
212185_x_at;	0.7969;	NM_005953	MT2A	メタロチオネイン2A	20
206461_x_at;	0.7758;				
217165_x_at	0.7168				
235256_s_at;	0.7957;	NM_138801	GALM	ガラクトースムタロターゼアルドース1-エピメラーゼ	
234974_at	0.7601				
206513_at	0.7891	NM_004833	AIM2	メラノーマ2の欠損	
209546_s_at	0.7869	NM_003661	APOL1	アポリポタンパクL、1	
204415_at	0.7838	NM_002038	G1P3	インターフェロン、 $\alpha$ 誘導性タンパク質クローンIFI-6-16	
206553_at	0.7821	NM_001032731	OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素2、69/71kDa	
226169_at	0.7746	NM_030962	SBF2	SET結合因子2	
244398_x_at;	0.7742;	NM_152373	ZNF684	ジンクフィンガータンパク質684	30
232563_at	0.7017				
238439_at	0.7659	NM_144590	ANKRD22	アンキリンリピートドメイン22	
227649_s_at	0.7646	NM_015326	SRGAP2	SLIT-ROBO Rho GTPアーゼ活性化タンパク質2	
220998_s_at	0.7644	NM_030930	UNC93B1	unc-93ホモログB1線虫	
224973_at	0.7612	NM_017633	FAM46A	配列類似性46、メンバーAを有するファミリ	
232034_at	0.7581		LOC203274		
231455_at	0.7560	NM_001001695	FLJ42418	FLJ42418	
208581_x_at;	0.7546;	NM_005952	MT1X	メタロチオネイン1X	
204326_x_at;	0.5699;				
212859_x_at	0.5285				
224225_s_at	0.7545	NM_016135	ETV7	ets変異体遺伝子7(TEL2オンコジーン)	40
205875_s_at	0.7543	NM_016381	TREX1	3'末端修復エキソヌクレアーゼ1	
209286_at	0.7522	NM_006449	CDC42EP3	CDC42エフェクタータンパク質R	

205715_at	0.7472	NM_004334	BST1	h o G T Pアーゼ結合3 骨髄間質細胞抗原1	
212285_s_at	0.7414	NM_198576	AGRN	アグリリン	
230695_s_at	0.7381	NM_152732	C6orf206	第6染色体オープンリーディングフレーム206	
219364_at	0.7381	NM_024119	LGP2	おそらくマウスD111gp2のオルソログ	
238455_at	0.7371	NM_032812	PLXDC2	P l e x i nドメイン含有2	
201641_at	0.7343	NM_004335	BST2	骨髄間質抗原2	
219439_at	0.7273	NM_020156	C1GALT1	コア1合成酵素、g l y c-N-アセチル g a l 3-β-g a lトランスフェラーゼ、1	10
234942_s_at	0.7226	NM_052951	DNTTIP1	デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ、終末、相互に作用するタンパク質1	
214933_at	0.7212	NM_000068	CAC1A	カルシウムチャネル、電位依存性、P/Qタイプ、α1A	
219055_at	0.7189	NM_018079	SRBD1	S1RNA結合ドメイン1	
225447_at	0.7179	NM_000408	GPD2	グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ2ミトコンドリア	
236285_at	0.7173	P_AAF17573	SYN22A2	乳癌関連SYN22A2コード配列	
200923_at	0.7164	NM_005567	LGALS3BP	レクチン、ガラクトシド結合性、可溶性、3結合タンパク質	20
220104_at	0.7159	NM_020119	ZC3HAV1	ジンクフィンガー C C C H-タイプ、抗ウイルス性1	
216950_s_at;	0.7133;	NM_000566	FCGR1A	I g G、高親和性I a、レセプターC D	
214511_x_at	0.7050			64のF c断片	
230997_at	0.7109	NM_145755	TTC21A	テトラトリコペプチドリピードドメイン21A	
210889_s_at	0.7099	NM_001002273	FCGR2B	低親和性免疫グロブリンγ f cレセプター i i-b	
211456_x_at	0.7045	NM_001039954	MT1P2	メタロチオネイン1偽遺伝子2	
235456_at;	0.6926;	NM_021063	HIST1H2BD	ヒストン1、H2bd	
235681_at	0.4913				30
229194_at;	0.6917;	NM_032373	PCGF5	ポリコムグループリングフィンガー5	
235331_x_at	0.6769				
230333_at	0.6851	NM_002970	SAT	スペルミジン/スペルミンN1-アセチルトランスフェラーゼ	
231956_at	0.6813	NM_020954	KIAA1618	K I A A 1 6 1 8	
235175_at	0.6803	NM_052941	GBP4	グアニル酸結合タンパク質4	
232149_s_at	0.6777	NM_003580	NSMAF	中性スフィンゴミエリナーゼN-SMアーゼ活性化a s s o c因子	
221653_x_at	0.6762	NM_030882	APOL2	アポリポタンパクL、2	
219716_at	0.6689	NM_030641	APOL6	アポリポタンパクL、6	
214909_s_at;	0.6669;	NM_013974	DDAH2	ジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ2	40
215537_x_at	0.6366				
207500_at	0.6654	NM_004347	CASP5	カスパーゼ5、アポトーシス関連のシステインプロテアーゼ	
232081_at	0.6648	NM_004915	ABCG1	A T P-結合カセット、サブファミリーG W H I T E、メンバー1	
230166_at	0.6571	NM_133465	KIAA1958	K I A A 1 9 5 8	

239143_x_at	0.6554	NM_016271	RNF138	リングフィンガータンパク質138	
217823_s_at	0.6543	NM_016021	UBE2J1	ユビキチンをコンジュゲートしている酵素E2、J1 UBC6ホモログ、酵母	
242109_at	0.6501	NM_006519	TCTEL1	T-複合体-関連-精巢-発現1様1	
206175_x_at	0.6420	NM_013360	ZNF230	ジンクフィンガータンパク質230	
220252_x_at	0.6318	NM_025159	CXorf21	X染色体オープンリーディングフレーム21	
227268_at	0.6213	NM_016125	PLFL4625	PTD016タンパク質	
216336_x_at	0.6153	NM_153341	IBRDC3	IBRDメイン含有3	
229804_x_at	0.6077	NM_018491	CBWD1	COBWDメイン含有1	10
236013_at	0.6011	NM_000721	CAC1E	カルシウムチャンネル、電位依存性、α1Eサブユニット	
227004_at	0.5968	NM_003159	CDKL5	サイクリン依存性キナーゼ様5	
226099_at	0.5788	NM_012081	ELL2	延長因子、RポリメラーゼII、2	
227947_at	0.5761	NM_014721	PHACTR2	ホスファターゼおよびアクチン調節因子2	
233264_at	0.5515	AK022088	FLJ12026	HEMBB1001816	
235348_at	0.5251	NM_032859	C13orf6	第13染色体オープンリーディングフレーム6	
225872_at	0.5053	NM_025181	SLC35F5	溶質キャリアファミリー35、メンバーF5	
207291_at	0.4851	NM_024081	PRRG4	プロリンリッチなGlaG-カルボキシグルタミン酸4膜貫通	20
234997_x_at	0.4617	CD684982	EST1502	ヒトのスペルミジン/スペルミンN1アセチルトランスフェラーゼ	

表3 表2から選択した新規のプロープセット/遺伝子のサブセット。必要に応じて、複数のプロープセット(それぞれのrho値によって)を、それぞれの対応する遺伝子とともに列挙する。

【0086】

#### 実施例3

本明細書中で同定された一又は複数の遺伝子を含む遺伝子の組み合わせがインターフェロン応答遺伝子シグネチャーとどうの程度相関するかをさらに評価するために、24の選択した遺伝子の総当たり3遺伝子組み合わせ(表4A)のピアソン相関を評価した。データを表4Bに示す。

【0087】

#### 材料と方法

Qiagen/PreAnalytiX (Valencia, CA)のPAXgeneチューブを用いて、35のSLE試料と10の健康なドナーの全血液を集めた。Qiagen/PreAnalytiX (Valencia, CA)の血液RNA単離キットを用いてRNAを調製し、24のインターフェロン-(IFN)の応答遺伝子の発現を、慣例的な方法を用いて、例えば、ABI (Foster City, CA)のTaqMan試薬とプライマー/プローブを用いてアッセイした。RPL19に発現を正規化して相対的な量を決定した。1つの「健康な」ドナー試料が、おそらく少し前にウイルス感染したことによってIFN応答遺伝子を異常に高く発現していたために、分析から外した。以下の方法でインターフェロンシグネチャー測定基準(ISM)スコアを決定した。

1. 正常な試料において各々の遺伝子の平均発現を算出した(「平均正常発現」)。
2. 平均正常発現(ステップ#1)に対して相対的な発現の比率を表に表す。
3. 1セットの遺伝子を用いて各試料についてのISMスコアを決定する。ISMスコアは、所定の試料における遺伝子セットについての発現比率(ステップ#2)の平均とした。

24のIFN 応答遺伝子から、2024の異なる3-遺伝子サブセットを生成することができた。各々の可能な2024の3-遺伝子組み合わせについて、3-遺伝子ISMスコアと24-遺伝子ISMスコアとの間のピアソン相関を算出した。R (<http://www> [insert

period] r-project [insert period] org/)を用いてすべての数的分析を行った。

【 0 0 8 8 】

結果と分析

ほとんどの健康なドナー試料が1に近いISMスコアであったのに対して、有意な割合のSLE患者は顕著に高いISMスコアであった。さらに、すべての3-遺伝子組み合わせISMスコアは、24-遺伝子ISMスコアの非常に質の高い代用物として機能した。24-遺伝子ISMスコアとの3-遺伝子ISMスコアの相関性を図5の棒グラフに示す。最も低いピアソン相関性は0.73であり、相関性の70%は0.95より大きかった。

表4Bから明らかのように、すべての組み合わせは有意な相関値を示し、最も低い値はおよそ0.73であった。これは、本明細書中に開示した遺伝子の疾患マーカーとしての有用性と可動性(フレキシビリティ)を示す。すべてではないが24の選択した遺伝子のほとんどは表1、2および/または3に示すものである。表1、2および/または3に挙げていない遺伝子(一又は複数)を含む組み合わせを考慮しても、高い相関性が観察されたことから、本明細書中に開示した遺伝子の疾患マーカーとしての有用性と広い適用性がさらに確認された。

10

【 0 0 8 9 】

EPSTI1	NM_001002264	
RIG1		
(DDX58)	NM_014314	20
OAS3	NM_006187	
HERC5	NM_016323	
PARP9	NM_031458	
SAMD9L	NM_152703	
TYKI	NM_207315	
CHMP5	NM_016410	
ZBP1	NM_030776	
CIG5		
(RSAD2)	NM_080657	
IFI44	NM_006417	
IFI44L	NM_006820	30
IFIT1	NM_001548	
IFIT4		
(IFIT3)	NM_001549	
IFIT5	NM_012420	
IRF7	NM_004029	
G1P2	NM_005101	
MX1	NM_002462	
OAS1	NM_002534	
OAS2	NM_002535	
OASL	NM_003733	
SP110	NM_004509	40
RIGE		
(LY6E)	NM_002346	
XIAP	NM_001167	

表4A 選択した24の遺伝子の一覧(対応するRefSeq番号とともに示す)。

【 0 0 9 0 】

遺伝子1	遺伝子2	遺伝子3	ピアソンの 相関係数
IFIT4	OAS1	MX1	0.996514
OASL	CHMP5	ZBP1	0.996478
IFI44L	OASL	CIG5	0.996391
IFI44L	CIG5	ZBP1	0.995869
EPSTI1	TYKI	MX1	0.995702
IFIT4	HERC5	TYKI	0.995611
IFIT4	TYKI	XIAP	0.995609
IFI44L	OASL	ZBP1	0.995602
IFI44L	IFIT4	OASL	0.995504
IFIT4	OAS1	IFIT1	0.995422
EPSTI1	HERC5	TYKI	0.995392
IFI44L	EPSTI1	OASL	0.995385

IFI44L	EPSTI1	OAS3	0.995345	
EPSTI1	TYKI	IFIT1	0.99515	
G1P2	SAMD9L	SP110	0.99489	
IRF7	HERC5	TYKI	0.994867	
IFIT5	CIG5	ZBP1	0.994863	
IFI44L	EPSTI1	ZBP1	0.994776	
IFI44L	SP110	ZBP1	0.994649	
RIG1	IRF7	HERC5	0.994588	
TYKI	IFIT1	XIAP	0.994564	
IFIT4	TYKI	MX1	0.994522	10
OASL	IFI44	ZBP1	0.994503	
EPSTI1	G1P2	SAMD9L	0.994402	
IRF7	SAMD9L	MX1	0.99428	
IFI44L	OAS2	OASL	0.994232	
IFI44L	CIG5	SP110	0.994183	
TYKI	MX1	XIAP	0.994176	
IFI44L	OASL	IRF7	0.994168	
IFIT5	IFIT4	OAS3	0.994107	20
IRF7	HERC5	SAMD9L	0.994056	
OASL	CIG5	CHMP5	0.994043	
IRF7	TYKI	IFIT1	0.993998	
TYKI	IFIT1	SP110	0.993932	
IFIT4	TYKI	IFIT1	0.993875	
CIG5	HERC5	TYKI	0.993865	
IFIT5	IFIT4	ZBP1	0.993786	
OAS2	OASL	CHMP5	0.993676	
IFI44L	IFIT4	RIGE	0.993594	
EPSTI1	OAS3	CHMP5	0.993546	30
IFI44L	IFIT4	OAS3	0.993513	
EPSTI1	G1P2	TYKI	0.993511	
EPSTI1	G1P2	HERC5	0.99349	
OAS1	IRF7	IFIT1	0.99348	
IRF7	TYKI	MX1	0.993472	
IFIT5	OAS2	ZBP1	0.993459	
IRF7	HERC5	IFIT1	0.99345	
IFI44L	OASL	XIAP	0.993443	
OAS1	CIG5	IFIT1	0.993431	
IFIT4	IRF7	TYKI	0.993429	
HERC5	TYKI	SP110	0.993356	40
IFIT4	RIG1	TYKI	0.993297	
OAS1	IRF7	MX1	0.993259	
IFIT5	IRF7	ZBP1	0.993164	
IFIT4	G1P2	OAS1	0.993068	
G1P2	IRF7	HERC5	0.992975	
IFI44L	OAS2	CIG5	0.992931	
CIG5		TYKI	0.992894	

	SAMD9L			
IRF7	HERC5	MX1	0.99289	
OAS2	OASL	IFI44	0.992876	
HERC5	TYKI	XIAP	0.992863	
OASL	CIG5	IFI44	0.992852	
CIG5	IFI44	ZBP1	0.992827	
IFIT5	OAS2	IRF7	0.992666	
IFI44L	IRF7	CIG5	0.992636	
TYKI	MX1	SP110	0.992558	
IFI44L	OASL	MX1	0.992556	10
OAS1	CIG5	MX1	0.992546	
EPSTI1	IFI44	OAS3	0.992546	
G1P2	CIG5	SAMD9L	0.992522	
EPSTI1	RIG1	TYKI	0.99252	
OASL	SAMD9L	IFIT1	0.992509	
IFIT5	EPSTI1	ZBP1	0.992466	
IFI44L	HERC5	RIGE	0.992413	
CIG5	TYKI	IFIT1	0.992392	20
IFI44L	IRF7	ZBP1	0.992374	
G1P2	IRF7	SAMD9L	0.992327	
IFIT4	SAMD9L	TYKI	0.992311	
IFI44L	OASL	SP110	0.992307	
IFIT5	OAS2	CIG5	0.992229	
IFI44L	IFIT1	RIGE	0.992209	
IFI44L	IFIT4	ZBP1	0.992195	
IFI44L	CIG5	XIAP	0.992193	
IFIT5	EPSTI1	OAS3	0.99217	30
IFI44L	OAS2	EPSTI1	0.992154	
IFI44L	EPSTI1	CIG5	0.992137	
IFI44L	OAS2	SP110	0.99207	
EPSTI1	SAMD9L	TYKI	0.99207	
IFI44L	MX1	RIGE	0.992058	
OASL	CHMP5	XIAP	0.992049	
G1P2	HERC5	XIAP	0.992014	
IFI44L	OASL	IFIT1	0.992005	
G1P2	SAMD9L	ZBP1	0.991994	40
IFI44L	EPSTI1	RIGE	0.991991	
IFIT5	OAS2	MX1	0.991941	
IRF7	SAMD9L	IFIT1	0.991891	
IFI44L	IRF7	OAS3	0.991715	
IFIT4	EPSTI1	TYKI	0.991674	
EPSTI1	G1P2	OAS1	0.991603	

IFI44L	OAS2	ZBP1	0.991594	
EPSTI1	OAS1	MX1	0.991562	
CIG5	HERC5	SAMD9L	0.99156	
IFIT5	OAS3	IFIT1	0.991555	
IFIT5	OASL	MX1	0.991528	
OAS1	IFIT1	MX1	0.991486	
IFIT4	G1P2	SAMD9L	0.991439	
IFIT5	CIG5	XIAP	0.991397	10
OAS2	IFI44	ZBP1	0.991331	
EPSTI1	OASL	CHMP5	0.991303	
HERC5	IFIT1	XIAP	0.991268	
G1P2	HERC5	SP110	0.99125	
CIG5	TYKI	MX1	0.991247	
OASL	SAMD9L	MX1	0.991199	
IFIT5	IFIT4	OAS2	0.991186	
IFIT5	IRF7	OAS3	0.991178	
IFI44L	OAS2	IRF7	0.991172	20
IFIT5	IFIT4	OASL	0.991098	
IFIT5	IRF7	CIG5	0.991095	
IFI44L	OASL	HERC5	0.991094	
IFI44L	RIGE	XIAP	0.99101	
OASL	IRF7	CHMP5	0.990968	
IFIT4	SAMD9L	MX1	0.990947	
IFIT5	OAS3	MX1	0.990942	
IFIT4	G1P2	HERC5	0.990937	
G1P2	OAS1	CIG5	0.990933	
G1P2	IFIT1	XIAP	0.990886	30
SAMD9L	MX1	XIAP	0.990878	
OAS3	CHMP5	SP110	0.990877	
G1P2	TYKI	SP110	0.990867	
EPSTI1	OAS1	IFIT1	0.990838	
G1P2	OASL	SAMD9L	0.990826	
IFI44L	CIG5	RIGE	0.990812	
SAMD9L	TYKI	SP110	0.990776	
IFIT5	CIG5	MX1	0.990775	
CHMP5	RIGE	XIAP	0.990758	
OASL	TYKI	IFIT1	0.990748	40
HERC5	MX1	XIAP	0.990729	
EPSTI1	G1P2	IFIT1	0.9907	
IRF7	OAS3	CHMP5	0.990687	
EPSTI1	OASL	IFI44	0.990632	
G1P2	OAS1	IFIT1	0.990614	
IFIT5	XIAP	ZBP1	0.990611	
IFIT4	OAS1	HERC5	0.990512	

IFIT4	HERC5	SAMD9L	0.990506	
EPSTI1	IFI44	ZBP1	0.990464	
OASL	CHMP5	SP110	0.990463	
IFIT5	OASL	IFIT1	0.990412	
EPSTI1	TYKI	XIAP	0.990325	
EPSTI1	IRF7	TYKI	0.990315	
G1P2	SAMD9L	XIAP	0.990306	
IFI44L	CIG5	OAS3	0.990281	
IFIT5	OAS2	EPSTI1	0.990115	10
CIG5	SAMD9L	MX1	0.990079	
SAMD9L	TYKI	ZBP1	0.989993	
OAS2	TYKI	IFIT1	0.989986	
EPSTI1	SAMD9L	MX1	0.989945	
IFI44	RIGE	ZBP1	0.989942	
IFIT5	MX1	RIGE	0.989937	
IFI44L	OAS3	SP110	0.989929	
IFIT5	MX1	ZBP1	0.98985	20
IFI44L	SAMD9L	RIGE	0.989814	
CIG5	IFI44	RIGE	0.989794	
OAS2	CIG5	IFI44	0.989763	
OASL	HERC5	SAMD9L	0.989717	
IFIT4	IRF7	SAMD9L	0.989667	
IFIT5	IFIT1	RIGE	0.989587	
IFIT4	IRF7	HERC5	0.989574	
IFIT5	OASL	ZBP1	0.989563	30
TYKI	IFIT1	ZBP1	0.989561	
G1P2	CIG5	HERC5	0.989534	
HERC5	TYKI	MX1	0.9895	
EPSTI1	IFI44	RIGE	0.989498	
G1P2	OAS1	MX1	0.989491	
IRF7	SAMD9L	TYKI	0.989455	
CIG5	IFI44	OAS3	0.989384	
IFIT5	OASL	CIG5	0.989345	
IFIT4	G1P2	TYKI	0.989323	
IFI44L	OAS3	HERC5	0.989322	40
IFIT4	TYKI	ZBP1	0.989292	
IFIT5	SP110	ZBP1	0.98929	
IFI44	SP110	ZBP1	0.989289	
IFI44L	XIAP	ZBP1	0.989258	
HERC5	TYKI	IFIT1	0.989244	
IFIT5	OAS2	IFIT1	0.989239	

EPSTI1	G1P2	MX1	0.98921	
G1P2	IRF7	IFIT1	0.989159	
IFI44L	IFIT4	OAS2	0.989146	
OAS3	CHMP5	XIAP	0.989141	
OASL	OAS3	CHMP5	0.989136	
OASL	IFI44	XIAP	0.989112	
IFI44L	EPSTI1	SP110	0.989091	
IFI44L	IRF7	SP110	0.989077	
IFI44L	IFIT4	CIG5	0.989073	
CIG5	OAS3	CHMP5	0.989057	10
IFI44	RIGE	XIAP	0.989037	
CIG5	SAMD9L	IFIT1	0.989029	
IFI44L	CIG5	HERC5	0.989011	
IFIT5	OAS3	HERC5	0.988963	
IFIT4	HERC5	XIAP	0.988945	
IFIT4	HERC5	MX1	0.988925	
IFIT5	OAS3	XIAP	0.988891	
IFI44L	IFIT4	SP110	0.988869	
IFI44L	OAS3	XIAP	0.988845	20
CHMP5	RIGE	ZBP1	0.988767	
CIG5	CHMP5	RIGE	0.988756	
IFI44L	OAS3	IFIT1	0.988746	
RIG1	IRF7	SAMD9L	0.988717	
IFI44	MX1	RIGE	0.988705	
SAMD9L	IFIT1	XIAP	0.988634	
EPSTI1	CHMP5	RIGE	0.988543	
IFI44L	CIG5	MX1	0.988509	
IFIT5	MX1	SP110	0.988438	
HERC5	TYKI	ZBP1	0.988437	30
OAS1	IFIT1	ZBP1	0.988433	
IFIT4	HERC5	IFIT1	0.988422	
IRF7	TYKI	XIAP	0.988382	
IFIT5	IFIT1	ZBP1	0.988359	
IFIT5	OAS2	OASL	0.988341	
IFIT5	IFIT4	CIG5	0.988316	
SAMD9L	IFIT1	ZBP1	0.988312	
G1P2	IFIT1	SP110	0.988303	
OAS1	IFIT1	XIAP	0.9883	
OASL	SAMD9L	TYKI	0.988278	40
HERC5	CHMP5	RIGE	0.988269	
IFIT4	OAS1	TYKI	0.988268	
OAS2	OAS1	IFIT1	0.988248	
G1P2	MX1	XIAP	0.988232	
OAS1	HERC5	MX1	0.988215	
OAS1	CIG5	HERC5	0.988211	
HERC5		ZBP1	0.988167	

	SAMD9L			
OAS2	HERC5	TYKI	0.988163	
IFI44	OAS3	ZBP1	0.988139	
CIG5	CHMP5	ZBP1	0.988136	
IFI44L	IRF7	RIGE	0.988106	
IFIT4	IFI44	OAS3	0.988101	
OAS2	SAMD9L	TYKI	0.988081	
IFIT5	CIG5	IFIT1	0.988073	
IFIT5	EPSTI1	CIG5	0.988072	10
IFIT4	OASL	IFI44	0.98801	
IFI44	HERC5	RIGE	0.987984	
IFIT4	G1P2	XIAP	0.987951	
IFI44L	MX1	SP110	0.98795	
OAS1	MX1	XIAP	0.987945	
RIG1	IRF7	IFIT1	0.987936	
IFIT4	RIG1	HERC5	0.987933	
IFIT4	SAMD9L	IFIT1	0.987928	
IFI44L	EPSTI1	IRF7	0.987927	
IFIT4	OAS1	IRF7	0.987914	20
IFIT5	OASL	XIAP	0.987913	
IFIT4	IFI44	RIGE	0.987912	
IFIT5	CIG5	OAS3	0.987904	
IFIT4	SAMD9L	XIAP	0.987896	
OAS2	G1P2	SAMD9L	0.987775	
OASL	HERC5	IFIT1	0.987735	
IRF7	IFI44	OAS3	0.987734	
IFIT5	CIG5	HERC5	0.98773	
EPSTI1	HERC5	MX1	0.987723	30
G1P2	CIG5	TYKI	0.98772	
IFIT5	IFIT4	RIGE	0.987715	
IFI44L	RIGE	ZBP1	0.987715	
IFIT5	OASL	IRF7	0.987699	
OAS1	HERC5	IFIT1	0.987696	
EPSTI1	HERC5	SAMD9L	0.987685	
OASL	IRF7	IFI44	0.98768	
IFI44L	RIG1	OASL	0.987635	
EPSTI1	RIG1	G1P2	0.987607	
IFIT4	CIG5	TYKI	0.987605	40
OAS2	EPSTI1	IFI44	0.987589	
IFIT5	OAS2	XIAP	0.987588	
OAS2	TYKI	MX1	0.987555	
OASL	IFI44	MX1	0.987554	
CHMP5	MX1	RIGE	0.987534	
IFI44L	OAS3	MX1	0.987521	
IFI44	OAS3	SP110	0.987441	

EPSTI1	HERC5	IFIT1	0.987435	
G1P2	HERC5	IFIT1	0.987431	
IFIT4	TYKI	SP110	0.9874	
OAS2	IFI44	RIGE	0.987335	
IRF7	HERC5	XIAP	0.987327	
OAS3	CHMP5	ZBP1	0.987314	
HERC5	SAMD9L	XIAP	0.987305	
G1P2	HERC5	SAMD9L	0.987303	10
OASL	HERC5	TYKI	0.987292	
RIG1	IRF7	TYKI	0.987272	
IFI44	OAS3	XIAP	0.987263	
OASL	TYKI	MX1	0.987226	
SAMD9L	MX1	ZBP1	0.987216	
G1P2	TYKI	XIAP	0.987186	
RIG1	IFIT1	XIAP	0.987143	
CIG5	HERC5	IFIT1	0.987143	
OASL	CHMP5	MX1	0.987113	
IFIT5	CIG5	SP110	0.987103	20
HERC5	SAMD9L	MX1	0.987078	
EPSTI1	SAMD9L	IFIT1	0.987021	
IFI44L	EPSTI1	XIAP	0.986996	
IFIT4	G1P2	IFIT1	0.986962	
IFIT5	OAS2	SP110	0.986961	
TYKI	IFIT1	MX1	0.986955	
IFI44	IFIT1	RIGE	0.98694	
G1P2	OAS1	IRF7	0.986929	
RIG1	TYKI	XIAP	0.986927	30
IFI44L	SP110	XIAP	0.986913	
IFIT5	EPSTI1	OASL	0.986895	
OASL	IFI44	SP110	0.986847	
SAMD9L	MX1	SP110	0.986839	
IFIT4	IFIT1	XIAP	0.986801	
G1P2	SAMD9L	MX1	0.986792	
SAMD9L	TYKI	MX1	0.986776	
IFIT1	MX1	XIAP	0.986772	
RIG1	HERC5	XIAP	0.986653	40
IFIT4	SAMD9L	ZBP1	0.986638	
CIG5	IFI44	SP110	0.986615	
RIG1	TYKI	MX1	0.986584	
IFI44L	CIG5	IFIT1	0.986574	
CIG5	TYKI	XIAP	0.986567	
SAMD9L	TYKI	XIAP	0.986554	
IFI44L	RIG1	RIGE	0.986514	

IFIT4	OASL	CHMP5	0.986483	
IFI44L	OAS2	MX1	0.986478	
CIG5	IFI44	XIAP	0.98647	
IFI44L	G1P2	RIGE	0.986469	
IRF7	IFI44	ZBP1	0.986437	
EPSTI1	CIG5	IFI44	0.986418	
RIG1	CIG5	TYKI	0.986387	
RIG1	TYKI	IFIT1	0.986336	
IFIT5	EPSTI1	MX1	0.986313	
IRF7	IFIT1	XIAP	0.986307	10
IFIT4	MX1	XIAP	0.98627	
IFIT4	OAS3	CHMP5	0.986258	
G1P2	IRF7	MX1	0.986258	
OAS2	IFI44	SP110	0.986255	
IFIT5	G1P2	CIG5	0.986247	
IFI44L	HERC5	SP110	0.986229	
G1P2	OASL	IFIT1	0.986183	
G1P2	SAMD9L	IFIT1	0.986168	
TYKI	MX1	ZBP1	0.986151	20
CHMP5	IFIT1	RIGE	0.986136	
OAS1	IRF7	HERC5	0.986057	
IRF7	IFIT1	MX1	0.986039	
IFIT5	HERC5	RIGE	0.985983	
IFIT5	OAS2	HERC5	0.985946	
RIG1	IRF7	MX1	0.985944	
IFI44	XIAP	ZBP1	0.985944	
IFI44L	G1P2	OASL	0.985941	
IFIT5	OASL	HERC5	0.98592	
G1P2	HERC5	MX1	0.985913	
OAS2	OAS1	MX1	0.98591	30
IFIT5	G1P2	ZBP1	0.985875	
OAS1	CIG5	TYKI	0.985852	
RIG1	G1P2	HERC5	0.985831	
OAS1	OASL	IFIT1	0.985827	
G1P2	CIG5	IFIT1	0.985799	
IFI44L	OAS3	ZBP1	0.985763	
IFI44L	OAS2	XIAP	0.985746	
IFIT5	HERC5	ZBP1	0.985738	
RIG1	HERC5	MX1	0.985734	
IRF7	CIG5	TYKI	0.985724	
CIG5	HERC5	MX1	0.985709	40
IFIT4	RIG1	SAMD9L	0.985702	
OAS2	SAMD9L	MX1	0.985696	
OAS3	HERC5	CHMP5	0.985677	
OASL	HERC5	CHMP5	0.985675	
EPSTI1	G1P2	XIAP	0.985614	

IFIT4	G1P2	MX1	0.985575	
OAS2	SAMD9L	IFIT1	0.985558	
IFI44	OAS3	HERC5	0.985493	
IFIT4	OASL	TYKI	0.985491	
IFIT5	OAS2	G1P2	0.985467	
CHMP5	SP110	ZBP1	0.985431	
RIG1	MX1	XIAP	0.985418	
IFI44L	HERC5	ZBP1	0.985411	
G1P2	HERC5	ZBP1	0.985399	10
IFI44L	MX1	ZBP1	0.985399	
RIG1	HERC5	IFIT1	0.985388	
OASL	IFI44	IFIT1	0.985349	
RIG1	OAS1	MX1	0.985314	
IFIT4	IFI44	ZBP1	0.985306	
IFIT4	OASL	SAMD9L	0.985271	
OASL	IFI44	HERC5	0.985262	
IFIT4	OAS2	TYKI	0.985259	
IRF7	CHMP5	RIGE	0.985241	
G1P2	IRF7	TYKI	0.98524	20
RIG1	SAMD9L	MX1	0.985203	
G1P2	OASL	HERC5	0.985184	
IFI44L	IFIT4	EPSTI1	0.985167	
SAMD9L	IFIT1	SP110	0.985161	
HERC5	SAMD9L	SP110	0.985136	
IFI44L	EPSTI1	MX1	0.985133	
IFIT4	CHMP5	RIGE	0.985089	
IFI44L	IFIT1	SP110	0.985074	30
OASL	CHMP5	IFIT1	0.985052	
IFI44L	OAS2	RIGE	0.985038	
OAS1	MX1	ZBP1	0.985036	
IFIT5	G1P2	SP110	0.985035	
RIG1	HERC5	TYKI	0.98502	
IFI44L	OAS2	HERC5	0.985013	
OASL	IFI44	OAS3	0.984994	
IFIT5	OAS3	ZBP1	0.984992	
IRF7	CIG5	IFI44	0.984947	
EPSTI1	CHMP5	ZBP1	0.984947	
IFI44L	G1P2	SP110	0.984929	40
IFIT5	IFIT4	SP110	0.984889	
IFI44	OAS3	MX1	0.984882	
IFIT5	IFIT4	XIAP	0.984858	
G1P2	OAS1	ZBP1	0.984857	
IFI44L	OAS2	IFIT1	0.984833	
IFIT5	EPSTI1	IRF7	0.984785	
IFI44L	IFIT1	ZBP1	0.984771	

G1P2	OAS1	HERC5	0.984751	
IFI44L	OAS3	SAMD9L	0.984637	
IFIT5	EPSTI1	XIAP	0.984622	
OAS2	IRF7	IFI44	0.984619	
IFIT4	IRF7	IFIT1	0.984565	
IFIT5	IFIT1	SP110	0.984547	
SAMD9L	TYKI	IFIT1	0.984535	
HERC5	SAMD9L	IFIT1	0.984528	10
IFI44L	CIG5	TYKI	0.984518	
RIG1	OAS1	IFIT1	0.984505	
IFI44L	OASL	SAMD9L	0.984455	
IRF7	IFI44	RIGE	0.984421	
IFI44L	G1P2	CIG5	0.98441	
OAS2	CHMP5	RIGE	0.98438	
G1P2	TYKI	IFIT1	0.984362	
IFIT5	G1P2	OASL	0.98435	
SAMD9L	CHMP5	RIGE	0.98435	
IFIT4	OAS1	CIG5	0.984347	20
OAS2	HERC5	SAMD9L	0.98434	
IFIT4	G1P2	IRF7	0.984323	
G1P2	HERC5	TYKI	0.984302	
IRF7	CIG5	SAMD9L	0.984261	
EPSTI1	G1P2	IRF7	0.984258	
OAS1	TYKI	MX1	0.984212	
IFI44L	RIG1	CIG5	0.984189	
IFI44	OAS3	IFIT1	0.984148	30
OAS1	CIG5	SAMD9L	0.984088	
IRF7	SAMD9L	XIAP	0.984046	
IFIT4	OAS1	XIAP	0.983986	
G1P2	MX1	SP110	0.983965	
OAS1	TYKI	IFIT1	0.983952	
IFIT4	OAS1	SAMD9L	0.983939	
IRF7	MX1	XIAP	0.983917	
G1P2	IFI44	RIGE	0.983911	40
EPSTI1	OAS1	TYKI	0.983904	
IFI44L	OASL	TYKI	0.983891	
IFIT5	OAS2	PARP9	0.983888	
RIG1	G1P2	XIAP	0.983881	
IFIT5	G1P2	RIGE	0.983874	
OAS2	CHMP5	ZBP1	0.983861	
IFIT4	RIG1	OAS1	0.983828	

G1P2	IFIT1	ZBP1	0.983828	
IFIT4	IRF7	MX1	0.983803	
OASL	HERC5	MX1	0.983775	
RIG1	CIG5	SAMD9L	0.983728	
IFIT5	RIGE	XIAP	0.983696	
HERC5	IFIT1	SP110	0.983625	
IFIT5	CIG5	PARP9	0.983607	
OASL	CHMP5	RIGE	0.983598	
IFI44L	IFIT4	XIAP	0.983588	10
IRF7	SAMD9L	ZBP1	0.983584	
IFIT5	OAS3	SAMD9L	0.983578	
G1P2	TYKI	ZBP1	0.983567	
EPSTI1	OAS1	HERC5	0.983564	
HERC5	IFIT1	MX1	0.983432	
IFIT4	EPSTI1	G1P2	0.98341	
IFIT5	MX1	XIAP	0.983401	
SAMD9L	IFIT1	MX1	0.983359	20
OAS3	CHMP5	MX1	0.983261	
OAS2	IFI44	OAS3	0.983253	
IFIT4	OAS1	ZBP1	0.983249	
G1P2	IRF7	XIAP	0.983205	
OAS3	CHMP5	IFIT1	0.983177	
HERC5	IFIT1	ZBP1	0.983163	
IFIT5	IFIT4	EPSTI1	0.983135	
IFIT5	OAS3	SP110	0.983121	
OAS1	IFIT1	SP110	0.983118	
OAS2	CIG5	CHMP5	0.983111	
IFI44L	OASL	OAS3	0.983103	30
G1P2	OAS1	SP110	0.983094	
G1P2	OAS1	XIAP	0.983073	
EPSTI1	IRF7	HERC5	0.983059	
IFIT5	EPSTI1	G1P2	0.983057	
IFIT5	IFIT4	IRF7	0.983047	
IFI44L	EPSTI1	HERC5	0.982974	
OAS2	G1P2	OAS1	0.982973	
IFIT4	RIG1	G1P2	0.98284	
EPSTI1	IRF7	SAMD9L	0.982832	40
OAS3	SAMD9L	IFIT1	0.98283	
G1P2	TYKI	MX1	0.982823	
IFIT5	IRF7	MX1	0.982823	
CIG5	IFI44	MX1	0.982815	
IFIT5	IRF7	SP110	0.982806	
EPSTI1	IFIT1	MX1	0.982804	
OAS2	G1P2	HERC5	0.982779	

HERC5	SAMD9L	TYKI	0.982773	
OASL	TYKI	CHMP5	0.98276	
OAS1	SAMD9L	MX1	0.982709	
IFI44L	TYKI	RIGE	0.982691	
IFI44L	RIG1	OAS3	0.982688	
IFIT4	IFIT1	MX1	0.982616	
EPSTI1	CIG5	TYKI	0.982605	
G1P2	CIG5	MX1	0.982585	
TYKI	CHMP5	RIGE	0.982585	10
IFI44L	IFIT4	IRF7	0.982564	
IFIT5	CIG5	TYKI	0.982489	
G1P2	CHMP5	RIGE	0.98248	
IFIT5	OAS3	PARP9	0.982456	
IFIT4	EPSTI1	OAS1	0.98245	
CIG5	CHMP5	XIAP	0.982444	
IRF7	CHMP5	ZBP1	0.982443	
IFIT5	SAMD9L	RIGE	0.982442	
CIG5	CHMP5	SP110	0.982432	20
IFIT5	EPSTI1	IFIT1	0.982364	
IFIT5	G1P2	OAS3	0.982346	
OAS2	IFI44	XIAP	0.982312	
CIG5	IFI44	HERC5	0.982284	
OAS2	G1P2	TYKI	0.982279	
RIG1	G1P2	IFIT1	0.982209	
IFI44L	EPSTI1	G1P2	0.982198	
OASL	IFIT1	MX1	0.982165	
OAS1	OASL	MX1	0.982158	
IFIT4	RIG1	MX1	0.982123	
IFI44L	TYKI	SP110	0.982105	30
IFIT5	RIG1	ZBP1	0.982033	
IFI44L	SP110	RIGE	0.982032	
IFI44L	EPSTI1	IFIT1	0.982017	
IFIT4	CIG5	SAMD9L	0.981999	
IFIT5	IFIT4	MX1	0.981994	
IFIT5	RIG1	OAS3	0.981987	
OAS2	IFI44	MX1	0.981967	
OAS2	G1P2	IFIT1	0.981944	
IFIT4	OAS2	IFI44	0.981942	
IFIT5	CIG5	RIGE	0.981929	40
RIG1	G1P2	SAMD9L	0.981924	
EPSTI1	TYKI	ZBP1	0.981909	
IFIT5	RIG1	CIG5	0.9819	
IFI44L	G1P2	ZBP1	0.981887	
OAS2	HERC5	IFIT1	0.981886	

G1P2	OASL	IFI44	0.981878	
IFI44	SAMD9L	RIGE	0.981874	
IFIT5	SP110	XIAP	0.981729	
CIG5	PARP9	SAMD9L	0.981712	
OAS3	HERC5	SAMD9L	0.981703	
EPSTI1	RIG1	HERC5	0.981663	
IFIT5	EPSTI1	RIGE	0.981653	10
RIG1	SAMD9L	ZBP1	0.981639	
HERC5	MX1	SP110	0.981627	
IFIT5	IRF7	XIAP	0.981625	
IFIT4	RIG1	IFIT1	0.981605	
IFI44	MX1	ZBP1	0.9816	
RIG1	G1P2	IRF7	0.98159	
IFI44L	CIG5	PARP9	0.981588	
IRF7	TYKI	ZBP1	0.981572	
IFI44L	OAS1	CIG5	0.981535	20
OAS1	MX1	SP110	0.981522	
IRF7	CIG5	HERC5	0.981504	
OASL	IFI44	RIGE	0.98145	
IFIT5	HERC5	SP110	0.981389	
IFIT4	CIG5	IFI44	0.981344	
EPSTI1	PARP9	TYKI	0.981338	
IFI44L	IRF7	XIAP	0.981327	
G1P2	IFIT1	MX1	0.981177	
SAMD9L	IFIT1	RIGE	0.981164	
CHMP5	XIAP	ZBP1	0.981034	
IRF7	CIG5	CHMP5	0.98102	30
IFI44L	CIG5	SAMD9L	0.980991	
G1P2	OASL	TYKI	0.980952	
IFIT4	EPSTI1	SAMD9L	0.980931	
CIG5	SAMD9L	XIAP	0.98087	
IFI44L	RIG1	ZBP1	0.980847	
G1P2	OASL	CHMP5	0.98084	
RIG1	CIG5	HERC5	0.980836	
IFI44L	OAS2	G1P2	0.980731	40
IFI44L	OAS2	TYKI	0.980703	
IFIT5	OAS2	RIG1	0.980656	
IFI44L	EPSTI1	TYKI	0.980647	
RIG1	TYKI	SP110	0.980579	
EPSTI1	IFIT1	XIAP	0.980575	
IFI44	SP110	RIGE	0.980565	
IFI44	HERC5	ZBP1	0.980564	

EPSTI1	CIG5	CHMP5	0.980544	
EPSTI1	IFI44	XIAP	0.980516	
IFIT5	OAS2	TYKI	0.980487	
EPSTI1	IRF7	IFIT1	0.980474	
IFI44L	TYKI	ZBP1	0.98047	
IFI44L	OAS2	OAS3	0.980469	
EPSTI1	IFI44	SP110	0.980453	
OAS1	OAS3	IFIT1	0.980399	
G1P2	OASL	MX1	0.980398	
OAS1	CHMP5	RIGE	0.980281	10
IFIT5	EPSTI1	HERC5	0.98028	
OAS1	SAMD9L	IFIT1	0.980165	
OAS3	TYKI	CHMP5	0.980145	
IFIT4	EPSTI1	HERC5	0.980116	
OAS2	EPSTI1	CHMP5	0.980093	
IFI44L	OAS3	TYKI	0.980031	
EPSTI1	HERC5	XIAP	0.980031	
RIG1	SAMD9L	IFIT1	0.98002	20
IFI44L	OAS1	RIGE	0.980003	
G1P2	SAMD9L	RIGE	0.979981	
IFIT5	IFIT1	XIAP	0.979977	
IFI44L	OASL	PARP9	0.979964	
CHMP5	SP110	RIGE	0.979922	
OAS2	OAS3	CHMP5	0.979909	
IFIT5	EPSTI1	SP110	0.97989	
RIG1	HERC5	SAMD9L	0.97989	30
OAS2	CHMP5	SP110	0.979884	
G1P2	SAMD9L	TYKI	0.979881	
IFIT5	OAS2	OAS3	0.979865	
CIG5	IFIT1	MX1	0.97981	
IFI44L	G1P2	OAS3	0.979733	
IFIT5	TYKI	ZBP1	0.97972	
CIG5	IFI44	IFIT1	0.979594	
OAS2	IFI44	HERC5	0.979577	
IFIT4	PARP9	TYKI	0.979539	
OAS1	OAS3	CHMP5	0.979509	40
IFIT5	IRF7	RIGE	0.979509	
TYKI	XIAP	ZBP1	0.979497	
EPSTI1	MX1	XIAP	0.979484	
CIG5	HERC5	XIAP	0.979467	
IFIT5	RIGE	ZBP1	0.979447	
OAS3	SAMD9L	CHMP5	0.979429	
IFIT5	IRF7	IFIT1	0.979416	

EPSTI1	IRF7	IFI44	0.979334	
G1P2	CIG5	IFI44	0.979329	
IFIT4	G1P2	ZBP1	0.979297	
IFIT4	OASL	IFIT1	0.979261	
EPSTI1	IRF7	MX1	0.979237	
IFI44	IFIT1	ZBP1	0.979214	
IFI44L	MX1	XIAP	0.979195	
HERC5	MX1	ZBP1	0.979186	
IFI44L	IRF7	MX1	0.979186	
OAS1	PARP9	IFIT1	0.979168	10
OAS2	IRF7	TYKI	0.979158	
EPSTI1	RIG1	IFIT1	0.979136	
EPSTI1	RIG1	MX1	0.979132	
IFI44L	OAS3	PARP9	0.979131	
IFI44	MX1	SP110	0.979127	
OAS1	IRF7	CIG5	0.979073	
IFIT4	PARP9	SAMD9L	0.979062	
IFIT4	HERC5	ZBP1	0.979058	
RIG1	CHMP5	RIGE	0.979057	
G1P2	CIG5	XIAP	0.979049	20
OAS1	HERC5	ZBP1	0.979026	
IFI44L	OASL	RIGE	0.979004	
OAS2	IRF7	CHMP5	0.978997	
EPSTI1	RIG1	SAMD9L	0.978996	
OASL	IRF7	SAMD9L	0.978946	
OAS2	HERC5	MX1	0.978889	
HERC5	SAMD9L	RIGE	0.978849	30
IFIT4	CIG5	HERC5	0.978822	
IFIT4	OASL	HERC5	0.978804	
RIG1	G1P2	MX1	0.978789	
IFIT5	CIG5	SAMD9L	0.978769	
IFI44L	OAS1	OAS3	0.978759	
OAS3	SAMD9L	MX1	0.978718	
RIG1	TYKI	ZBP1	0.978668	
G1P2	IFI44	ZBP1	0.978638	
EPSTI1	IFI44	MX1	0.97863	40
OAS2	IFI44	IFIT1	0.978619	
CIG5	PARP9	TYKI	0.978512	
EPSTI1	PARP9	SAMD9L	0.978467	
EPSTI1	SAMD9L	XIAP	0.978424	
IFIT5	OAS3	TYKI	0.978409	

IFIT5	OASL	SP110	0.978403	
IFI44	SP110	XIAP	0.978398	
IFI44L	IFIT4	MX1	0.978348	
IFI44L	OAS2	RIG1	0.978343	
CIG5	IFIT1	XIAP	0.978337	
RIG1	OASL	CHMP5	0.978325	
IFI44L	SAMD9L	ZBP1	0.978297	
IFIT5	IFIT4	IFIT1	0.978296	
OAS1	IRF7	TYKI	0.97822	10
IFIT5	OASL	SAMD9L	0.978202	
IRF7	TYKI	SP110	0.978191	
SAMD9L	MX1	RIGE	0.978177	
IFIT5	OASL	TYKI	0.978163	
PARP9	SAMD9L	XIAP	0.978139	
G1P2	IFI44	OAS3	0.978119	
OAS1	HERC5	XIAP	0.97802	
IFIT4	OAS2	SAMD9L	0.978019	20
IFI44L	IRF7	HERC5	0.978014	
RIG1	OASL	SAMD9L	0.97801	
G1P2	MX1	ZBP1	0.977958	
IFI44L	OAS2	PARP9	0.977945	
OAS3	SAMD9L	TYKI	0.977935	
PARP9	IFIT1	XIAP	0.977901	
G1P2	OAS1	OASL	0.977848	
IFIT4	OAS2	OAS1	0.977813	30
IFI44	OAS3	SAMD9L	0.977801	
IFI44	TYKI	RIGE	0.97779	
IFIT5	SAMD9L	ZBP1	0.977734	
OAS2	EPST11	TYKI	0.977724	
PARP9	SAMD9L	IFIT1	0.977718	
RIG1	SAMD9L	XIAP	0.977704	
OAS3	TYKI	IFIT1	0.977699	40
IFIT5	RIG1	OASL	0.977613	
TYKI	SP110	XIAP	0.977603	
PARP9	TYKI	IFIT1	0.977602	
G1P2	OAS1	SAMD9L	0.977585	
PARP9	TYKI	XIAP	0.977542	
OASL	IFI44	TYKI	0.977504	

IFIT5	IRF7	HERC5	0.977473	
IRF7	IFI44	SP110	0.977459	
IFIT5	EPSTI1	TYKI	0.977454	
IRF7	CIG5	IFIT1	0.977446	
OAS2	OAS1	HERC5	0.977433	
CIG5	TYKI	CHMP5	0.977361	
IFIT5	IFIT4	HERC5	0.977353	
IFIT4	EPSTI1	MX1	0.977281	
IFI44L	RIG1	SP110	0.977267	
IFIT5	OASL	PARP9	0.977265	10
IFIT4	EPSTI1	IFIT1	0.977256	
RIG1	IFIT1	MX1	0.977255	
IFI44L	IFIT4	HERC5	0.977207	
IFIT4	G1P2	CIG5	0.977176	
CIG5	IFI44	TYKI	0.9771	
OAS1	TYKI	ZBP1	0.977098	
OAS2	G1P2	IFI44	0.977092	
OASL	SAMD9L	CHMP5	0.977068	
IFIT4	IFI44	SP110	0.977067	20
G1P2	PARP9	SAMD9L	0.977067	
IFIT4	CHMP5	ZBP1	0.977042	
CIG5	HERC5	CHMP5	0.976966	
IFIT4	G1P2	OASL	0.976916	
OAS2	G1P2	MX1	0.976841	
G1P2	IRF7	CIG5	0.97684	
IFIT4	OAS1	PARP9	0.976808	
OAS1	SAMD9L	ZBP1	0.976794	
IFIT4	OAS3	SAMD9L	0.976791	30
IFI44L	IFIT1	XIAP	0.97677	
IFI44L	IRF7	IFIT1	0.976769	
IFIT4	IFIT1	ZBP1	0.976725	
G1P2	IFI44	SP110	0.976722	
OAS2	OAS1	TYKI	0.976711	
IFIT5	OAS2	RIGE	0.976711	
EPSTI1	G1P2	PARP9	0.97671	
IFIT5	TYKI	SP110	0.976687	
G1P2	OAS3	SAMD9L	0.976675	40
RIG1	IFI44	RIGE	0.976614	
IFIT4	EPSTI1	IFI44	0.976597	
RIG1	OAS3	CHMP5	0.976452	
EPSTI1	OAS1	SAMD9L	0.976439	
RIG1	G1P2	CIG5	0.976418	
CIG5	CHMP5	MX1	0.976409	

OAS1	IRF7	SAMD9L	0.976378	
OAS3	HERC5	IFIT1	0.976367	
OAS2	IRF7	SAMD9L	0.976358	
IFIT5	IFIT4	G1P2	0.976294	
EPSTI1	OAS1	IRF7	0.976291	
IFI44	HERC5	SP110	0.976272	
IFI44	OAS3	RIGE	0.976262	
IFIT4	G1P2	SP110	0.976253	
EPSTI1	G1P2	IFI44	0.976186	10
OASL	IFIT1	XIAP	0.976181	
IRF7	PARP9	SAMD9L	0.976177	
IRF7	HERC5	ZBP1	0.976154	
OAS3	CHMP5	RIGE	0.976111	
OASL	TYKI	XIAP	0.976092	
IFI44L	OAS2	SAMD9L	0.976088	
IFI44L	OAS1	OASL	0.976054	
IFIT1	MX1	SP110	0.976025	20
IFI44L	HERC5	XIAP	0.975972	
IFIT5	G1P2	XIAP	0.975971	
IFIT5	OAS2	SAMD9L	0.975959	
IFIT5	HERC5	XIAP	0.975949	
OASL	IFI44	SAMD9L	0.975842	
IFIT5	EPSTI1	PARP9	0.975824	
EPSTI1	IFI44	HERC5	0.975738	
SAMD9L	TYKI	RIGE	0.975714	
IFI44	OAS3	TYKI	0.975702	30
IFIT5	TYKI	RIGE	0.97567	
RIG1	CIG5	IFIT1	0.975658	
HERC5	PARP9	SAMD9L	0.975637	
G1P2	OAS3	CHMP5	0.975579	
OAS1	HERC5	TYKI	0.975575	
IFIT5	OASL	OAS3	0.975559	
IFI44L	IFIT4	IFIT1	0.975549	
SAMD9L	XIAP	ZBP1	0.975489	
EPSTI1	OASL	TYKI	0.975407	
IFI44L	EPSTI1	PARP9	0.975398	40
OASL	IRF7	IFIT1	0.975396	
RIG1	OAS1	CIG5	0.975346	
RIG1	OASL	IFIT1	0.975344	
IFIT4	OAS1	OASL	0.975331	
OAS3	HERC5	TYKI	0.975303	
OAS1	IFI44	RIGE	0.975295	

OAS2	IFIT1	MX1	0.97529	
IFIT1	MX1	ZBP1	0.975252	
CIG5	MX1	XIAP	0.975204	
OAS1	CIG5	PARP9	0.97518	
IFIT5	PARP9	ZBP1	0.975163	
IFI44L	OAS1	ZBP1	0.97516	
IFI44L	EPSTI1	RIG1	0.975122	
IFIT4	OASL	MX1	0.975118	
OASL	IRF7	TYKI	0.975116	
OAS2	RIG1	TYKI	0.97509	10
OAS2	CHMP5	XIAP	0.975079	
OASL	SAMD9L	XIAP	0.975079	
HERC5	PARP9	IFIT1	0.975059	
RIG1	G1P2	OAS1	0.975034	
RIG1	OASL	IFI44	0.974999	
IFI44	OAS3	PARP9	0.974929	
IFIT4	IFI44	XIAP	0.974925	
IRF7	IFIT1	ZBP1	0.974912	
PARP9	SAMD9L	MX1	0.97489	20
OAS1	IFIT1	RIGE	0.974859	
EPSTI1	SAMD9L	ZBP1	0.974825	
HERC5	PARP9	XIAP	0.974823	
EPSTI1	TYKI	SP110	0.974822	
IFIT4	CIG5	IFIT1	0.974778	
G1P2	OAS1	TYKI	0.974713	
IFI44	IFIT1	SP110	0.974708	
HERC5	PARP9	TYKI	0.9747	
EPSTI1	G1P2	ZBP1	0.974674	30
IFI44L	OAS2	OAS1	0.974667	
IFI44	TYKI	ZBP1	0.974642	
EPSTI1	CHMP5	XIAP	0.974537	
IFIT4	SAMD9L	SP110	0.974501	
TYKI	CHMP5	ZBP1	0.974475	
EPSTI1	G1P2	CIG5	0.974468	
OAS1	IFI44	OAS3	0.974458	
EPSTI1	IFI44	IFIT1	0.974387	
OAS1	OAS3	MX1	0.974382	
OAS2	TYKI	XIAP	0.974363	40
OAS1	OASL	HERC5	0.974357	
IFIT5	G1P2	IRF7	0.974308	
OAS1	OASL	CHMP5	0.974297	
TYKI	IFIT1	RIGE	0.974282	
OAS1	PARP9	MX1	0.974256	
OAS2	IFI44	TYKI	0.974177	
OAS1	CIG5	IFI44	0.974175	

RIG1	IFI44	OAS3	0.974125	
IFI44L	IFIT4	TYKI	0.974105	
OAS1	CIG5	CHMP5	0.974105	
OAS2	PARP9	SAMD9L	0.974104	
IRF7	CIG5	MX1	0.974084	
CHMP5	SP110	XIAP	0.974042	
EPSTI1	CHMP5	SP110	0.973988	
OAS1	TYKI	XIAP	0.973951	
HERC5	CHMP5	ZBP1	0.973937	10
CIG5	TYKI	ZBP1	0.973936	
IFI44L	SAMD9L	SP110	0.973933	
IFIT4	HERC5	PARP9	0.973933	
IFIT5	OAS1	CIG5	0.97391	
G1P2	PARP9	XIAP	0.973887	
OAS1	CIG5	XIAP	0.973886	
CHMP5	MX1	ZBP1	0.973864	
TYKI	CHMP5	SP110	0.973768	
EPSTI1	PARP9	IFIT1	0.97373	20
IRF7	CHMP5	SP110	0.973693	
CIG5	IFI44	PARP9	0.973655	
G1P2	PARP9	IFIT1	0.973599	
EPSTI1	CIG5	SAMD9L	0.973586	
G1P2	IRF7	ZBP1	0.97357	
EPSTI1	IRF7	CHMP5	0.973555	
OASL	IFI44	PARP9	0.973554	
OAS2	TYKI	CHMP5	0.973542	
RIG1	G1P2	TYKI	0.973532	
IRF7	IFI44	XIAP	0.973462	30
IFIT5	RIG1	RIGE	0.973451	
IFIT5	IFIT4	TYKI	0.973442	
G1P2	HERC5	PARP9	0.97344	
OAS2	CHMP5	MX1	0.973422	
PARP9	SAMD9L	TYKI	0.973386	
IFI44	MX1	XIAP	0.973355	
RIG1	SAMD9L	TYKI	0.973328	
CIG5	CHMP5	IFIT1	0.973246	
CIG5	HERC5	PARP9	0.973244	40
IFI44L	IFIT4	G1P2	0.973197	
OASL	IRF7	HERC5	0.973112	
IFIT4	CIG5	CHMP5	0.973104	
OAS2	OAS1	SAMD9L	0.973103	
G1P2	CIG5	CHMP5	0.973073	
RIG1	G1P2	SP110	0.973048	

IFIT4	CIG5	MX1	0.973006	
IFI44L	EPSTI1	OAS1	0.973006	
IFIT4	OAS3	TYKI	0.973003	
G1P2	XIAP	ZBP1	0.97295	
OASL	PARP9	SAMD9L	0.972938	
EPSTI1	HERC5	PARP9	0.972841	
IFIT1	XIAP	ZBP1	0.972814	
IFIT4	PARP9	IFIT1	0.972796	
CHMP5	MX1	SP110	0.972719	10
PARP9	TYKI	MX1	0.972707	
IFIT4	MX1	ZBP1	0.972638	
IFI44L	EPSTI1	SAMD9L	0.972539	
IFIT5	IFIT1	MX1	0.972533	
IFI44L	G1P2	XIAP	0.972515	
EPSTI1	IFI44	TYKI	0.972495	
IFIT4	OAS2	HERC5	0.97249	
IFIT4	RIG1	XIAP	0.97246	
IFIT5	HERC5	MX1	0.972458	20
OAS1	TYKI	SP110	0.972445	
EPSTI1	OAS1	CIG5	0.972368	
CIG5	PARP9	IFIT1	0.972329	
IFIT4	OAS2	G1P2	0.972297	
IFIT4	IRF7	IFI44	0.972137	
HERC5	IFIT1	RIGE	0.97204	
IFI44L	PARP9	RIGE	0.971994	
RIG1	CIG5	MX1	0.971955	
CIG5	IFI44	SAMD9L	0.971908	
CHMP5	IFIT1	ZBP1	0.971907	30
CIG5	SAMD9L	ZBP1	0.971889	
G1P2	OAS1	PARP9	0.971807	
IRF7	PARP9	IFIT1	0.97179	
OAS3	TYKI	MX1	0.971782	
OAS2	HERC5	CHMP5	0.97176	
IRF7	HERC5	PARP9	0.971671	
IFIT4	G1P2	PARP9	0.971625	
EPSTI1	TYKI	CHMP5	0.971602	
IRF7	IFI44	MX1	0.971595	40
OAS1	OASL	SAMD9L	0.971575	
IFIT4	OAS2	CHMP5	0.971528	
IFI44L	G1P2	IRF7	0.971506	
OAS1	HERC5	SP110	0.971466	
RIG1	OASL	TYKI	0.971392	
IRF7	PARP9	TYKI	0.971348	
IFIT4	OAS1	OAS3	0.971335	

G1P2	CHMP5	ZBP1	0.971335	
IFIT4	HERC5	SP110	0.971301	
IFI44	TYKI	SP110	0.971298	
OAS2	IRF7	HERC5	0.97127	
IFIT4	OAS2	IFIT1	0.971233	
IFI44L	PARP9	SP110	0.971191	
IFIT5	OAS1	OAS3	0.971185	
OAS2	IRF7	IFIT1	0.971184	
OAS2	IFI44	PARP9	0.971174	
IFI44L	PARP9	ZBP1	0.971145	10
G1P2	CHMP5	SP110	0.971088	
OAS1	HERC5	SAMD9L	0.971083	
G1P2	CIG5	PARP9	0.971042	
IFIT5	PARP9	XIAP	0.971027	
EPSTI1	CHMP5	MX1	0.970954	
G1P2	SP110	XIAP	0.970897	
OASL	HERC5	XIAP	0.970881	
RIG1	IFIT1	ZBP1	0.97081	
G1P2	OASL	XIAP	0.970803	20
OAS2	PARP9	TYKI	0.970766	
IFI44L	IFIT4	OAS1	0.970742	
IFIT5	G1P2	MX1	0.970738	
EPSTI1	CIG5	HERC5	0.970734	
EPSTI1	OAS1	PARP9	0.970723	
HERC5	TYKI	RIGE	0.970716	
OAS1	OAS3	HERC5	0.970715	
G1P2	IFIT1	RIGE	0.970712	
IFIT4	IRF7	XIAP	0.970712	
HERC5	CHMP5	SP110	0.970697	
IFI44L	OAS3	RIGE	0.970693	30
RIG1	CIG5	IFI44	0.970657	
EPSTI1	OASL	SAMD9L	0.970657	
RIG1	G1P2	ZBP1	0.970629	
RIG1	HERC5	ZBP1	0.970593	
IFI44	SAMD9L	ZBP1	0.970587	
OAS1	IRF7	XIAP	0.970567	
IFIT4	IFI44	MX1	0.970564	
OAS1	OASL	TYKI	0.970536	
OAS1	OASL	IFI44	0.970435	40
OAS1	OAS3	SAMD9L	0.970395	
OAS1	IRF7	ZBP1	0.970393	
IFI44L	TYKI	XIAP	0.970382	
HERC5	XIAP	ZBP1	0.970322	
OAS2	CHMP5	IFIT1	0.970286	
EPSTI1	OAS1	XIAP	0.970174	

IFI44L	IRF7	TYKI	0.970096	
IFI44L	HERC5	MX1	0.970092	
PARP9	MX1	XIAP	0.970089	
IFIT5	EPSTI1	RIG1	0.970015	
IFIT5	IFIT4	PARP9	0.97001	
G1P2	OAS3	IFIT1	0.96993	
OAS3	HERC5	MX1	0.969845	
OASL	MX1	XIAP	0.969812	
OAS1	IFI44	ZBP1	0.969803	
G1P2	HERC5	RIGE	0.969762	10
IFIT5	PARP9	SP110	0.969753	
G1P2	OAS3	HERC5	0.969712	
OAS1	MX1	RIGE	0.969615	
HERC5	PARP9	MX1	0.969607	
IFI44	IFIT1	XIAP	0.969589	
RIG1	OASL	HERC5	0.969589	
CIG5	TYKI	SP110	0.969581	
G1P2	IRF7	SP110	0.969568	
IFIT5	IFI44L	RIGE	0.969542	
IFI44	HERC5	XIAP	0.96949	20
RIG1	IFI44	ZBP1	0.969468	
IFIT5	HERC5	IFIT1	0.969441	
IRF7	IFI44	HERC5	0.96943	
RIG1	OAS1	HERC5	0.969339	
IFIT5	TYKI	XIAP	0.969273	
EPSTI1	G1P2	OASL	0.969257	
IFIT5	G1P2	IFIT1	0.969226	
TYKI	MX1	RIGE	0.969116	
OAS3	PARP9	CHMP5	0.969112	
EPSTI1	G1P2	CHMP5	0.96899	30
IFIT4	SAMD9L	RIGE	0.968926	
IFIT4	OAS1	SP110	0.968908	
OAS2	CIG5	TYKI	0.968886	
EPSTI1	CIG5	IFIT1	0.968832	
IFIT4	RIG1	IRF7	0.968749	
OASL	IRF7	MX1	0.968693	
IFIT4	IFIT1	SP110	0.968688	
OAS2	OAS1	IFI44	0.968687	
OAS2	RIG1	SAMD9L	0.968678	40
IFIT5	EPSTI1	SAMD9L	0.968673	
OAS1	CHMP5	ZBP1	0.968667	
IFI44L	OAS1	SP110	0.968637	
EPSTI1	RIG1	OAS1	0.968633	
G1P2	OAS1	OAS3	0.968589	
IFIT4	IFI44	HERC5	0.968562	
IFI44	PARP9	RIGE	0.96854	

IRF7	SAMD9L	SP110	0.96853	
OASL	CIG5	TYKI	0.968523	
EPSTI1	HERC5	CHMP5	0.96846	
OAS2	G1P2	CHMP5	0.968446	
IRF7	OAS3	SAMD9L	0.968439	
G1P2	OASL	IRF7	0.968413	
EPSTI1	OASL	IFIT1	0.968391	
IFIT4	OAS3	HERC5	0.968353	
IFIT5	IRF7	TYKI	0.968333	10
RIG1	OAS1	IRF7	0.968329	
EPSTI1	IFIT1	ZBP1	0.968297	
OASL	CIG5	SAMD9L	0.968278	
IRF7	MX1	ZBP1	0.968177	
OAS1	HERC5	PARP9	0.968172	
G1P2	PARP9	TYKI	0.968154	
CHMP5	IFIT1	SP110	0.968058	
IFIT4	CHMP5	SP110	0.968014	
IFI44L	IFIT1	MX1	0.967969	20
IFIT4	OAS2	MX1	0.967961	
IRF7	CHMP5	XIAP	0.967909	
IFIT5	OAS1	ZBP1	0.967889	
IRF7	IFI44	IFIT1	0.967883	
IFI44L	HERC5	IFIT1	0.967852	
OAS2	IFI44	SAMD9L	0.967841	
OAS2	G1P2	IRF7	0.967815	
EPSTI1	PARP9	MX1	0.967795	
EPSTI1	HERC5	ZBP1	0.967772	
OASL	PARP9	CHMP5	0.967676	30
G1P2	IFI44	XIAP	0.967671	
PARP9	SAMD9L	ZBP1	0.967633	
IFIT5	TYKI	MX1	0.967584	
OAS2	EPSTI1	G1P2	0.967581	
IFIT4	OAS3	IFIT1	0.967551	
IFIT5	OAS2	OAS1	0.967489	
IFIT5	IFI44L	OAS3	0.967466	
OAS3	IFIT1	MX1	0.967409	
IFIT5	SAMD9L	SP110	0.967392	40
IFIT4	PARP9	MX1	0.967359	
EPSTI1	OAS1	ZBP1	0.967286	
IFIT5	PARP9	RIGE	0.967265	
OAS1	SAMD9L	XIAP	0.967252	
PARP9	IFIT1	MX1	0.967202	

OASL	PARP9	IFIT1	0.967188	
IFIT4	PARP9	XIAP	0.967184	
G1P2	OAS1	RIGE	0.967087	
IFI44L	PARP9	XIAP	0.967006	
IRF7	HERC5	SP110	0.966994	
IFIT5	G1P2	HERC5	0.96692	
IFI44L	IFIT4	SAMD9L	0.966918	
EPSTI1	G1P2	SP110	0.966913	
IFIT4	EPSTI1	CHMP5	0.966844	10
OAS2	OAS1	CHMP5	0.966812	
EPSTI1	IFI44	PARP9	0.966774	
IFIT4	IFI44	IFIT1	0.966763	
CIG5	SAMD9L	CHMP5	0.966661	
IFI44L	IFIT4	PARP9	0.966617	
IFIT5	RIG1	SP110	0.966575	
EPSTI1	CIG5	MX1	0.966555	
EPSTI1	CHMP5	IFIT1	0.966528	
OAS2	IFIT1	XIAP	0.966404	20
MX1	XIAP	ZBP1	0.966334	
HERC5	MX1	RIGE	0.966315	
IFIT5	OAS1	RIGE	0.966293	
G1P2	PARP9	MX1	0.966277	
IFI44L	TYKI	MX1	0.96627	
IFI44	PARP9	ZBP1	0.966234	
OAS1	CIG5	ZBP1	0.966217	
IFIT4	G1P2	IFI44	0.966203	
IFIT4	MX1	SP110	0.966196	
OAS2	OAS1	IRF7	0.966139	
IFIT4	CHMP5	XIAP	0.966104	30
IFIT5	IFIT4	SAMD9L	0.966044	
RIG1	OASL	MX1	0.966034	
IFIT5	IRF7	PARP9	0.96594	
G1P2	IRF7	PARP9	0.965876	
OAS2	RIG1	IFI44	0.965818	
IFI44L	G1P2	MX1	0.96579	
IRF7	IFIT1	SP110	0.965745	
OAS2	EPSTI1	SAMD9L	0.965666	
CHMP5	MX1	XIAP	0.965604	40
OAS2	PARP9	IFIT1	0.965491	
EPSTI1	OAS1	IFI44	0.96548	
OAS2	IRF7	MX1	0.965404	
OAS1	SAMD9L	RIGE	0.965336	
IFIT1	SP110	XIAP	0.965321	
RIG1	G1P2	OASL	0.965315	

IFI44L	OAS1	MX1	0.965307	
G1P2	IRF7	IFI44	0.965102	
IFIT5	TYKI	IFIT1	0.965094	
IFI44L	G1P2	HERC5	0.965057	
IFI44L	G1P2	IFIT1	0.965022	
IFIT5	SP110	RIGE	0.965009	
EPSTI1	OASL	HERC5	0.964998	
OAS2	RIG1	IFIT1	0.964968	
IFI44L	IRF7	SAMD9L	0.964937	10
OAS3	PARP9	SAMD9L	0.964908	
IFIT4	IFI44	TYKI	0.964883	
PARP9	TYKI	SP110	0.964876	
IFIT5	IFIT4	RIG1	0.964868	
EPSTI1	OAS3	TYKI	0.964834	
IFI44L	IFIT4	RIG1	0.964794	
IFIT1	MX1	RIGE	0.96478	
OAS2	SAMD9L	XIAP	0.964778	20
IFIT5	IFIT4	OAS1	0.964745	
OASL	PARP9	TYKI	0.96474	
OAS1	SAMD9L	TYKI	0.964718	
EPSTI1	OAS3	SAMD9L	0.964666	
CIG5	PARP9	MX1	0.96462	
OAS2	G1P2	XIAP	0.964584	
G1P2	TYKI	RIGE	0.964575	
OAS1	OAS3	TYKI	0.964457	
SAMD9L	CHMP5	ZBP1	0.964434	30
IFI44L	TYKI	IFIT1	0.964427	
G1P2	OAS3	TYKI	0.964415	
IFIT4	TYKI	RIGE	0.964415	
IFIT5	PARP9	IFIT1	0.964404	
IFI44	HERC5	MX1	0.964284	
IFI44L	OAS1	IRF7	0.964253	
OAS1	IRF7	PARP9	0.964194	
IFIT5	OASL	RIGE	0.964094	
IFIT5	PARP9	MX1	0.963954	
G1P2	CIG5	ZBP1	0.963938	40
IFIT5	OAS1	OASL	0.963852	
IRF7	CHMP5	MX1	0.963787	
IFIT5	EPSTI1	OAS1	0.963774	
OAS1	PARP9	XIAP	0.963475	
OAS1	HERC5	RIGE	0.963465	
EPSTI1	MX1	ZBP1	0.963452	
EPSTI1	OASL	MX1	0.963447	
IRF7	PARP9	MX1	0.963413	

IFI44	TYKI	XIAP	0.963301	
G1P2	MX1	RIGE	0.96322	
EPSTI1	IFI44	SAMD9L	0.963203	
OAS1	PARP9	SAMD9L	0.963196	
IFI44L	OAS1	IFIT1	0.963135	
IFI44L	IRF7	PARP9	0.963058	
OAS1	SAMD9L	SP110	0.963012	10
IFIT5	IRF7	SAMD9L	0.963	
EPSTI1	OAS1	CHMP5	0.962935	
IFIT4	IRF7	CHMP5	0.962925	
IFIT4	EPSTI1	XIAP	0.96284	
CIG5	HERC5	ZBP1	0.962817	
PARP9	TYKI	ZBP1	0.96278	
OASL	CIG5	IFIT1	0.962747	
OAS1	PARP9	TYKI	0.962615	
IFI44L	HERC5	TYKI	0.962603	
OAS2	EPSTI1	IFIT1	0.962552	20
CIG5	PARP9	CHMP5	0.962508	
IFI44L	RIG1	IRF7	0.962495	
IFI44L	SAMD9L	XIAP	0.962462	
IFI44L	IFI44	RIGE	0.9624	
IRF7	HERC5	CHMP5	0.962383	
OASL	SAMD9L	ZBP1	0.962363	
OAS2	CIG5	SAMD9L	0.962348	
OAS2	RIG1	HERC5	0.962318	30
OAS2	HERC5	XIAP	0.962291	
IFIT5	SAMD9L	MX1	0.962201	
CIG5	IFIT1	ZBP1	0.962115	
HERC5	SP110	XIAP	0.962086	
RIG1	IFIT1	SP110	0.962019	
OAS2	OAS1	PARP9	0.962018	
RIG1	CIG5	CHMP5	0.961991	
IFI44	IFIT1	MX1	0.961953	
IFIT5	OAS1	MX1	0.961952	40
HERC5	CHMP5	XIAP	0.961934	
RIG1	HERC5	SP110	0.961903	
OAS3	SAMD9L	XIAP	0.961841	
RIG1	SAMD9L	SP110	0.961804	
CHMP5	IFIT1	XIAP	0.961773	
G1P2	OAS3	MX1	0.961665	

TYKI	CHMP5	XIAP	0.961658	
TYKI	SP110	ZBP1	0.961568	
OAS2	HERC5	PARP9	0.961517	
G1P2	IFI44	MX1	0.961483	
IFIT4	OAS1	IFI44	0.961474	
IRF7	IFI44	TYKI	0.961401	
IFI44L	RIG1	XIAP	0.961392	
SAMD9L	SP110	XIAP	0.961343	
PARP9	SAMD9L	SP110	0.961334	10
IFIT5	IFI44L	OASL	0.961265	
OAS2	G1P2	PARP9	0.961245	
OASL	HERC5	PARP9	0.961238	
RIG1	MX1	ZBP1	0.96122	
OAS2	RIG1	G1P2	0.961201	
IRF7	OAS3	IFIT1	0.961186	
OAS2	EPSTI1	OAS1	0.96115	
IFI44	SAMD9L	SP110	0.961138	
OAS1	XIAP	ZBP1	0.961114	20
IFIT4	G1P2	OAS3	0.961085	
IFIT5	RIG1	XIAP	0.961054	
IFIT5	SAMD9L	XIAP	0.961053	
IFI44	HERC5	IFIT1	0.960963	
IFIT5	RIG1	IRF7	0.96093	
IFI44L	CHMP5	RIGE	0.960881	
IFIT4	OAS3	MX1	0.960838	
IFIT5	OAS3	RIGE	0.960806	
OAS2	EPSTI1	HERC5	0.960756	
OAS2	MX1	XIAP	0.960748	30
IFIT4	TYKI	CHMP5	0.960741	
EPSTI1	RIG1	IFI44	0.960722	
IFIT5	HERC5	TYKI	0.960702	
OASL	CIG5	HERC5	0.960689	
IFI44L	SAMD9L	MX1	0.960664	
IFIT5	IFI44L	CIG5	0.960571	
IFIT4	EPSTI1	IRF7	0.960461	
IRF7	MX1	SP110	0.96046	
IFI44L	OAS1	XIAP	0.960455	
IFIT5	CHMP5	RIGE	0.960416	40
IFIT5	IFI44	RIGE	0.960385	
IFIT5	RIG1	MX1	0.960368	
MX1	SP110	XIAP	0.960338	
IRF7	OAS3	HERC5	0.960332	
IRF7	OAS3	TYKI	0.960205	
IFI44	PARP9	SP110	0.960125	
OASL	TYKI	ZBP1	0.960125	

IRF7	CHMP5	IFIT1	0.960021	
OAS2	SAMD9L	CHMP5	0.959993	
G1P2	IFI44	HERC5	0.959978	
IFIT4	CHMP5	MX1	0.959927	
IFI44	TYKI	MX1	0.959842	
G1P2	OASL	CIG5	0.959832	
IFIT4	CIG5	XIAP	0.959816	
IFIT4	OAS1	RIGE	0.959814	
OAS2	TYKI	ZBP1	0.959811	10
IRF7	TYKI	CHMP5	0.959787	
OAS3	IFIT1	XIAP	0.959775	
OAS2	OAS1	CIG5	0.959672	
G1P2	CHMP5	XIAP	0.959471	
G1P2	IFI44	IFIT1	0.959467	
IFI44L	PARP9	IFIT1	0.959464	
G1P2	OASL	PARP9	0.959415	
IFIT5	HERC5	PARP9	0.959387	
OAS1	OASL	IRF7	0.959375	
OAS1	IFI44	SP110	0.959304	20
IFI44	PARP9	XIAP	0.959285	
IFIT5	OAS1	IFIT1	0.959283	
PARP9	CHMP5	RIGE	0.959251	
OAS3	TYKI	XIAP	0.959059	
IFIT5	IFI44	OAS3	0.959005	
IFIT5	OAS3	CHMP5	0.959002	
RIG1	CHMP5	ZBP1	0.958994	
IFIT4	IFIT1	RIGE	0.958926	
EPSTI1	PARP9	XIAP	0.958805	
RIG1	OAS1	ZBP1	0.958689	
OAS1	IFI44	MX1	0.958663	30
EPSTI1	OAS3	IFIT1	0.958634	
IFIT5	G1P2	PARP9	0.95861	
OAS2	EPSTI1	MX1	0.958508	
PARP9	IFIT1	ZBP1	0.958503	
IFIT4	HERC5	CHMP5	0.958451	
G1P2	CIG5	SP110	0.958403	
IFI44L	PARP9	MX1	0.958264	
OAS1	CHMP5	SP110	0.95826	
G1P2	PARP9	SP110	0.958153	
OAS1	TYKI	RIGE	0.958151	
IFIT4	HERC5	RIGE	0.958132	40
RIG1	OAS1	TYKI	0.958104	
IFIT4	IRF7	PARP9	0.958024	
IFIT4	EPSTI1	PARP9	0.957986	
IFIT5	SAMD9L	IFIT1	0.957766	
RIG1	IRF7	XIAP	0.957764	
CIG5		SP110	0.957721	

	SAMD9L			
IFI44L	IFI44	OAS3	0.957601	
IFIT5	G1P2	TYKI	0.9576	
IFI44L	HERC5	PARP9	0.957553	
RIG1	OAS3	SAMD9L	0.957356	
EPSTI1	OAS1	OASL	0.957294	
IFIT4	XIAP	ZBP1	0.95721	
IFI44L	SAMD9L	IFIT1	0.957107	10
IFI44L	G1P2	TYKI	0.957049	
OAS2	RIG1	MX1	0.957032	
IFI44	TYKI	IFIT1	0.957022	
CIG5	PARP9	XIAP	0.957014	
IFIT4	IRF7	ZBP1	0.956993	
IFI44L	G1P2	OAS1	0.956925	
OAS1	OASL	CIG5	0.956894	
IFIT4	IFI44	PARP9	0.95679	
EPSTI1	OAS3	HERC5	0.956754	
IFIT4	G1P2	RIGE	0.956716	
IFIT4	IRF7	CIG5	0.956703	20
IFIT4	OAS1	CHMP5	0.956662	
IFI44L	OAS1	HERC5	0.956626	
G1P2	IRF7	CHMP5	0.956597	
IFIT4	IFI44	SAMD9L	0.956274	
IFIT5	IFI44L	ZBP1	0.956233	
IFI44L	RIG1	MX1	0.956172	
IFIT4	CHMP5	IFIT1	0.95615	
IFIT5	OAS1	IRF7	0.956078	
OASL	CIG5	MX1	0.956076	30
OASL	IFIT1	ZBP1	0.956072	
OAS2	G1P2	CIG5	0.956019	
OAS2	PARP9	CHMP5	0.956009	
G1P2	PARP9	ZBP1	0.955951	
OAS2	OASL	TYKI	0.955901	
OAS1	IRF7	IFI44	0.955882	
IFI44	HERC5	TYKI	0.955752	
OAS3	HERC5	XIAP	0.955729	
RIG1	PARP9	IFIT1	0.955722	
OAS2	CIG5	IFIT1	0.955705	
IFIT4	OASL	XIAP	0.955698	40
IFIT4	CIG5	PARP9	0.955687	
OASL	PARP9	MX1	0.955668	
PARP9	IFIT1	SP110	0.955597	
IFIT4	EPSTI1	RIG1	0.95557	
EPSTI1	OAS1	OAS3	0.955534	
OAS2	TYKI	SP110	0.955523	
IFIT4	G1P2	CHMP5	0.955509	

OAS1	IFI44	IFIT1	0.955489	
IFIT5	IFI44L	OAS2	0.955474	
RIG1	IFI44	SP110	0.955462	
IFIT5	G1P2	SAMD9L	0.955415	
RIG1	MX1	SP110	0.955384	
CIG5	MX1	ZBP1	0.955366	
IFI44L	HERC5	SAMD9L	0.955348	10
EPSTI1	SAMD9L	CHMP5	0.955332	
RIG1	OAS1	XIAP	0.955331	
EPSTI1	IRF7	XIAP	0.95532	
IFIT5	RIG1	IFIT1	0.955282	
EPSTI1	SAMD9L	SP110	0.955279	
EPSTI1	G1P2	OAS3	0.955231	
OAS2	CIG5	HERC5	0.955226	
TYKI	CHMP5	MX1	0.955217	
IFI44L	OAS3	CHMP5	0.955174	20
SAMD9L	RIGE	XIAP	0.955126	
OAS3	PARP9	IFIT1	0.955055	
RIG1	PARP9	SAMD9L	0.955049	
HERC5	PARP9	ZBP1	0.954901	
OAS2	SAMD9L	ZBP1	0.954865	
EPSTI1	IFIT1	SP110	0.954814	
IFIT5	OAS1	SP110	0.954676	
OAS1	PARP9	ZBP1	0.954667	
SAMD9L	CHMP5	SP110	0.954657	30
IFI44L	G1P2	SAMD9L	0.954471	
IRF7	PARP9	XIAP	0.954463	
CIG5	OAS3	SAMD9L	0.95446	
OAS1	IRF7	OAS3	0.954415	
HERC5	CHMP5	MX1	0.954364	
OAS1	IFI44	XIAP	0.954344	
IRF7	IFI44	SAMD9L	0.954318	
OAS1	OASL	XIAP	0.954263	40
IFI44L	OASL	IFI44	0.954204	
IFI44	SAMD9L	XIAP	0.954127	
OAS2	PARP9	MX1	0.9541	
OAS1	CHMP5	MX1	0.95402	
OAS2	OASL	SAMD9L	0.953851	

IRF7	IFI44	PARP9	0.953769	
OAS2	OAS1	XIAP	0.953577	
IFI44L	G1P2	PARP9	0.953542	
EPSTI1	HERC5	SP110	0.953434	
IRF7	SAMD9L	RIGE	0.953308	
EPSTI1	PARP9	CHMP5	0.953256	
OAS1	IRF7	CHMP5	0.953118	
IFIT5	HERC5	SAMD9L	0.95311	10
IFIT5	G1P2	OAS1	0.953008	
IFI44	SAMD9L	MX1	0.952969	
IFIT5	OAS1	XIAP	0.952878	
IFIT4	MX1	RIGE	0.952876	
IFI44L	RIG1	IFIT1	0.952657	
CIG5	HERC5	SP110	0.95255	
IFIT4	OASL	IRF7	0.952437	
IFIT5	PARP9	TYKI	0.952387	
OAS1	OASL	PARP9	0.952351	20
IFIT5	OASL	IFI44	0.952334	
TYKI	CHMP5	IFIT1	0.952291	
EPSTI1	IRF7	PARP9	0.95219	
IRF7	CIG5	XIAP	0.952171	
IFIT1	RIGE	XIAP	0.952097	
CIG5	IFIT1	SP110	0.952015	
G1P2	OASL	ZBP1	0.951985	
EPSTI1	RIG1	IRF7	0.951946	
IFI44L	PARP9	TYKI	0.951921	
IFI44	PARP9	MX1	0.951919	
OAS3	PARP9	TYKI	0.951916	30
CIG5	OAS3	TYKI	0.951891	
G1P2	IFI44	TYKI	0.951838	
OAS2	RIG1	CHMP5	0.951825	
EPSTI1	TYKI	RIGE	0.951667	
RIG1	PARP9	TYKI	0.951655	
HERC5	PARP9	SP110	0.951639	
IFIT4	RIG1	ZBP1	0.951613	
RIG1	HERC5	PARP9	0.951503	
G1P2	OAS1	IFI44	0.951439	
IRF7	OAS3	MX1	0.951423	
IFI44	PARP9	IFIT1	0.95141	40
CHMP5	IFIT1	MX1	0.951388	
EPSTI1	MX1	SP110	0.951254	
OAS2	RIG1	OAS1	0.951245	
IFI44L	RIG1	HERC5	0.951245	
IFIT5	CIG5	IFI44	0.951244	
TYKI	RIGE	XIAP	0.951171	
EPSTI1		RIGE	0.951147	

	SAMD9L			
HERC5	TYKI	CHMP5	0.951145	
EPSTI1	OAS3	MX1	0.951138	
HERC5	CHMP5	IFIT1	0.951107	
IFI44L	CIG5	IFI44	0.951044	
IFI44L	OASL	CHMP5	0.951043	
G1P2	SP110	ZBP1	0.951027	
SAMD9L	SP110	ZBP1	0.95089	
G1P2	CHMP5	MX1	0.950868	
OAS2	OASL	IFIT1	0.950862	10
PARP9	CHMP5	ZBP1	0.950852	
OAS3	HERC5	PARP9	0.95078	
EPSTI1	RIG1	XIAP	0.950771	
OASL	TYKI	SP110	0.950742	
IFIT4	RIG1	CIG5	0.950667	
OAS1	IRF7	SP110	0.950651	
OAS1	CHMP5	IFIT1	0.950645	
IFIT5	IFI44L	EPSTI1	0.950585	
IFIT5	OASL	CHMP5	0.950564	
OAS1	CHMP5	XIAP	0.950413	
OAS3	MX1	XIAP	0.950368	20
OASL	HERC5	ZBP1	0.950235	
IFI44	HERC5	PARP9	0.950187	
OAS1	IFI44	HERC5	0.95016	
RIG1	OAS1	SAMD9L	0.950071	
G1P2	HERC5	CHMP5	0.949965	
RIG1	OAS3	IFIT1	0.9499	
IRF7	CIG5	PARP9	0.949776	
IFI44L	SAMD9L	TYKI	0.949773	30
IFI44	CHMP5	RIGE	0.949687	
G1P2	OAS3	XIAP	0.949642	
OAS1	CIG5	SP110	0.949578	
OAS2	CIG5	MX1	0.949555	
IFIT5	OAS1	HERC5	0.949513	
OAS1	OAS3	PARP9	0.94951	
G1P2	IRF7	OAS3	0.949402	
G1P2	CHMP5	IFIT1	0.949251	
IFIT5	RIG1	HERC5	0.948959	
IFIT4	RIG1	IFI44	0.948886	
IFI44L	OAS1	TYKI	0.948871	40
RIG1	IFI44	XIAP	0.94863	
IFIT5	PARP9	SAMD9L	0.948596	
IFI44	SAMD9L	IFIT1	0.948585	
IFIT4	OASL	PARP9	0.948562	
IFIT4	EPSTI1	ZBP1	0.948539	

IFIT5	RIG1	G1P2	0.948086	
OAS1	CIG5	OAS3	0.947983	
G1P2	IFI44	PARP9	0.947968	
IFIT5	IFI44L	SP110	0.947938	
EPSTI1	CIG5	PARP9	0.947921	
EPSTI1	RIG1	CHMP5	0.947831	
IFIT5	IFI44	ZBP1	0.947787	
IFI44L	PARP9	SAMD9L	0.947734	
G1P2	IFI44	SAMD9L	0.947721	10
IFI44L	OAS1	PARP9	0.947446	
IFI44	HERC5	SAMD9L	0.947347	
OAS2	IFIT1	ZBP1	0.947303	
IFIT4	EPSTI1	CIG5	0.947143	
RIG1	G1P2	PARP9	0.947042	
IFIT4	RIG1	OASL	0.946997	
OAS2	G1P2	ZBP1	0.946916	
CIG5	OAS3	IFIT1	0.946822	
G1P2	RIGE	XIAP	0.946802	20
OAS1	OAS3	XIAP	0.946769	
IFIT5	SAMD9L	TYKI	0.946742	
RIG1	CIG5	XIAP	0.946738	
CIG5	SAMD9L	RIGE	0.946558	
IRF7	IFIT1	RIGE	0.946462	
IFI44L	IFI44	ZBP1	0.946452	
PARP9	MX1	ZBP1	0.946362	
IFIT5	OAS2	IFI44	0.946333	30
EPSTI1	G1P2	RIGE	0.946322	
HERC5	RIGE	XIAP	0.946188	
CIG5	MX1	SP110	0.946153	
RIG1	SAMD9L	RIGE	0.946083	
RIG1	IRF7	IFI44	0.946068	
IRF7	SAMD9L	CHMP5	0.946026	
G1P2	TYKI	CHMP5	0.945962	
RIG1	OAS3	HERC5	0.945918	
RIG1	IRF7	CIG5	0.945803	40
OASL	MX1	ZBP1	0.945774	
G1P2	OAS1	CHMP5	0.945734	
IFIT4	OAS2	IRF7	0.945691	
CIG5	OAS3	HERC5	0.945585	
IFIT4	SAMD9L	CHMP5	0.945499	
IFIT5	CIG5	CHMP5	0.945489	

EPSTI1	OAS1	SP110	0.945479	
IRF7	TYKI	RIGE	0.945447	
RIG1	IFI44	MX1	0.945413	
EPSTI1	IFIT1	RIGE	0.945395	
IFIT4	OAS2	PARP9	0.945338	
IFI44L	RIG1	G1P2	0.945334	
IFI44	OAS3	CHMP5	0.945317	
OAS2	OAS1	ZBP1	0.945291	
RIG1	OAS3	TYKI	0.945221	
SAMD9L	CHMP5	XIAP	0.945205	10
PARP9	SAMD9L	RIGE	0.945185	
OAS2	G1P2	OASL	0.944851	
PARP9	CHMP5	XIAP	0.944816	
IFIT4	EPSTI1	OASL	0.944671	
IFI44L	OAS2	IFI44	0.944632	
IFIT4	PARP9	ZBP1	0.944622	
EPSTI1	CIG5	XIAP	0.944456	
RIG1	OAS1	OASL	0.944438	
OAS1	HERC5	CHMP5	0.94431	20
IFI44	PARP9	TYKI	0.944208	
PARP9	CHMP5	SP110	0.944124	
IFIT1	SP110	ZBP1	0.944046	
IFI44L	CIG5	CHMP5	0.943778	
IFIT5	IFI44L	IFIT4	0.943771	
PARP9	MX1	SP110	0.943665	
RIG1	CHMP5	SP110	0.943533	
OAS2	OASL	HERC5	0.9435	
OAS1	OASL	ZBP1	0.9435	
IFIT4	OAS2	XIAP	0.943449	
MX1	RIGE	XIAP	0.943426	30
CIG5	TYKI	RIGE	0.943328	
EPSTI1	IRF7	CIG5	0.943287	
IRF7	HERC5	RIGE	0.943132	
RIG1	PARP9	MX1	0.942814	
OAS2	HERC5	ZBP1	0.942715	
IFIT4	RIG1	PARP9	0.942684	
SAMD9L	CHMP5	MX1	0.942597	
OASL	SAMD9L	SP110	0.942585	
G1P2	OAS3	PARP9	0.942554	40
OAS1	IFI44	TYKI	0.942437	
OASL	IFIT1	SP110	0.942318	
IFI44L	EPSTI1	IFI44	0.942267	
OAS3	SAMD9L	ZBP1	0.942149	
OAS1	PARP9	SP110	0.942068	
OAS1	SP110	XIAP	0.942012	
IFI44L	RIG1	TYKI	0.94201	

IFIT5	OAS1	PARP9	0.94199	
G1P2	OASL	SP110	0.941717	
IFI44	SAMD9L	TYKI	0.941631	
IFIT4	CIG5	ZBP1	0.941466	
EPSTI1	HERC5	RIGE	0.941431	
IFIT5	OAS1	TYKI	0.941419	
IFIT5	EPSTI1	IFI44	0.941395	
IFI44L	OAS1	SAMD9L	0.941117	10
OAS2	OASL	MX1	0.941065	
IFIT5	CHMP5	ZBP1	0.940941	
OAS2	G1P2	SP110	0.940753	
OAS3	PARP9	MX1	0.940695	
OASL	IFI44	CHMP5	0.940462	
RIG1	IFI44	IFIT1	0.940444	
IRF7	XIAP	ZBP1	0.940387	
IFIT4	OAS3	XIAP	0.940303	
OAS1	TYKI	CHMP5	0.940259	
HERC5	SP110	ZBP1	0.940142	20
G1P2	CIG5	OAS3	0.939919	
OAS1	IFI44	PARP9	0.939836	
IFIT4	PARP9	CHMP5	0.9396	
RIG1	IFI44	HERC5	0.939599	
IFIT4	IRF7	OAS3	0.939488	
G1P2	IRF7	RIGE	0.939474	
IFIT5	IFI44L	XIAP	0.939166	
EPSTI1	OAS1	RIGE	0.938921	
RIG1	PARP9	XIAP	0.938797	
EPSTI1	IRF7	ZBP1	0.938775	
IFIT5	OAS2	CHMP5	0.938637	30
IFIT4	OASL	CIG5	0.938552	
EPSTI1	MX1	RIGE	0.938432	
IFIT5	IFI44L	IRF7	0.938421	
OASL	PARP9	XIAP	0.938359	
IFIT5	IFI44L	MX1	0.93825	
CIG5	IFIT1	RIGE	0.938229	
EPSTI1	RIG1	PARP9	0.938162	
IFIT5	RIG1	TYKI	0.938067	
IFI44	PARP9	SAMD9L	0.937964	40
IRF7	PARP9	CHMP5	0.937956	
SAMD9L	CHMP5	IFIT1	0.937945	
IFI44L	IFI44	SP110	0.937911	
OAS3	TYKI	ZBP1	0.937748	
IFIT4	OAS3	PARP9	0.937712	
CIG5	OAS3	MX1	0.937685	
IFI44L	CHMP5	ZBP1	0.937606	
RIG1	OAS1	PARP9	0.937438	

OAS2	SAMD9L	SP110	0.937426	
IRF7	MX1	RIGE	0.937279	
OAS2	OAS1	OASL	0.937248	
RIG1	IFIT1	RIGE	0.93718	
OAS2	MX1	ZBP1	0.937132	
G1P2	SAMD9L	CHMP5	0.936982	
EPSTI1	XIAP	ZBP1	0.936697	
RIG1	G1P2	IFI44	0.936637	
OAS1	CIG5	RIGE	0.936614	10
OASL	IRF7	XIAP	0.936603	
PARP9	IFIT1	RIGE	0.936593	
HERC5	SAMD9L	CHMP5	0.93654	
IFIT4	SP110	XIAP	0.936501	
IFIT4	OAS2	EPSTI1	0.936231	
RIG1	CIG5	PARP9	0.936225	
IFIT4	EPSTI1	OAS3	0.936192	
IFIT5	IFI44	SP110	0.936081	
PARP9	CHMP5	IFIT1	0.935858	20
SAMD9L	TYKI	CHMP5	0.935842	
OAS2	IFIT1	SP110	0.935741	
OAS1	IRF7	RIGE	0.935686	
OASL	OAS3	SAMD9L	0.935639	
CIG5	HERC5	RIGE	0.935444	
OAS1	RIGE	XIAP	0.935361	
G1P2	CIG5	RIGE	0.935304	
IFIT5	IFI44L	IFIT1	0.935275	
PARP9	CHMP5	MX1	0.935232	
RIG1	OAS3	MX1	0.935175	30
IFI44L	OAS2	CHMP5	0.934781	
RIG1	OAS1	OAS3	0.934681	
OASL	HERC5	SP110	0.934566	
PARP9	TYKI	CHMP5	0.934504	
OAS3	IFIT1	ZBP1	0.934375	
SAMD9L	RIGE	ZBP1	0.934283	
HERC5	PARP9	CHMP5	0.93411	
IFIT5	IFIT4	IFI44	0.934012	
EPSTI1	OASL	PARP9	0.933922	
OAS3	TYKI	SP110	0.933864	
CIG5	IFI44	CHMP5	0.933838	40
MX1	SP110	ZBP1	0.933692	
RIG1	CHMP5	XIAP	0.933629	
OAS1	IFI44	SAMD9L	0.933607	
IFI44L	IFIT4	IFI44	0.933553	
PARP9	TYKI	RIGE	0.933515	

IFIT4	IRF7	SP110	0.933498	
OAS2	EPSTI1	PARP9	0.933446	
OAS1	SP110	ZBP1	0.933405	
OAS2	PARP9	XIAP	0.933338	
IFIT5	EPSTI1	CHMP5	0.933165	
EPSTI1	OASL	XIAP	0.933115	
IFIT4	OASL	ZBP1	0.933099	
EPSTI1	PARP9	ZBP1	0.932945	
IFI44L	EPSTI1	CHMP5	0.932873	
OASL	OAS3	IFIT1	0.932774	10
PARP9	XIAP	ZBP1	0.932749	
EPSTI1	RIG1	CIG5	0.93261	
IFIT5	OAS1	SAMD9L	0.932602	
OASL	MX1	SP110	0.932194	
IFIT4	OAS2	RIG1	0.932084	
RIG1	TYKI	RIGE	0.932067	
RIG1	IRF7	ZBP1	0.931911	
EPSTI1	OASL	IRF7	0.931811	
RIG1	G1P2	OAS3	0.931711	20
OAS2	IRF7	PARP9	0.931653	
IFI44L	RIG1	OAS1	0.931497	
G1P2	PARP9	CHMP5	0.931468	
IFIT5	RIG1	PARP9	0.931134	
IFIT5	IFI44L	HERC5	0.931073	
RIG1	IRF7	CHMP5	0.930931	
IFIT5	IFI44	XIAP	0.930929	
OAS3	SAMD9L	SP110	0.930851	
OASL	OAS3	TYKI	0.930816	
IFIT5	IFI44	MX1	0.930811	30
IRF7	CIG5	ZBP1	0.930782	
RIG1	IFI44	TYKI	0.930705	
IFI44L	IFI44	XIAP	0.930504	
OASL	IRF7	PARP9	0.930323	
CIG5	XIAP	ZBP1	0.930024	
IFIT5	IFI44L	G1P2	0.929939	
OAS1	OAS3	ZBP1	0.92992	
IFIT4	RIG1	CHMP5	0.929849	
OAS2	HERC5	SP110	0.929752	
CIG5	MX1	RIGE	0.929631	
RIG1	HERC5	RIGE	0.929627	40
HERC5	PARP9	RIGE	0.929502	
IFI44L	RIG1	SAMD9L	0.929277	
OAS3	HERC5	ZBP1	0.929262	
IFIT4	PARP9	SP110	0.929202	
IFI44L	IFI44	MX1	0.929036	
OAS1	PARP9	CHMP5	0.928969	

IFI44L	IRF7	IFI44	0.928905	
TYKI	RIGE	ZBP1	0.928873	
IFIT5	IRF7	IFI44	0.928864	
IFIT4	OAS2	CIG5	0.928862	
G1P2	PARP9	RIGE	0.928789	
IFI44L	RIG1	PARP9	0.928757	
IFI44	CHMP5	ZBP1	0.928586	
OAS2	OAS3	TYKI	0.928574	
OASL	CIG5	PARP9	0.928457	
IFI44L	CHMP5	SP110	0.928425	10
IFIT5	CHMP5	SP110	0.92804	
OAS2	OAS3	SAMD9L	0.928004	
RIG1	OAS1	SP110	0.927916	
IRF7	PARP9	ZBP1	0.927757	
RIG1	CHMP5	MX1	0.927685	
OASL	CIG5	XIAP	0.927452	
IFIT5	IFI44	IFIT1	0.927301	
RIG1	G1P2	RIGE	0.927147	
OAS1	PARP9	RIGE	0.926871	20
CIG5	PARP9	ZBP1	0.926818	
OAS2	EPSTI1	IRF7	0.926537	
OAS3	IFIT1	SP110	0.926516	
OAS2	IRF7	XIAP	0.926247	
OAS2	MX1	SP110	0.926135	
IFI44L	IFI44	IFIT1	0.926123	
OAS1	SAMD9L	CHMP5	0.925906	
OAS2	CIG5	PARP9	0.925828	
EPSTI1	OAS3	PARP9	0.925671	
G1P2	OAS3	ZBP1	0.925573	30
IFIT1	RIGE	ZBP1	0.925539	
IFIT4	RIGE	XIAP	0.925317	
OAS2	IFI44	CHMP5	0.925256	
RIG1	XIAP	ZBP1	0.925255	
OASL	IRF7	CIG5	0.925231	
OASL	OAS3	HERC5	0.92508	
IFIT5	IFI44L	TYKI	0.924932	
EPSTI1	RIG1	ZBP1	0.924695	
IFIT5	RIG1	SAMD9L	0.924337	40
OAS2	OAS3	IFIT1	0.924255	
IFI44L	IFI44	HERC5	0.924174	
RIG1	IRF7	PARP9	0.923945	
EPSTI1	CIG5	ZBP1	0.923914	
OAS2	OAS1	SP110	0.923858	
IFIT5	IFI44	HERC5	0.923703	
IFIT5	G1P2	IFI44	0.923603	
RIG1	MX1	RIGE	0.923568	

IFIT4	CIG5	OAS3	0.92356	
IFIT5	IFIT4	CHMP5	0.923303	
EPSTI1	IFI44	CHMP5	0.923176	
IFIT4	RIG1	OAS3	0.923081	
RIG1	OASL	XIAP	0.922837	
RIG1	CHMP5	IFIT1	0.922695	
PARP9	MX1	RIGE	0.922687	
OAS2	SAMD9L	RIGE	0.922634	
IFIT5	IFI44L	PARP9	0.92262	10
IFIT4	EPSTI1	SP110	0.922466	
IFI44L	G1P2	IFI44	0.922343	
OAS3	PARP9	XIAP	0.921953	
OAS2	EPSTI1	XIAP	0.921908	
OAS2	TYKI	RIGE	0.921747	
IFIT4	OAS2	ZBP1	0.921651	
RIG1	HERC5	CHMP5	0.92161	
IFI44L	IFIT4	CHMP5	0.921594	
EPSTI1	IRF7	OAS3	0.921499	
RIG1	OASL	IRF7	0.921365	20
G1P2	RIGE	ZBP1	0.921333	
PARP9	SAMD9L	CHMP5	0.92129	
IFIT5	CHMP5	XIAP	0.921284	
OAS3	MX1	ZBP1	0.921266	
RIG1	TYKI	CHMP5	0.92113	
IFIT4	OAS2	OASL	0.921102	
RIG1	OAS1	IFI44	0.921011	
OASL	SAMD9L	RIGE	0.92072	
OAS3	HERC5	SP110	0.920417	30
EPSTI1	OAS3	XIAP	0.920342	
IFIT5	CHMP5	MX1	0.920248	
OASL	OAS3	MX1	0.920206	
G1P2	OAS3	SP110	0.920122	
G1P2	OASL	OAS3	0.920062	
IFIT4	CIG5	SP110	0.919544	
IFI44L	CHMP5	XIAP	0.919301	
EPSTI1	OASL	CIG5	0.91928	
OAS1	OASL	SP110	0.919179	
IFIT5	IRF7	CHMP5	0.919067	
OAS2	OAS1	OAS3	0.918994	40
IFI44L	IFI44	TYKI	0.918961	
OAS1	OASL	OAS3	0.918852	
HERC5	RIGE	ZBP1	0.918551	
OASL	IFIT1	RIGE	0.91841	
IFIT5	RIG1	OAS1	0.91814	
OAS2	IRF7	CIG5	0.918041	
IRF7	OAS3	XIAP	0.918037	

IFIT5	IFI44	TYKI	0.917786	
OAS1	RIGE	ZBP1	0.917732	
RIG1	G1P2	CHMP5	0.917667	
IFI44L	IRF7	CHMP5	0.917628	
OAS2	IFIT1	RIGE	0.917465	
OAS2	OAS3	HERC5	0.91737	
IRF7	OAS3	PARP9	0.917026	
IFI44L	CHMP5	MX1	0.916997	
IFIT4	IRF7	RIGE	0.916887	
IFIT4	RIG1	SP110	0.916864	10
IFIT5	CHMP5	IFIT1	0.916571	
OASL	TYKI	RIGE	0.916429	
IFIT4	EPSTI1	RIGE	0.916258	
EPSTI1	RIG1	OASL	0.916184	
RIG1	IFI44	PARP9	0.916107	
IFIT5	IFI44L	OAS1	0.915943	
RIG1	IFI44	SAMD9L	0.915918	
IFI44	CHMP5	SP110	0.915791	
PARP9	SP110	XIAP	0.915523	20
RIG1	OAS1	RIGE	0.915317	
OAS2	CIG5	XIAP	0.915027	
IFIT5	IFI44L	SAMD9L	0.914239	
IFI44L	CHMP5	IFIT1	0.914106	
IFIT5	IFI44	PARP9	0.913922	
OAS1	OAS3	SP110	0.913805	
IFI44L	OAS1	IFI44	0.913685	
OAS2	G1P2	OAS3	0.913341	
OAS3	MX1	SP110	0.913024	
MX1	RIGE	ZBP1	0.91295	30
IFI44L	IFI44	PARP9	0.912714	
RIG1	CIG5	ZBP1	0.912402	
IFIT5	HERC5	CHMP5	0.912293	
IFIT4	SP110	ZBP1	0.912203	
CIG5	OAS3	PARP9	0.912168	
IFIT5	G1P2	CHMP5	0.912138	
IFIT4	OAS3	ZBP1	0.912117	
IFIT4	IFI44	CHMP5	0.912012	
OAS2	RIG1	IRF7	0.911984	
IRF7	SP110	XIAP	0.911965	
TYKI	SP110	RIGE	0.9118	40
IFI44L	HERC5	CHMP5	0.911777	
OAS2	OAS3	MX1	0.91137	
OAS2	G1P2	RIGE	0.911317	
IFIT4	PARP9	RIGE	0.911158	
IFI44	CHMP5	XIAP	0.910766	
OAS2	EPSTI1	CIG5	0.910517	
OASL	IRF7	ZBP1	0.910488	

OASL	XIAP	ZBP1	0.909994	
IFI44L	TYKI	CHMP5	0.909904	
EPSTI1	PARP9	SP110	0.909711	
IFI44	CHMP5	MX1	0.909689	
IFIT5	TYKI	CHMP5	0.90968	
G1P2	OASL	RIGE	0.90961	
IFI44L	G1P2	CHMP5	0.909576	
IFIT5	OAS1	IFI44	0.909388	
IFIT4	CIG5	RIGE	0.908925	
OAS2	OAS1	RIGE	0.908806	10
OAS2	HERC5	RIGE	0.908751	
OASL	HERC5	RIGE	0.908541	
CIG5	PARP9	SP110	0.908525	
EPSTI1	OASL	ZBP1	0.908429	
RIG1	OAS1	CHMP5	0.90836	
IFI44L	IFI44	SAMD9L	0.907964	
IRF7	IFI44	CHMP5	0.907863	
CIG5	OAS3	XIAP	0.907513	
IRF7	CIG5	OAS3	0.907333	20
IFIT4	OASL	OAS3	0.906832	
RIG1	OASL	CIG5	0.90659	
SAMD9L	SP110	RIGE	0.906569	
EPSTI1	SP110	XIAP	0.906534	
IFIT5	IFI44	SAMD9L	0.90643	
EPSTI1	CIG5	OAS3	0.906354	
IFI44	CHMP5	IFIT1	0.906304	
OASL	MX1	RIGE	0.906245	
IRF7	PARP9	SP110	0.906101	
EPSTI1	IRF7	SP110	0.906008	30
IFIT4	OASL	SP110	0.905978	
OAS2	MX1	RIGE	0.90518	
CIG5	SP110	XIAP	0.90499	
IFIT1	SP110	RIGE	0.904324	
IFI44	HERC5	CHMP5	0.904282	
RIG1	OASL	PARP9	0.904259	
OAS3	SAMD9L	RIGE	0.904065	
IFI44L	OAS1	CHMP5	0.903581	
IRF7	CIG5	SP110	0.903302	
G1P2	IFI44	CHMP5	0.903298	40
G1P2	SP110	RIGE	0.903287	
OAS2	EPSTI1	RIG1	0.903249	
OASL	PARP9	ZBP1	0.902995	
OAS2	OASL	PARP9	0.902848	
IFI44	TYKI	CHMP5	0.902228	
OAS1	OASL	RIGE	0.901099	
OAS2	IRF7	ZBP1	0.900596	

OAS2	RIG1	PARP9	0.900166	
OAS3	IFIT1	RIGE	0.900065	
OASL	CIG5	ZBP1	0.899594	
EPSTI1	RIGE	XIAP	0.899556	
IFIT5	OAS1	CHMP5	0.89953	
OAS2	RIG1	XIAP	0.899013	
IFIT5	PARP9	CHMP5	0.898064	
OAS2	OASL	IRF7	0.898064	
OAS3	TYKI	RIGE	0.897749	
OAS2	EPSTI1	ZBP1	0.897534	10
IFIT4	RIG1	RIGE	0.897168	
EPSTI1	RIG1	OAS3	0.896978	
OAS2	PARP9	ZBP1	0.896335	
IFIT4	RIGE	ZBP1	0.896273	
OAS1	IFI44	CHMP5	0.896108	
IFIT5	IFI44L	RIG1	0.895894	
IFI44L	PARP9	CHMP5	0.895497	
IFIT4	OAS2	OAS3	0.895401	
OAS2	EPSTI1	OASL	0.895303	
OAS2	OASL	XIAP	0.895129	20
HERC5	SP110	RIGE	0.894807	
EPSTI1	CIG5	SP110	0.894768	
IFIT4	OAS2	SP110	0.894337	
IRF7	RIGE	XIAP	0.8943	
RIG1	SAMD9L	CHMP5	0.89381	
IFI44L	SAMD9L	CHMP5	0.893745	
PARP9	RIGE	XIAP	0.89358	
OAS2	XIAP	ZBP1	0.893376	
EPSTI1	IRF7	RIGE	0.893012	30
EPSTI1	PARP9	RIGE	0.892978	
IFIT5	SAMD9L	CHMP5	0.892943	
RIG1	PARP9	ZBP1	0.892935	
CIG5	RIGE	XIAP	0.892719	
IFIT4	OAS3	SP110	0.891861	
MX1	SP110	RIGE	0.891301	
OAS3	HERC5	RIGE	0.891101	
RIG1	IRF7	OAS3	0.890525	
OAS2	RIG1	CIG5	0.890495	
EPSTI1	OAS3	ZBP1	0.890069	40
OAS1	OAS3	RIGE	0.89006	
IFI44L	RIG1	IFI44	0.88778	
IFIT5	IFI44L	IFI44	0.88776	
RIG1	OAS3	XIAP	0.887549	
IFI44	PARP9	CHMP5	0.887524	
G1P2	OAS3	RIGE	0.887416	
EPSTI1	CIG5	RIGE	0.887118	

OAS2	CIG5	ZBP1	0.886902	
OAS1	SP110	RIGE	0.88684	
CIG5	PARP9	RIGE	0.886773	
OAS2	OASL	CIG5	0.886112	
IF144	SAMD9L	CHMP5	0.885956	
IFIT4	OASL	RIGE	0.885918	
IFIT5	RIG1	IF144	0.885817	
IRF7	CIG5	RIGE	0.885643	
IRF7	OAS3	ZBP1	0.885583	10
OAS3	MX1	RIGE	0.885561	
EPSTI1	OASL	OAS3	0.883489	
IRF7	SP110	ZBP1	0.883248	
OAS3	XIAP	ZBP1	0.883087	
RIG1	PARP9	CHMP5	0.882158	
IFIT4	OAS2	RIGE	0.881223	
SP110	XIAP	ZBP1	0.881076	
OASL	OAS3	PARP9	0.880696	
OAS3	PARP9	ZBP1	0.880421	
RIG1	IRF7	SP110	0.880086	20
EPSTI1	SP110	ZBP1	0.879636	
RIG1	OASL	ZBP1	0.879626	
IRF7	PARP9	RIGE	0.87949	
OASL	OAS3	XIAP	0.879447	
RIG1	SP110	XIAP	0.879006	
OASL	IRF7	OAS3	0.878692	
RIG1	OAS3	PARP9	0.878538	
OASL	SP110	XIAP	0.876723	
OASL	PARP9	SP110	0.875724	
RIG1	CIG5	OAS3	0.875511	
CIG5	OAS3	ZBP1	0.875241	30
OASL	IRF7	SP110	0.874351	
PARP9	SP110	ZBP1	0.873999	
OAS2	OAS3	PARP9	0.873713	
CIG5	SP110	ZBP1	0.873581	
IFIT5	IF144L	CHMP5	0.873435	
EPSTI1	OASL	SP110	0.872477	
OAS2	EPSTI1	OAS3	0.872405	
OAS2	PARP9	SP110	0.87155	
EPSTI1	RIG1	SP110	0.871342	
OASL	CIG5	OAS3	0.870785	
RIG1	CIG5	SP110	0.869263	40
EPSTI1	RIGE	ZBP1	0.868804	
IFIT4	OAS3	RIGE	0.868713	
OASL	CIG5	SP110	0.867945	
IF144L	IF144	CHMP5	0.867675	
OAS2	IRF7	OAS3	0.867456	
IFIT5	IF144	CHMP5	0.867157	
RIGE	XIAP	ZBP1	0.866861	

IFI44L	RIG1	CHMP5	0.864815	
OAS2	IRF7	SP110	0.863904	
IFIT5	RIG1	CHMP5	0.863765	
OAS2	OAS3	XIAP	0.862892	
OAS2	OASL	ZBP1	0.862277	
EPSTI1	OAS3	SP110	0.861466	
IRF7	RIGE	ZBP1	0.861372	
OAS3	PARP9	SP110	0.861136	
EPSTI1	RIG1	RIGE	0.860936	
IFIT4	SP110	RIGE	0.860801	10
RIG1	RIGE	XIAP	0.860302	
OAS2	EPSTI1	SP110	0.860174	
CIG5	RIGE	ZBP1	0.859596	
OAS2	SP110	XIAP	0.858564	
EPSTI1	OASL	RIGE	0.857914	
OAS2	RIG1	OASL	0.857565	
OASL	RIGE	XIAP	0.857553	
OAS2	CIG5	OAS3	0.857493	
IRF7	OAS3	SP110	0.857288	
OAS3	SP110	XIAP	0.856743	20
RIG1	IFI44	CHMP5	0.855689	
OAS2	RIG1	ZBP1	0.855545	
RIG1	PARP9	SP110	0.855367	
OAS2	CIG5	SP110	0.854157	
OAS2	EPSTI1	RIGE	0.852592	
PARP9	RIGE	ZBP1	0.852095	
OASL	CIG5	RIGE	0.850683	
RIG1	CIG5	RIGE	0.850622	
OASL	IRF7	RIGE	0.849649	
CIG5	OAS3	SP110	0.849016	
OAS2	RIGE	XIAP	0.848472	30
OASL	PARP9	RIGE	0.847797	
RIG1	IRF7	RIGE	0.847049	
OAS2	PARP9	RIGE	0.84672	
OAS2	IRF7	RIGE	0.844908	
OASL	OAS3	ZBP1	0.843861	
OAS2	CIG5	RIGE	0.84326	
EPSTI1	OAS3	RIGE	0.843087	
OASL	SP110	ZBP1	0.840384	
OAS3	RIGE	XIAP	0.835809	
RIG1	OAS3	ZBP1	0.835232	
CIG5	OAS3	RIGE	0.830689	40
IRF7	OAS3	RIGE	0.830055	
RIG1	OASL	OAS3	0.829875	
OAS3	PARP9	RIGE	0.829849	
RIG1	PARP9	RIGE	0.827293	
RIG1	SP110	ZBP1	0.827103	
OAS2	OAS3	ZBP1	0.825923	
OAS2	OASL	OAS3	0.825647	

EPSTI1	SP110	RIGE	0.824627	
SP110	RIGE	XIAP	0.823548	
OASL	RIGE	ZBP1	0.821675	
OAS2	SP110	ZBP1	0.821066	
OAS2	OASL	SP110	0.820454	
CIG5	SP110	RIGE	0.819918	
RIG1	OASL	SP110	0.818533	
OAS3	SP110	ZBP1	0.814438	
IRF7	SP110	RIGE	0.814248	
PARP9	SP110	RIGE	0.812561	10
OAS2	RIGE	ZBP1	0.810229	
OASL	OAS3	SP110	0.809037	
RIG1	RIGE	ZBP1	0.806619	
OAS2	OASL	RIGE	0.804693	
OAS2	RIG1	OAS3	0.803515	
OAS3	RIGE	ZBP1	0.79653	
RIG1	OASL	RIGE	0.79316	
OASL	OAS3	RIGE	0.789533	
OAS2	OAS3	SP110	0.789077	
OAS2	RIG1	SP110	0.78802	20
RIG1	OAS3	SP110	0.785883	
SP110	RIGE	ZBP1	0.781728	
OAS2	RIG1	RIGE	0.777652	
OAS2	OAS3	RIGE	0.7757	
OASL	SP110	RIGE	0.772656	
RIG1	OAS3	RIGE	0.761256	
OAS2	SP110	RIGE	0.75784	
OAS3	SP110	RIGE	0.7529	
RIG1	SP110	RIGE	0.725531	

表 4 B 2 4 の遺伝子の選択したグループの総当たり 3 - 遺伝子組み合わせ(それぞれのピアソン相関値とともに示す)。 30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 9 1 】

【図 1】コントロール患者および S L E 患者の試料の 2 D 階層的なクラスターヒートマップとインターフェロンに誘導される遺伝子の密度プロット線のアラインメントにより、インターフェロンに誘導される遺伝子が非常に濃縮されている(enriched)単一の領域が示される。

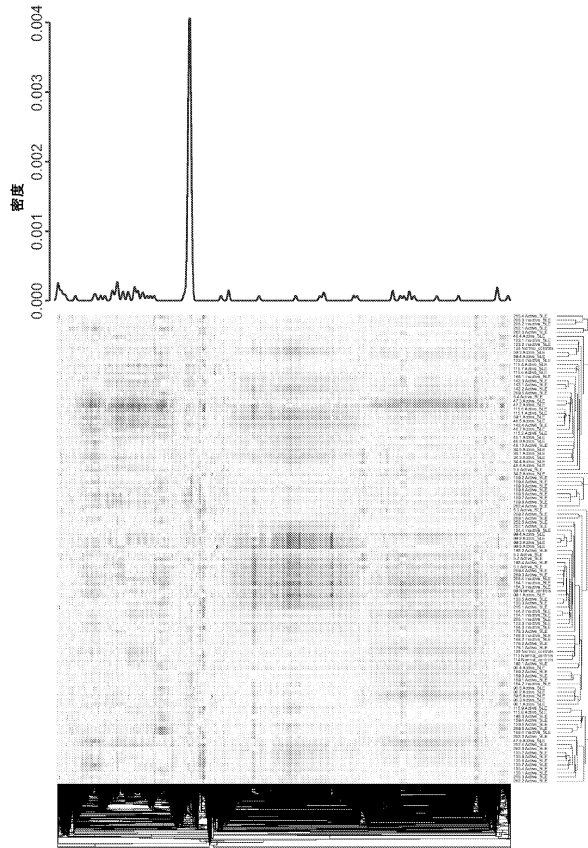
【図 2】活動期 S L E 患者の I R G M スコアは正常なコントロールより有意に高い。

【図 3】I R G M と抗 d s D N A レベルが非常に相関している S L E 患者の例。

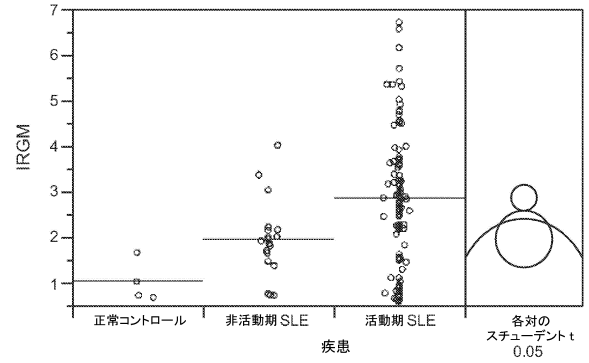
【図 4】I R G シグネチャーに対するプローブのスピアマン相関性の R h o 値により、I R G シグナルを含む領域の範囲が明らかとなる。 40

【図 5】3 - 遺伝子組み合わせ - 2 4 - 遺伝子組み合わせのピアソン相関性を棒グラフで示す。

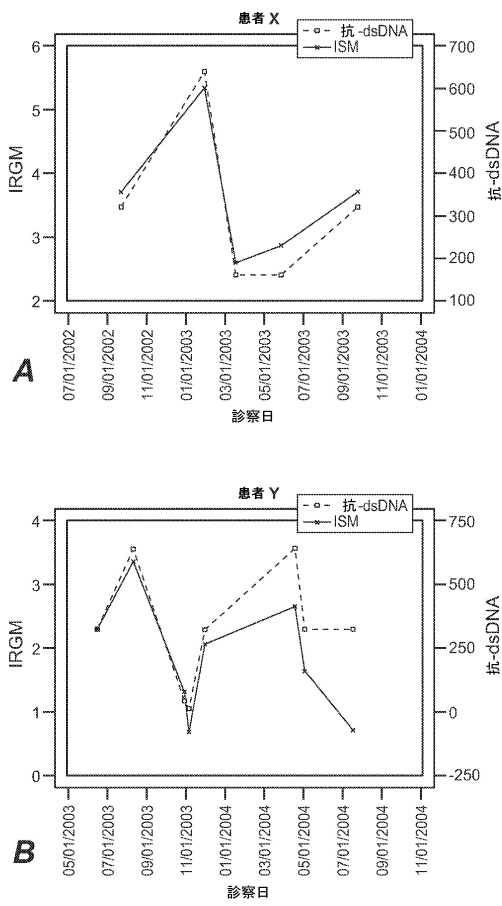
【 図 1 】



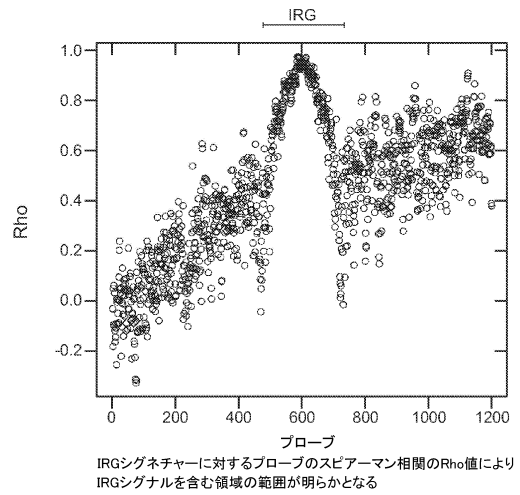
【 図 2 】



【 図 3 】

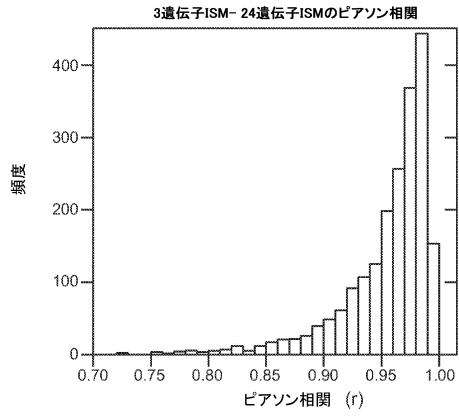


【 図 4 】



IRGシグネチャーに対するプローブのスパーマン相関のRho値により  
IRGシグナルを含む領域の範囲が明らかとなる

【 図 5 】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
G 0 1 N 37/00 1 0 2

(72)発明者 モドレック, バーマク  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, アパートメント 2 0 2号,  
エルム ストリート 2 3 7

(72)発明者 タウンゼンド, マイケル ジェイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 6, サン ノゼ, アデライン アヴェニュー 7  
8 3

合議体

審判長 郡山 順

審判官 高 美葉子

審判官 中島 庸子

(56)参考文献 国際公開第2006/020899(WO, A2)  
国際公開第2005/051988(WO, A2)  
特表2004-533217(JP, A)  
特表2001-526033(JP, A)  
国際公開第2004/094476(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 Q 1 / 6 8

C 1 2 N 1 5 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / B I O S I S / W P I D S ( S T N )

專利名稱(译)	用于检测自身免疫疾病的方法和组合物		
公开(公告)号	<a href="#">JP5784272B2</a>	公开(公告)日	2015-09-24
申请号	JP2009507934	申请日	2007-04-24
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
当前申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	アッバスアレクサンダー モドレックバーマク タウンゼンドマイケルジェイ		
发明人	アッバス, アレクサンダー モドレック, バーマク タウンゼンド, マイケル ジェイ.		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 C12Q1/02 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q2600/112 C12Q2600/158 G16B20/00 Y02A90/24 C12Q1/6837 C12Q2600/106		
FI分类号	C12Q1/68.A C12N15/00.A C12N15/00.F C12Q1/02 G01N33/53.M G01N37/00.102		
优先权	60/794393 2006-04-24 US		
其他公开文献	JP2009534053A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明提供了用于检测自身免疫疾病的方法和组合物。

(21) 出願番号	特願2009-507934 (P2009-507934)	(73) 特許権者	509012625
(86) (22) 出願日	平成19年4月24日 (2007. 4. 24)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2009-534053 (P2009-534053A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(43) 公表日	平成21年9月24日 (2009. 9. 24)		ス サンフランシスコ ディーエヌエー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/067341		ウェイ 1
(87) 国際公開番号	W02007/127756	(74) 代理人	100109726
(87) 国際公開日	平成19年11月8日 (2007. 11. 8)		弁理士 園田 吉隆
審査請求日	平成22年4月21日 (2010. 4. 21)	(74) 代理人	100101199
審判番号	不服2013-12964 (P2013-12964/11)		弁理士 小林 義教
審判請求日	平成25年7月5日 (2013. 7. 5)	(72) 発明者	アッバス, アレクサンダー
(31) 優先権主張番号	60/794, 393		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(32) 優先日	平成18年4月24日 (2006. 4. 24)		70, サン カルロス, カメリタ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ドライヴ 2164

最終頁に続く