

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6778107号
(P6778107)

(45) 発行日 令和2年10月28日(2020.10.28)

(24) 登録日 令和2年10月13日(2020.10.13)

(51) Int.Cl.	F I	
C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6886	Z N A Z
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	M
G O 1 N 37/00 (2006.01)	G O 1 N 37/00	1 O 2
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z
C 1 2 N 15/11 (2006.01)	C 1 2 N 15/11	Z
請求項の数 18 (全 175 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-527884 (P2016-527884)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月12日 (2015. 6. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/066970
 (87) 国際公開番号 W02015/190586
 (87) 国際公開日 平成27年12月17日 (2015. 12. 17)
 審査請求日 平成30年6月12日 (2018. 6. 12)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-122686 (P2014-122686)
 (32) 優先日 平成26年6月13日 (2014. 6. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-70182 (P2015-70182)
 (32) 優先日 平成27年3月30日 (2015. 3. 30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003159
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
 (73) 特許権者 510097747
 国立研究開発法人国立がん研究センター
 東京都中央区築地五丁目1番1号
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 小園 聡子
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究センター内
 (72) 発明者 信正 均
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大腸がんの検出キット又はデバイス及び検出方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

大腸がんマーカーであるmiR-6726-5pのポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ及び/又は該ポリヌクレオチドを特異的に認識し増幅するプライマーを含む、大腸がんの検出用キット。

【請求項2】

miR-6726-5pがhsa-miR-6726-5pである、請求項1に記載のキット。

【請求項3】

前記核酸プローブ又はプライマーが、下記の(a)~(d)のいずれかに示すポリヌクレオチドからなる群から選択される、請求項1又は2に記載のキット：

(a) 配列番号1で表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、

(b) 配列番号1で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(c) 配列番号1で表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、及び

(d) 配列番号1で表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項4】

前記キットが、別の大腸がんマーカーである、miR-4257、miR-6787-

5 p、miR - 6780b - 5 p、miR - 3131、miR - 7108 - 5 p、miR - 1343 - 3 p、miR - 1247 - 3 p、miR - 4651、miR - 6757 - 5 p、miR - 3679 - 5 p、miR - 7641、miR - 6746 - 5 p、miR - 8072、miR - 6741 - 5 p、miR - 1908 - 5 p、miR - 6857 - 5 p、miR - 4746 - 3 p、miR - 744 - 5 p、miR - 4792、miR - 564、miR - 6791 - 5 p、miR - 6825 - 5 p、miR - 6826 - 5 p、miR - 4665 - 3 p、miR - 4467、miR - 3188、miR - 6125、miR - 6756 - 5 p、miR - 1228 - 3 p、miR - 8063、miR - 8069、miR - 6875 - 5 p、miR - 3185、miR - 4433b - 3 p、miR - 6887 - 5 p、miR - 128 - 1 - 5 p、miR - 6724 - 5 p、miR - 1914 - 3 p、miR - 1225 - 5 p、miR - 4419b、miR - 7110 - 5 p、miR - 187 - 5 p、miR - 3184 - 5 p、miR - 204 - 3 p、miR - 5572、miR - 6729 - 5 p、miR - 615 - 5 p、miR - 6749 - 5 p、miR - 6515 - 3 p、miR - 3937、miR - 6840 - 3 p、miR - 6893 - 5 p、miR - 4728 - 5 p、miR - 6717 - 5 p、miR - 7113 - 3 p、miR - 4665 - 5 p、miR - 642b - 3 p、miR - 7109 - 5 p、miR - 6842 - 5 p、miR - 4442、miR - 4433 - 3 p、miR - 4707 - 5 p、miR - 6126、miR - 4449、miR - 4706、miR - 1913、miR - 602、miR - 939 - 5 p、miR - 4695 - 5 p、miR - 711、miR - 6816 - 5 p、miR - 4632 - 5 p、miR - 6721 - 5 p、miR - 7847 - 3 p、miR - 6132、miR - 887 - 3 p、miR - 3679 - 3 p、miR - 6784 - 5 p、miR - 1249、miR - 937 - 5 p、miR - 5195 - 3 p、miR - 6732 - 5 p、miR - 4417、miR - 4281、miR - 4734、miR - 6766 - 3 p、miR - 663a、miR - 4513、miR - 6781 - 5 p、miR - 1227 - 5 p、miR - 6845 - 5 p、miR - 6798 - 5 p、miR - 3620 - 5 p、miR - 1915 - 5 p、miR - 4294、miR - 642a - 3 p、miR - 371a - 5 p、miR - 940、miR - 4450、miR - 4723 - 5 p、miR - 1469、miR - 6861 - 5 p、miR - 7975、miR - 6879 - 5 p、miR - 6802 - 5 p、miR - 1268b、miR - 663b、miR - 125a - 3 p、miR - 2861、miR - 6088、miR - 4758 - 5 p、miR - 296 - 3 p、miR - 6738 - 5 p、miR - 671 - 5 p、miR - 4454、miR - 4516、miR - 7845 - 5 p、miR - 4741、miR - 92b - 5 p、miR - 6795 - 5 p、miR - 6805 - 3 p、miR - 4725 - 3 p、miR - 6782 - 5 p、miR - 4688、miR - 6850 - 5 p、miR - 6777 - 5 p、miR - 6785 - 5 p、miR - 7106 - 5 p、miR - 3663 - 3 p、miR - 6131、miR - 1915 - 3 p、miR - 4532、miR - 6820 - 5 p、miR - 4689、miR - 4638 - 5 p、miR - 3656、miR - 3621、miR - 6769b - 5 p、miR - 149 - 3 p、miR - 23b - 3 p、miR - 3135b、miR - 6848 - 5 p、miR - 6769a - 5 p、miR - 4327、miR - 6765 - 3 p、miR - 6716 - 5 p、miR - 6877 - 5 p、miR - 6727 - 5 p、miR - 4534、miR - 614、miR - 1202、miR - 575、miR - 6870 - 5 p、miR - 6722 - 3 p、miR - 7977、miR - 4649 - 5 p、miR - 4675、miR - 6075、miR - 6779 - 5 p、miR - 4271、miR - 3196、miR - 6803 - 5 p、miR - 6789 - 5 p、miR - 4648、miR - 4508、miR - 4749 - 5 p、miR - 4505、miR - 5698、miR - 1199 - 5 p、miR - 4763 - 3 p、miR - 6836 - 3 p、miR - 3195、miR - 718、miR - 3178、miR - 638、miR - 4497、miR - 6085、miR - 6752 - 5 p及びmiR - 135a - 3 p、miR - 1231、miR - 1233 - 5 p、miR - 150 - 3 p、miR - 1225 - 3 p、miR - 92a - 2 - 5 p、miR - 423 - 5 p、miR - 1268a、miR - 128 - 2 -

10

20

30

40

50

5 p 及び miR - 24 - 3 p からなる群から選択される少なくとも 1 つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ、及び / 又は該ポリヌクレオチドを特異的に認識し増幅するプライマーをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 5】

miR - 4257 が hsa - miR - 4257 であり、miR - 6787 - 5 p が hsa - miR - 6787 - 5 p であり、miR - 6780 b - 5 p が hsa - miR - 6780 b - 5 p であり、miR - 3131 が hsa - miR - 3131 であり、miR - 7108 - 5 p が hsa - miR - 7108 - 5 p であり、miR - 1343 - 3 p が hsa - miR - 1343 - 3 p であり、miR - 1247 - 3 p が hsa - miR - 1247 - 3 p であり、miR - 4651 が hsa - miR - 4651 であり、miR - 6757 - 5 p が hsa - miR - 6757 - 5 p であり、miR - 3679 - 5 p が hsa - miR - 3679 - 5 p であり、miR - 7641 が hsa - miR - 7641 であり、miR - 6746 - 5 p が hsa - miR - 6746 - 5 p であり、miR - 8072 が hsa - miR - 8072 であり、miR - 6741 - 5 p が hsa - miR - 6741 - 5 p であり、miR - 1908 - 5 p が hsa - miR - 1908 - 5 p であり、miR - 6857 - 5 p が hsa - miR - 6857 - 5 p であり、miR - 4746 - 3 p が hsa - miR - 4746 - 3 p であり、miR - 744 - 5 p が hsa - miR - 744 - 5 p であり、miR - 4792 が hsa - miR - 4792 であり、miR - 5644 が hsa - miR - 5644 であり、miR - 6791 - 5 p が hsa - miR - 6791 - 5 p であり、miR - 6825 - 5 p が hsa - miR - 6825 - 5 p であり、miR - 6826 - 5 p が hsa - miR - 6826 - 5 p であり、miR - 4665 - 3 p が hsa - miR - 4665 - 3 p であり、miR - 4467 が hsa - miR - 4467 であり、miR - 3188 が hsa - miR - 3188 であり、miR - 6125 が hsa - miR - 6125 であり、miR - 6756 - 5 p が hsa - miR - 6756 - 5 p であり、miR - 1228 - 3 p が hsa - miR - 1228 - 3 p であり、miR - 8063 が hsa - miR - 8063 であり、miR - 8069 が hsa - miR - 8069 であり、miR - 6875 - 5 p が hsa - miR - 6875 - 5 p であり、miR - 3185 が hsa - miR - 3185 であり、miR - 4433 b - 3 p が hsa - miR - 4433 b - 3 p であり、miR - 6887 - 5 p が hsa - miR - 6887 - 5 p であり、miR - 128 - 1 - 5 p が hsa - miR - 128 - 1 - 5 p であり、miR - 6724 - 5 p が hsa - miR - 6724 - 5 p であり、miR - 1914 - 3 p が hsa - miR - 1914 - 3 p であり、miR - 1225 - 5 p が hsa - miR - 1225 - 5 p であり、miR - 4419 b が hsa - miR - 4419 b であり、miR - 7110 - 5 p が hsa - miR - 7110 - 5 p であり、miR - 187 - 5 p が hsa - miR - 187 - 5 p であり、miR - 3184 - 5 p が hsa - miR - 3184 - 5 p であり、miR - 204 - 3 p が hsa - miR - 204 - 3 p であり、miR - 5572 が hsa - miR - 5572 であり、miR - 6729 - 5 p が hsa - miR - 6729 - 5 p であり、miR - 615 - 5 p が hsa - miR - 615 - 5 p であり、miR - 6749 - 5 p が hsa - miR - 6749 - 5 p であり、miR - 6515 - 3 p が hsa - miR - 6515 - 3 p であり、miR - 3937 が hsa - miR - 3937 であり、miR - 6840 - 3 p が hsa - miR - 6840 - 3 p であり、miR - 6893 - 5 p が hsa - miR - 6893 - 5 p であり、miR - 4728 - 5 p が hsa - miR - 4728 - 5 p であり、miR - 6717 - 5 p が hsa - miR - 6717 - 5 p であり、miR - 7113 - 3 p が hsa - miR - 7113 - 3 p であり、miR - 4665 - 5 p が hsa - miR - 4665 - 5 p であり、miR - 642 b - 3 p が hsa - miR - 642 b - 3 p であり、miR - 7109 - 5 p が hsa - miR - 7109 - 5 p であり、miR - 6842 - 5 p が hsa - miR - 6842 - 5 p であり、miR - 4442 が hsa - miR - 4442 であり、miR - 4433 - 3 p が hsa - miR - 4433 - 3 p であり、miR - 4707 - 5 p が hsa - miR - 4707 - 5 p であり、miR - 6126 が hsa - miR - 6126

であり、miR-4449がhsa-miR-4449であり、miR-4706がhsa-miR-4706であり、miR-1913がhsa-miR-1913であり、miR-602がhsa-miR-602であり、miR-939-5pがhsa-miR-939-5pであり、miR-4695-5pがhsa-miR-4695-5pであり、miR-711がhsa-miR-711であり、miR-6816-5pがhsa-miR-6816-5pであり、miR-4632-5pがhsa-miR-4632-5pであり、miR-6721-5pがhsa-miR-6721-5pであり、miR-7847-3pがhsa-miR-7847-3pであり、miR-6132がhsa-miR-6132であり、miR-887-3pがhsa-miR-887-3pであり、miR-3679-3pがhsa-miR-3679-3pであり、miR-6784-5pがhsa-miR-6784-5pであり、miR-1249がhsa-miR-1249であり、miR-937-5pがhsa-miR-937-5pであり、miR-5195-3pがhsa-miR-5195-3pであり、miR-6732-5pがhsa-miR-6732-5pであり、miR-4417がhsa-miR-4417であり、miR-4281がhsa-miR-4281であり、miR-4734がhsa-miR-4734であり、miR-6766-3pがhsa-miR-6766-3pであり、miR-663aがhsa-miR-663aであり、miR-4513がhsa-miR-4513であり、miR-6781-5pがhsa-miR-6781-5pであり、miR-1227-5pがhsa-miR-1227-5pであり、miR-6845-5pがhsa-miR-6845-5pであり、miR-6798-5pがhsa-miR-6798-5pであり、miR-3620-5pがhsa-miR-3620-5pであり、miR-1915-5pがhsa-miR-1915-5pであり、miR-4294がhsa-miR-4294であり、miR-642a-3pがhsa-miR-642a-3pであり、miR-371a-5pがhsa-miR-371a-5pであり、miR-940がhsa-miR-940であり、miR-4450がhsa-miR-4450であり、miR-4723-5pがhsa-miR-4723-5pであり、miR-1469がhsa-miR-1469であり、miR-6861-5pがhsa-miR-6861-5pであり、miR-7975がhsa-miR-7975であり、miR-6879-5pがhsa-miR-6879-5pであり、miR-6802-5pがhsa-miR-6802-5pであり、miR-1268bがhsa-miR-1268bであり、miR-663bがhsa-miR-663bであり、miR-125a-3pがhsa-miR-125a-3pであり、miR-2861がhsa-miR-2861であり、miR-6088がhsa-miR-6088であり、miR-4758-5pがhsa-miR-4758-5pであり、miR-296-3pがhsa-miR-296-3pであり、miR-6738-5pがhsa-miR-6738-5pであり、miR-671-5pがhsa-miR-671-5pであり、miR-4454がhsa-miR-4454であり、miR-4516がhsa-miR-4516であり、miR-7845-5pがhsa-miR-7845-5pであり、miR-4741がhsa-miR-4741であり、miR-92b-5pがhsa-miR-92b-5pであり、miR-6795-5pがhsa-miR-6795-5pであり、miR-6805-3pがhsa-miR-6805-3pであり、miR-4725-3pがhsa-miR-4725-3pであり、miR-6782-5pがhsa-miR-6782-5pであり、miR-4688がhsa-miR-4688であり、miR-6850-5pがhsa-miR-6850-5pであり、miR-6777-5pがhsa-miR-6777-5pであり、miR-6785-5pがhsa-miR-6785-5pであり、miR-7106-5pがhsa-miR-7106-5pであり、miR-3663-3pがhsa-miR-3663-3pであり、miR-6131がhsa-miR-6131であり、miR-1915-3pがhsa-miR-1915-3pであり、miR-4532がhsa-miR-4532であり、miR-6820-5pがhsa-miR-6820-5pであり、miR-

4689がhsa-miR-4689であり、miR-4638-5pがhsa-miR-4638-5pであり、miR-3656がhsa-miR-3656であり、miR-3621がhsa-miR-3621であり、miR-6769b-5pがhsa-miR-6769b-5pであり、miR-149-3pがhsa-miR-149-3pであり、miR-23b-3pがhsa-miR-23b-3pであり、miR-3135bがhsa-miR-3135bであり、miR-6848-5pがhsa-miR-6848-5pであり、miR-6769a-5pがhsa-miR-6769a-5pであり、miR-4327がhsa-miR-4327であり、miR-6765-3pがhsa-miR-6765-3pであり、miR-6716-5pがhsa-miR-6716-5pであり、miR-6877-5pがhsa-miR-6877-5pであり、miR-6727-5pがhsa-miR-6727-5pであり、miR-4534がhsa-miR-4534であり、miR-614がhsa-miR-614であり、miR-1202がhsa-miR-1202であり、miR-575がhsa-miR-575であり、miR-6870-5pがhsa-miR-6870-5pであり、miR-6722-3pがhsa-miR-6722-3pであり、miR-7977がhsa-miR-7977であり、miR-4649-5pがhsa-miR-4649-5pであり、miR-4675がhsa-miR-4675であり、miR-6075がhsa-miR-6075であり、miR-6779-5pがhsa-miR-6779-5pであり、miR-4271がhsa-miR-4271であり、miR-3196がhsa-miR-3196であり、miR-6803-5pがhsa-miR-6803-5pであり、miR-6789-5pがhsa-miR-6789-5pであり、miR-4648がhsa-miR-4648であり、miR-4508がhsa-miR-4508であり、miR-4749-5pがhsa-miR-4749-5pであり、miR-4505がhsa-miR-4505であり、miR-5698がhsa-miR-5698であり、miR-1199-5pがhsa-miR-1199-5pであり、miR-4763-3pがhsa-miR-4763-3pであり、miR-6836-3pがhsa-miR-6836-3pであり、miR-3195がhsa-miR-3195であり、miR-718がhsa-miR-718であり、miR-3178がhsa-miR-3178であり、miR-638がhsa-miR-638であり、miR-4497がhsa-miR-4497であり、miR-6085がhsa-miR-6085であり、miR-6752-5pがhsa-miR-6752-5pであり、及び、miR-135a-3pがhsa-miR-135a-3pであり、miR-1231がhsa-miR-1231であり、miR-1233-5pがhsa-miR-1233-5pであり、miR-150-3pがhsa-miR-150-3pであり、miR-1225-3pがhsa-miR-1225-3pであり、miR-92a-2-5pがhsa-miR-92a-2-5pであり、miR-423-5pがhsa-miR-423-5pであり、miR-1268aがhsa-miR-1268aであり、miR-128-2-5pがhsa-miR-128-2-5pであり、及び、miR-24-3pがhsa-miR-24-3pである、請求項4に記載のキット。

【請求項6】

前記核酸プローブ又はプライマーが、下記の(f)~(i)のいずれかに示すポリヌクレオチドからなる群から選択される、請求項4又は5に記載のキット：

(f) 配列番号2~171、606~614、及び172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド

(g) 配列番号2~171、606~614、及び172~180のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(h) 配列番号2~171、606~614、及び172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からな

10

20

30

40

50

るポリヌクレオチド、及び

(i) 配列番号 2 ~ 1 7 1、6 0 6 ~ 6 1 4、及び 1 7 2 ~ 1 8 0 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記キットが、別の大腸がんマーカーである、mi R - 4 6 9 7 - 5 p、mi R - 3 1 9 7、mi R - 6 7 5 - 5 p、mi R - 4 4 8 6、mi R - 7 1 0 7 - 5 p、mi R - 2 3 a - 3 p、mi R - 4 6 6 7 - 5 p、mi R - 4 5 1 a、mi R - 3 9 4 0 - 5 p、mi R - 8 0 5 9、mi R - 6 8 1 3 - 5 p、mi R - 4 4 9 2、mi R - 4 4 7 6 及び mi R - 6 0 9 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ、及び / 又は該ポリヌクレオチドを特異的に認識し増幅するプライマーをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

【請求項 8】

mi R - 4 6 9 7 - 5 p が h s a - mi R - 4 6 9 7 - 5 p であり、mi R - 3 1 9 7 が h s a - mi R - 3 1 9 7 であり、mi R - 6 7 5 - 5 p が h s a - mi R - 6 7 5 - 5 p であり、mi R - 4 4 8 6 が h s a - mi R - 4 4 8 6 であり、mi R - 7 1 0 7 - 5 p が h s a - mi R - 7 1 0 7 - 5 p であり、mi R - 2 3 a - 3 p が h s a - mi R - 2 3 a - 3 p であり、mi R - 4 6 6 7 - 5 p が h s a - mi R - 4 6 6 7 - 5 p であり、mi R - 4 5 1 a が h s a - mi R - 4 5 1 a であり、mi R - 3 9 4 0 - 5 p が h s a - mi R - 3 9 4 0 - 5 p であり、mi R - 8 0 5 9 が h s a - mi R - 8 0 5 9 であり、mi R - 6 8 1 3 - 5 p が h s a - mi R - 6 8 1 3 - 5 p であり、mi R - 4 4 9 2 が h s a - mi R - 4 4 9 2 であり、mi R - 4 4 7 6 が h s a - mi R - 4 4 7 6 であり、及び、mi R - 6 0 9 0 が h s a - mi R - 6 0 9 0 である、請求項 7 に記載のキット。

20

【請求項 9】

前記核酸プローブ又はプライマーが、下記の (k) ~ (n) のいずれかに示すポリヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 7 又は 8 に記載のキット：

(k) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列からなるポリヌクレオチド、

(l) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

30

(m) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、及び

(n) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキットを用いて、被験体の検体における標的核酸の発現量を測定し、該測定された発現量と、同様に測定された健常体の対照発現量とを用いて被験体が大腸がん罹患していること、又は大腸がん罹患していないことを i n v i t r o で評価することを含む、大腸がんの検出を補助する方法。

40

【請求項 11】

前記被験体が、ヒトである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記検体が、血液、血清又は血漿である、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

mi R - 6 7 2 6 - 5 p のポリヌクレオチドの、大腸がんの検出のための大腸がんマーカーとしての使用。

【請求項 14】

前記 mi R - 6 7 2 6 - 5 p のポリヌクレオチドが、下記の (a) 又は (b) のいずれかに示すポリヌクレオチドである、請求項 13 に記載の使用：

(a) 配列番号 1 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、

50

(b) 配列番号1で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項15】

前記miR-6726-5pのポリヌクレオチドが、miR-4257、miR-6787-5p、miR-6780b-5p、miR-3131、miR-7108-5p、miR-1343-3p、miR-1247-3p、miR-4651、miR-6757-5p、miR-3679-5p、miR-7641、miR-6746-5p、miR-8072、miR-6741-5p、miR-1908-5p、miR-6857-5p、miR-4746-3p、miR-744-5p、miR-4792、miR-564、miR-6791-5p、miR-6825-5p、miR-6826-5p、miR-4665-3p、miR-4467、miR-3188、miR-6125、miR-6756-5p、miR-1228-3p、miR-8063、miR-8069、miR-6875-5p、miR-3185、miR-4433b-3p、miR-6887-5p、miR-128-1-5p、miR-6724-5p、miR-1914-3p、miR-1225-5p、miR-4419b、miR-7110-5p、miR-187-5p、miR-3184-5p、miR-204-3p、miR-5572、miR-6729-5p、miR-615-5p、miR-6749-5p、miR-6515-3p、miR-3937、miR-6840-3p、miR-6893-5p、miR-4728-5p、miR-6717-5p、miR-7113-3p、miR-4665-5p、miR-642b-3p、miR-7109-5p、miR-6842-5p、miR-4442、miR-4433-3p、miR-4707-5p、miR-6126、miR-4449、miR-4706、miR-1913、miR-602、miR-939-5p、miR-4695-5p、miR-711、miR-6816-5p、miR-4632-5p、miR-6721-5p、miR-7847-3p、miR-6132、miR-887-3p、miR-3679-3p、miR-6784-5p、miR-1249、miR-937-5p、miR-5195-3p、miR-6732-5p、miR-4417、miR-4281、miR-4734、miR-6766-3p、miR-663a、miR-4513、miR-6781-5p、miR-1227-5p、miR-6845-5p、miR-6798-5p、miR-3620-5p、miR-1915-5p、miR-4294、miR-642a-3p、miR-371a-5p、miR-940、miR-4450、miR-4723-5p、miR-1469、miR-6861-5p、miR-7975、miR-6879-5p、miR-6802-5p、miR-1268b、miR-663b、miR-125a-3p、miR-2861、miR-6088、miR-4758-5p、miR-296-3p、miR-6738-5p、miR-671-5p、miR-4454、miR-4516、miR-7845-5p、miR-4741、miR-92b-5p、miR-6795-5p、miR-6805-3p、miR-4725-3p、miR-6782-5p、miR-4688、miR-6850-5p、miR-6777-5p、miR-6785-5p、miR-7106-5p、miR-3663-3p、miR-6131、miR-1915-3p、miR-4532、miR-6820-5p、miR-4689、miR-4638-5p、miR-3656、miR-3621、miR-6769b-5p、miR-149-3p、miR-23b-3p、miR-3135b、miR-6848-5p、miR-6769a-5p、miR-4327、miR-6765-3p、miR-6716-5p、miR-6877-5p、miR-6727-5p、miR-4534、miR-614、miR-1202、miR-575、miR-6870-5p、miR-6722-3p、miR-7977、miR-4649-5p、miR-4675、miR-6075、miR-6779-5p、miR-4271、miR-3196、miR-6803-5p、miR-6789-5p、miR-4648、miR-4508、miR-4749-5p、miR-4505、miR-5698、miR-1199-5p、miR-4763-3p、miR-6836-3p、miR-3195、miR-718、miR-3178、miR-638、miR-4497

、miR-6085、miR-6752-5p及びmiR-135a-3p、miR-1231、miR-1233-5p、miR-150-3p、miR-1225-3p、miR-92a-2-5p、miR-423-5p、miR-1268a、miR-128-2-5p及びmiR-24-3pからなる群から選択される少なくとも1つのポリヌクレオチドと組み合わせて、大腸がんの検出のための大腸がんマーカーとして使用される、請求項13又は14に記載の使用。

【請求項16】

前記の少なくとも1つのポリヌクレオチドが、下記の(f)及び(g)のいずれかに示すポリヌクレオチドからなる群から選択される少なくとも1つである、請求項15に記載の使用：

(f) 配列番号2~171、606~614、及び172~180のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、

(g) 配列番号2~171、606~614、及び172~180のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項17】

前記miR-6726-5pのポリヌクレオチドが、miR-4697-5p、miR-3197、miR-675-5p、miR-4486、miR-7107-5p、miR-23a-3p、miR-4667-5p、miR-451a、miR-3940-5p、miR-8059、miR-6813-5p、miR-4492、miR-4476及びmiR-6090からなる群から選択される少なくとも1つのポリヌクレオチドと組み合わせて、大腸がんの検出のための大腸がんマーカーとして使用される、請求項13~16のいずれか1項に記載の使用。

【請求項18】

前記少なくとも1つのポリヌクレオチドが、下記の(k)及び(l)に示すポリヌクレオチドからなる群から選択される少なくとも1つである、請求項17に記載の使用：

(k) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、

(l) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、被験体において大腸がんへの罹患の有無の検査のために使用される、特定のmiRNAと特異的に結合可能な核酸を含む大腸がんの検出用キット又はデバイス、及び当該核酸を用いて当該miRNAの発現量を測定することを含む大腸がんの検出方法に関する。

【背景技術】

【0002】

大腸は消化吸収された残りの腸内容物を溜め、水分を吸収しながら大便にする臓器である。大腸は、盲腸から始まり、次いで上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸、肛門管へと繋がっている。国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターが開示する2011年の日本国内における部位別のがんの統計によると、大腸がん罹患患者数は112,772人、つまり日本人の約14人に1人が大腸がん罹患するとされ、罹患数が第2位のがん部位である。また大腸がんによる死亡数は男女合わせて45,744人に上り、死亡数が第3位のがん部位である。また、米国では、約20人に1人の割合で大腸がんが発生すると言われ、米国の2014年の推定大腸がん罹患患者数は96,830人にも上り、そのうち約40,000人が死亡するとされる(非特許文献1)。

【0003】

大腸がんの進行度は非特許文献2に定められており、腫瘍の広がり(Tis、T1~T4)、リンパ節転移(N0、N1a~c、N2a~b)、遠隔転移(M0、M1a~b)の度合いによって、ステージ0(Tis/N0/M0)、ステージI(T1~T2/N0

10

20

30

40

50

/M0)、ステージII(T3~T4/N0/M0)、ステージIIA(T3/N0/M0)、ステージIIB(T4a/N0/M0)、ステージIIC(T4b/N0/M0)、ステージIII(N1~2/M0)、ステージIIIA(T1~2/N1/M0及びT1/N2a/M0)、ステージIIIB(T3~T4a/N1/M0及びT2~T3/N2a/M0及びT1~T2/N2b/M0)、ステージIIIC(T4a/N2a/M0及びT3~T4a/N2b/M0及びT4b/N1~2/M0)、ステージIVA(M1a)、ステージIVB(M1b)に分類される。

【0004】

大腸がんの生存率は進行度により異なり、非特許文献1には、結腸がんと直腸がんに分かれて下記の統計値が報告されている。結腸がんの5年相対生存率は、ステージIが74%、ステージIIAが67%、ステージIIBが59%、ステージIICが37%、ステージIIIAが73%、ステージIIIBが46%、ステージIIICが28%、ステージIVが6%と報告されている。また、直腸がんの5年相対生存率は、ステージIが74%、ステージIIAが65%、ステージIIBが52%、ステージIICが32%、ステージIIIAが74%、ステージIIIBが45%、ステージIIICが33%、ステージIVが6%と報告されている。以上から、進行度が低い大腸がんは生存率が高い。従って、大腸がんを早期で発見、治療できれば生存率の向上に大きく寄与する。

10

【0005】

大腸がんの治療は、主に、開腹手術や腹腔鏡手術であり、手術後に抗癌剤治療や放射線治療も併用されることが多い(非特許文献1)。特に早期の大腸がんでは、開腹せずに治療ができる内視鏡手術が適応できることがある。

20

【0006】

非特許文献1に記載されているように、大腸がんの検査には、便潜血検査や内視鏡検査が広く普及している。特に便潜血検査は、安価で且つ非侵襲的であり、自宅で実施可能なことから、米国がん協会は便潜血検査を毎年受診することを推奨している。更に、がんのある部位や広がりを知るために、大腸内視鏡検査に加え、注腸造影検査、CT検査やMRI検査などの画像検査も実施される。また、既に大腸がんが診断されている患者に対して、予後観察及び治療効果観察を目的とし、CEAやCA19-9などの血液腫瘍マーカー検査が実施されることもある(非特許文献1)。

【0007】

研究段階ではあるが、特許文献1~4に示されるように、血液をはじめとする生体サンプル中のマイクロRNA(miRNA)の発現量、又はmiRNAの発現量と他のタンパク質マーカーの発現量とを組み合わせることによって、大腸がんを検出するという報告がある。

30

【0008】

特許文献1には大腸がん組織中のhsa-miR-92a-2-5p、hsa-miR-128-2-5p、hsa-miR-24-3pを用いて大腸がんや他のがんを検出する方法が示されている。

【0009】

特許文献2には血漿中のhsa-miR-1233-5pやhsa-miR-1225-3pを用いて大腸がんを検出する方法が示されている。

40

【0010】

特許文献3には大腸組織や便中のhsa-miR-1231、hsa-miR-423-5p、hsa-miR-1268aなど複数のmiRNAを用いて大腸がんを検出する方法が示されている。

【0011】

特許文献4には組織中のhsa-miR-150-3pやmiR-92a-2-5pなどを用いて大腸がんを検出する方法が示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0012】

【特許文献1】国際公開第2007/081740号

【特許文献2】米国特許出願公開第2013/102487号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2012/088687号明細書

【特許文献4】特表2009-531019号公報

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】American Cancer Society「Colorectal Cancer」、2013年監修、p.5~6、17~28、33~、45~54、67~71

【非特許文献2】Sobin, L.ら、「TNM Classification of Malignant Tumours第7版」2010年、p.94-99

【非特許文献3】Allison, J.E.ら、1996年、The New England Journal of Medicine, 第334(3)巻、p.155-9

【非特許文献4】Palmqvist, R.ら、2007年、Diseases of colon and rectum、第46(11)巻、p.1538-44

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の課題は、新規な大腸がん腫瘍マーカーを見出し、当該マーカーに特異的に結合可能な核酸を用いて大腸がんを効果的に検出できる方法を提供することである。大腸がんの1次検査として現在広く普及している便潜血検査は、痔などのがんでない理由で出血している場合でも陽性と判定されてしまう一方、出血していない早期の大腸がんは検出できず、90%以上の大腸異常(がんを含む)を見逃すという報告もある(非特許文献1)。具体的な便潜血検査の感度は、使用する検査キットによって37%~79.4%と大きく異なり、また、特異度は86.7%~97.7%とされる(非特許文献3)。また、大腸内視鏡検査は、検査精度の高いことが知られているものの、前処置や鎮静剤の必要性、比較的価格が高いことなどから一次スクリーニングには適用しづらい(非特許文献1)。また、CEAやCA19-9などの血中腫瘍マーカーは、大腸がん以外のがんで上昇することがあるため大腸がんの有無を判定することは出来ないと言われている。他のがんを誤って大腸がんとして診断してしまうと、適切な治療の機会を逃したり、間違った医療を適用することで患者に不要な経済的、体力的負担を強いることになる。そのため、CEAやCA19-9は既に大腸がんとして診断された患者の予後観察及び治療効果観察に使用が限られていることが多い(非特許文献1)。ある報告によると、CEA検査の特異度は99%である一方、感度は12%しかなく、大腸がんスクリーニング検査としての腫瘍マーカー測定の意義は乏しいとされている(非特許文献4)。

【0015】

また研究段階ではあるが血液をはじめとする生体サンプル中のマイクロRNA(miRNA)の発現量を用いて大腸がんを判別するという報告が下記のようにあるが、いずれも実用化に至っていない。

【0016】

特許文献1には大腸がん組織中のhsa-miR-92a-2-5p、hsa-miR-128-2-5p、hsa-miR-24-3pを用いて大腸がんや他のがんを検出する方法が示されている。しかしながら本検出方法は、外科手術により大腸がんの組織検体を入手する必要があり、この工程は患者に与える肉体的負担が重いため、検査方法としては好ましくない。また、本検出方法は、具体的な精度、感度、特異度などの大腸がんの検出性能についての記載が無いいため、産業的実用性に乏しい。

【0017】

特許文献3には大腸組織や大便中のhsa-miR-1231、hsa-miR-423-5p、hsa-miR-1268aなど複数のmiRNAを用いて大腸がんを検出す

10

20

30

40

50

る方法が示されている。しかしながら、大腸がん組織を入手するために外科手術を行うことは、患者に与える肉体的負担が重いため、検査方法としては好ましくない。また、大便検体は採取が非侵襲的ではあるものの、被検物質が大便中に不均一に存在することがあり検査結果にばらつきを生じさせ易いという課題がある。

【0018】

特許文献4には組織中のhsa-miR-150-3pやmiR-92a-2-5pなどを用いて大腸がんを検出する方法が示されているが、精度、感度、特異度などの検出性能についての記載が無く、また、具体的な血液を用いた大腸がんの判別方法が記載されていないため産業的実用性に乏しい。更に、上記miRNAマーカーは独立した検体群で検証されていないため、信頼性に欠ける。

10

【0019】

このように、大腸がんの検出において、既存の腫瘍マーカーはその性能が低いか、また研究段階のマーカーについては性能や検出の方法が具体的に示されていないため、これらを利用した場合には、健常体を大腸がん患者と誤検出することによる無駄な追加検査の実施や、大腸がん患者を見落とすことによる治療機会の逸失がおこる可能性がある。また、数十個～数百個からなるmiRNAを測定することは検査費用を増大させるため、健康診断のような大規模なスクリーニングには使用しづらい。また、腫瘍マーカーを測定するために大腸組織を採取することは患者に与える侵襲性が高く好ましくないため、低侵襲に採取できる血液からの検出が可能で、大腸がん患者を大腸がん患者と、健常体を健常体と正しく判別できる、精度の高い大腸がんマーカーが求められる。大腸がんは早期に発見し治療することで、生存率を大幅に向上することができる。また、大腸がんを早期に発見できれば、開腹せずに治療する内視鏡手術が適応可能になることから、進行度の低い大腸がんでも検出できる感度の高い大腸がんマーカーが切望されている。

20

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討の結果、低侵襲に採取できる血液から大腸がんの検出マーカーに使用可能な複数個の遺伝子を見出し、これに特異的に結合可能な核酸を用いることにより、大腸がんを有意に検出できることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0021】

<発明の概要>

すなわち、本発明は、以下の特徴を有する。

(1) 大腸がんマーカーである、miR-6726-5p、miR-4257、miR-6787-5p、miR-6780b-5p、miR-3131、miR-7108-5p、miR-1343-3p、miR-1247-3p、miR-4651、miR-6757-5p、miR-3679-5p、miR-7641、miR-6746-5p、miR-8072、miR-6741-5p、miR-1908-5p、miR-6857-5p、miR-4746-3p、miR-744-5p、miR-4792、miR-564、miR-6791-5p、miR-6825-5p、miR-6826-5p、miR-4665-3p、miR-4467、miR-3188、miR-6125、miR-6756-5p、miR-1228-3p、miR-8063、miR-8069、miR-6875-5p、miR-3185、miR-4433b-3p、miR-6887-5p、miR-128-1-5p、miR-6724-5p、miR-1914-3p、miR-1225-5p、miR-4419b、miR-7110-5p、miR-187-5p、miR-3184-5p、miR-204-3p、miR-5572、miR-6729-5p、miR-615-5p、miR-6749-5p、miR-6515-3p、miR-3937、miR-6840-3p、miR-6893-5p、miR-4728-5p、miR-6717-5p、miR-7113-3p、miR-4665-5p、miR-642b-3p、miR-7109-5p、miR-6842-5p、miR-4442、miR-4433-3p、miR-4707-5p、m

30

40

50

i R - 6 1 2 6、m i R - 4 4 4 9、m i R - 4 7 0 6、m i R - 1 9 1 3、m i R - 6
 0 2、m i R - 9 3 9 - 5 p、m i R - 4 6 9 5 - 5 p、m i R - 7 1 1、m i R - 6 8
 1 6 - 5 p、m i R - 4 6 3 2 - 5 p、m i R - 6 7 2 1 - 5 p、m i R - 7 8 4 7 - 3
 p、m i R - 6 1 3 2、m i R - 8 8 7 - 3 p、m i R - 3 6 7 9 - 3 p、m i R - 6 7
 8 4 - 5 p、m i R - 1 2 4 9、m i R - 9 3 7 - 5 p、m i R - 5 1 9 5 - 3 p、m i
 R - 6 7 3 2 - 5 p、m i R - 4 4 1 7、m i R - 4 2 8 1、m i R - 4 7 3 4、m i R
 - 6 7 6 6 - 3 p、m i R - 6 6 3 a、m i R - 4 5 1 3、m i R - 6 7 8 1 - 5 p、m
 i R - 1 2 2 7 - 5 p、m i R - 6 8 4 5 - 5 p、m i R - 6 7 9 8 - 5 p、m i R - 3
 6 2 0 - 5 p、m i R - 1 9 1 5 - 5 p、m i R - 4 2 9 4、m i R - 6 4 2 a - 3 p、
 m i R - 3 7 1 a - 5 p、m i R - 9 4 0、m i R - 4 4 5 0、m i R - 4 7 2 3 - 5 p 10
 、m i R - 1 4 6 9、m i R - 6 8 6 1 - 5 p、m i R - 7 9 7 5、m i R - 6 8 7 9 -
 5 p、m i R - 6 8 0 2 - 5 p、m i R - 1 2 6 8 b、m i R - 6 6 3 b、m i R - 1 2
 5 a - 3 p、m i R - 2 8 6 1、m i R - 6 0 8 8、m i R - 4 7 5 8 - 5 p、m i R -
 2 9 6 - 3 p、m i R - 6 7 3 8 - 5 p、m i R - 6 7 1 - 5 p、m i R - 4 4 5 4、m
 i R - 4 5 1 6、m i R - 7 8 4 5 - 5 p、m i R - 4 7 4 1、m i R - 9 2 b - 5 p、
 m i R - 6 7 9 5 - 5 p、m i R - 6 8 0 5 - 3 p、m i R - 4 7 2 5 - 3 p、m i R -
 6 7 8 2 - 5 p、m i R - 4 6 8 8、m i R - 6 8 5 0 - 5 p、m i R - 6 7 7 7 - 5 p
 、m i R - 6 7 8 5 - 5 p、m i R - 7 1 0 6 - 5 p、m i R - 3 6 6 3 - 3 p、m i R
 - 6 1 3 1、m i R - 1 9 1 5 - 3 p、m i R - 4 5 3 2、m i R - 6 8 2 0 - 5 p、m
 i R - 4 6 8 9、m i R - 4 6 3 8 - 5 p、m i R - 3 6 5 6、m i R - 3 6 2 1、m i 20
 R - 6 7 6 9 b - 5 p、m i R - 1 4 9 - 3 p、m i R - 2 3 b - 3 p、m i R - 3 1 3
 5 b、m i R - 6 8 4 8 - 5 p、m i R - 6 7 6 9 a - 5 p、m i R - 4 3 2 7、m i R
 - 6 7 6 5 - 3 p、m i R - 6 7 1 6 - 5 p、m i R - 6 8 7 7 - 5 p、m i R - 6 7 2
 7 - 5 p、m i R - 4 5 3 4、m i R - 6 1 4、m i R - 1 2 0 2、m i R - 5 7 5、m
 i R - 6 8 7 0 - 5 p、m i R - 6 7 2 2 - 3 p、m i R - 7 9 7 7、m i R - 4 6 4 9
 - 5 p、m i R - 4 6 7 5、m i R - 6 0 7 5、m i R - 6 7 7 9 - 5 p、m i R - 4 2
 7 1、m i R - 3 1 9 6、m i R - 6 8 0 3 - 5 p、m i R - 6 7 8 9 - 5 p、m i R -
 4 6 4 8、m i R - 4 5 0 8、m i R - 4 7 4 9 - 5 p、m i R - 4 5 0 5、m i R - 5
 6 9 8、m i R - 1 1 9 9 - 5 p、m i R - 4 7 6 3 - 3 p、m i R - 6 8 3 6 - 3 p、
 m i R - 3 1 9 5、m i R - 7 1 8、m i R - 3 1 7 8、m i R - 6 3 8、m i R - 4 4 30
 9 7、m i R - 6 0 8 5、m i R - 6 7 5 2 - 5 p及びm i R - 1 3 5 a - 3 pからなる
 群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸を含
 む、大腸がんの検出用キット。

【 0 0 2 2 】

(2) m i R - 6 7 2 6 - 5 pがh s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 pであり、m i R - 4 2
 5 7がh s a - m i R - 4 2 5 7であり、m i R - 6 7 8 7 - 5 pがh s a - m i R - 6
 7 8 7 - 5 pであり、m i R - 6 7 8 0 b - 5 pがh s a - m i R - 6 7 8 0 b - 5 pで
 あり、m i R - 3 1 3 1がh s a - m i R - 3 1 3 1であり、m i R - 7 1 0 8 - 5 pが
 h s a - m i R - 7 1 0 8 - 5 pであり、m i R - 1 3 4 3 - 3 pがh s a - m i R - 1
 3 4 3 - 3 pであり、m i R - 1 2 4 7 - 3 pがh s a - m i R - 1 2 4 7 - 3 pであり 40
 、m i R - 4 6 5 1がh s a - m i R - 4 6 5 1であり、m i R - 6 7 5 7 - 5 pがh s
 a - m i R - 6 7 5 7 - 5 pであり、m i R - 3 6 7 9 - 5 pがh s a - m i R - 3 6 7
 9 - 5 pであり、m i R - 7 6 4 1がh s a - m i R - 7 6 4 1であり、m i R - 6 7 4
 6 - 5 pがh s a - m i R - 6 7 4 6 - 5 pであり、m i R - 8 0 7 2がh s a - m i R
 - 8 0 7 2であり、m i R - 6 7 4 1 - 5 pがh s a - m i R - 6 7 4 1 - 5 pであり、
 m i R - 1 9 0 8 - 5 pがh s a - m i R - 1 9 0 8 - 5 pであり、m i R - 6 8 5 7 -
 5 pがh s a - m i R - 6 8 5 7 - 5 pであり、m i R - 4 7 4 6 - 3 pがh s a - m i
 R - 4 7 4 6 - 3 pであり、m i R - 7 4 4 - 5 pがh s a - m i R - 7 4 4 - 5 pであ
 り、m i R - 4 7 9 2がh s a - m i R - 4 7 9 2であり、m i R - 5 6 4がh s a - m
 i R - 5 6 4であり、m i R - 6 7 9 1 - 5 pがh s a - m i R - 6 7 9 1 - 5 pであり 50

、 miR - 6825 - 5 p が h s a - miR - 6825 - 5 p であり、 miR - 6826 - 5 p が h s a - miR - 6826 - 5 p であり、 miR - 4665 - 3 p が h s a - miR - 4665 - 3 p であり、 miR - 4467 が h s a - miR - 4467 であり、 miR - 3188 が h s a - miR - 3188 であり、 miR - 6125 が h s a - miR - 6125 であり、 miR - 6756 - 5 p が h s a - miR - 6756 - 5 p であり、 miR - 1228 - 3 p が h s a - miR - 1228 - 3 p であり、 miR - 8063 が h s a - miR - 8063 であり、 miR - 8069 が h s a - miR - 8069 であり、 miR - 6875 - 5 p が h s a - miR - 6875 - 5 p であり、 miR - 3185 が h s a - miR - 3185 であり、 miR - 4433 b - 3 p が h s a - miR - 4433 b - 3 p であり、 miR - 6887 - 5 p が h s a - miR - 6887 - 5 p であり、 miR - 128 - 1 - 5 p が h s a - miR - 128 - 1 - 5 p であり、 miR - 6724 - 5 p が h s a - miR - 6724 - 5 p であり、 miR - 1914 - 3 p が h s a - miR - 1914 - 3 p であり、 miR - 1225 - 5 p が h s a - miR - 1225 - 5 p であり、 miR - 4419 b が h s a - miR - 4419 b であり、 miR - 7110 - 5 p が h s a - miR - 7110 - 5 p であり、 miR - 187 - 5 p が h s a - miR - 187 - 5 p であり、 miR - 3184 - 5 p が h s a - miR - 3184 - 5 p であり、 miR - 204 - 3 p が h s a - miR - 204 - 3 p であり、 miR - 5572 が h s a - miR - 5572 であり、 miR - 6729 - 5 p が h s a - miR - 6729 - 5 p であり、 miR - 615 - 5 p が h s a - miR - 615 - 5 p であり、 miR - 6749 - 5 p が h s a - miR - 6749 - 5 p であり、 miR - 6515 - 3 p が h s a - miR - 6515 - 3 p であり、 miR - 3937 が h s a - miR - 3937 であり、 miR - 6840 - 3 p が h s a - miR - 6840 - 3 p であり、 miR - 6893 - 5 p が h s a - miR - 6893 - 5 p であり、 miR - 4728 - 5 p が h s a - miR - 4728 - 5 p であり、 miR - 6717 - 5 p が h s a - miR - 6717 - 5 p であり、 miR - 7113 - 3 p が h s a - miR - 7113 - 3 p であり、 miR - 4665 - 5 p が h s a - miR - 4665 - 5 p であり、 miR - 642 b - 3 p が h s a - miR - 642 b - 3 p であり、 miR - 7109 - 5 p が h s a - miR - 7109 - 5 p であり、 miR - 6842 - 5 p が h s a - miR - 6842 - 5 p であり、 miR - 4442 が h s a - miR - 4442 であり、 miR - 4433 - 3 p が h s a - miR - 4433 - 3 p であり、 miR - 4707 - 5 p が h s a - miR - 4707 - 5 p であり、 miR - 6126 が h s a - miR - 6126 であり、 miR - 4449 が h s a - miR - 4449 であり、 miR - 4706 が h s a - miR - 4706 であり、 miR - 1913 が h s a - miR - 1913 であり、 miR - 602 が h s a - miR - 602 であり、 miR - 939 - 5 p が h s a - miR - 939 - 5 p であり、 miR - 4695 - 5 p が h s a - miR - 4695 - 5 p であり、 miR - 711 が h s a - miR - 711 であり、 miR - 6816 - 5 p が h s a - miR - 6816 - 5 p であり、 miR - 4632 - 5 p が h s a - miR - 4632 - 5 p であり、 miR - 6721 - 5 p が h s a - miR - 6721 - 5 p であり、 miR - 7847 - 3 p が h s a - miR - 7847 - 3 p であり、 miR - 6132 が h s a - miR - 6132 であり、 miR - 887 - 3 p が h s a - miR - 887 - 3 p であり、 miR - 3679 - 3 p が h s a - miR - 3679 - 3 p であり、 miR - 6784 - 5 p が h s a - miR - 6784 - 5 p であり、 miR - 1249 が h s a - miR - 1249 であり、 miR - 937 - 5 p が h s a - miR - 937 - 5 p であり、 miR - 5195 - 3 p が h s a - miR - 5195 - 3 p であり、 miR - 6732 - 5 p が h s a - miR - 6732 - 5 p であり、 miR - 4417 が h s a - miR - 4417 であり、 miR - 4281 が h s a - miR - 4281 であり、 miR - 4734 が h s a - miR - 4734 であり、 miR - 6766 - 3 p が h s a - miR - 6766 - 3 p であり、 miR - 663 a が h s a - miR - 663 a であり、 miR - 4513 が h s a - miR - 4513 であり、 miR - 6781 - 5 p が h s a - miR - 6781 - 5 p であり、 miR - 1227 - 5 p が h s a - miR - 1227 - 5 p であり、 miR - 6845

- 5 p が h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p であり、 m i R - 6 7 9 8 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p であり、 m i R - 3 6 2 0 - 5 p が h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p であり、 m i R - 1 9 1 5 - 5 p が h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p であり、 m i R - 4 2 9 4 が h s a - m i R - 4 2 9 4 であり、 m i R - 6 4 2 a - 3 p が h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p であり、 m i R - 3 7 1 a - 5 p が h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p であり、 m i R - 9 4 0 が h s a - m i R - 9 4 0 であり、 m i R - 4 4 5 0 が h s a - m i R - 4 4 5 0 であり、 m i R - 4 7 2 3 - 5 p が h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p であり、 m i R - 1 4 6 9 が h s a - m i R - 1 4 6 9 であり、 m i R - 6 8 6 1 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 6 1 - 5 p であり、 m i R - 7 9 7 5 が h s a - m i R - 7 9 7 5 であり、 m i R - 6 8 7 9 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p であり、 m i R - 6 8 0 2 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 0 2 - 5 p であり、 m i R - 1 2 6 8 b が h s a - m i R - 1 2 6 8 b であり、 m i R - 6 6 3 b が h s a - m i R - 6 6 3 b であり、 m i R - 1 2 5 a - 3 p が h s a - m i R - 1 2 5 a - 3 p であり、 m i R - 2 8 6 1 が h s a - m i R - 2 8 6 1 であり、 m i R - 6 0 8 8 が h s a - m i R - 6 0 8 8 であり、 m i R - 4 7 5 8 - 5 p が h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p であり、 m i R - 2 9 6 - 3 p が h s a - m i R - 2 9 6 - 3 p であり、 m i R - 6 7 3 8 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 3 8 - 5 p であり、 m i R - 6 7 1 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 1 - 5 p であり、 m i R - 4 4 5 4 が h s a - m i R - 4 4 5 4 であり、 m i R - 4 5 1 6 が h s a - m i R - 4 5 1 6 であり、 m i R - 7 8 4 5 - 5 p が h s a - m i R - 7 8 4 5 - 5 p であり、 m i R - 4 7 4 1 が h s a - m i R - 4 7 4 1 であり、 m i R - 9 2 b - 5 p が h s a - m i R - 9 2 b - 5 p であり、 m i R - 6 7 9 5 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 9 5 - 5 p であり、 m i R - 6 8 0 5 - 3 p が h s a - m i R - 6 8 0 5 - 3 p であり、 m i R - 4 7 2 5 - 3 p が h s a - m i R - 4 7 2 5 - 3 p であり、 m i R - 6 7 8 2 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p であり、 m i R - 4 6 8 8 が h s a - m i R - 4 6 8 8 であり、 m i R - 6 8 5 0 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p であり、 m i R - 6 7 7 7 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p であり、 m i R - 6 7 8 5 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p であり、 m i R - 7 1 0 6 - 5 p が h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p であり、 m i R - 3 6 6 3 - 3 p が h s a - m i R - 3 6 6 3 - 3 p であり、 m i R - 6 1 3 1 が h s a - m i R - 6 1 3 1 であり、 m i R - 1 9 1 5 - 3 p が h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p であり、 m i R - 4 5 3 2 が h s a - m i R - 4 5 3 2 であり、 m i R - 6 8 2 0 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p であり、 m i R - 4 6 8 9 が h s a - m i R - 4 6 8 9 であり、 m i R - 4 6 3 8 - 5 p が h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p であり、 m i R - 3 6 5 6 が h s a - m i R - 3 6 5 6 であり、 m i R - 3 6 2 1 が h s a - m i R - 3 6 2 1 であり、 m i R - 6 7 6 9 b - 5 p が h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p であり、 m i R - 1 4 9 - 3 p が h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p であり、 m i R - 2 3 b - 3 p が h s a - m i R - 2 3 b - 3 p であり、 m i R - 3 1 3 5 b が h s a - m i R - 3 1 3 5 b であり、 m i R - 6 8 4 8 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p であり、 m i R - 6 7 6 9 a - 5 p が h s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p であり、 m i R - 4 3 2 7 が h s a - m i R - 4 3 2 7 であり、 m i R - 6 7 6 5 - 3 p が h s a - m i R - 6 7 6 5 - 3 p であり、 m i R - 6 7 1 6 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p であり、 m i R - 6 8 7 7 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p であり、 m i R - 6 7 2 7 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 2 7 - 5 p であり、 m i R - 4 5 3 4 が h s a - m i R - 4 5 3 4 であり、 m i R - 6 1 4 が h s a - m i R - 6 1 4 であり、 m i R - 1 2 0 2 が h s a - m i R - 1 2 0 2 であり、 m i R - 5 7 5 が h s a - m i R - 5 7 5 であり、 m i R - 6 8 7 0 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p であり、 m i R - 6 7 2 2 - 3 p が h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p であり、 m i R - 7 9 7 7 が h s a - m i R - 7 9 7 7 であり、 m i R - 4 6 4 9 - 5 p が h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p であり、 m i R - 4 6 7 5 が h s a - m i R - 4 6 7 5 であり、 m i R - 6 0 7 5 が h s a - m i R - 6 0 7 5 であり、 m i R - 6 7 7 9 - 5 p が h s a - m i R - 6 7 7 9 - 5 p であり、 m i R - 4 2 7 1 が h s a - m i R - 4 2 7 1 であり、 m i R - 3 1 9 6 が h s a - m

miR-3196であり、miR-6803-5pがhsa-miR-6803-5pであり、miR-6789-5pがhsa-miR-6789-5pであり、miR-4648がhsa-miR-4648であり、miR-4508がhsa-miR-4508であり、miR-4749-5pがhsa-miR-4749-5pであり、miR-4505がhsa-miR-4505であり、miR-5698がhsa-miR-5698であり、miR-1199-5pがhsa-miR-1199-5pであり、miR-4763-3pがhsa-miR-4763-3pであり、miR-6836-3pがhsa-miR-6836-3pであり、miR-3195がhsa-miR-3195であり、miR-718がhsa-miR-718であり、miR-3178がhsa-miR-3178であり、miR-638がhsa-miR-638であり、miR-4497がhsa-miR-4497であり、miR-6085がhsa-miR-6085であり、miR-6752-5pがhsa-miR-6752-5pであり、及び、miR-

10

135a-3pがhsa-miR-135a-3pである、(1)に記載のキット。

【0023】

(3) 前記核酸が、下記の(a)~(e)に示すポリヌクレオチド：

(a) 配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(b) 配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

20

(c) 配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(d) 配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(e) 前記(a)~(d)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(1)又は(2)に記載のキット。

30

【0024】

(4) 前記キットが、別の大腸がんマーカーである、miR-1231、miR-1233-5p、miR-150-3p、miR-1225-3p、miR-92a-2-5p、miR-423-5p、miR-1268a、miR-128-2-5p及びmiR-24-3pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸をさらに含む、(1)~(3)のいずれかに記載のキット。

【0025】

(5) miR-1231がhsa-miR-1231であり、miR-1233-5pがhsa-miR-1233-5pであり、miR-150-3pがhsa-miR-150-3pであり、miR-1225-3pがhsa-miR-1225-3pであり、miR-92a-2-5pがhsa-miR-92a-2-5pであり、miR-423-5pがhsa-miR-423-5pであり、miR-1268aがhsa-miR-1268aであり、miR-128-2-5pがhsa-miR-128-2-5pであり、及び、miR-24-3pがhsa-miR-24-3pである、(4)に記載のキット。

40

【0026】

(6) 前記核酸が、下記の(f)~(j)に示すポリヌクレオチド：

(f) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

50

(g) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
 (h) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(i) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(j) 前記(f)~(i)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(4)又は(5)に記載のキット。

【0027】

(7) 前記キットが、別の大腸がんマーカーである、miR-4697-5p、miR-3197、miR-675-5p、miR-4486、miR-7107-5p、miR-23a-3p、miR-4667-5p、miR-451a、miR-3940-5p、miR-8059、miR-6813-5p、miR-4492、miR-4476及びmiR-6090からなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸をさらに含む、(1)~(6)のいずれかに記載のキット。

【0028】

(8) miR-4697-5pがhsa-miR-4697-5pであり、miR-3197がhsa-miR-3197であり、miR-675-5pがhsa-miR-675-5pであり、miR-4486がhsa-miR-4486であり、miR-7107-5pがhsa-miR-7107-5pであり、miR-23a-3pがhsa-miR-23a-3pであり、miR-4667-5pがhsa-miR-4667-5pであり、miR-451aがhsa-miR-451aであり、miR-3940-5pがhsa-miR-3940-5pであり、miR-8059がhsa-miR-8059であり、miR-6813-5pがhsa-miR-6813-5pであり、miR-4492がhsa-miR-4492であり、miR-4476がhsa-miR-4476であり、及び、miR-6090がhsa-miR-6090である、(7)に記載のキット。

【0029】

(9) 前記核酸が、下記の(k)~(o)に示すポリヌクレオチド：

(k) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(l) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(m) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(n) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(o) 前記(k)~(n)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(7)又は(8)に記載のキット。

【0030】

(10) 前記キットが、(1)又は(2)に記載のすべての大腸がんマーカーからなる群から選択される少なくとも2つ以上のポリヌクレオチドのそれぞれと特異的に結合可能な少なくとも2つ以上の核酸を含む、(1)から(9)のいずれかに記載のキット。

【0031】

(11) 大腸がんマーカーである、miR-6726-5p、miR-4257、miR-6787-5p、miR-6780b-5p、miR-3131、miR-7108-5p、miR-1343-3p、miR-1247-3p、miR-4651、miR-

10

20

30

40

50

6757-5p、miR-3679-5p、miR-7641、miR-6746-5p、miR-8072、miR-6741-5p、miR-1908-5p、miR-6857-5p、miR-4746-3p、miR-744-5p、miR-4792、miR-564、miR-6791-5p、miR-6825-5p、miR-6826-5p、miR-4665-3p、miR-4467、miR-3188、miR-6125、miR-6756-5p、miR-1228-3p、miR-8063、miR-8069、miR-6875-5p、miR-3185、miR-4433b-3p、miR-6887-5p、miR-128-1-5p、miR-6724-5p、miR-1914-3p、miR-1225-5p、miR-4419b、miR-7110-5p、miR-187-5p、miR-3184-5p、miR-204-3p、miR-5572、miR-6729-5p、miR-615-5p、miR-6749-5p、miR-6515-3p、miR-3937、miR-6840-3p、miR-6893-5p、miR-4728-5p、miR-6717-5p、miR-7113-3p、miR-4665-5p、miR-642b-3p、miR-7109-5p、miR-6842-5p、miR-4442、miR-4433-3p、miR-4707-5p、miR-6126、miR-4449、miR-4706、miR-1913、miR-602、miR-939-5p、miR-4695-5p、miR-711、miR-6816-5p、miR-4632-5p、miR-6721-5p、miR-7847-3p、miR-6132、miR-887-3p、miR-3679-3p、miR-6784-5p、miR-1249、miR-937-5p、miR-5195-3p、miR-6732-5p、miR-4417、miR-4281、miR-4734、miR-6766-3p、miR-663a、miR-4513、miR-6781-5p、miR-1227-5p、miR-6845-5p、miR-6798-5p、miR-3620-5p、miR-1915-5p、miR-4294、miR-642a-3p、miR-371a-5p、miR-940、miR-4450、miR-4723-5p、miR-1469、miR-6861-5p、miR-7975、miR-6879-5p、miR-6802-5p、miR-1268b、miR-663b、miR-125a-3p、miR-2861、miR-6088、miR-4758-5p、miR-296-3p、miR-6738-5p、miR-671-5p、miR-4454、miR-4516、miR-7845-5p、miR-4741、miR-92b-5p、miR-6795-5p、miR-6805-3p、miR-4725-3p、miR-6782-5p、miR-4688、miR-6850-5p、miR-6777-5p、miR-6785-5p、miR-7106-5p、miR-3663-3p、miR-6131、miR-1915-3p、miR-4532、miR-6820-5p、miR-4689、miR-4638-5p、miR-3656、miR-3621、miR-6769b-5p、miR-149-3p、miR-23b-3p、miR-3135b、miR-6848-5p、miR-6769a-5p、miR-4327、miR-6765-3p、miR-6716-5p、miR-6877-5p、miR-6727-5p、miR-4534、miR-614、miR-1202、miR-575、miR-6870-5p、miR-6722-3p、miR-7977、miR-4649-5p、miR-4675、miR-6075、miR-6779-5p、miR-4271、miR-3196、miR-6803-5p、miR-6789-5p、miR-4648、miR-4508、miR-4749-5p、miR-4505、miR-5698、miR-1199-5p、miR-4763-3p、miR-6836-3p、miR-3195、miR-718、miR-3178、miR-638、miR-4497、miR-6085、miR-6752-5p及びmiR-135a-3pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸を含む、大腸がんの検出用デバイス。

【0032】

(12) miR-6726-5pがhsa-miR-6726-5pであり、miR-4

257がhsa-miR-4257であり、miR-6787-5pがhsa-miR-6787-5pであり、miR-6780b-5pがhsa-miR-6780b-5pであり、miR-3131がhsa-miR-3131であり、miR-7108-5pがhsa-miR-7108-5pであり、miR-1343-3pがhsa-miR-1343-3pであり、miR-1247-3pがhsa-miR-1247-3pであり、miR-4651がhsa-miR-4651であり、miR-6757-5pがhsa-miR-6757-5pであり、miR-3679-5pがhsa-miR-3679-5pであり、miR-7641がhsa-miR-7641であり、miR-6746-5pがhsa-miR-6746-5pであり、miR-8072がhsa-miR-8072であり、miR-6741-5pがhsa-miR-6741-5pであり、miR-1908-5pがhsa-miR-1908-5pであり、miR-6857-5pがhsa-miR-6857-5pであり、miR-4746-3pがhsa-miR-4746-3pであり、miR-744-5pがhsa-miR-744-5pであり、miR-4792がhsa-miR-4792であり、miR-564がhsa-miR-564であり、miR-6791-5pがhsa-miR-6791-5pであり、miR-6825-5pがhsa-miR-6825-5pであり、miR-6826-5pがhsa-miR-6826-5pであり、miR-4665-3pがhsa-miR-4665-3pであり、miR-4467がhsa-miR-4467であり、miR-3188がhsa-miR-3188であり、miR-6125がhsa-miR-6125であり、miR-6756-5pがhsa-miR-6756-5pであり、miR-1228-3pがhsa-miR-1228-3pであり、miR-8063がhsa-miR-8063であり、miR-8069がhsa-miR-8069であり、miR-6875-5pがhsa-miR-6875-5pであり、miR-3185がhsa-miR-3185であり、miR-4433b-3pがhsa-miR-4433b-3pであり、miR-6887-5pがhsa-miR-6887-5pであり、miR-128-1-5pがhsa-miR-128-1-5pであり、miR-6724-5pがhsa-miR-6724-5pであり、miR-1914-3pがhsa-miR-1914-3pであり、miR-1225-5pがhsa-miR-1225-5pであり、miR-4419bがhsa-miR-4419bであり、miR-7110-5pがhsa-miR-7110-5pであり、miR-187-5pがhsa-miR-187-5pであり、miR-3184-5pがhsa-miR-3184-5pであり、miR-204-3pがhsa-miR-204-3pであり、miR-5572がhsa-miR-5572であり、miR-6729-5pがhsa-miR-6729-5pであり、miR-615-5pがhsa-miR-615-5pであり、miR-6749-5pがhsa-miR-6749-5pであり、miR-6515-3pがhsa-miR-6515-3pであり、miR-3937がhsa-miR-3937であり、miR-6840-3pがhsa-miR-6840-3pであり、miR-6893-5pがhsa-miR-6893-5pであり、miR-4728-5pがhsa-miR-4728-5pであり、miR-6717-5pがhsa-miR-6717-5pであり、miR-7113-3pがhsa-miR-7113-3pであり、miR-4665-5pがhsa-miR-4665-5pであり、miR-642b-3pがhsa-miR-642b-3pであり、miR-7109-5pがhsa-miR-7109-5pであり、miR-6842-5pがhsa-miR-6842-5pであり、miR-4442がhsa-miR-4442であり、miR-4433-3pがhsa-miR-4433-3pであり、miR-4707-5pがhsa-miR-4707-5pであり、miR-6126がhsa-miR-6126であり、miR-4449がhsa-miR-4449であり、miR-4706がhsa-miR-4706であり、miR-1913がhsa-miR-1913であり、miR-602がhsa-miR-602であり、miR-939-5pがhsa-miR-939-5pであり、miR-4695-5pがhsa-miR-4695-5pであり、miR-

711がhsa-miR-711であり、miR-6816-5pがhsa-miR-6816-5pであり、miR-4632-5pがhsa-miR-4632-5pであり、miR-6721-5pがhsa-miR-6721-5pであり、miR-7847-3pがhsa-miR-7847-3pであり、miR-6132がhsa-miR-6132であり、miR-887-3pがhsa-miR-887-3pであり、miR-3679-3pがhsa-miR-3679-3pであり、miR-6784-5pがhsa-miR-6784-5pであり、miR-1249がhsa-miR-1249であり、miR-937-5pがhsa-miR-937-5pであり、miR-5195-3pがhsa-miR-5195-3pであり、miR-6732-5pがhsa-miR-6732-5pであり、miR-4417がhsa-miR-4417であり、miR-4281がhsa-miR-4281であり、miR-4734がhsa-miR-4734であり、miR-6766-3pがhsa-miR-6766-3pであり、miR-663aがhsa-miR-663aであり、miR-4513がhsa-miR-4513であり、miR-6781-5pがhsa-miR-6781-5pであり、miR-1227-5pがhsa-miR-1227-5pであり、miR-6845-5pがhsa-miR-6845-5pであり、miR-6798-5pがhsa-miR-6798-5pであり、miR-3620-5pがhsa-miR-3620-5pであり、miR-1915-5pがhsa-miR-1915-5pであり、miR-4294がhsa-miR-4294であり、miR-642a-3pがhsa-miR-642a-3pであり、miR-371a-5pがhsa-miR-371a-5pであり、miR-940がhsa-miR-940であり、miR-4450がhsa-miR-4450であり、miR-4723-5pがhsa-miR-4723-5pであり、miR-1469がhsa-miR-1469であり、miR-6861-5pがhsa-miR-6861-5pであり、miR-7975がhsa-miR-7975であり、miR-6879-5pがhsa-miR-6879-5pであり、miR-6802-5pがhsa-miR-6802-5pであり、miR-1268bがhsa-miR-1268bであり、miR-663bがhsa-miR-663bであり、miR-125a-3pがhsa-miR-125a-3pであり、miR-2861がhsa-miR-2861であり、miR-6088がhsa-miR-6088であり、miR-4758-5pがhsa-miR-4758-5pであり、miR-296-3pがhsa-miR-296-3pであり、miR-6738-5pがhsa-miR-6738-5pであり、miR-671-5pがhsa-miR-671-5pであり、miR-4454がhsa-miR-4454であり、miR-4516がhsa-miR-4516であり、miR-7845-5pがhsa-miR-7845-5pであり、miR-4741がhsa-miR-4741であり、miR-92b-5pがhsa-miR-92b-5pであり、miR-6795-5pがhsa-miR-6795-5pであり、miR-6805-3pがhsa-miR-6805-3pであり、miR-4725-3pがhsa-miR-4725-3pであり、miR-6782-5pがhsa-miR-6782-5pであり、miR-4688がhsa-miR-4688であり、miR-6850-5pがhsa-miR-6850-5pであり、miR-6777-5pがhsa-miR-6777-5pであり、miR-6785-5pがhsa-miR-6785-5pであり、miR-7106-5pがhsa-miR-7106-5pであり、miR-3663-3pがhsa-miR-3663-3pであり、miR-6131がhsa-miR-6131であり、miR-1915-3pがhsa-miR-1915-3pであり、miR-4532がhsa-miR-4532であり、miR-6820-5pがhsa-miR-6820-5pであり、miR-4689がhsa-miR-4689であり、miR-4638-5pがhsa-miR-4638-5pであり、miR-3656がhsa-miR-3656であり、miR-3621がhsa-miR-3621であり、miR-6769b-5pがhsa-miR-6769b-5pであり、miR-149-3pがhsa-miR-149-3pであり、mi

R - 23b - 3pがhsa - miR - 23b - 3pであり、miR - 3135bがhsa - miR - 3135bであり、miR - 6848 - 5pがhsa - miR - 6848 - 5pであり、miR - 6769a - 5pがhsa - miR - 6769a - 5pであり、miR - 4327がhsa - miR - 4327であり、miR - 6765 - 3pがhsa - miR - 6765 - 3pであり、miR - 6716 - 5pがhsa - miR - 6716 - 5pであり、miR - 6877 - 5pがhsa - miR - 6877 - 5pであり、miR - 6727 - 5pがhsa - miR - 6727 - 5pであり、miR - 4534がhsa - miR - 4534であり、miR - 614がhsa - miR - 614であり、miR - 1202がhsa - miR - 1202であり、miR - 575がhsa - miR - 575であり、miR - 6870 - 5pがhsa - miR - 6870 - 5pであり、miR - 6722 - 3pがhsa - miR - 6722 - 3pであり、miR - 7977がhsa - miR - 7977であり、miR - 4649 - 5pがhsa - miR - 4649 - 5pであり、miR - 4675がhsa - miR - 4675であり、miR - 6075がhsa - miR - 6075であり、miR - 6779 - 5pがhsa - miR - 6779 - 5pであり、miR - 4271がhsa - miR - 4271であり、miR - 3196がhsa - miR - 3196であり、miR - 6803 - 5pがhsa - miR - 6803 - 5pであり、miR - 6789 - 5pがhsa - miR - 6789 - 5pであり、miR - 4648がhsa - miR - 4648であり、miR - 4508がhsa - miR - 4508であり、miR - 4749 - 5pがhsa - miR - 4749 - 5pであり、miR - 4505がhsa - miR - 4505であり、miR - 5698がhsa - miR - 5698であり、miR - 1199 - 5pがhsa - miR - 1199 - 5pであり、miR - 4763 - 3pがhsa - miR - 4763 - 3pであり、miR - 6836 - 3pがhsa - miR - 6836 - 3pであり、miR - 3195がhsa - miR - 3195であり、miR - 718がhsa - miR - 718であり、miR - 3178がhsa - miR - 3178であり、miR - 638がhsa - miR - 638であり、miR - 4497がhsa - miR - 4497であり、miR - 6085がhsa - miR - 6085であり、miR - 6752 - 5pがhsa - miR - 6752 - 5pであり、及び、miR - 135a - 3pがhsa - miR - 135a - 3pである、(11)に記載のデバイス。

【0033】

(13) 前記核酸が、下記の(a) ~ (e)に示すポリヌクレオチド：

(a) 配列番号1 ~ 171及び606 ~ 614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(b) 配列番号1 ~ 171及び606 ~ 614のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(c) 配列番号1 ~ 171及び606 ~ 614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(d) 配列番号1 ~ 171及び606 ~ 614のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(e) 前記(a) ~ (d)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(11)又は(12)に記載のデバイス。

【0034】

(14) 前記デバイスが、別の大腸がんマーカーである、miR - 1231、miR - 1233 - 5p、miR - 150 - 3p、miR - 1225 - 3p、miR - 92a - 2 -

5 p、mi R - 4 2 3 - 5 p、mi R - 1 2 6 8 a、mi R - 1 2 8 - 2 - 5 p及びmi R - 2 4 - 3 pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸をさらに含む、(11)~(13)のいずれかに記載のデバイス。

【0035】

(15) mi R - 1 2 3 1がhsa - mi R - 1 2 3 1であり、mi R - 1 2 3 3 - 5 pがhsa - mi R - 1 2 3 3 - 5 pであり、mi R - 1 5 0 - 3 pがhsa - mi R - 1 5 0 - 3 pであり、mi R - 1 2 2 5 - 3 pがhsa - mi R - 1 2 2 5 - 3 pであり、mi R - 9 2 a - 2 - 5 pがhsa - mi R - 9 2 a - 2 - 5 pであり、mi R - 4 2 3 - 5 pがhsa - mi R - 4 2 3 - 5 pであり、mi R - 1 2 6 8 aがhsa - mi R - 1 2 6 8 aであり、mi R - 1 2 8 - 2 - 5 pがhsa - mi R - 1 2 8 - 2 - 5 pであり、及び、mi R - 2 4 - 3 pがhsa - mi R - 2 4 - 3 pである、(14)に記載のデバイス。

10

【0036】

(16) 前記核酸が、下記の(f)~(j)に示すポリヌクレオチド：

(f) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(g) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(h) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

20

(i) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(j) 前記(f)~(i)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(14)又は(15)に記載のデバイス。

【0037】

(17) 前記デバイスが、別の大腸がんマーカーである、mi R - 4 6 9 7 - 5 p、mi R - 3 1 9 7、mi R - 6 7 5 - 5 p、mi R - 4 4 8 6、mi R - 7 1 0 7 - 5 p、mi R - 2 3 a - 3 p、mi R - 4 6 6 7 - 5 p、mi R - 4 5 1 a、mi R - 3 9 4 0 - 5 p、mi R - 8 0 5 9、mi R - 6 8 1 3 - 5 p、mi R - 4 4 9 2、mi R - 4 4 7 6及びmi R - 6 0 9 0からなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸をさらに含む、(11)~(16)のいずれかに記載のデバイス。

30

【0038】

(18) mi R - 4 6 9 7 - 5 pがhsa - mi R - 4 6 9 7 - 5 pであり、mi R - 3 1 9 7がhsa - mi R - 3 1 9 7であり、mi R - 6 7 5 - 5 pがhsa - mi R - 6 7 5 - 5 pであり、mi R - 4 4 8 6がhsa - mi R - 4 4 8 6であり、mi R - 7 1 0 7 - 5 pがhsa - mi R - 7 1 0 7 - 5 pであり、mi R - 2 3 a - 3 pがhsa - mi R - 2 3 a - 3 pであり、mi R - 4 6 6 7 - 5 pがhsa - mi R - 4 6 6 7 - 5 pであり、mi R - 4 5 1 aがhsa - mi R - 4 5 1 aであり、mi R - 3 9 4 0 - 5 pがhsa - mi R - 3 9 4 0 - 5 pであり、mi R - 8 0 5 9がhsa - mi R - 8 0 5 9であり、mi R - 6 8 1 3 - 5 pがhsa - mi R - 6 8 1 3 - 5 pであり、mi R - 4 4 9 2がhsa - mi R - 4 4 9 2であり、mi R - 4 4 7 6がhsa - mi R - 4 4 7 6であり、及び、mi R - 6 0 9 0がhsa - mi R - 6 0 9 0である、(17)に記載のデバイス。

40

【0039】

(19) 前記核酸が、下記の(k)~(o)に示すポリヌクレオチド：

(k) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列にお

50

いてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(l) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
(m) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(n) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(o) 前記(k)~(n)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、(17)又は(18)に記載のデバイス。

【0040】

(20) 前記デバイスが、ハイブリダイゼーション技術による測定のためのデバイスである、(11)~(19)のいずれかに記載のデバイス。

【0041】

(21) 前記ハイブリダイゼーション技術が、核酸アレイ技術である、(20)に記載のデバイス。

【0042】

(22) 前記デバイスが、(11)又は(12)に記載のすべての大腸がんマーカーから選択される少なくとも2つ以上のポリヌクレオチドのそれぞれと特異的に結合可能な少なくとも2つ以上の核酸を含む、(11)~(21)のいずれかに記載のデバイス。

【0043】

(23) (1)~(10)のいずれかに記載のキット又は(11)~(22)のいずれかに記載のデバイスを用いて、被験体の検体における標的核酸の発現量を測定し、該測定された発現量と、同様に測定された健常体の対照発現量とを用いて被験体が大腸がん罹患していること、又は大腸がん罹患していないことを*in vitro*で評価することを含む、大腸がんの検出方法。

【0044】

(24) 前記被験体が、ヒトである、(23)に記載の方法。

【0045】

(25) 前記検体が、血液、血清又は血漿である、(23)又は(24)に記載の方法。

【0046】

<用語の定義>

本明細書中で使用する用語は、以下の定義を有する。

ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、DNA、RNAなどの略号による表示は、「塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン」(日本国特許庁編)及び当技術分野における慣用に従うものとする。

【0047】

本明細書において「ポリヌクレオチド」とは、RNA、DNA、及びRNA/DNA(キメラ)のいずれも包含する核酸に対して用いられる。なお、上記DNAには、cDNA、ゲノムDNA、及び合成DNAのいずれもが含まれる。また上記RNAには、total RNA、mRNA、rRNA、miRNA、siRNA、snoRNA、snRNA、非コーディング(non-coding)RNA及び合成RNAのいずれもが含まれる。本明細書において「合成DNA」及び「合成RNA」は、所定の塩基配列(天然型配列又は非天然型配列のいずれでもよい。)に基づいて、例えば自動核酸合成機を用いて、人工的に作製されたDNA及びRNAをいう。本明細書において「非天然型配列」は、広義の意味に用いることを意図しており、天然型配列と異なる、例えば1以上のヌクレオチドの置換、欠失、挿入及び/又は付加を含む配列(すなわち、変異配列)、1以上の修飾ヌクレオチドを含む配列(すなわち、修飾配列)、などを包含する。また、本明細書では、

10

20

30

40

50

ポリヌクレオチドは核酸と互換的に使用される。

【0048】

本明細書において「断片」とは、ポリヌクレオチドの連続した一部分の塩基配列を有するポリヌクレオチドであり、15塩基以上、好ましくは17塩基以上、より好ましくは19塩基以上の長さを有することが望ましい。

【0049】

本明細書において「遺伝子」とは、RNA、及び2本鎖DNAのみならず、それを構成する正鎖（又はセンス鎖）又は相補鎖（又はアンチセンス鎖）などの各1本鎖DNAを包含することを意図して用いられる。またその長さによって特に制限されるものではない。

【0050】

従って、本明細書において「遺伝子」は、特に言及しない限り、ヒトゲノムDNAを含む2本鎖DNA、1本鎖DNA（正鎖）、当該正鎖と相補的な配列を有する1本鎖DNA（相補鎖。cDNAを含む。）、マイクロRNA（miRNA）、及びこれらの断片、並びに転写産物のいずれも含む。また当該「遺伝子」は特定の塩基配列（又は配列番号）で表される「遺伝子」だけでなく、これらによってコードされるRNAと生物学的機能が同等であるRNA、例えば同族体（すなわち、ホモログもしくはオーソログ）、遺伝子多型などの変異体、及び誘導体をコードする「核酸」を包含する。かかる同族体、変異体又は誘導体をコードする「核酸」としては、具体的には、後に記載したストリンジェントな条件下で、配列番号1～635のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、の相補配列とハイブリダイズする塩基配列を有する「核酸」を挙げることができる。なお、「遺伝子」は、機能領域の別を問うものではなく、例えば発現制御領域、コード領域、エキソン又はイントロンを含むことができる。また、「遺伝子」は細胞に含まれていてもよく、細胞外に放出されて単独で存在していてもよく、またエキソソームと呼ばれる小胞に内包された状態にあってもよい。

【0051】

本明細書において「エキソソーム」（別称「エクソソーム」）とは、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた小胞である。エキソソームは多胞エンドソームに由来し、細胞外環境に放出される際にRNA、DNA等の「遺伝子」やタンパク質などの生体物質を内部に含むことがある。エキソソームは血液、血清、血漿、リンパ液等の体液に含まれることが知られている。

【0052】

本明細書において「転写産物」とは、遺伝子のDNA配列を鋳型にして合成されたRNAのことをいう。RNAポリメラーゼが遺伝子の上流にあるプロモーターと呼ばれる部位に結合し、DNAの塩基配列に相補的になるように3'末端にリボヌクレオチドを結合させていく形でRNAが合成される。このRNAには遺伝子そのもののみならず、発現制御領域、コード領域、エキソン又はイントロンをはじめとする転写開始点からポリA配列の末端にいたるまでの全配列が含まれる。

【0053】

また、本明細書において「マイクロRNA（miRNA）」は、特に言及しない限り、ヘアピン様構造のRNA前駆体として転写され、RNase III切断活性を有するdsRNA切断酵素により切断され、RISCと称するタンパク質複合体に取り込まれ、mRNAの翻訳抑制に関与する15～25塩基の非コーディングRNAを意図して用いられる。また本明細書で使用する「miRNA」は特定の塩基配列（又は配列番号）で表される「miRNA」だけでなく、当該「miRNA」の前駆体（pre-miRNA、pri-miRNA）、及びこれらと生物学的機能が同等であるmiRNA、例えば同族体（すなわち、ホモログもしくはオーソログ）、遺伝子多型などの変異体、及び誘導体も包含する。かかる前駆体、同族体、変異体又は誘導体としては、具体的には、miRBase release 20 (<http://www.mirbase.org/>)により同定することができ、後に記載したストリンジェントな条件下で、配列番号1～635のいずれかで表されるいずれかの特定塩基配列の相補配列とハイブリダイズする塩基配列を

10

20

30

40

50

有する「miRNA」を挙げることができる。さらにまた、本明細書で使用する「miRNA」は、miR遺伝子の遺伝子産物であってもよく、そのような遺伝子産物は、成熟miRNA（例えば、上記のようなmRNAの翻訳抑制に関与する15～25塩基、又は19～25塩基、の非コーディングRNA）又はmiRNA前駆体（例えば、前記のようなpre-miRNA又はpri-miRNA）を包含する。

【0054】

本明細書において「プローブ」とは、遺伝子の発現によって生じたRNA又はそれ由来するポリヌクレオチドを特異的に検出するために使用されるポリヌクレオチド及び/又はそれに相補的なポリヌクレオチドを包含する。

【0055】

本明細書において「プライマー」とは、遺伝子の発現によって生じたRNA又はそれ由来するポリヌクレオチドを特異的に認識し、増幅するポリヌクレオチド及び/又はそれに相補的なポリヌクレオチドを包含する。

【0056】

ここで相補的なポリヌクレオチド（相補鎖、逆鎖）とは、配列番号1～635のいずれかによって定義される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチドの全長配列、又はその部分配列、（ここでは便宜上、これを正鎖と呼ぶ）に対してA:T(U)、G:Cといった塩基対関係に基づいて、塩基的に相補的な関係にあるポリヌクレオチドを意味する。ただし、かかる相補鎖は、対象とする正鎖の塩基配列と完全に相補配列を形成する場合に限らず、対象とする正鎖とストリンジェントな条件でハイブリダイズできる程度の相補関係を有するものであってもよい。

【0057】

本明細書において「ストリンジェントな条件」とは、核酸プローブが他の配列に対するよりも大きな程度（例えばバックグラウンド測定値の平均+バックグラウンド測定値の標準誤差×2以上の測定値）で、その標的配列に対してハイブリダイズする条件をいう。ストリンジェントな条件は配列依存性であり、ハイブリダイゼーションが行われる環境によって異なる。ハイブリダイゼーション及び/又は洗浄条件のストリンジェンシーを制御することにより、核酸プローブに対して100%相補的である標的配列が同定され得る。「ストリンジェントな条件」の具体例は、後述する。

【0058】

本明細書において「Tm値」とは、ポリヌクレオチドの二本鎖部分が一本鎖へと変性し、二本鎖と一本鎖が1:1の比で存在する温度を意味する。

【0059】

本明細書において「変異体」とは、核酸の場合、多型性、突然変異などに起因した天然の変異体、あるいは配列番号1～194及び606～614のいずれかの塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、又はその部分配列において1又は2以上の塩基の欠失、置換、付加又は挿入を含む変異体、あるいは当該塩基配列の各々又はその部分配列と約90%以上、約95%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上の%同一性を示す変異体、あるいは当該塩基配列又はその部分配列を含むポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドと上記定義のストリンジェントな条件でハイブリダイズする核酸を意味する。

【0060】

本明細書において「数個」とは、約10、9、8、7、6、5、4、3又は2個の整数を意味する。

【0061】

本明細書において、変異体は、部位特異的突然変異誘発法、PCR法を利用した突然変異導入法などの周知の技術を用いて作製可能である。

【0062】

本明細書において「%同一性」は、上記のBLASTやFASTAによるタンパク質又は遺伝子の検索システムを用いて、ギャップを導入して、又はギャップを導入しないで、

10

20

30

40

50

決定することができる (Zheng Zhangら、2000年、J. Comput. Biol., 7巻、p203-214; Altschul, S. F.ら、1990年、Journal of Molecular Biology, 第215巻、p403-410; Pearson, W. R.ら、1988年、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 第85巻、p2444-2448)。

【0063】

本明細書において「誘導体」とは、修飾核酸、非限定的に例えば、蛍光団などによるラベル化誘導体、修飾ヌクレオチド (例えばハロゲン、メチルなどのアルキル、メトキシなどのアルコキシ、チオ、カルボキシメチルなどの基を含むヌクレオチド及び塩基の再構成、二重結合の飽和、脱アミノ化、酸素分子の硫黄分子への置換などを受けたヌクレオチド

10

【0064】

本明細書において上記の大腸がんマーカーであるmiRNAから選択されるポリヌクレオチドと特異的に結合可能な「核酸」は、合成又は調製された核酸であり、具体的には「核酸プローブ」又は「プライマー」を含み、被験体中の大腸がんの存在の有無を検出するために、又は大腸がんの罹患の有無、罹患の程度、大腸がんの改善の有無や改善の程度、大腸がんの治療に対する感受性を診断するために、あるいは大腸がんの予防、改善又は治療に有用な候補物質をスクリーニングするために、直接又は間接的に利用される。これらには大腸がんの罹患に関連して生体内、特に血液、尿等の体液等の検体において配列番号1~635のいずれかで表される転写産物又はそのcDNA合成核酸を特異的に認識し結合することのできるヌクレオチド、オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドを包含する。これらのヌクレオチド、オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドは、上記性質に基づいて生体内、組織や細胞内などで発現した上記遺伝子を検出するためのプローブとして、また生体内で発現した上記遺伝子を増幅するためのプライマーとして有効に利用することができる。

20

【0065】

本明細書において「特異的に結合可能な」とは、本発明で使用する核酸プローブ又はプライマーが、特定の標的核酸と結合し、他の核酸と実質的に結合できないことを意味する。

30

【0066】

本明細書で使用する「検出」という用語は、検査、測定、検出又は、判定支援という用語で置換しうる。また、本明細書において「評価」という用語は、検査結果又は測定結果に基づいて診断又は評価を支援することを含む意味で使用される。

【0067】

本明細書で使用される「被験体」は、ヒト、チンパンジーを含む霊長類、イヌ、ネコなどのペット動物、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギなどの家畜動物、マウス、ラットなどの齧歯類などの哺乳動物を意味する。また、「健常体」もまた、このような哺乳動物であって、検出しようとするがん罹患していない動物を意味する。

40

【0068】

本明細書で使用される「P」又は「P値」とは、統計学的検定において、帰無仮説の下で実際にデータから計算された統計量よりも極端な統計量が観測される確率を示す。したがって「P」又は「P値」が小さいほど、比較対象間に有意差があるとみなせる。

【0069】

本明細書において、「感度」は、(真陽性の数)/(真陽性の数+偽陰性の数)の値を意味する。感度が高ければ大腸がんを早期に発見することが可能となり、完全ながん部の切除や再発率の低下につながる。

50

【 0 0 7 0 】

本明細書において、「特異度」は、 $(\text{真陰性の数}) / (\text{真陰性の数} + \text{偽陽性の数})$ を意味する。特異度が高ければ健常体を大腸がん患者と誤判別することによる無駄な追加検査の実施を防ぎ、患者の負担の軽減や医療費の削減につながる。

【 0 0 7 1 】

本明細書において、「精度」は $(\text{真陽性の数} + \text{真陰性の数}) / (\text{全症例数})$ の値を意味する。精度は全検体に対しての判別結果が正しかった割合を示しており、検出性能を評価する第一の指標となる。

【 0 0 7 2 】

本明細書において判定、検出又は診断の対象となる「検体」とは、大腸がんの発生、大腸がんの進行、及び大腸がんに対する治療効果の発揮にともない本発明の遺伝子が発現変化する組織及び生体材料を指す。具体的には大腸組織及びその周辺の脈管、リンパ節及び臓器、また転移が疑われる臓器、皮膚、及び血液、尿、唾液、汗、組織浸出液などの体液、血液から調製された血清、血漿、その他、便、毛髪などを指す。更にこれらから抽出された生体試料、具体的にはRNAやmiRNAなどの遺伝子を指す。

10

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される「hsa-miR-6726-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6726-5p」という用語は、配列番号1に記載のhsa-miR-6726-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027353)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6726-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p 1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6726-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6726」(miRBase Accession No. MI0022571、配列番号195)が知られている。

20

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される「hsa-miR-4257遺伝子」又は「hsa-miR-4257」という用語は、配列番号2に記載のhsa-miR-4257遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0016878)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4257遺伝子は、Goff LAら、2009年、PLOS One、4巻、e7192に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4257」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4257」(miRBase Accession No. MI0015856、配列番号196)が知られている。

30

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される「hsa-miR-6787-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6787-5p」という用語は、配列番号3に記載のhsa-miR-6787-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027474)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6787-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p 1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6787-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6787」(miRBase Accession No. MI0022632、配列番号197)が知られている。

40

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される「hsa-miR-6780b-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6780b-5p」という用語は、配列番号4に記載のhsa-miR-6780b-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027572)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6780b-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、2

50

2巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6780b-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6780b」(miRBase Accession No. MI0022681、配列番号198)が知られている。

【0077】

本明細書で使用される「hsa-miR-3131遺伝子」又は「hsa-miR-3131」という用語は、配列番号5に記載のhsa-miR-3131遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0014996)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3131遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3131」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3131」(miRBase Accession No. MI0014151、配列番号199)が知られている。

10

【0078】

本明細書で使用される「hsa-miR-7108-5p遺伝子」又は「hsa-miR-7108-5p」という用語は、配列番号6に記載のhsa-miR-7108-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0028113)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7108-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7108-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7108」(miRBase Accession No. MI0022959、配列番号200)が知られている。

20

【0079】

本明細書で使用される「hsa-miR-1343-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1343-3p」という用語は、配列番号7に記載のhsa-miR-1343-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019776)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1343-3p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1343-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1343」(miRBase Accession No. MI0017320、配列番号201)が知られている。

30

【0080】

本明細書で使用される「hsa-miR-1247-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1247-3p」という用語は、配列番号8に記載のhsa-miR-1247-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022721)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1247-3p遺伝子は、Morin RDら、2008年、Genome Res、18巻、p610-621に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1247-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1247」(miRBase Accession No. MI0006382、配列番号202)が知られている。

40

【0081】

本明細書で使用される「hsa-miR-4651遺伝子」又は「hsa-miR-4651」という用語は、配列番号9に記載のhsa-miR-4651遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019715)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4651遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4651」は、その前駆体とし

50

てヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4651」(miRBase Accession No. MI0017279、配列番号203)が知られている。

【0082】

本明細書で使用される「hsa-miR-6757-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6757-5p」という用語は、配列番号10に記載のhsa-miR-6757-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027414)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6757-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6757-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6757」(miRBase Accession No. MI0022602、配列番号204)が知られている。

10

【0083】

本明細書で使用される「hsa-miR-3679-5p遺伝子」又は「hsa-miR-3679-5p」という用語は、配列番号11に記載のhsa-miR-3679-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018104)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3679-5p遺伝子は、Creighton CJら、2010年、PLoS One、5巻、e9637に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3679-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3679」(miRBase Accession No. MI0016080、配列番号205)が知られている。

20

【0084】

本明細書で使用される「hsa-miR-7641遺伝子」又は「hsa-miR-7641」という用語は、配列番号12に記載のhsa-miR-7641遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0029782)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7641遺伝子は、Yoo JKら、2013年、Arch Pharm Res、36巻、p353-358に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7641」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7641-1」、「hsa-mir-7641-2」(miRBase Accession No. MI0024975、MI0024976、配列番号206、207)が知られている。

30

【0085】

本明細書で使用される「hsa-miR-6746-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6746-5p」という用語は、配列番号13に記載のhsa-miR-6746-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027392)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6746-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6746-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6746」(miRBase Accession No. MI0022591、配列番号208)が知られている。

40

【0086】

本明細書で使用される「hsa-miR-8072遺伝子」又は「hsa-miR-8072」という用語は、配列番号14に記載のhsa-miR-8072遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0030999)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-8072遺伝子は、Wang HJら、2013年、Shock、39巻、p480-487に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-8072」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-8072」(miRBase Accession

50

No. MI0025908、配列番号209)が知られている。

【0087】

本明細書で使用される「hsa-miR-6741-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6741-5p」という用語は、配列番号15に記載のhsa-miR-6741-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027383)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6741-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6741-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6741」(miRBase Accession No. MI0022586、配列番号210)が知られている。

10

【0088】

本明細書で使用される「hsa-miR-1908-5p遺伝子」又は「hsa-miR-1908-5p」という用語は、配列番号16に記載のhsa-miR-1908-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0007881)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1908-5p遺伝子は、Bar Mら、2008年、Stem Cells、26巻、p2496-2505に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1908-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1908」(miRBase Accession No. MI0008329、配列番号211)が知られている。

20

【0089】

本明細書で使用される「hsa-miR-6857-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6857-5p」という用語は、配列番号17に記載のhsa-miR-6857-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027614)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6857-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6857-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6857」(miRBase Accession No. MI0022703、配列番号212)が知られている。

30

【0090】

本明細書で使用される「hsa-miR-4746-3p遺伝子」又は「hsa-miR-4746-3p」という用語は、配列番号18に記載のhsa-miR-4746-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019881)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4746-3p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4746-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4746」(miRBase Accession No. MI0017385、配列番号213)が知られている。

40

【0091】

本明細書で使用される「hsa-miR-744-5p遺伝子」又は「hsa-miR-744-5p」という用語は、配列番号19に記載のhsa-miR-744-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004945)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-744-5p遺伝子は、Berezikov Eら、2006年、Genome Res、16巻、p1289-1298に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-744-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-744」(miRBase Accession No. MI0005559、配列番号214)が知られている。

50

)が知られている。

【0092】

本明細書で使用される「hsa-miR-4792遺伝子」又は「hsa-miR-4792」という用語は、配列番号20に記載のhsa-miR-4792遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019964)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4792遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4792」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4792」(miRBase Accession No. MI0017439、配列番号215)が知られている。

10

【0093】

本明細書で使用される「hsa-miR-564遺伝子」又は「hsa-miR-564」という用語は、配列番号21に記載のhsa-miR-564遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003228)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-564遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-564」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-564」(miRBase Accession No. MI0003570、配列番号216)が知られている。

20

【0094】

本明細書で使用される「hsa-miR-6791-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6791-5p」という用語は、配列番号22に記載のhsa-miR-6791-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027482)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6791-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6791-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6791」(miRBase Accession No. MI0022636、配列番号217)が知られている。

30

【0095】

本明細書で使用される「hsa-miR-6825-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6825-5p」という用語は、配列番号23に記載のhsa-miR-6825-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027550)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6825-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6825-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6825」(miRBase Accession No. MI0022670、配列番号218)が知られている。

40

【0096】

本明細書で使用される「hsa-miR-6826-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6826-5p」という用語は、配列番号24に記載のhsa-miR-6826-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027552)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6826-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6826-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6826」(miRBase Accession No. MI0022671、配列番号219)が知られている。

50

【0097】

本明細書で使用される「hsa-miR-4665-3p遺伝子」又は「hsa-miR-4665-3p」という用語は、配列番号25に記載のhsa-miR-4665-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019740)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4665-3p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4665-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4665」(miRBase Accession No. MI0017295、配列番号220)が知られている。

10

【0098】

本明細書で使用される「hsa-miR-4467遺伝子」又は「hsa-miR-4467」という用語は、配列番号26に記載のhsa-miR-4467遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018994)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4467遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4467」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4467」(miRBase Accession No. MI0016818、配列番号221)が知られている。

【0099】

本明細書で使用される「hsa-miR-3188遺伝子」又は「hsa-miR-3188」という用語は、配列番号27に記載のhsa-miR-3188遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0015070)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3188遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3188」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3188」(miRBase Accession No. MI0014232、配列番号222)が知られている。

20

【0100】

本明細書で使用される「hsa-miR-6125遺伝子」又は「hsa-miR-6125」という用語は、配列番号28に記載のhsa-miR-6125遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0024598)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6125遺伝子は、Smith JLら、2012年、J Virol、86巻、p5278-5287に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6125」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6125」(miRBase Accession No. MI0021259、配列番号223)が知られている。

30

【0101】

本明細書で使用される「hsa-miR-6756-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6756-5p」という用語は、配列番号29に記載のhsa-miR-6756-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027412)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6756-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6756-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6756」(miRBase Accession No. MI0022601、配列番号224)が知られている。

40

【0102】

本明細書で使用される「hsa-miR-1228-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1228-3p」という用語は、配列番号30に記載のhsa-miR-1228-

50

3 p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0005583) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1228-3p 遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、p328-336に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1228-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1228」(miRBase Accession No. MI0006318、配列番号225)が知られている。

【0103】

本明細書で使用される「hsa-miR-8063 遺伝子」又は「hsa-miR-8063」という用語は、配列番号31に記載の hsa-miR-8063 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0030990) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-8063 遺伝子は、Wang HJら、2013年、Shock、39巻、p480-487に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-8063」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-8063」(miRBase Accession No. MI0025899、配列番号226)が知られている。

10

【0104】

本明細書で使用される「hsa-miR-8069 遺伝子」又は「hsa-miR-8069」という用語は、配列番号32に記載の hsa-miR-8069 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0030996) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-8069 遺伝子は、Wang HJら、2013年、Shock、39巻、p480-487に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-8069」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-8069」(miRBase Accession No. MI0025905、配列番号227)が知られている。

20

【0105】

本明細書で使用される「hsa-miR-6875-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6875-5p」という用語は、配列番号33に記載の hsa-miR-6875-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0027650) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6875-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6875-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6875」(miRBase Accession No. MI0022722、配列番号228)が知られている。

30

【0106】

本明細書で使用される「hsa-miR-3185 遺伝子」又は「hsa-miR-3185」という用語は、配列番号34に記載の hsa-miR-3185 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0015065) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3185 遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3185」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3185」(miRBase Accession No. MI0014227、配列番号229)が知られている。

40

【0107】

本明細書で使用される「hsa-miR-4433b-3p 遺伝子」又は「hsa-miR-4433b-3p」という用語は、配列番号35に記載の hsa-miR-4433b-3p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0030414) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4433b-3p 遺伝子は、Ple Hら、2012年、PLoS One、7巻、e50

50

746に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4433b-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4433b」(miRBase Accession No. MI0025511、配列番号230)が知られている。

【0108】

本明細書で使用される「hsa-miR-6887-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6887-5p」という用語は、配列番号36に記載のhsa-miR-6887-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027674)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6887-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6887-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6887」(miRBase Accession No. MI0022734、配列番号231)が知られている。

10

【0109】

本明細書で使用される「hsa-miR-128-1-5p遺伝子」又は「hsa-miR-128-1-5p」という用語は、配列番号37に記載のhsa-miR-128-1-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0026477)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-128-1-5p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-128-1-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-128-1」(miRBase Accession No. MI0000447、配列番号232)が知られている。

20

【0110】

本明細書で使用される「hsa-miR-6724-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6724-5p」という用語は、配列番号38に記載のhsa-miR-6724-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0025856)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6724-5p遺伝子は、Li Yら、2012年、Gene、497巻、p330-335に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6724-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6724」(miRBase Accession No. MI0022559、配列番号233)が知られている。

30

【0111】

本明細書で使用される「hsa-miR-1914-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1914-3p」という用語は、配列番号39に記載のhsa-miR-1914-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0007890)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1914-3p遺伝子は、Bar Mら、2008年、Stem Cells、26巻、p2496-2505に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1914-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1914」(miRBase Accession No. MI0008335、配列番号234)が知られている。

40

【0112】

本明細書で使用される「hsa-miR-1225-5p遺伝子」又は「hsa-miR-1225-5p」という用語は、配列番号40に記載のhsa-miR-1225-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005572)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1225-5p遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、

50

p 3 2 8 - 3 3 6 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 1 2 2 5」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 0 6 3 1 1、配列番号 2 3 5) が知られている。

【 0 1 1 3 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 4 1 9 b 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 4 1 9 b」という用語は、配列番号 4 1 に記載の h s a - m i R - 4 4 1 9 b 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 9 0 3 4) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 4 1 9 b 遺伝子は、J i m a D D ら、2 0 1 0 年、B l o o d、1 1 6 巻、e 1 1 8 - e 1 2 7 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 4 1 9 b」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 4 1 9 b」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 6 8 6 1、配列番号 2 3 6) が知られている。

10

【 0 1 1 4 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p」という用語は、配列番号 4 2 に記載の h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 8 1 1 7) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p 遺伝子は、L a d e w i g E ら、2 0 1 2 年、G e n o m e R e s、2 2 巻、p 1 6 3 4 - 1 6 4 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 7 1 1 0」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 2 9 6 1、配列番号 2 3 7) が知られている。

20

【 0 1 1 5 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p」という用語は、配列番号 4 3 に記載の h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 0 4 5 6 1) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p 遺伝子は、L i m L P ら、2 0 0 3 年、S c i e n c e、2 9 9 巻、p 1 5 4 0 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 1 8 7」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 0 0 2 7 4、配列番号 2 3 8) が知られている。

30

【 0 1 1 6 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p」という用語は、配列番号 4 4 に記載の h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 5 0 6 4) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p 遺伝子は、S t a r k M S ら、2 0 1 0 年、P L o S O n e、5 巻、e 9 6 8 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 3 1 8 4」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 4 2 2 6、配列番号 2 3 9) が知られている。

40

【 0 1 1 7 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p」という用語は、配列番号 4 5 に記載の h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 2 6 9 3) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p 遺伝子は、L i m L P ら、2 0 0 3 年、S c i e n c e、2 9 9 巻、p 1 5 4 0 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 2 0 4」(m i R B a s e A c

50

cession No. MI0000284、配列番号240)が知られている。

【0118】

本明細書で使用される「hsa-miR-5572遺伝子」又は「hsa-miR-5572」という用語は、配列番号46に記載のhsa-miR-5572遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022260)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-5572遺伝子は、Tandon Mら、2012年、Oral Dis、18巻、p127-131に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-5572」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-5572」(miRBase Accession No. MI0019117、配列番号241)が知られている。

10

【0119】

本明細書で使用される「hsa-miR-6729-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6729-5p」という用語は、配列番号47に記載のhsa-miR-6729-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027359)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6729-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6729-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6729」(miRBase Accession No. MI0022574、配列番号242)が知られている。

20

【0120】

本明細書で使用される「hsa-miR-615-5p遺伝子」又は「hsa-miR-615-5p」という用語は、配列番号48に記載のhsa-miR-615-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004804)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-615-5p遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-615-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-615」(miRBase Accession No. MI0003628、配列番号243)が知られている。

30

【0121】

本明細書で使用される「hsa-miR-6749-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6749-5p」という用語は、配列番号49に記載のhsa-miR-6749-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027398)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6749-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6749-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6749」(miRBase Accession No. MI0022594、配列番号244)が知られている。

40

【0122】

本明細書で使用される「hsa-miR-6515-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6515-3p」という用語は、配列番号50に記載のhsa-miR-6515-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0025487)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6515-3p遺伝子は、Joyce CEら、2011年、Hum Mol Genet、20巻、p4025-4040に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6515-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6515」(miRBase Accession No. MI0022227、配列番号245)が知られている。

50

【0123】

本明細書で使用される「hsa-miR-3937遺伝子」又は「hsa-miR-3937」という用語は、配列番号51に記載のhsa-miR-3937遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018352)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3937遺伝子は、Liao JYら、2010年、PLOS One、5巻、e10563に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3937」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3937」(miRBase Accession No. MI0016593、配列番号246)が知られている。

【0124】

本明細書で使用される「hsa-miR-6840-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6840-3p」という用語は、配列番号52に記載のhsa-miR-6840-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027583)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6840-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6840-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6840」(miRBase Accession No. MI0022686、配列番号247)が知られている。

【0125】

本明細書で使用される「hsa-miR-6893-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6893-5p」という用語は、配列番号53に記載のhsa-miR-6893-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027686)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6893-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6893-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6893」(miRBase Accession No. MI0022740、配列番号248)が知られている。

【0126】

本明細書で使用される「hsa-miR-4728-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4728-5p」という用語は、配列番号54に記載のhsa-miR-4728-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019849)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4728-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4728-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4728」(miRBase Accession No. MI0017365、配列番号249)が知られている。

【0127】

本明細書で使用される「hsa-miR-6717-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6717-5p」という用語は、配列番号55に記載のhsa-miR-6717-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0025846)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6717-5p遺伝子は、Li Yら、2012年、Gene、497巻、p330-335に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6717-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6717」(miRBase Accession No. MI0022551、配列番号250)が知られている。

【0128】

本明細書で使用される「hsa-miR-7113-3p遺伝子」又は「hsa-miR-7113-3p」という用語は、配列番号56に記載のhsa-miR-7113-3p遺伝子(miRBase Accession No.MIMAT0028124)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7113-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7113-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7113」(miRBase Accession No.MI0022964、配列番号251)が知られている。

【0129】

10

本明細書で使用される「hsa-miR-4665-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4665-5p」という用語は、配列番号57に記載のhsa-miR-4665-5p遺伝子(miRBase Accession No.MIMAT0019739)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4665-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4665-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4665」(miRBase Accession No.MI0017295、配列番号220)が知られている。

【0130】

20

本明細書で使用される「hsa-miR-642b-3p遺伝子」又は「hsa-miR-642b-3p」という用語は、配列番号58に記載のhsa-miR-642b-3p遺伝子(miRBase Accession No.MIMAT0018444)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-642b-3p遺伝子は、Witten Dら、2010年、BMC Biol、8巻、p58に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-642b-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-642b」(miRBase Accession No.MI0016685、配列番号252)が知られている。

【0131】

30

本明細書で使用される「hsa-miR-7109-5p遺伝子」又は「hsa-miR-7109-5p」という用語は、配列番号59に記載のhsa-miR-7109-5p遺伝子(miRBase Accession No.MIMAT0028115)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7109-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7109-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7109」(miRBase Accession No.MI0022960、配列番号253)が知られている。

【0132】

40

本明細書で使用される「hsa-miR-6842-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6842-5p」という用語は、配列番号60に記載のhsa-miR-6842-5p遺伝子(miRBase Accession No.MIMAT0027586)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6842-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6842-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6842」(miRBase Accession No.MI0022688、配列番号254)が知られている。

【0133】

50

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 4 4 2 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 4 4 2」という用語は、配列番号61に記載のh s a - m i R - 4 4 4 2 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 8 9 6 0) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 4 4 2 遺伝子は、J i m a D D ら、2 0 1 0 年、B l o o d、1 1 6 巻、e 1 1 8 - e 1 2 7 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 4 4 2」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 4 4 2」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 6 7 8 5、配列番号255) が知られている。

【0134】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p」という用語は、配列番号62に記載のh s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 8 9 4 9) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p 遺伝子は、J i m a D D ら、2 0 1 0 年、B l o o d、1 1 6 巻、e 1 1 8 - e 1 2 7 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 4 3 3」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 6 7 7 3、配列番号256) が知られている。

【0135】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p」という用語は、配列番号63に記載のh s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 9 8 0 7) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p 遺伝子は、P e r s s o n H ら、2 0 1 1 年、C a n c e r R e s、7 1 巻、p 7 8 - 8 6 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 7 0 7」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 7 3 4 0、配列番号257) が知られている。

【0136】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 1 2 6 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6 1 2 6」という用語は、配列番号64に記載のh s a - m i R - 6 1 2 6 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 4 5 9 9) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 6 1 2 6 遺伝子は、S m i t h J L ら、2 0 1 2 年、J V i r o l、8 6 巻、p 5 2 7 8 - 5 2 8 7 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 6 1 2 6」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 6 1 2 6」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 1 2 6 0、配列番号258) が知られている。

【0137】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 4 4 9 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 4 4 9」という用語は、配列番号65に記載のh s a - m i R - 4 4 4 9 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 8 9 6 8) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 4 4 9 遺伝子は、J i m a D D ら、2 0 1 0 年、B l o o d、1 1 6 巻、e 1 1 8 - e 1 2 7 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 4 4 9」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 4 4 9」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 6 7 9 2、配列番号259) が知られている。

【0138】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 7 0 6 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 7 0 6」という用語は、配列番号66に記載のh s a - m i R - 4 7 0 6 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 9 8 0 6) やその他生物種ホモ

10

20

30

40

50

ログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4706 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4706」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4706」(miRBase Accession No. MI0017339、配列番号260)が知られている。

【0139】

本明細書で使用される「hsa-miR-1913 遺伝子」又は「hsa-miR-1913」という用語は、配列番号67に記載のhsa-miR-1913 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0007888)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1913 遺伝子は、Bar Mら、2008年、Stem Cells、26巻、p2496-2505に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1913」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1913」(miRBase Accession No. MI0008334、配列番号261)が知られている。

10

【0140】

本明細書で使用される「hsa-miR-602 遺伝子」又は「hsa-miR-602」という用語は、配列番号68に記載のhsa-miR-602 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003270)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-602 遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-602」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-602」(miRBase Accession No. MI0003615、配列番号262)が知られている。

20

【0141】

本明細書で使用される「hsa-miR-939-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-939-5p」という用語は、配列番号69に記載のhsa-miR-939-5p 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004982)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-939-5p 遺伝子は、Lui WOら、2007年、Cancer Res、67巻、p6031-6043に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-939-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-939」(miRBase Accession No. MI0005761、配列番号263)が知られている。

30

【0142】

本明細書で使用される「hsa-miR-4695-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-4695-5p」という用語は、配列番号70に記載のhsa-miR-4695-5p 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019788)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4695-5p 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4695-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4695」(miRBase Accession No. MI0017328、配列番号264)が知られている。

40

【0143】

本明細書で使用される「hsa-miR-711 遺伝子」又は「hsa-miR-711」という用語は、配列番号71に記載のhsa-miR-711 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0012734)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-711 遺伝子は、Artzi Sら、2008年、BMC Bioinformatics、9巻、p39に記載される方法

50

によって得ることができる。また、「hsa-miR-711」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-711」(miRBase Accession No. MI0012488、配列番号265)が知られている。

【0144】

本明細書で使用される「hsa-miR-6816-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6816-5p」という用語は、配列番号72に記載のhsa-miR-6816-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027532)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6816-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6816-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6816」(miRBase Accession No. MI0022661、配列番号266)が知られている。

10

【0145】

本明細書で使用される「hsa-miR-4632-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4632-5p」という用語は、配列番号73に記載のhsa-miR-4632-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022977)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4632-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4632-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4632」(miRBase Accession No. MI0017259、配列番号267)が知られている。

20

【0146】

本明細書で使用される「hsa-miR-6721-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6721-5p」という用語は、配列番号74に記載のhsa-miR-6721-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0025852)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6721-5p遺伝子は、Li Yら、2012年、Gene、497巻、p330-335に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6721-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6721」(miRBase Accession No. MI0022556、配列番号268)が知られている。

30

【0147】

本明細書で使用される「hsa-miR-7847-3p遺伝子」又は「hsa-miR-7847-3p」という用語は、配列番号75に記載のhsa-miR-7847-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0030422)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7847-3p遺伝子は、Ple Hら、2012年、PLoS One、7巻、e50746に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7847-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7847」(miRBase Accession No. MI0025517、配列番号269)が知られている。

40

【0148】

本明細書で使用される「hsa-miR-6132遺伝子」又は「hsa-miR-6132」という用語は、配列番号76に記載のhsa-miR-6132遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0024616)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6132遺伝子は、Dannemann Mら、2012年、Genome Biol Evol、4巻、p552-564に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6132

50

」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6132」(miRBase Accession No. MI0021277、配列番号270)が知られている。

【0149】

本明細書で使用される「hsa-miR-887-3p遺伝子」又は「hsa-miR-887-3p」という用語は、配列番号77に記載のhsa-miR-887-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004951)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-887-3p遺伝子は、Berezikov Eら、2006年、Genome Res、16巻、p1289-1298に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-887-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-887」(miRBase Accession No. MI0005562、配列番号271)が知られている。

10

【0150】

本明細書で使用される「hsa-miR-3679-3p遺伝子」又は「hsa-miR-3679-3p」という用語は、配列番号78に記載のhsa-miR-3679-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018105)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3679-3p遺伝子は、Creighton CJら、2010年、PLoS One、5巻、e9637に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3679-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3679」(miRBase Accession No. MI0016080、配列番号205)が知られている。

20

【0151】

本明細書で使用される「hsa-miR-6784-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6784-5p」という用語は、配列番号79に記載のhsa-miR-6784-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027468)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6784-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6784-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6784」(miRBase Accession No. MI0022629、配列番号272)が知られている。

30

【0152】

本明細書で使用される「hsa-miR-1249遺伝子」又は「hsa-miR-1249」という用語は、配列番号80に記載のhsa-miR-1249遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005901)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1249遺伝子は、Morin RDら、2008年、Genome Res、18巻、p610-621に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1249」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1249」(miRBase Accession No. MI0006384、配列番号273)が知られている。

40

【0153】

本明細書で使用される「hsa-miR-937-5p遺伝子」又は「hsa-miR-937-5p」という用語は、配列番号81に記載のhsa-miR-937-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022938)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-937-5p遺伝子は、Lui WOら、2007年、Cancer Res、67巻、p6031-6043に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-937-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-937」(miR

50

Base Accession No. MI0005759、配列番号274)が知られている。

【0154】

本明細書で使用される「hsa-miR-5195-3p遺伝子」又は「hsa-miR-5195-3p」という用語は、配列番号82に記載のhsa-miR-5195-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0021127)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-5195-3p遺伝子は、Schotte Dら、2011年、Leukemia、25巻、p1389-1399に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-5195-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-5195」(miRBase Accession No. MI0018174、配列番号275)が知られている。

10

【0155】

本明細書で使用される「hsa-miR-6732-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6732-5p」という用語は、配列番号83に記載のhsa-miR-6732-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027365)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6732-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6732-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6732」(miRBase Accession No. MI0022577、配列番号276)が知られている。

20

【0156】

本明細書で使用される「hsa-miR-4417遺伝子」又は「hsa-miR-4417」という用語は、配列番号84に記載のhsa-miR-4417遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018929)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4417遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4417」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4417」(miRBase Accession No. MI0016753、配列番号277)が知られている。

30

【0157】

本明細書で使用される「hsa-miR-4281遺伝子」又は「hsa-miR-4281」という用語は、配列番号85に記載のhsa-miR-4281遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0016907)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4281遺伝子は、Goff LAら、2009年、PLoS One、4巻、e7192に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4281」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4281」(miRBase Accession No. MI0015885、配列番号278)が知られている。

40

【0158】

本明細書で使用される「hsa-miR-4734遺伝子」又は「hsa-miR-4734」という用語は、配列番号86に記載のhsa-miR-4734遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019859)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4734遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4734」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4734」(miRBase Accession No. MI0017371、配列番号279)が知られている。

【0159】

50

本明細書で使用される「hsa-miR-6766-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6766-3p」という用語は、配列番号87に記載のhsa-miR-6766-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027433)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6766-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6766-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6766」(miRBase Accession No. MI0022611、配列番号280)が知られている。

【0160】

10

本明細書で使用される「hsa-miR-663a遺伝子」又は「hsa-miR-663a」という用語は、配列番号88に記載のhsa-miR-663a遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003326)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-663a遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-663a」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-663a」(miRBase Accession No. MI0003672、配列番号281)が知られている。

【0161】

20

本明細書で使用される「hsa-miR-4513遺伝子」又は「hsa-miR-4513」という用語は、配列番号89に記載のhsa-miR-4513遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019050)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4513遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4513」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4513」(miRBase Accession No. MI0016879、配列番号282)が知られている。

【0162】

本明細書で使用される「hsa-miR-6781-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6781-5p」という用語は、配列番号90に記載のhsa-miR-6781-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027462)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6781-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6781-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6781」(miRBase Accession No. MI0022626、配列番号283)が知られている。

30

【0163】

本明細書で使用される「hsa-miR-1227-5p遺伝子」又は「hsa-miR-1227-5p」という用語は、配列番号91に記載のhsa-miR-1227-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022941)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1227-5p遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、p328-336に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1227-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1227」(miRBase Accession No. MI0006316、配列番号284)が知られている。

40

【0164】

本明細書で使用される「hsa-miR-6845-5p遺伝子」又は「hsa-mi

50

R - 6 8 4 5 - 5 p」という用語は、配列番号 92 に記載の h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 7 5 9 0) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p 遺伝子は、L a d e w i g E ら、2 0 1 2 年、G e n o m e R e s、2 2 巻、p 1 6 3 4 - 1 6 4 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 6 8 4 5」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 2 6 9 1、配列番号 2 8 5) が知られている。

【 0 1 6 5 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p」という用語は、配列番号 93 に記載の h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 7 4 9 6) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p 遺伝子は、L a d e w i g E ら、2 0 1 2 年、G e n o m e R e s、2 2 巻、p 1 6 3 4 - 1 6 4 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 6 7 9 8」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 2 6 4 3、配列番号 2 8 6) が知られている。

【 0 1 6 6 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p」という用語は、配列番号 94 に記載の h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 2 9 6 7) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p 遺伝子は、W i t t e n D ら、2 0 1 0 年、B M C B i o l、8 巻、p 5 8 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 3 6 2 0」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 6 0 1 1、配列番号 2 8 7) が知られている。

【 0 1 6 7 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p」という用語は、配列番号 95 に記載の h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 0 7 8 9 1) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p 遺伝子は、B a r M ら、2 0 0 8 年、S t e m C e l l s、2 6 巻、p 2 4 9 6 - 2 5 0 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 1 9 1 5」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 0 8 3 3 6、配列番号 2 8 8) が知られている。

【 0 1 6 8 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 2 9 4 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 2 9 4」という用語は、配列番号 96 に記載の h s a - m i R - 4 2 9 4 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 6 8 4 9) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 2 9 4 遺伝子は、G o f f L A ら、2 0 0 9 年、P L o S O n e、4 巻、e 7 1 9 2 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 2 9 4」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 2 9 4」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 5 8 2 7、配列番号 2 8 9) が知られている。

【 0 1 6 9 】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p」という用語は、配列番号 97 に記載の h s a - m i R - 6 4 2 a -

10

20

30

40

50

3 p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0020924) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-642a-3p 遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-642a-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-642a」(miRBase Accession No. MI0003657、配列番号290)が知られている。

【0170】

本明細書で使用される「hsa-miR-371a-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-371a-5p」という用語は、配列番号98に記載のhsa-miR-371a-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0004687) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-371a-5p 遺伝子は、Suh MRら、2004年、Dev Biol、270巻、p488-498に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-371a-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-371a」(miRBase Accession No. MI0000779、配列番号291)が知られている。

10

【0171】

本明細書で使用される「hsa-miR-940 遺伝子」又は「hsa-miR-940」という用語は、配列番号99に記載のhsa-miR-940 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0004983) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-940 遺伝子は、Lui WOら、2007年、Cancer Res、67巻、p6031-6043に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-940」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-940」(miRBase Accession No. MI0005762、配列番号292)が知られている。

20

【0172】

本明細書で使用される「hsa-miR-4450 遺伝子」又は「hsa-miR-4450」という用語は、配列番号100に記載のhsa-miR-4450 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0018971) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4450 遺伝子は、Jim a DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4450」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4450」(miRBase Accession No. MI0016795、配列番号293)が知られている。

30

【0173】

本明細書で使用される「hsa-miR-4723-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-4723-5p」という用語は、配列番号101に記載のhsa-miR-4723-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0019838) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4723-5p 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4723-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4723」(miRBase Accession No. MI0017359、配列番号294)が知られている。

40

【0174】

本明細書で使用される「hsa-miR-1469 遺伝子」又は「hsa-miR-1469」という用語は、配列番号102に記載のhsa-miR-1469 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0007347) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1469 遺伝子は、Kaw

50

aji Hら、2008年、BMC Genomics、9巻、p157に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1469」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1469」(miRBase Accession No. MI0007074、配列番号295)が知られている。

【0175】

本明細書で使用される「hsa-miR-6861-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6861-5p」という用語は、配列番号103に記載のhsa-miR-6861-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027623)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6861-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6861-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6861」(miRBase Accession No. MI0022708、配列番号296)が知られている。

10

【0176】

本明細書で使用される「hsa-miR-7975遺伝子」又は「hsa-miR-7975」という用語は、配列番号104に記載のhsa-miR-7975遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0031178)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7975遺伝子は、Veltthut-Meikas Aら、2013年、Mol Endocrinol、オンライン版、に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7975」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7975」(miRBase Accession No. MI0025751、配列番号297)が知られている。

20

【0177】

本明細書で使用される「hsa-miR-6879-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6879-5p」という用語は、配列番号105に記載のhsa-miR-6879-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027658)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6879-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6879-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6879」(miRBase Accession No. MI0022726、配列番号298)が知られている。

30

【0178】

本明細書で使用される「hsa-miR-6802-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6802-5p」という用語は、配列番号106に記載のhsa-miR-6802-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027504)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6802-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6802-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6802」(miRBase Accession No. MI0022647、配列番号299)が知られている。

40

【0179】

本明細書で使用される「hsa-miR-1268b遺伝子」又は「hsa-miR-1268b」という用語は、配列番号107に記載のhsa-miR-1268b遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018925)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1268b遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載さ

50

れる方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1268b」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1268b」(miRBase Accession No. MI0016748、配列番号300)が知られている。

【0180】

本明細書で使用される「hsa-miR-663b遺伝子」又は「hsa-miR-663b」という用語は、配列番号108に記載のhsa-miR-663b遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005867)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-663b遺伝子は、Takada Sら、2008年、Leukemia、22巻、p1274-1278に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-663b」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-663b」(miRBase Accession No. MI0006336、配列番号301)が知られている。

10

【0181】

本明細書で使用される「hsa-miR-125a-3p遺伝子」又は「hsa-miR-125a-3p」という用語は、配列番号109に記載のhsa-miR-125a-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004602)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-125a-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-125a-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-125a」(miRBase Accession No. MI0000469、配列番号302)が知られている。

20

【0182】

本明細書で使用される「hsa-miR-2861遺伝子」又は「hsa-miR-2861」という用語は、配列番号110に記載のhsa-miR-2861遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0013802)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-2861遺伝子は、Li Hら、2009年、J Clin Invest、119巻、p3666-3677に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-2861」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-2861」(miRBase Accession No. MI0013006、配列番号303)が知られている。

30

【0183】

本明細書で使用される「hsa-miR-6088遺伝子」又は「hsa-miR-6088」という用語は、配列番号111に記載のhsa-miR-6088遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0023713)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6088遺伝子は、Yoo JKら、2012年、Stem Cells Dev、21巻、p2049-2057に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6088」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6088」(miRBase Accession No. MI0020365、配列番号304)が知られている。

40

【0184】

本明細書で使用される「hsa-miR-4758-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4758-5p」という用語は、配列番号112に記載のhsa-miR-4758-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019903)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4758-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4758-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4758」(miRBase Accession No. MI0017399、配列番号305)が知られている。

50

【0185】

本明細書で使用される「hsa-miR-296-3p遺伝子」又は「hsa-miR-296-3p」という用語は、配列番号113に記載のhsa-miR-296-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004679)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-296-3p遺伝子は、Houbaviy HBら、2003年、Dev Cell、5巻、p351-358に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-296-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-296」(miRBase Accession No. MI0000747、配列番号306)が知られている。

10

【0186】

本明細書で使用される「hsa-miR-6738-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6738-5p」という用語は、配列番号114に記載のhsa-miR-6738-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027377)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6738-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6738-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6738」(miRBase Accession No. MI0022583、配列番号307)が知られている。

20

【0187】

本明細書で使用される「hsa-miR-671-5p遺伝子」又は「hsa-miR-671-5p」という用語は、配列番号115に記載のhsa-miR-671-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003880)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-671-5p遺伝子は、Berezikov Eら、2006年、Genome Res、16巻、p1289-1298に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-671-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-671」(miRBase Accession No. MI0003760、配列番号308)が知られている。

30

【0188】

本明細書で使用される「hsa-miR-4454遺伝子」又は「hsa-miR-4454」という用語は、配列番号116に記載のhsa-miR-4454遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018976)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4454遺伝子は、Jim a DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4454」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4454」(miRBase Accession No. MI0016800、配列番号309)が知られている。

【0189】

本明細書で使用される「hsa-miR-4516遺伝子」又は「hsa-miR-4516」という用語は、配列番号117に記載のhsa-miR-4516遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019053)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4516遺伝子は、Jim a DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4516」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4516」(miRBase Accession No. MI0016882、配列番号310)が知られている。

40

【0190】

本明細書で使用される「hsa-miR-7845-5p遺伝子」又は「hsa-mi

50

R - 7 8 4 5 - 5 p」という用語は、配列番号118に記載のhsa-miR-7845-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0030420)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7845-5p遺伝子は、Ple Hら、2012年、PLoS One、7巻、e50746に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7845-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7845」(miRBase Accession No. MI0025515、配列番号311)が知られている。

【0191】

本明細書で使用される「hsa-miR-4741遺伝子」又は「hsa-miR-4741」という用語は、配列番号119に記載のhsa-miR-4741遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019871)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4741遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4741」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4741」(miRBase Accession No. MI0017379、配列番号312)が知られている。

10

【0192】

本明細書で使用される「hsa-miR-92b-5p遺伝子」又は「hsa-miR-92b-5p」という用語は、配列番号120に記載のhsa-miR-92b-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004792)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-92b-5p遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-92b-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-92b」(miRBase Accession No. MI0003560、配列番号313)が知られている。

20

【0193】

本明細書で使用される「hsa-miR-6795-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6795-5p」という用語は、配列番号121に記載のhsa-miR-6795-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027490)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6795-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6795-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6795」(miRBase Accession No. MI0022640、配列番号314)が知られている。

30

【0194】

本明細書で使用される「hsa-miR-6805-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6805-3p」という用語は、配列番号122に記載のhsa-miR-6805-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027511)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6805-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6805-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6805」(miRBase Accession No. MI0022650、配列番号315)が知られている。

40

【0195】

本明細書で使用される「hsa-miR-4725-3p遺伝子」又は「hsa-miR-4725-3p」という用語は、配列番号123に記載のhsa-miR-4725

50

- 3 p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0019844) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4725-3p 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4725-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4725」(miRBase Accession No. MI0017362、配列番号316)が知られている。

【0196】

本明細書で使用される「hsa-miR-6782-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6782-5p」という用語は、配列番号124に記載のhsa-miR-6782-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0027464) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6782-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6782-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6782」(miRBase Accession No. MI0022627、配列番号317)が知られている。

10

【0197】

本明細書で使用される「hsa-miR-4688 遺伝子」又は「hsa-miR-4688」という用語は、配列番号125に記載のhsa-miR-4688 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0019777) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4688 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4688」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4688」(miRBase Accession No. MI0017321、配列番号318)が知られている。

20

【0198】

本明細書で使用される「hsa-miR-6850-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6850-5p」という用語は、配列番号126に記載のhsa-miR-6850-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0027600) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6850-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6850-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6850」(miRBase Accession No. MI0022696、配列番号319)が知られている。

30

【0199】

本明細書で使用される「hsa-miR-6777-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6777-5p」という用語は、配列番号127に記載のhsa-miR-6777-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0027454) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6777-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6777-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6777」(miRBase Accession No. MI0022622、配列番号320)が知られている。

40

【0200】

本明細書で使用される「hsa-miR-6785-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6785-5p」という用語は、配列番号128に記載のhsa-miR-6785-5p 遺伝子 (miRBase Accession No. MIMAT0027470) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6785-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6785-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6785」(miRBase Accession No. MI0022622、配列番号320)が知られている。

50

)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6785-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6785-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6785」(miRBase Accession No. MI0022630、配列番号321)が知られている。

【0201】

本明細書で使用される「hsa-miR-7106-5p遺伝子」又は「hsa-miR-7106-5p」という用語は、配列番号129に記載のhsa-miR-7106-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0028109)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7106-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7106-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7106」(miRBase Accession No. MI0022957、配列番号322)が知られている。

10

【0202】

本明細書で使用される「hsa-miR-3663-3p遺伝子」又は「hsa-miR-3663-3p」という用語は、配列番号130に記載のhsa-miR-3663-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018085)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3663-3p遺伝子は、Liao JYら、2010年、PLOS One、5巻、e10563に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3663-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3663」(miRBase Accession No. MI0016064、配列番号323)が知られている。

20

【0203】

本明細書で使用される「hsa-miR-6131遺伝子」又は「hsa-miR-6131」という用語は、配列番号131に記載のhsa-miR-6131遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0024615)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6131遺伝子は、Dannemann Mら、2012年、Genome Biol Evol、4巻、p552-564に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6131」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6131」(miRBase Accession No. MI0021276、配列番号324)が知られている。

30

【0204】

本明細書で使用される「hsa-miR-1915-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1915-3p」という用語は、配列番号132に記載のhsa-miR-1915-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0007892)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1915-3p遺伝子は、Bar Mら、2008年、Stem Cells、26巻、p2496-2505に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1915-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1915」(miRBase Accession No. MI0008336、配列番号288)が知られている。

40

【0205】

本明細書で使用される「hsa-miR-4532遺伝子」又は「hsa-miR-4532」という用語は、配列番号133に記載のhsa-miR-4532遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019071)やその他生物種ホ

50

モログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4532 遺伝子は、Jim a DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4532」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4532」(miRBase Accession No. MI0016899、配列番号325)が知られている。

【0206】

本明細書で使用される「hsa-miR-6820-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-6820-5p」という用語は、配列番号134に記載のhsa-miR-6820-5p 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027540)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6820-5p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6820-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6820」(miRBase Accession No. MI0022665、配列番号326)が知られている。

10

【0207】

本明細書で使用される「hsa-miR-4689 遺伝子」又は「hsa-miR-4689」という用語は、配列番号135に記載のhsa-miR-4689 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019778)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4689 遺伝子は、Per sson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4689」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4689」(miRBase Accession No. MI0017322、配列番号327)が知られている。

20

【0208】

本明細書で使用される「hsa-miR-4638-5p 遺伝子」又は「hsa-miR-4638-5p」という用語は、配列番号136に記載のhsa-miR-4638-5p 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019695)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4638-5p 遺伝子は、Per sson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4638-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4638」(miRBase Accession No. MI0017265、配列番号328)が知られている。

30

【0209】

本明細書で使用される「hsa-miR-3656 遺伝子」又は「hsa-miR-3656」という用語は、配列番号137に記載のhsa-miR-3656 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018076)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3656 遺伝子は、Mei ri Eら、2010年、Nucleic Acids Res、38巻、p6234-6246に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3656」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3656」(miRBase Accession No. MI0016056、配列番号329)が知られている。

40

【0210】

本明細書で使用される「hsa-miR-3621 遺伝子」又は「hsa-miR-3621」という用語は、配列番号138に記載のhsa-miR-3621 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018002)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3621 遺伝子は、Wit ten Dら、2010年、BMC Biol、8巻、p58に記載される方法によって

50

得ることができる。また、「hsa-miR-3621」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3621」(miRBase Accession No. MI0016012、配列番号330)が知られている。

【0211】

本明細書で使用される「hsa-miR-6769b-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6769b-5p」という用語は、配列番号139に記載のhsa-miR-6769b-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027620)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6769b-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6769b-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6769b」(miRBase Accession No. MI0022706、配列番号331)が知られている。

10

【0212】

本明細書で使用される「hsa-miR-149-3p遺伝子」又は「hsa-miR-149-3p」という用語は、配列番号140に記載のhsa-miR-149-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004609)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-149-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-149-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-149」(miRBase Accession No. MI0000478、配列番号332)が知られている。

20

【0213】

本明細書で使用される「hsa-miR-23b-3p遺伝子」又は「hsa-miR-23b-3p」という用語は、配列番号141に記載のhsa-miR-23b-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0000418)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-23b-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-23b-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-23b」(miRBase Accession No. MI0000439、配列番号333)が知られている。

30

【0214】

本明細書で使用される「hsa-miR-3135b遺伝子」又は「hsa-miR-3135b」という用語は、配列番号142に記載のhsa-miR-3135b遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0018985)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3135b遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3135b」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3135b」(miRBase Accession No. MI0016809、配列番号334)が知られている。

40

【0215】

本明細書で使用される「hsa-miR-6848-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6848-5p」という用語は、配列番号143に記載のhsa-miR-6848-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027596)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6848-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6848-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir

50

- 6848」(miRBase Accession No. MI0022694、配列番号335)が知られている。

【0216】

本明細書で使用される「hsa-miR-6769a-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6769a-5p」という用語は、配列番号144に記載のhsa-miR-6769a-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027438)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6769a-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6769a-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6769a」(miRBase Accession No. MI0022614、配列番号336)が知られている。

10

【0217】

本明細書で使用される「hsa-miR-4327遺伝子」又は「hsa-miR-4327」という用語は、配列番号145に記載のhsa-miR-4327遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0016889)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4327遺伝子は、Goff LAら、2009年、PLoS One、4巻、e7192に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4327」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4327」(miRBase Accession No. MI0015867、配列番号337)が知られている。

20

【0218】

本明細書で使用される「hsa-miR-6765-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6765-3p」という用語は、配列番号146に記載のhsa-miR-6765-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027431)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6765-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6765-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6765」(miRBase Accession No. MI0022610、配列番号338)が知られている。

30

【0219】

本明細書で使用される「hsa-miR-6716-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6716-5p」という用語は、配列番号147に記載のhsa-miR-6716-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0025844)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6716-5p遺伝子は、Li Yら、2012年、Gene、497巻、p330-335に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6716-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6716」(miRBase Accession No. MI0022550、配列番号339)が知られている。

40

【0220】

本明細書で使用される「hsa-miR-6877-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6877-5p」という用語は、配列番号148に記載のhsa-miR-6877-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027654)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6877-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6877-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6877」(miRBase Accession No. MI0022724、配列

50

番号340)が知られている。

【0221】

本明細書で使用される「hsa-miR-6727-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6727-5p」という用語は、配列番号149に記載のhsa-miR-6727-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027355)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6727-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6727-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6727」(miRBase Accession No. MI0022572、配列番号341)が知られている。

10

【0222】

本明細書で使用される「hsa-miR-4534遺伝子」又は「hsa-miR-4534」という用語は、配列番号150に記載のhsa-miR-4534遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019073)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4534遺伝子は、Jim a DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4534」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4534」(miRBase Accession No. MI0016901、配列番号342)が知られている。

20

【0223】

本明細書で使用される「hsa-miR-614遺伝子」又は「hsa-miR-614」という用語は、配列番号151に記載のhsa-miR-614遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003282)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-614遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-614」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-614」(miRBase Accession No. MI0003627、配列番号343)が知られている。

30

【0224】

本明細書で使用される「hsa-miR-1202遺伝子」又は「hsa-miR-1202」という用語は、配列番号152に記載のhsa-miR-1202遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005865)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1202遺伝子は、Mar ton Sら、2008年、Leukemia、22巻、p330-338に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1202」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1202」(miRBase Accession No. MI0006334、配列番号344)が知られている。

40

【0225】

本明細書で使用される「hsa-miR-575遺伝子」又は「hsa-miR-575」という用語は、配列番号153に記載のhsa-miR-575遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003240)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-575遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687-3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-575」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-575」(miRBase Accession No. MI0003582、配列番号345)が知られている。

【0226】

50

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p」という用語は、配列番号154に記載のh s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 7 6 4 0) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p 遺伝子は、L a d e w i g E ら、2 0 1 2 年、G e n o m e R e s、2 2 巻、p 1 6 3 4 - 1 6 4 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 6 8 7 0」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 2 7 1 7、配列番号346) が知られている。

【0227】

10

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p」という用語は、配列番号155に記載のh s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 2 5 8 5 4) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p 遺伝子は、L i Y ら、2 0 1 2 年、G e n e、4 9 7 巻、p 3 3 0 - 3 3 5 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 6 7 2 2」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 2 5 5 7、配列番号347) が知られている。

【0228】

20

本明細書で使用される「h s a - m i R - 7 9 7 7 遺伝子」又は「h s a - m i R - 7 9 7 7」という用語は、配列番号156に記載のh s a - m i R - 7 9 7 7 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 3 1 1 8 0) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 7 9 7 7 遺伝子は、V e l t h u t - M e i k a s A ら、2 0 1 3 年、M o l E n d o c r i n o l、オンライン版、に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 7 9 7 7」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 7 9 7 7」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 2 5 7 5 3、配列番号348) が知られている。

【0229】

30

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p」という用語は、配列番号157に記載のh s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 9 7 1 1) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p 遺伝子は、P e r s s o n H ら、2 0 1 1 年、C a n c e r R e s、7 1 巻、p 7 8 - 8 6 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 6 4 9」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 7 2 7 6、配列番号349) が知られている。

【0230】

40

本明細書で使用される「h s a - m i R - 4 6 7 5 遺伝子」又は「h s a - m i R - 4 6 7 5」という用語は、配列番号158に記載のh s a - m i R - 4 6 7 5 遺伝子 (m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I M A T 0 0 1 9 7 5 7) やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。h s a - m i R - 4 6 7 5 遺伝子は、P e r s s o n H ら、2 0 1 1 年、C a n c e r R e s、7 1 巻、p 7 8 - 8 6 に記載される方法によって得ることができる。また、「h s a - m i R - 4 6 7 5」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「h s a - m i r - 4 6 7 5」(m i R B a s e A c c e s s i o n N o . M I 0 0 1 7 3 0 6、配列番号350) が知られている。

【0231】

本明細書で使用される「h s a - m i R - 6 0 7 5 遺伝子」又は「h s a - m i R - 6

50

075」という用語は、配列番号159に記載のhsa-miR-6075遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0023700)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6075遺伝子は、Voellenkle Cら、2012年、RNA、18巻、p472-484に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6075」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6075」(miRBase Accession No. MI0020352、配列番号351)が知られている。

【0232】

本明細書で使用される「hsa-miR-6779-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6779-5p」という用語は、配列番号160に記載のhsa-miR-6779-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027458)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6779-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6779-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6779」(miRBase Accession No. MI0022624、配列番号352)が知られている。

10

【0233】

本明細書で使用される「hsa-miR-4271遺伝子」又は「hsa-miR-4271」という用語は、配列番号161に記載のhsa-miR-4271遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0016901)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4271遺伝子は、Goff LAら、2009年、PLoS One、4巻、e7192に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4271」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4271」(miRBase Accession No. MI0015879、配列番号353)が知られている。

20

【0234】

本明細書で使用される「hsa-miR-3196遺伝子」又は「hsa-miR-3196」という用語は、配列番号162に記載のhsa-miR-3196遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0015080)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3196遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3196」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3196」(miRBase Accession No. MI0014241、配列番号354)が知られている。

30

【0235】

本明細書で使用される「hsa-miR-6803-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6803-5p」という用語は、配列番号163に記載のhsa-miR-6803-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027506)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6803-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6803-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6803」(miRBase Accession No. MI0022648、配列番号355)が知られている。

40

【0236】

本明細書で使用される「hsa-miR-6789-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6789-5p」という用語は、配列番号164に記載のhsa-miR-6789-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027478)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-678

50

9 - 5 p 遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634 - 1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 6789 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 6789」(miRBase Accession No. MI0022634、配列番号356)が知られている。

【0237】

本明細書で使用される「hsa - miR - 4648 遺伝子」又は「hsa - miR - 4648」という用語は、配列番号165に記載のhsa - miR - 4648 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019710)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa - miR - 4648 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78 - 86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 4648」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 4648」(miRBase Accession No. MI0017275、配列番号357)が知られている。

10

【0238】

本明細書で使用される「hsa - miR - 4508 遺伝子」又は「hsa - miR - 4508」という用語は、配列番号166に記載のhsa - miR - 4508 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019045)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa - miR - 4508 遺伝子は、Jimada DDら、2010年、Blood、116巻、e118 - e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 4508」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 4508」(miRBase Accession No. MI0016872、配列番号358)が知られている。

20

【0239】

本明細書で使用される「hsa - miR - 4749 - 5 p 遺伝子」又は「hsa - miR - 4749 - 5 p」という用語は、配列番号167に記載のhsa - miR - 4749 - 5 p 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019885)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa - miR - 4749 - 5 p 遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78 - 86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 4749 - 5 p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 4749」(miRBase Accession No. MI0017388、配列番号359)が知られている。

30

【0240】

本明細書で使用される「hsa - miR - 4505 遺伝子」又は「hsa - miR - 4505」という用語は、配列番号168に記載のhsa - miR - 4505 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019041)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa - miR - 4505 遺伝子は、Jimada DDら、2010年、Blood、116巻、e118 - e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 4505」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 4505」(miRBase Accession No. MI0016868、配列番号360)が知られている。

40

【0241】

本明細書で使用される「hsa - miR - 5698 遺伝子」又は「hsa - miR - 5698」という用語は、配列番号169に記載のhsa - miR - 5698 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022491)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa - miR - 5698 遺伝子は、Watahiki Aら、2011年、PLoS One、6巻、e24950に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 5698」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 5698」(miRBase Access

50

ion No. MI0019305、配列番号361)が知られている。

【0242】

本明細書で使用される「hsa-miR-1199-5p遺伝子」又は「hsa-miR-1199-5p」という用語は、配列番号170に記載のhsa-miR-1199-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0031119)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1199-5p遺伝子は、Salvi Aら、2013年、Int J Oncol、42巻、p391-402に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1199-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1199」(miRBase Accession No. MI0020340、配列番号362)が知られている。

10

【0243】

本明細書で使用される「hsa-miR-4763-3p遺伝子」又は「hsa-miR-4763-3p」という用語は、配列番号171に記載のhsa-miR-4763-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019913)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4763-3p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4763-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4763」(miRBase Accession No. MI0017404、配列番号363)が知られている。

20

【0244】

本明細書で使用される「hsa-miR-1231遺伝子」又は「hsa-miR-1231」という用語は、配列番号172に記載のhsa-miR-1231遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005586)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1231遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、p328-336に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1231」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1231」(miRBase Accession No. MI0006321、配列番号364)が知られている。

30

【0245】

本明細書で使用される「hsa-miR-1233-5p遺伝子」又は「hsa-miR-1233-5p」という用語は、配列番号173に記載のhsa-miR-1233-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0022943)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1233-5p遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、p328-336に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1233-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1233-1、hsa-mir-1233-2」(miRBase Accession No. MI0006323、MI0015973、配列番号365、366)が知られている。

40

【0246】

本明細書で使用される「hsa-miR-150-3p遺伝子」又は「hsa-miR-150-3p」という用語は、配列番号174に記載のhsa-miR-150-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004610)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-150-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-150-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-150」(miRBase Accession No. MI0000479、配列番号

50

367) が知られている。

【0247】

本明細書で使用される「hsa-miR-1225-3p遺伝子」又は「hsa-miR-1225-3p」という用語は、配列番号175に記載のhsa-miR-1225-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005573)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1225-3p遺伝子は、Berezikov Eら、2007年、Mol Cell、28巻、p328-336に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1225-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1225」(miRBase Accession No. MI0006311、配列番号235)が知られている。

10

【0248】

本明細書で使用される「hsa-miR-92a-2-5p遺伝子」又は「hsa-miR-92a-2-5p」という用語は、配列番号176に記載のhsa-miR-92a-2-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004508)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-92a-2-5p遺伝子は、Mourelatos Zら、2002年、Genes Dev、16巻、p720-728に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-92a-2-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-92a-2」(miRBase Accession No. MI0000094、配列番号368)が知られている。

20

【0249】

本明細書で使用される「hsa-miR-423-5p遺伝子」又は「hsa-miR-423-5p」という用語は、配列番号177に記載のhsa-miR-423-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004748)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-423-5p遺伝子は、Kasashima Kら、2004年、Biochem Biophys Res Commun、322巻、p403-410に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-423-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-423」(miRBase Accession No. MI0001445、配列番号369)が知られている。

30

【0250】

本明細書で使用される「hsa-miR-1268a遺伝子」又は「hsa-miR-1268a」という用語は、配列番号178に記載のhsa-miR-1268a遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0005922)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-1268a遺伝子は、Morin RDら、2008年、Genome Res、18巻、p610-621に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-1268a」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-1268a」(miRBase Accession No. MI0006405、配列番号370)が知られている。

40

【0251】

本明細書で使用される「hsa-miR-128-2-5p遺伝子」又は「hsa-miR-128-2-5p」という用語は、配列番号179に記載のhsa-miR-128-2-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0031095)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-128-2-5p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-128-2-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-128-2」(miRBase Accession No. MI

50

0000727、配列番号371)が知られている。

【0252】

本明細書で使用される「hsa-miR-24-3p遺伝子」又は「hsa-miR-24-3p」という用語は、配列番号180に記載のhsa-miR-24-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0000080)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-24-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2001年、Science、294巻、p853-858に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-24-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-24-1、hsa-mir-24-2」(miRBase Accession No. MI0000080、MI0000081、配列番号372、373)が知られている。

10

【0253】

本明細書で使用される「hsa-miR-4697-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4697-5p」という用語は、配列番号181に記載のhsa-miR-4697-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019791)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4697-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4697-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4697」(miRBase Accession No. MI0017330、配列番号374)が知られている。

20

【0254】

本明細書で使用される「hsa-miR-3197遺伝子」又は「hsa-miR-3197」という用語は、配列番号182に記載のhsa-miR-3197遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0015082)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3197遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3197」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3197」(miRBase Accession No. MI0014245、配列番号375)が知られている。

30

【0255】

本明細書で使用される「hsa-miR-675-5p遺伝子」又は「hsa-miR-675-5p」という用語は、配列番号183に記載のhsa-miR-675-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004284)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-675-5p遺伝子は、Cai Xら、2007年、RNA、13巻、p313-316に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-675-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-675」(miRBase Accession No. MI0005416、配列番号376)が知られている。

40

【0256】

本明細書で使用される「hsa-miR-4486遺伝子」又は「hsa-miR-4486」という用語は、配列番号184に記載のhsa-miR-4486遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019020)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4486遺伝子は、Jimada DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4486」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4486」(miRBase Accession No. MI0016847、配列番号377)が知られている。

【0257】

本明細書で使用される「hsa-miR-7107-5p遺伝子」又は「hsa-mi

50

R - 7 1 0 7 - 5 p」という用語は、配列番号185に記載のhsa-miR-7107-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0028111)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-7107-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-7107-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-7107」(miRBase Accession No. MI0022958、配列番号378)が知られている。

【0258】

本明細書で使用される「hsa-miR-23a-3p遺伝子」又は「hsa-miR-23a-3p」という用語は、配列番号186に記載のhsa-miR-23a-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0000078)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-23a-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2001年、Science、294巻、p853-858に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-23a-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-23a」(miRBase Accession No. MI0000079、配列番号379)が知られている。

【0259】

本明細書で使用される「hsa-miR-4667-5p遺伝子」又は「hsa-miR-4667-5p」という用語は、配列番号187に記載のhsa-miR-4667-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019743)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4667-5p遺伝子は、Persson Hら、2011年、Cancer Res、71巻、p78-86に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4667-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4667」(miRBase Accession No. MI0017297、配列番号380)が知られている。

【0260】

本明細書で使用される「hsa-miR-451a遺伝子」又は「hsa-miR-451a」という用語は、配列番号188に記載のhsa-miR-451a遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0001631)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-451a遺伝子は、Altuvia Yら、2005年、Nucleic Acids Res、33巻、p2697-2706に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-451a」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-451a」(miRBase Accession No. MI0001729、配列番号381)が知られている。

【0261】

本明細書で使用される「hsa-miR-3940-5p遺伝子」又は「hsa-miR-3940-5p」という用語は、配列番号189に記載のhsa-miR-3940-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019229)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-3940-5p遺伝子は、Liao JYら、2010年、PLoS One、5巻、e10563に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-3940-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-3940」(miRBase Accession No. MI0016597、配列番号382)が知られている。

【0262】

本明細書で使用される「hsa-miR-8059遺伝子」又は「hsa-miR-8

10

20

30

40

50

059」という用語は、配列番号190に記載のhsa-miR-8059遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0030986)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-8059遺伝子は、Wang HJら、2013年、Shock、39巻、p480-487に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-8059」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-8059」(miRBase Accession No. MI0025895、配列番号383)が知られている。

【0263】

本明細書で使用される「hsa-miR-6813-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6813-5p」という用語は、配列番号191に記載のhsa-miR-6813-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027526)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6813-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6813-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6813」(miRBase Accession No. MI0022658、配列番号384)が知られている。

10

【0264】

本明細書で使用される「hsa-miR-4492遺伝子」又は「hsa-miR-4492」という用語は、配列番号192に記載のhsa-miR-4492遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019027)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4492遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4492」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4492」(miRBase Accession No. MI0016854、配列番号385)が知られている。

20

【0265】

本明細書で使用される「hsa-miR-4476遺伝子」又は「hsa-miR-4476」という用語は、配列番号193に記載のhsa-miR-4476遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019003)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-4476遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118-e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-4476」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-4476」(miRBase Accession No. MI0016828、配列番号386)が知られている。

30

【0266】

本明細書で使用される「hsa-miR-6090遺伝子」又は「hsa-miR-6090」という用語は、配列番号194に記載のhsa-miR-6090遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0023715)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどを包含する。hsa-miR-6090遺伝子は、Yoo JKら、2012年、Stem Cells Dev、21巻、p2049-2057に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6090」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6090」(miRBase Accession No. MI0020367、配列番号387)が知られている。

40

【0267】

本明細書で使用される「hsa-miR-6836-3p遺伝子」又は「hsa-miR-6836-3p」という用語は、配列番号606に記載のhsa-miR-6836-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027575)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどが包含される。hsa-miR-6836-3p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22

50

巻、p 1634 - 1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 6836 - 3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 6836」(miRBase Accession No. MI0022682、配列番号615)が知られている。

【0268】

本明細書で使用される「hsa - miR - 3195 遺伝子」又は「hsa - miR - 3195」という用語は、配列番号607に記載のhsa - miR - 3195 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0015079)やその他生物種ホモログもしくはオソログなどが包含される。hsa - miR - 3195 遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 3195」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 3195」(miRBase Accession No. MI0014240、配列番号616)が知られている。

10

【0269】

本明細書で使用される「hsa - miR - 718 遺伝子」又は「hsa - miR - 718」という用語は、配列番号608に記載のhsa - miR - 718 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0012735)やその他生物種ホモログもしくはオソログなどが包含される。hsa - miR - 718 遺伝子は、Artzi Sら、2008年、BMC Bioinformatics、9巻、p39に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 718」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 718」(miRBase Accession No. MI0012489、配列番号617)が知られている。

20

【0270】

本明細書で使用される「hsa - miR - 3178 遺伝子」又は「hsa - miR - 3178」という用語は、配列番号609に記載のhsa - miR - 3178 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0015055)やその他生物種ホモログもしくはオソログなどが包含される。hsa - miR - 3178 遺伝子は、Stark MSら、2010年、PLoS One、5巻、e9685に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 3178」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 3178」(miRBase Accession No. MI0014212、配列番号618)が知られている。

30

【0271】

本明細書で使用される「hsa - miR - 638 遺伝子」又は「hsa - miR - 638」という用語は、配列番号610に記載のhsa - miR - 638 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0003308)やその他生物種ホモログもしくはオソログなどが包含される。hsa - miR - 638 遺伝子は、Cummins JMら、2006年、Proc Natl Acad Sci U S A、103巻、p3687 - 3692に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 638」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 638」(miRBase Accession No. MI0003653、配列番号619)が知られている。

40

【0272】

本明細書で使用される「hsa - miR - 4497 遺伝子」又は「hsa - miR - 4497」という用語は、配列番号611に記載のhsa - miR - 4497 遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0019032)やその他生物種ホモログもしくはオソログなどが包含される。hsa - miR - 4497 遺伝子は、Jima DDら、2010年、Blood、116巻、e118 - e127に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa - miR - 4497」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa - miR - 4497」(miRBase Accession No. MI0016859、配列番号620)が知られている。

50

【0273】

本明細書で使用される「hsa-miR-6085遺伝子」又は「hsa-miR-6085」という用語は、配列番号612に記載のhsa-miR-6085遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0023710)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどが包含される。hsa-miR-6085遺伝子は、Voellenkle Cら、2012年、RNA、18巻、p472-484に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6085」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6085」(miRBase Accession No. MI0020362、配列番号621)が知られている。

【0274】

本明細書で使用される「hsa-miR-6752-5p遺伝子」又は「hsa-miR-6752-5p」という用語は、配列番号613に記載のhsa-miR-6752-5p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0027404)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどが包含される。hsa-miR-6752-5p遺伝子は、Ladewig Eら、2012年、Genome Res、22巻、p1634-1645に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-6752-5p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-6752」(miRBase Accession No. MI0022597、配列番号622)が知られている。

【0275】

本明細書で使用される「hsa-miR-135a-3p遺伝子」又は「hsa-miR-135a-3p」という用語は、配列番号614に記載のhsa-miR-135a-3p遺伝子(miRBase Accession No. MIMAT0004595)やその他生物種ホモログもしくはオーソログなどが包含される。hsa-miR-135a-3p遺伝子は、Lagos-Quintana Mら、2002年、Curr Biol、12巻、p735-739に記載される方法によって得ることができる。また、「hsa-miR-135a-3p」は、その前駆体としてヘアピン様構造をとる「hsa-mir-135a」(miRBase Accession No. MI0000452、配列番号623)が知られている。

【0276】

また、成熟型のmiRNAは、ヘアピン様構造をとるRNA前駆体から成熟型miRNAとして切出されるときに、配列の前後1～数塩基が短く、又は長く切出されることや、塩基の置換が生じて変異体となることがあり、isomiRと称される(Morin RDら、2008年、Genome Res、第18巻、p.610-621)。miRBase Release 20では、配列番号1～194及び606～614のいずれかで表される塩基配列のほかに、数々のisomiRと呼ばれる配列番号388～605及び624～635のいずれかで表される塩基配列の変異体及び断片も示されている。これらの変異体もまた、配列番号1～194及び606～614のいずれかで表される塩基配列を有するmiRNAとして得ることができる。すなわち、本発明の配列番号5、7、8、9、11、16、19、20、21、26、27、28、30、34、37、38、39、41、43、45、46、48、50、54、55、57、58、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、73、74、76、77、78、80、81、82、84、85、86、88、89、94、95、97、98、99、100、101、104、107、108、109、110、111、112、113、115、116、117、119、120、123、125、131、132、133、135、136、137、140、141、142、147、151、152、157、161、162、165、166、167、168、169、171、173、174、176、177、178、179、180、182、183、184、186、187、188、189、192、193、607、608、609、610、611及び614で表される塩基配列もしくは該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド、の変異体のうち、例えばmiRBase Release 2.0に登録されている最も長い変異体として、それぞれ配列番号388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、414、416、418、420、422、424、426、428、430、432、434、436、438、440、442、444、446、448、450、452、454、456、458、460、462、464、466、468、470、472、474、476、478、480、482、484、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、598、600、602、604、624、626、628、630、632及び634で表されるポリヌクレオチドが挙げられる。また、本発明の配列番号5、7、8、9、11、16、19、20、21、26、27、28、30、34、37、38、39、41、43、45、46、48、50、54、55、57、58、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、73、74、76、77、78、80、81、82、84、85、86、88、89、94、95、97、98、99、100、101、104、107、108、109、110、111、112、113、115、116、117、119、120、123、125、131、132、133、135、136、137、140、141、142、147、151、152、157、161、162、165、166、167、168、169、171、173、174、176、177、178、179、180、182、183、184、186、187、188、189、192、193、607、608、609、610、611及び614で表される塩基配列もしくは該塩基配列においてuがtである塩基配列からなるポリヌクレオチド、の変異体のうち、例えばmiRBase Release 2.0に登録されている最も短い変異体として、それぞれ配列番号389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、625、627、629、631、633及び635で表される配列のポリヌクレオチドが挙げられる。また、これらの変異体及び断片以外にも、miRBaseに登録された、配列番号1～194及び606～614の、数々のisomiRであるポリヌクレオチドが挙げられる。さらに、配列番号1～194及び606～614のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチドの例としては、それぞれ前駆体である配列番号195～387及び615～623のいずれかで表されるポリヌクレオチドが挙げられる。

【0277】

配列番号1～635で表される遺伝子の名称とmiRBase Accession No. (登録番号)を表1に記載した。

【0278】

10

20

30

40

【表1】

配列番号	遺伝子名	miRBase登録番号
1	h s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p	MIMAT0027353
2	h s a - m i R - 4 2 5 7	MIMAT0016878
3	h s a - m i R - 6 7 8 7 - 5 p	MIMAT0027474
4	h s a - m i R - 6 7 8 0 b - 5 p	MIMAT0027572
5	h s a - m i R - 3 1 3 1	MIMAT0014996
6	h s a - m i R - 7 1 0 8 - 5 p	MIMAT0028113
7	h s a - m i R - 1 3 4 3 - 3 p	MIMAT0019776
8	h s a - m i R - 1 2 4 7 - 3 p	MIMAT0022721
9	h s a - m i R - 4 6 5 1	MIMAT0019715
10	h s a - m i R - 6 7 5 7 - 5 p	MIMAT0027414
11	h s a - m i R - 3 6 7 9 - 5 p	MIMAT0018104
12	h s a - m i R - 7 6 4 1	MIMAT0029782
13	h s a - m i R - 6 7 4 6 - 5 p	MIMAT0027392
14	h s a - m i R - 8 0 7 2	MIMAT0030999
15	h s a - m i R - 6 7 4 1 - 5 p	MIMAT0027383
16	h s a - m i R - 1 9 0 8 - 5 p	MIMAT0007881
17	h s a - m i R - 6 8 5 7 - 5 p	MIMAT0027614
18	h s a - m i R - 4 7 4 6 - 3 p	MIMAT0019881
19	h s a - m i R - 7 4 4 - 5 p	MIMAT0004945
20	h s a - m i R - 4 7 9 2	MIMAT0019964
21	h s a - m i R - 5 6 4	MIMAT0003228
22	h s a - m i R - 6 7 9 1 - 5 p	MIMAT0027482
23	h s a - m i R - 6 8 2 5 - 5 p	MIMAT0027550
24	h s a - m i R - 6 8 2 6 - 5 p	MIMAT0027552
25	h s a - m i R - 4 6 6 5 - 3 p	MIMAT0019740
26	h s a - m i R - 4 4 6 7	MIMAT0018994
27	h s a - m i R - 3 1 8 8	MIMAT0015070
28	h s a - m i R - 6 1 2 5	MIMAT0024598
29	h s a - m i R - 6 7 5 6 - 5 p	MIMAT0027412
30	h s a - m i R - 1 2 2 8 - 3 p	MIMAT0005583
31	h s a - m i R - 8 0 6 3	MIMAT0030990
32	h s a - m i R - 8 0 6 9	MIMAT0030996
33	h s a - m i R - 6 8 7 5 - 5 p	MIMAT0027650
34	h s a - m i R - 3 1 8 5	MIMAT0015065
35	h s a - m i R - 4 4 3 3 b - 3 p	MIMAT0030414
36	h s a - m i R - 6 8 8 7 - 5 p	MIMAT0027674
37	h s a - m i R - 1 2 8 - 1 - 5 p	MIMAT0026477
38	h s a - m i R - 6 7 2 4 - 5 p	MIMAT0025856
39	h s a - m i R - 1 9 1 4 - 3 p	MIMAT0007890
40	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p	MIMAT0005572
41	h s a - m i R - 4 4 1 9 b	MIMAT0019034

10

20

30

40

42	h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p	MIMAT0028117
43	h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p	MIMAT0004561
44	h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p	MIMAT0015064
45	h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p	MIMAT0022693
46	h s a - m i R - 5 5 7 2	MIMAT0022260
47	h s a - m i R - 6 7 2 9 - 5 p	MIMAT0027359
48	h s a - m i R - 6 1 5 - 5 p	MIMAT0004804
49	h s a - m i R - 6 7 4 9 - 5 p	MIMAT0027398
50	h s a - m i R - 6 5 1 5 - 3 p	MIMAT0025487
51	h s a - m i R - 3 9 3 7	MIMAT0018352
52	h s a - m i R - 6 8 4 0 - 3 p	MIMAT0027583
53	h s a - m i R - 6 8 9 3 - 5 p	MIMAT0027686
54	h s a - m i R - 4 7 2 8 - 5 p	MIMAT0019849
55	h s a - m i R - 6 7 1 7 - 5 p	MIMAT0025846
56	h s a - m i R - 7 1 1 3 - 3 p	MIMAT0028124
57	h s a - m i R - 4 6 6 5 - 5 p	MIMAT0019739
58	h s a - m i R - 6 4 2 b - 3 p	MIMAT0018444
59	h s a - m i R - 7 1 0 9 - 5 p	MIMAT0028115
60	h s a - m i R - 6 8 4 2 - 5 p	MIMAT0027586
61	h s a - m i R - 4 4 4 2	MIMAT0018960
62	h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p	MIMAT0018949
63	h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p	MIMAT0019807
64	h s a - m i R - 6 1 2 6	MIMAT0024599
65	h s a - m i R - 4 4 4 9	MIMAT0018968
66	h s a - m i R - 4 7 0 6	MIMAT0019806
67	h s a - m i R - 1 9 1 3	MIMAT0007888
68	h s a - m i R - 6 0 2	MIMAT0003270
69	h s a - m i R - 9 3 9 - 5 p	MIMAT0004982
70	h s a - m i R - 4 6 9 5 - 5 p	MIMAT0019788
71	h s a - m i R - 7 1 1	MIMAT0012734
72	h s a - m i R - 6 8 1 6 - 5 p	MIMAT0027532
73	h s a - m i R - 4 6 3 2 - 5 p	MIMAT0022977
74	h s a - m i R - 6 7 2 1 - 5 p	MIMAT0025852
75	h s a - m i R - 7 8 4 7 - 3 p	MIMAT0030422
76	h s a - m i R - 6 1 3 2	MIMAT0024616
77	h s a - m i R - 8 8 7 - 3 p	MIMAT0004951
78	h s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 p	MIMAT0018105
79	h s a - m i R - 6 7 8 4 - 5 p	MIMAT0027468
80	h s a - m i R - 1 2 4 9	MIMAT0005901
81	h s a - m i R - 9 3 7 - 5 p	MIMAT0022938
82	h s a - m i R - 5 1 9 5 - 3 p	MIMAT0021127
83	h s a - m i R - 6 7 3 2 - 5 p	MIMAT0027365
84	h s a - m i R - 4 4 1 7	MIMAT0018929
85	h s a - m i R - 4 2 8 1	MIMAT0016907

10

20

30

40

86	h s a - m i R - 4 7 3 4	M I M A T 0 0 1 9 8 5 9
87	h s a - m i R - 6 7 6 6 - 3 p	M I M A T 0 0 2 7 4 3 3
88	h s a - m i R - 6 6 3 a	M I M A T 0 0 0 3 3 2 6
89	h s a - m i R - 4 5 1 3	M I M A T 0 0 1 9 0 5 0
90	h s a - m i R - 6 7 8 1 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 6 2
91	h s a - m i R - 1 2 2 7 - 5 p	M I M A T 0 0 2 2 9 4 1
92	h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 5 9 0
93	h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 9 6
94	h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p	M I M A T 0 0 2 2 9 6 7
95	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p	M I M A T 0 0 0 7 8 9 1
96	h s a - m i R - 4 2 9 4	M I M A T 0 0 1 6 8 4 9
97	h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p	M I M A T 0 0 2 0 9 2 4
98	h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p	M I M A T 0 0 0 4 6 8 7
99	h s a - m i R - 9 4 0	M I M A T 0 0 0 4 9 8 3
100	h s a - m i R - 4 4 5 0	M I M A T 0 0 1 8 9 7 1
101	h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p	M I M A T 0 0 1 9 8 3 8
102	h s a - m i R - 1 4 6 9	M I M A T 0 0 0 7 3 4 7
103	h s a - m i R - 6 8 6 1 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 6 2 3
104	h s a - m i R - 7 9 7 5	M I M A T 0 0 3 1 1 7 8
105	h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 6 5 8
106	h s a - m i R - 6 8 0 2 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 5 0 4
107	h s a - m i R - 1 2 6 8 b	M I M A T 0 0 1 8 9 2 5
108	h s a - m i R - 6 6 3 b	M I M A T 0 0 0 5 8 6 7
109	h s a - m i R - 1 2 5 a - 3 p	M I M A T 0 0 0 4 6 0 2
110	h s a - m i R - 2 8 6 1	M I M A T 0 0 1 3 8 0 2
111	h s a - m i R - 6 0 8 8	M I M A T 0 0 2 3 7 1 3
112	h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p	M I M A T 0 0 1 9 9 0 3
113	h s a - m i R - 2 9 6 - 3 p	M I M A T 0 0 0 4 6 7 9
114	h s a - m i R - 6 7 3 8 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 3 7 7
115	h s a - m i R - 6 7 1 - 5 p	M I M A T 0 0 0 3 8 8 0
116	h s a - m i R - 4 4 5 4	M I M A T 0 0 1 8 9 7 6
117	h s a - m i R - 4 5 1 6	M I M A T 0 0 1 9 0 5 3
118	h s a - m i R - 7 8 4 5 - 5 p	M I M A T 0 0 3 0 4 2 0
119	h s a - m i R - 4 7 4 1	M I M A T 0 0 1 9 8 7 1
120	h s a - m i R - 9 2 b - 5 p	M I M A T 0 0 0 4 7 9 2
121	h s a - m i R - 6 7 9 5 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 9 0
122	h s a - m i R - 6 8 0 5 - 3 p	M I M A T 0 0 2 7 5 1 1
123	h s a - m i R - 4 7 2 5 - 3 p	M I M A T 0 0 1 9 8 4 4
124	h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 6 4
125	h s a - m i R - 4 6 8 8	M I M A T 0 0 1 9 7 7 7
126	h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 6 0 0
127	h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 5 4
128	h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 4 7 0
129	h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p	M I M A T 0 0 2 8 1 0 9

10

20

30

40

130	h s a - m i R - 3 6 6 3 - 3 p	MIMAT0018085
131	h s a - m i R - 6 1 3 1	MIMAT0024615
132	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p	MIMAT0007892
133	h s a - m i R - 4 5 3 2	MIMAT0019071
134	h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p	MIMAT0027540
135	h s a - m i R - 4 6 8 9	MIMAT0019778
136	h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p	MIMAT0019695
137	h s a - m i R - 3 6 5 6	MIMAT0018076
138	h s a - m i R - 3 6 2 1	MIMAT0018002
139	h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p	MIMAT0027620
140	h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p	MIMAT0004609
141	h s a - m i R - 2 3 b - 3 p	MIMAT0000418
142	h s a - m i R - 3 1 3 5 b	MIMAT0018985
143	h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p	MIMAT0027596
144	h s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p	MIMAT0027438
145	h s a - m i R - 4 3 2 7	MIMAT0016889
146	h s a - m i R - 6 7 6 5 - 3 p	MIMAT0027431
147	h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p	MIMAT0025844
148	h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p	MIMAT0027654
149	h s a - m i R - 6 7 2 7 - 5 p	MIMAT0027355
150	h s a - m i R - 4 5 3 4	MIMAT0019073
151	h s a - m i R - 6 1 4	MIMAT0003282
152	h s a - m i R - 1 2 0 2	MIMAT0005865
153	h s a - m i R - 5 7 5	MIMAT0003240
154	h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p	MIMAT0027640
155	h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p	MIMAT0025854
156	h s a - m i R - 7 9 7 7	MIMAT0031180
157	h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p	MIMAT0019711
158	h s a - m i R - 4 6 7 5	MIMAT0019757
159	h s a - m i R - 6 0 7 5	MIMAT0023700
160	h s a - m i R - 6 7 7 9 - 5 p	MIMAT0027458
161	h s a - m i R - 4 2 7 1	MIMAT0016901
162	h s a - m i R - 3 1 9 6	MIMAT0015080
163	h s a - m i R - 6 8 0 3 - 5 p	MIMAT0027506
164	h s a - m i R - 6 7 8 9 - 5 p	MIMAT0027478
165	h s a - m i R - 4 6 4 8	MIMAT0019710
166	h s a - m i R - 4 5 0 8	MIMAT0019045
167	h s a - m i R - 4 7 4 9 - 5 p	MIMAT0019885
168	h s a - m i R - 4 5 0 5	MIMAT0019041
169	h s a - m i R - 5 6 9 8	MIMAT0022491
170	h s a - m i R - 1 1 9 9 - 5 p	MIMAT0031119
171	h s a - m i R - 4 7 6 3 - 3 p	MIMAT0019913
172	h s a - m i R - 1 2 3 1	MIMAT0005586
173	h s a - m i R - 1 2 3 3 - 5 p	MIMAT0022943

10

20

30

40

174	h s a - m i R - 1 5 0 - 3 p	M I M A T 0 0 0 4 6 1 0
175	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 3 p	M I M A T 0 0 0 5 5 7 3
176	h s a - m i R - 9 2 a - 2 - 5 p	M I M A T 0 0 0 4 5 0 8
177	h s a - m i R - 4 2 3 - 5 p	M I M A T 0 0 0 4 7 4 8
178	h s a - m i R - 1 2 6 8 a	M I M A T 0 0 0 5 9 2 2
179	h s a - m i R - 1 2 8 - 2 - 5 p	M I M A T 0 0 3 1 0 9 5
180	h s a - m i R - 2 4 - 3 p	M I M A T 0 0 0 0 0 8 0
181	h s a - m i R - 4 6 9 7 - 5 p	M I M A T 0 0 1 9 7 9 1
182	h s a - m i R - 3 1 9 7	M I M A T 0 0 1 5 0 8 2
183	h s a - m i R - 6 7 5 - 5 p	M I M A T 0 0 0 4 2 8 4
184	h s a - m i R - 4 4 8 6	M I M A T 0 0 1 9 0 2 0
185	h s a - m i R - 7 1 0 7 - 5 p	M I M A T 0 0 2 8 1 1 1
186	h s a - m i R - 2 3 a - 3 p	M I M A T 0 0 0 0 0 7 8
187	h s a - m i R - 4 6 6 7 - 5 p	M I M A T 0 0 1 9 7 4 3
188	h s a - m i R - 4 5 1 a	M I M A T 0 0 0 1 6 3 1
189	h s a - m i R - 3 9 4 0 - 5 p	M I M A T 0 0 1 9 2 2 9
190	h s a - m i R - 8 0 5 9	M I M A T 0 0 3 0 9 8 6
191	h s a - m i R - 6 8 1 3 - 5 p	M I M A T 0 0 2 7 5 2 6
192	h s a - m i R - 4 4 9 2	M I M A T 0 0 1 9 0 2 7
193	h s a - m i R - 4 4 7 6	M I M A T 0 0 1 9 0 0 3
194	h s a - m i R - 6 0 9 0	M I M A T 0 0 2 3 7 1 5
195	h s a - m i r - 6 7 2 6	M I 0 0 2 2 5 7 1
196	h s a - m i r - 4 2 5 7	M I 0 0 1 5 8 5 6
197	h s a - m i r - 6 7 8 7	M I 0 0 2 2 6 3 2
198	h s a - m i r - 6 7 8 0 b	M I 0 0 2 2 6 8 1
199	h s a - m i r - 3 1 3 1	M I 0 0 1 4 1 5 1
200	h s a - m i r - 7 1 0 8	M I 0 0 2 2 9 5 9
201	h s a - m i r - 1 3 4 3	M I 0 0 1 7 3 2 0
202	h s a - m i r - 1 2 4 7	M I 0 0 0 6 3 8 2
203	h s a - m i r - 4 6 5 1	M I 0 0 1 7 2 7 9
204	h s a - m i r - 6 7 5 7	M I 0 0 2 2 6 0 2
205	h s a - m i r - 3 6 7 9	M I 0 0 1 6 0 8 0
206	h s a - m i r - 7 6 4 1 - 1	M I 0 0 2 4 9 7 5
207	h s a - m i r - 7 6 4 1 - 2	M I 0 0 2 4 9 7 6
208	h s a - m i r - 6 7 4 6	M I 0 0 2 2 5 9 1
209	h s a - m i r - 8 0 7 2	M I 0 0 2 5 9 0 8
210	h s a - m i r - 6 7 4 1	M I 0 0 2 2 5 8 6
211	h s a - m i r - 1 9 0 8	M I 0 0 0 8 3 2 9
212	h s a - m i r - 6 8 5 7	M I 0 0 2 2 7 0 3
213	h s a - m i r - 4 7 4 6	M I 0 0 1 7 3 8 5
214	h s a - m i r - 7 4 4	M I 0 0 0 5 5 5 9
215	h s a - m i r - 4 7 9 2	M I 0 0 1 7 4 3 9
216	h s a - m i r - 5 6 4	M I 0 0 0 3 5 7 0
217	h s a - m i r - 6 7 9 1	M I 0 0 2 2 6 3 6

10

20

30

40

218	h s a - m i r - 6 8 2 5	M I 0 0 2 2 6 7 0
219	h s a - m i r - 6 8 2 6	M I 0 0 2 2 6 7 1
220	h s a - m i r - 4 6 6 5	M I 0 0 1 7 2 9 5
221	h s a - m i r - 4 4 6 7	M I 0 0 1 6 8 1 8
222	h s a - m i r - 3 1 8 8	M I 0 0 1 4 2 3 2
223	h s a - m i r - 6 1 2 5	M I 0 0 2 1 2 5 9
224	h s a - m i r - 6 7 5 6	M I 0 0 2 2 6 0 1
225	h s a - m i r - 1 2 2 8	M I 0 0 0 6 3 1 8
226	h s a - m i r - 8 0 6 3	M I 0 0 2 5 8 9 9
227	h s a - m i r - 8 0 6 9	M I 0 0 2 5 9 0 5
228	h s a - m i r - 6 8 7 5	M I 0 0 2 2 7 2 2
229	h s a - m i r - 3 1 8 5	M I 0 0 1 4 2 2 7
230	h s a - m i r - 4 4 3 3 b	M I 0 0 2 5 5 1 1
231	h s a - m i r - 6 8 8 7	M I 0 0 2 2 7 3 4
232	h s a - m i r - 1 2 8 - 1	M I 0 0 0 0 4 4 7
233	h s a - m i r - 6 7 2 4	M I 0 0 2 2 5 5 9
234	h s a - m i r - 1 9 1 4	M I 0 0 0 8 3 3 5
235	h s a - m i r - 1 2 2 5	M I 0 0 0 6 3 1 1
236	h s a - m i r - 4 4 1 9 b	M I 0 0 1 6 8 6 1
237	h s a - m i r - 7 1 1 0	M I 0 0 2 2 9 6 1
238	h s a - m i r - 1 8 7	M I 0 0 0 0 2 7 4
239	h s a - m i r - 3 1 8 4	M I 0 0 1 4 2 2 6
240	h s a - m i r - 2 0 4	M I 0 0 0 0 2 8 4
241	h s a - m i r - 5 5 7 2	M I 0 0 1 9 1 1 7
242	h s a - m i r - 6 7 2 9	M I 0 0 2 2 5 7 4
243	h s a - m i r - 6 1 5	M I 0 0 0 3 6 2 8
244	h s a - m i r - 6 7 4 9	M I 0 0 2 2 5 9 4
245	h s a - m i r - 6 5 1 5	M I 0 0 2 2 2 2 7
246	h s a - m i r - 3 9 3 7	M I 0 0 1 6 5 9 3
247	h s a - m i r - 6 8 4 0	M I 0 0 2 2 6 8 6
248	h s a - m i r - 6 8 9 3	M I 0 0 2 2 7 4 0
249	h s a - m i r - 4 7 2 8	M I 0 0 1 7 3 6 5
250	h s a - m i r - 6 7 1 7	M I 0 0 2 2 5 5 1
251	h s a - m i r - 7 1 1 3	M I 0 0 2 2 9 6 4
252	h s a - m i r - 6 4 2 b	M I 0 0 1 6 6 8 5
253	h s a - m i r - 7 1 0 9	M I 0 0 2 2 9 6 0
254	h s a - m i r - 6 8 4 2	M I 0 0 2 2 6 8 8
255	h s a - m i r - 4 4 4 2	M I 0 0 1 6 7 8 5
256	h s a - m i r - 4 4 3 3	M I 0 0 1 6 7 7 3
257	h s a - m i r - 4 7 0 7	M I 0 0 1 7 3 4 0
258	h s a - m i r - 6 1 2 6	M I 0 0 2 1 2 6 0
259	h s a - m i r - 4 4 4 9	M I 0 0 1 6 7 9 2
260	h s a - m i r - 4 7 0 6	M I 0 0 1 7 3 3 9
261	h s a - m i r - 1 9 1 3	M I 0 0 0 8 3 3 4

10

20

30

40

262	h s a - m i r - 6 0 2	M I 0 0 0 3 6 1 5
263	h s a - m i r - 9 3 9	M I 0 0 0 5 7 6 1
264	h s a - m i r - 4 6 9 5	M I 0 0 1 7 3 2 8
265	h s a - m i r - 7 1 1	M I 0 0 1 2 4 8 8
266	h s a - m i r - 6 8 1 6	M I 0 0 2 2 6 6 1
267	h s a - m i r - 4 6 3 2	M I 0 0 1 7 2 5 9
268	h s a - m i r - 6 7 2 1	M I 0 0 2 2 5 5 6
269	h s a - m i r - 7 8 4 7	M I 0 0 2 5 5 1 7
270	h s a - m i r - 6 1 3 2	M I 0 0 2 1 2 7 7
271	h s a - m i r - 8 8 7	M I 0 0 0 5 5 6 2
272	h s a - m i r - 6 7 8 4	M I 0 0 2 2 6 2 9
273	h s a - m i r - 1 2 4 9	M I 0 0 0 6 3 8 4
274	h s a - m i r - 9 3 7	M I 0 0 0 5 7 5 9
275	h s a - m i r - 5 1 9 5	M I 0 0 1 8 1 7 4
276	h s a - m i r - 6 7 3 2	M I 0 0 2 2 5 7 7
277	h s a - m i r - 4 4 1 7	M I 0 0 1 6 7 5 3
278	h s a - m i r - 4 2 8 1	M I 0 0 1 5 8 8 5
279	h s a - m i r - 4 7 3 4	M I 0 0 1 7 3 7 1
280	h s a - m i r - 6 7 6 6	M I 0 0 2 2 6 1 1
281	h s a - m i r - 6 6 3 a	M I 0 0 0 3 6 7 2
282	h s a - m i r - 4 5 1 3	M I 0 0 1 6 8 7 9
283	h s a - m i r - 6 7 8 1	M I 0 0 2 2 6 2 6
284	h s a - m i r - 1 2 2 7	M I 0 0 0 6 3 1 6
285	h s a - m i r - 6 8 4 5	M I 0 0 2 2 6 9 1
286	h s a - m i r - 6 7 9 8	M I 0 0 2 2 6 4 3
287	h s a - m i r - 3 6 2 0	M I 0 0 1 6 0 1 1
288	h s a - m i r - 1 9 1 5	M I 0 0 0 8 3 3 6
289	h s a - m i r - 4 2 9 4	M I 0 0 1 5 8 2 7
290	h s a - m i r - 6 4 2 a	M I 0 0 0 3 6 5 7
291	h s a - m i r - 3 7 1 a	M I 0 0 0 0 7 7 9
292	h s a - m i r - 9 4 0	M I 0 0 0 5 7 6 2
293	h s a - m i r - 4 4 5 0	M I 0 0 1 6 7 9 5
294	h s a - m i r - 4 7 2 3	M I 0 0 1 7 3 5 9
295	h s a - m i r - 1 4 6 9	M I 0 0 0 7 0 7 4
296	h s a - m i r - 6 8 6 1	M I 0 0 2 2 7 0 8
297	h s a - m i r - 7 9 7 5	M I 0 0 2 5 7 5 1
298	h s a - m i r - 6 8 7 9	M I 0 0 2 2 7 2 6
299	h s a - m i r - 6 8 0 2	M I 0 0 2 2 6 4 7
300	h s a - m i r - 1 2 6 8 b	M I 0 0 1 6 7 4 8
301	h s a - m i r - 6 6 3 b	M I 0 0 0 6 3 3 6
302	h s a - m i r - 1 2 5 a	M I 0 0 0 0 4 6 9
303	h s a - m i r - 2 8 6 1	M I 0 0 1 3 0 0 6
304	h s a - m i r - 6 0 8 8	M I 0 0 2 0 3 6 5
305	h s a - m i r - 4 7 5 8	M I 0 0 1 7 3 9 9

10

20

30

40

306	h s a - m i r - 2 9 6	M I 0 0 0 0 7 4 7
307	h s a - m i r - 6 7 3 8	M I 0 0 2 2 5 8 3
308	h s a - m i r - 6 7 1	M I 0 0 0 3 7 6 0
309	h s a - m i r - 4 4 5 4	M I 0 0 1 6 8 0 0
310	h s a - m i r - 4 5 1 6	M I 0 0 1 6 8 8 2
311	h s a - m i r - 7 8 4 5	M I 0 0 2 5 5 1 5
312	h s a - m i r - 4 7 4 1	M I 0 0 1 7 3 7 9
313	h s a - m i r - 9 2 b	M I 0 0 0 3 5 6 0
314	h s a - m i r - 6 7 9 5	M I 0 0 2 2 6 4 0
315	h s a - m i r - 6 8 0 5	M I 0 0 2 2 6 5 0
316	h s a - m i r - 4 7 2 5	M I 0 0 1 7 3 6 2
317	h s a - m i r - 6 7 8 2	M I 0 0 2 2 6 2 7
318	h s a - m i r - 4 6 8 8	M I 0 0 1 7 3 2 1
319	h s a - m i r - 6 8 5 0	M I 0 0 2 2 6 9 6
320	h s a - m i r - 6 7 7 7	M I 0 0 2 2 6 2 2
321	h s a - m i r - 6 7 8 5	M I 0 0 2 2 6 3 0
322	h s a - m i r - 7 1 0 6	M I 0 0 2 2 9 5 7
323	h s a - m i r - 3 6 6 3	M I 0 0 1 6 0 6 4
324	h s a - m i r - 6 1 3 1	M I 0 0 2 1 2 7 6
325	h s a - m i r - 4 5 3 2	M I 0 0 1 6 8 9 9
326	h s a - m i r - 6 8 2 0	M I 0 0 2 2 6 6 5
327	h s a - m i r - 4 6 8 9	M I 0 0 1 7 3 2 2
328	h s a - m i r - 4 6 3 8	M I 0 0 1 7 2 6 5
329	h s a - m i r - 3 6 5 6	M I 0 0 1 6 0 5 6
330	h s a - m i r - 3 6 2 1	M I 0 0 1 6 0 1 2
331	h s a - m i r - 6 7 6 9 b	M I 0 0 2 2 7 0 6
332	h s a - m i r - 1 4 9	M I 0 0 0 0 4 7 8
333	h s a - m i r - 2 3 b	M I 0 0 0 0 4 3 9
334	h s a - m i r - 3 1 3 5 b	M I 0 0 1 6 8 0 9
335	h s a - m i r - 6 8 4 8	M I 0 0 2 2 6 9 4
336	h s a - m i r - 6 7 6 9 a	M I 0 0 2 2 6 1 4
337	h s a - m i r - 4 3 2 7	M I 0 0 1 5 8 6 7
338	h s a - m i r - 6 7 6 5	M I 0 0 2 2 6 1 0
339	h s a - m i r - 6 7 1 6	M I 0 0 2 2 5 5 0
340	h s a - m i r - 6 8 7 7	M I 0 0 2 2 7 2 4
341	h s a - m i r - 6 7 2 7	M I 0 0 2 2 5 7 2
342	h s a - m i r - 4 5 3 4	M I 0 0 1 6 9 0 1
343	h s a - m i r - 6 1 4	M I 0 0 0 3 6 2 7
344	h s a - m i r - 1 2 0 2	M I 0 0 0 6 3 3 4
345	h s a - m i r - 5 7 5	M I 0 0 0 3 5 8 2
346	h s a - m i r - 6 8 7 0	M I 0 0 2 2 7 1 7
347	h s a - m i r - 6 7 2 2	M I 0 0 2 2 5 5 7
348	h s a - m i r - 7 9 7 7	M I 0 0 2 5 7 5 3
349	h s a - m i r - 4 6 4 9	M I 0 0 1 7 2 7 6

10

20

30

40

350	h s a - m i r - 4 6 7 5	M I 0 0 1 7 3 0 6
351	h s a - m i r - 6 0 7 5	M I 0 0 2 0 3 5 2
352	h s a - m i r - 6 7 7 9	M I 0 0 2 2 6 2 4
353	h s a - m i r - 4 2 7 1	M I 0 0 1 5 8 7 9
354	h s a - m i r - 3 1 9 6	M I 0 0 1 4 2 4 1
355	h s a - m i r - 6 8 0 3	M I 0 0 2 2 6 4 8
356	h s a - m i r - 6 7 8 9	M I 0 0 2 2 6 3 4
357	h s a - m i r - 4 6 4 8	M I 0 0 1 7 2 7 5
358	h s a - m i r - 4 5 0 8	M I 0 0 1 6 8 7 2
359	h s a - m i r - 4 7 4 9	M I 0 0 1 7 3 8 8
360	h s a - m i r - 4 5 0 5	M I 0 0 1 6 8 6 8
361	h s a - m i r - 5 6 9 8	M I 0 0 1 9 3 0 5
362	h s a - m i r - 1 1 9 9	M I 0 0 2 0 3 4 0
363	h s a - m i r - 4 7 6 3	M I 0 0 1 7 4 0 4
364	h s a - m i r - 1 2 3 1	M I 0 0 0 6 3 2 1
365	h s a - m i r - 1 2 3 3 - 1	M I 0 0 0 6 3 2 3
366	h s a - m i r - 1 2 3 3 - 2	M I 0 0 1 5 9 7 3
367	h s a - m i r - 1 5 0	M I 0 0 0 0 4 7 9
368	h s a - m i r - 9 2 a - 2	M I 0 0 0 0 0 9 4
369	h s a - m i r - 4 2 3	M I 0 0 0 1 4 4 5
370	h s a - m i r - 1 2 6 8 a	M I 0 0 0 6 4 0 5
371	h s a - m i r - 1 2 8 - 2	M I 0 0 0 0 7 2 7
372	h s a - m i r - 2 4 - 1	M I 0 0 0 0 0 8 0
373	h s a - m i r - 2 4 - 2	M I 0 0 0 0 0 8 1
374	h s a - m i r - 4 6 9 7	M I 0 0 1 7 3 3 0
375	h s a - m i r - 3 1 9 7	M I 0 0 1 4 2 4 5
376	h s a - m i r - 6 7 5	M I 0 0 0 5 4 1 6
377	h s a - m i r - 4 4 8 6	M I 0 0 1 6 8 4 7
378	h s a - m i r - 7 1 0 7	M I 0 0 2 2 9 5 8
379	h s a - m i r - 2 3 a	M I 0 0 0 0 0 7 9
380	h s a - m i r - 4 6 6 7	M I 0 0 1 7 2 9 7
381	h s a - m i r - 4 5 1 a	M I 0 0 0 1 7 2 9
382	h s a - m i r - 3 9 4 0	M I 0 0 1 6 5 9 7
383	h s a - m i r - 8 0 5 9	M I 0 0 2 5 8 9 5
384	h s a - m i r - 6 8 1 3	M I 0 0 2 2 6 5 8
385	h s a - m i r - 4 4 9 2	M I 0 0 1 6 8 5 4
386	h s a - m i r - 4 4 7 6	M I 0 0 1 6 8 2 8
387	h s a - m i r - 6 0 9 0	M I 0 0 2 0 3 6 7
388	配列番号5のi s o m i R例1	-
389	配列番号5のi s o m i R例2	-
390	配列番号7のi s o m i R例1	-
391	配列番号7のi s o m i R例2	-
392	配列番号8のi s o m i R例1	-
393	配列番号8のi s o m i R例2	-

10

20

30

40

394	配列番号9のisomiR例1	—
395	配列番号9のisomiR例2	—
396	配列番号11のisomiR例1	—
397	配列番号11のisomiR例2	—
398	配列番号16のisomiR例1	—
399	配列番号16のisomiR例2	—
400	配列番号19のisomiR例1	—
401	配列番号19のisomiR例2	—
402	配列番号20のisomiR例1	—
403	配列番号20のisomiR例2	—
404	配列番号21のisomiR例1	—
405	配列番号21のisomiR例2	—
406	配列番号26のisomiR例1	—
407	配列番号26のisomiR例2	—
408	配列番号27のisomiR例1	—
409	配列番号27のisomiR例2	—
410	配列番号28のisomiR例1	—
411	配列番号28のisomiR例2	—
412	配列番号30のisomiR例1	—
413	配列番号30のisomiR例2	—
414	配列番号34のisomiR例1	—
415	配列番号34のisomiR例2	—
416	配列番号37のisomiR例1	—
417	配列番号37のisomiR例2	—
418	配列番号38のisomiR例1	—
419	配列番号38のisomiR例2	—
420	配列番号39のisomiR例1	—
421	配列番号39のisomiR例2	—
422	配列番号41のisomiR例1	—
423	配列番号41のisomiR例2	—
424	配列番号43のisomiR例1	—
425	配列番号43のisomiR例2	—
426	配列番号45のisomiR例1	—
427	配列番号45のisomiR例2	—
428	配列番号46のisomiR例1	—
429	配列番号46のisomiR例2	—
430	配列番号48のisomiR例1	—
431	配列番号48のisomiR例2	—
432	配列番号50のisomiR例1	—
433	配列番号50のisomiR例2	—
434	配列番号54のisomiR例1	—
435	配列番号54のisomiR例2	—
436	配列番号55のisomiR例1	—
437	配列番号55のisomiR例2	—

10

20

30

40

438	配列番号57のisomiR例1	—
439	配列番号57のisomiR例2	—
440	配列番号58のisomiR例1	—
441	配列番号58のisomiR例2	—
442	配列番号61のisomiR例1	—
443	配列番号61のisomiR例2	—
444	配列番号62のisomiR例1	—
445	配列番号62のisomiR例2	—
446	配列番号63のisomiR例1	—
447	配列番号63のisomiR例2	—
448	配列番号64のisomiR例1	—
449	配列番号64のisomiR例2	—
450	配列番号65のisomiR例1	—
451	配列番号65のisomiR例2	—
452	配列番号66のisomiR例1	—
453	配列番号66のisomiR例2	—
454	配列番号67のisomiR例1	—
455	配列番号67のisomiR例2	—
456	配列番号69のisomiR例1	—
457	配列番号69のisomiR例2	—
458	配列番号70のisomiR例1	—
459	配列番号70のisomiR例2	—
460	配列番号71のisomiR例1	—
461	配列番号71のisomiR例2	—
462	配列番号73のisomiR例1	—
463	配列番号73のisomiR例2	—
464	配列番号74のisomiR例1	—
465	配列番号74のisomiR例2	—
466	配列番号76のisomiR例1	—
467	配列番号76のisomiR例2	—
468	配列番号77のisomiR例1	—
469	配列番号77のisomiR例2	—
470	配列番号78のisomiR例1	—
471	配列番号78のisomiR例2	—
472	配列番号80のisomiR例1	—
473	配列番号80のisomiR例2	—
474	配列番号81のisomiR例1	—
475	配列番号81のisomiR例2	—
476	配列番号82のisomiR例1	—
477	配列番号82のisomiR例2	—
478	配列番号84のisomiR例1	—
479	配列番号84のisomiR例2	—
480	配列番号85のisomiR例1	—
481	配列番号85のisomiR例2	—

10

20

30

40

482	配列番号86のisomiR例1	—
483	配列番号86のisomiR例2	—
484	配列番号88のisomiR例1	—
485	配列番号88のisomiR例2	—
486	配列番号89のisomiR例1	—
487	配列番号89のisomiR例2	—
488	配列番号94のisomiR例1	—
489	配列番号94のisomiR例2	—
490	配列番号95のisomiR例1	—
491	配列番号95のisomiR例2	—
492	配列番号97のisomiR例1	—
493	配列番号97のisomiR例2	—
494	配列番号98のisomiR例1	—
495	配列番号98のisomiR例2	—
496	配列番号99のisomiR例1	—
497	配列番号99のisomiR例2	—
498	配列番号100のisomiR例1	—
499	配列番号100のisomiR例2	—
500	配列番号101のisomiR例1	—
501	配列番号101のisomiR例2	—
502	配列番号104のisomiR例1	—
503	配列番号104のisomiR例2	—
504	配列番号107のisomiR例1	—
505	配列番号107のisomiR例2	—
506	配列番号108のisomiR例1	—
507	配列番号108のisomiR例2	—
508	配列番号109のisomiR例1	—
509	配列番号109のisomiR例2	—
510	配列番号110のisomiR例1	—
511	配列番号110のisomiR例2	—
512	配列番号111のisomiR例1	—
513	配列番号111のisomiR例2	—
514	配列番号112のisomiR例1	—
515	配列番号112のisomiR例2	—
516	配列番号113のisomiR例1	—
517	配列番号113のisomiR例2	—
518	配列番号115のisomiR例1	—
519	配列番号115のisomiR例2	—
520	配列番号116のisomiR例1	—
521	配列番号116のisomiR例2	—
522	配列番号117のisomiR例1	—
523	配列番号117のisomiR例2	—
524	配列番号119のisomiR例1	—
525	配列番号119のisomiR例2	—

10

20

30

40

526	配列番号120のisomiR例1	—
527	配列番号120のisomiR例2	—
528	配列番号123のisomiR例1	—
529	配列番号123のisomiR例2	—
530	配列番号125のisomiR例1	—
531	配列番号125のisomiR例2	—
532	配列番号131のisomiR例1	—
533	配列番号131のisomiR例2	—
534	配列番号132のisomiR例1	—
535	配列番号132のisomiR例2	—
536	配列番号133のisomiR例1	—
537	配列番号133のisomiR例2	—
538	配列番号135のisomiR例1	—
539	配列番号135のisomiR例2	—
540	配列番号136のisomiR例1	—
541	配列番号136のisomiR例2	—
542	配列番号137のisomiR例1	—
543	配列番号137のisomiR例2	—
544	配列番号140のisomiR例1	—
545	配列番号140のisomiR例2	—
546	配列番号141のisomiR例1	—
547	配列番号141のisomiR例2	—
548	配列番号142のisomiR例1	—
549	配列番号142のisomiR例2	—
550	配列番号147のisomiR例1	—
551	配列番号147のisomiR例2	—
552	配列番号151のisomiR例1	—
553	配列番号151のisomiR例2	—
554	配列番号152のisomiR例1	—
555	配列番号152のisomiR例2	—
556	配列番号157のisomiR例1	—
557	配列番号157のisomiR例2	—
558	配列番号161のisomiR例1	—
559	配列番号161のisomiR例2	—
560	配列番号162のisomiR例1	—
561	配列番号162のisomiR例2	—
562	配列番号165のisomiR例1	—
563	配列番号165のisomiR例2	—
564	配列番号166のisomiR例1	—
565	配列番号166のisomiR例2	—
566	配列番号167のisomiR例1	—
567	配列番号167のisomiR例2	—
568	配列番号168のisomiR例1	—
569	配列番号168のisomiR例2	—

10

20

30

40

570	配列番号169のisomiR例1	—
571	配列番号169のisomiR例2	—
572	配列番号171のisomiR例1	—
573	配列番号171のisomiR例2	—
574	配列番号173のisomiR例1	—
575	配列番号173のisomiR例2	—
576	配列番号174のisomiR例1	—
577	配列番号174のisomiR例2	—
578	配列番号176のisomiR例1	—
579	配列番号176のisomiR例2	—
580	配列番号177のisomiR例1	—
581	配列番号177のisomiR例2	—
582	配列番号178のisomiR例1	—
583	配列番号178のisomiR例2	—
584	配列番号179のisomiR例1	—
585	配列番号179のisomiR例2	—
586	配列番号180のisomiR例1	—
587	配列番号180のisomiR例2	—
588	配列番号182のisomiR例1	—
589	配列番号182のisomiR例2	—
590	配列番号183のisomiR例1	—
591	配列番号183のisomiR例2	—
592	配列番号184のisomiR例1	—
593	配列番号184のisomiR例2	—
594	配列番号186のisomiR例1	—
595	配列番号186のisomiR例2	—
596	配列番号187のisomiR例1	—
597	配列番号187のisomiR例2	—
598	配列番号188のisomiR例1	—
599	配列番号188のisomiR例2	—
600	配列番号189のisomiR例1	—
601	配列番号189のisomiR例2	—
602	配列番号192のisomiR例1	—
603	配列番号192のisomiR例2	—
604	配列番号193のisomiR例1	—
605	配列番号193のisomiR例2	—
606	hsa-miR-6836-3p	MIMAT0027575
607	hsa-miR-3195	MIMAT0015079
608	hsa-miR-718	MIMAT0012735
609	hsa-miR-3178	MIMAT0015055
610	hsa-miR-638	MIMAT0003308
611	hsa-miR-4497	MIMAT0019032
612	hsa-miR-6085	MIMAT0023710
613	hsa-miR-6752-5p	MIMAT0027404

10

20

30

40

614	h s a - m i R - 1 3 5 a - 3 p	M I M A T 0 0 0 4 5 9 5
615	h s a - m i r - 6 8 3 6	M I 0 0 2 2 6 8 2
616	h s a - m i r - 3 1 9 5	M I 0 0 1 4 2 4 0
617	h s a - m i r - 7 1 8	M I 0 0 1 2 4 8 9
618	h s a - m i r - 3 1 7 8	M I 0 0 1 4 2 1 2
619	h s a - m i r - 6 3 8	M I 0 0 0 3 6 5 3
620	h s a - m i r - 4 4 9 7	M I 0 0 1 6 8 5 9
621	h s a - m i r - 6 0 8 5	M I 0 0 2 0 3 6 2
622	h s a - m i r - 6 7 5 2	M I 0 0 2 2 5 9 7
623	h s a - m i r - 1 3 5 a	M I 0 0 0 0 4 5 2
624	配列番号607のi s o m i R例1	—
625	配列番号607のi s o m i R例2	—
626	配列番号608のi s o m i R例1	—
627	配列番号608のi s o m i R例2	—
628	配列番号609のi s o m i R例1	—
629	配列番号609のi s o m i R例2	—
630	配列番号610のi s o m i R例1	—
631	配列番号610のi s o m i R例2	—
632	配列番号611のi s o m i R例1	—
633	配列番号611のi s o m i R例2	—
634	配列番号614のi s o m i R例1	—
635	配列番号614のi s o m i R例2	—

10

20

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2014-122686号、2015-070182号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

【発明の効果】

【0279】

本発明により、大腸がんを容易にかつ高い精度で検出することが可能になった。

【0280】

例えば、低侵襲的に採取できる患者の血液、血清及び又は血漿中の数個のm i R N A 発現量の測定値を指標とし、容易に患者が大腸がんであるか否かを検出することができる。

【図面の簡単な説明】

【0281】

【図1】この図は、前駆体である配列番号205で表されるh s a - m i r - 3 6 7 9 から生成される配列番号11で表されるh s a - m i R - 3 6 7 9 - 5 p、及び配列番号78で表されるh s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 pの塩基配列の関係を示す。

【図2】左図：学習検体群として選択した健常体（100人）と大腸がん患者（34人）のh s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p（配列番号1）の発現量測定値を縦軸として、それぞれ表したものである。図中の水平線はフィッシャーの判別分析によって最適化された、両群を判別する閾値（9.43）を示す。右図：テスト検体群として選択した健常体（50人）と大腸がん患者（16人）のh s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p（配列番号1）の発現量測定値を縦軸として、それぞれ表したものである。図中の水平線は学習検体群で設定した、両群を判別する閾値（9.43）を示す。

【図3】左図：学習検体群として選択した健常体（100人、丸）と大腸がん患者（34人、三角）のh s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p（配列番号1）の発現量測定値を横軸として、h s a - m i R - 4 2 5 7（配列番号2）の発現量測定値を縦軸として、それぞれ表したものである。図中の線はフィッシャーの判別分析によって最適化された、両群を判別

30

40

50

する判別関数 ($0 = 1.26x + y - 18.06$) を示す。右図：テスト検体群として選択した健常体 (50人、丸) と大腸がん患者 (16人、三角) の *hsa-miR-6726-5p* (配列番号1) の発現量測定値を横軸として、*hsa-miR-4257* (配列番号2) の発現量測定値を縦軸として、それぞれ表したものである。図中の線は学習検体群で設定した、両群を判別する閾値 ($0 = 1.26x + y - 18.06$) を示す。

【図4】上図：学習検体群として選択した大腸がん患者34人、健常体103人、膵臓がん患者69人、胆道がん患者66人、胃がん患者30人、食道がん患者33人、肝がん患者32人、及び膵胆道良性疾患患者15人の *hsa-miR-3131* (配列番号5)、*hsa-miR-204-3p* (配列番号45)、*hsa-miR-4665-5p* (配列番号57)、*hsa-miR-7847-3p* (配列番号75)、*hsa-miR-3196* (配列番号162)、*hsa-miR-3195* (配列番号607) の発現量測定値からフィッシャーの判別分析を用いて判別式を作成し ($1.49x \text{hsa-miR-3131} - 0.23x \text{hsa-miR-7847-3p} - 1.13x \text{hsa-miR-3196} + 1.11x \text{hsa-miR-3195} + 2.25x \text{hsa-miR-4665-5p} - 1.00x \text{hsa-miR-204-3p} - 11.16$)、該判別式から得られた判別得点を縦軸とし、検体群を横軸として表したものである。図中の点線は判別得点が0となる両群を判別する判別境界を示す。下図：テスト検体群として選択した大腸がん患者16人、健常体47人、膵臓がん患者30人、胆道がん患者33人、胃がん患者20人、食道がん患者17人、肝がん患者20人、及び膵胆道良性疾患患者6人の *hsa-miR-3131* (配列番号5)、*hsa-miR-204-3p* (配列番号45)、*hsa-miR-4665-5p* (配列番号57)、*hsa-miR-7847-3p* (配列番号75)、*hsa-miR-3196* (配列番号162)、*hsa-miR-3195* (配列番号607) の発現量測定値に対して、学習検体群で作成した該判別式から得られた判別得点を縦軸とし、検体群を横軸として表したものである。図中の点線は判別得点が0となる両群を判別する判別境界を示す。

【発明を実施するための形態】

【0282】

以下に本発明をさらに具体的に説明する

1. 大腸がんの標的核酸

本発明の上記定義の大腸がん検出用の核酸プローブ又はプライマーを使用して、大腸がん又は大腸がん細胞の存在及び/又は不存在を検出するための、大腸がんマーカーとしての主要な標的核酸には、*hsa-miR-6726-5p*、*hsa-miR-4257*、*hsa-miR-6787-5p*、*hsa-miR-6780b-5p*、*hsa-miR-3131*、*hsa-miR-7108-5p*、*hsa-miR-1343-3p*、*hsa-miR-1247-3p*、*hsa-miR-4651*、*hsa-miR-6757-5p*、*hsa-miR-3679-5p*、*hsa-miR-7641*、*hsa-miR-6746-5p*、*hsa-miR-8072*、*hsa-miR-6741-5p*、*hsa-miR-1908-5p*、*hsa-miR-6857-5p*、*hsa-miR-4746-3p*、*hsa-miR-744-5p*、*hsa-miR-4792*、*hsa-miR-564*、*hsa-miR-6791-5p*、*hsa-miR-6825-5p*、*hsa-miR-6826-5p*、*hsa-miR-4665-3p*、*hsa-miR-4467*、*hsa-miR-3188*、*hsa-miR-6125*、*hsa-miR-6756-5p*、*hsa-miR-1228-3p*、*hsa-miR-8063*、*hsa-miR-8069*、*hsa-miR-6875-5p*、*hsa-miR-3185*、*hsa-miR-4433b-3p*、*hsa-miR-6887-5p*、*hsa-miR-128-1-5p*、*hsa-miR-6724-5p*、*hsa-miR-1914-3p*、*hsa-miR-1225-5p*、*hsa-miR-4419b*、*hsa-miR-7110-5p*、*hsa-miR-187-5p*、*hsa-miR-3184-5p*、*hsa-miR-204-3p*、*hsa-miR-5572*、*hsa-miR-6729-5p*、*hsa-miR-615-5p*、*hsa-miR-6749-5p*、*hsa-miR-651*

5 - 3 p、hsa - miR - 3937、hsa - miR - 6840 - 3 p、hsa - miR - 6893 - 5 p、hsa - miR - 4728 - 5 p、hsa - miR - 6717 - 5 p、hsa - miR - 7113 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 642b - 3 p、hsa - miR - 7109 - 5 p、hsa - miR - 6842 - 5 p、hsa - miR - 4442、hsa - miR - 4433 - 3 p、hsa - miR - 4707 - 5 p、hsa - miR - 6126、hsa - miR - 4449、hsa - miR - 4706、hsa - miR - 1913、hsa - miR - 602、hsa - miR - 939 - 5 p、hsa - miR - 4695 - 5 p、hsa - miR - 711、hsa - miR - 6816 - 5 p、hsa - miR - 4632 - 5 p、hsa - miR - 6721 - 5 p、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 6132、hsa - miR - 887 - 3 p、hsa - miR - 3679 - 3 p、hsa - miR - 6784 - 5 p、hsa - miR - 1249、hsa - miR - 937 - 5 p、hsa - miR - 5195 - 3 p、hsa - miR - 6732 - 5 p、hsa - miR - 4417、hsa - miR - 4281、hsa - miR - 4734、hsa - miR - 6766 - 3 p、hsa - miR - 663a、hsa - miR - 4513、hsa - miR - 6781 - 5 p、hsa - miR - 1227 - 5 p、hsa - miR - 6845 - 5 p、hsa - miR - 6798 - 5 p、hsa - miR - 3620 - 5 p、hsa - miR - 1915 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 642a - 3 p、hsa - miR - 371a - 5 p、hsa - miR - 940、hsa - miR - 4450、hsa - miR - 4723 - 5 p、hsa - miR - 1469、hsa - miR - 6861 - 5 p、hsa - miR - 7975、hsa - miR - 6879 - 5 p、hsa - miR - 6802 - 5 p、hsa - miR - 1268b、hsa - miR - 663b、hsa - miR - 125a - 3 p、hsa - miR - 2861、hsa - miR - 6088、hsa - miR - 4758 - 5 p、hsa - miR - 296 - 3 p、hsa - miR - 6738 - 5 p、hsa - miR - 671 - 5 p、hsa - miR - 4454、hsa - miR - 4516、hsa - miR - 7845 - 5 p、hsa - miR - 4741、hsa - miR - 92b - 5 p、hsa - miR - 6795 - 5 p、hsa - miR - 6805 - 3 p、hsa - miR - 4725 - 3 p、hsa - miR - 6782 - 5 p、hsa - miR - 4688、hsa - miR - 6850 - 5 p、hsa - miR - 6777 - 5 p、hsa - miR - 6785 - 5 p、hsa - miR - 7106 - 5 p、hsa - miR - 3663 - 3 p、hsa - miR - 6131、hsa - miR - 1915 - 3 p、hsa - miR - 4532、hsa - miR - 6820 - 5 p、hsa - miR - 4689、hsa - miR - 4638 - 5 p、hsa - miR - 3656、hsa - miR - 3621、hsa - miR - 6769b - 5 p、hsa - miR - 149 - 3 p、hsa - miR - 23b - 3 p、hsa - miR - 3135b、hsa - miR - 6848 - 5 p、hsa - miR - 6769a - 5 p、hsa - miR - 4327、hsa - miR - 6765 - 3 p、hsa - miR - 6716 - 5 p、hsa - miR - 6877 - 5 p、hsa - miR - 6727 - 5 p、hsa - miR - 4534、hsa - miR - 614、hsa - miR - 1202、hsa - miR - 575、hsa - miR - 6870 - 5 p、hsa - miR - 6722 - 3 p、hsa - miR - 7977、hsa - miR - 4649 - 5 p、hsa - miR - 4675、hsa - miR - 6075、hsa - miR - 6779 - 5 p、hsa - miR - 4271、hsa - miR - 3196、hsa - miR - 6803 - 5 p、hsa - miR - 6789 - 5 p、hsa - miR - 4648、hsa - miR - 4508、hsa - miR - 4749 - 5 p、hsa - miR - 4505、hsa - miR - 5698、hsa - miR - 1199 - 5 p、hsa - miR - 4763 - 3 p、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 3195、hsa - miR - 718、hsa - miR - 3178、hsa - miR - 638、hsa - miR - 4497、hsa - miR - 6085、hsa - miR - 6752 - 5 p及びhsa - miR - 135a - 3 pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のmiRNAを用いることができる。さらにこれらのmiRNAと組み合わせることができる他の大腸がんマーカー、すなわち、hsa - miR - 1

231、hsa-miR-1233-5p、hsa-miR-150-3p、hsa-miR-1225-3p、hsa-miR-92a-2-5p、hsa-miR-423-5p、hsa-miR-1268a、hsa-miR-128-2-5p及びhsa-miR-24-3pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のmiRNAも標的核酸として好ましく用いることができる。さらにこれらのmiRNAと組み合わせることができる他の大腸がんマーカー、すなわち、hsa-miR-4697-5p、hsa-miR-3197、hsa-miR-675-5p、hsa-miR-4486、hsa-miR-7107-5p、hsa-miR-23a-3p、hsa-miR-4667-5p、hsa-miR-451a、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-8059、hsa-miR-6813-5p、hsa-miR-4492、hsa-miR-4476及びhsa-miR-6090からなる群から選択される少なくとも1つ以上のmiRNAも標的核酸として好ましく用いることができる。

10

【0283】

上記のmiRNAには、例えば、配列番号1~194及び606~614のいずれかで表される塩基配列を含むヒト遺伝子(すなわち、それぞれ、hsa-miR-6726-5p、hsa-miR-4257、hsa-miR-6787-5p、hsa-miR-6780b-5p、hsa-miR-3131、hsa-miR-7108-5p、hsa-miR-1343-3p、hsa-miR-1247-3p、hsa-miR-4651、hsa-miR-6757-5p、hsa-miR-3679-5p、hsa-miR-7641、hsa-miR-6746-5p、hsa-miR-8072、hsa-miR-6741-5p、hsa-miR-1908-5p、hsa-miR-6857-5p、hsa-miR-4746-3p、hsa-miR-744-5p、hsa-miR-4792、hsa-miR-564、hsa-miR-6791-5p、hsa-miR-6825-5p、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-4665-3p、hsa-miR-4467、hsa-miR-3188、hsa-miR-6125、hsa-miR-6756-5p、hsa-miR-1228-3p、hsa-miR-8063、hsa-miR-8069、hsa-miR-6875-5p、hsa-miR-3185、hsa-miR-4433b-3p、hsa-miR-6887-5p、hsa-miR-128-1-5p、hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-1914-3p、hsa-miR-1225-5p、hsa-miR-4419b、hsa-miR-7110-5p、hsa-miR-187-5p、hsa-miR-3184-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-5572、hsa-miR-6729-5p、hsa-miR-615-5p、hsa-miR-6749-5p、hsa-miR-6515-3p、hsa-miR-3937、hsa-miR-6840-3p、hsa-miR-6893-5p、hsa-miR-4728-5p、hsa-miR-6717-5p、hsa-miR-7113-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642b-3p、hsa-miR-7109-5p、hsa-miR-6842-5p、hsa-miR-4442、hsa-miR-4433-3p、hsa-miR-4707-5p、hsa-miR-6126、hsa-miR-4449、hsa-miR-4706、hsa-miR-1913、hsa-miR-602、hsa-miR-939-5p、hsa-miR-4695-5p、hsa-miR-711、hsa-miR-6816-5p、hsa-miR-4632-5p、hsa-miR-6721-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-6132、hsa-miR-887-3p、hsa-miR-3679-3p、hsa-miR-6784-5p、hsa-miR-1249、hsa-miR-937-5p、hsa-miR-5195-3p、hsa-miR-6732-5p、hsa-miR-4417、hsa-miR-4281、hsa-miR-4734、hsa-miR-6766-3p、hsa-miR-663a、hsa-miR-4513、hsa-miR-6781-5p、hsa-miR-1227-5p、hsa-miR-6845-5p、hsa-miR-6798-5p、hsa-miR-3620-5p、hsa-m

20

30

40

50

i R - 1 9 1 5 - 5 p、 h s a - m i R - 4 2 9 4、 h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p、
 h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p、 h s a - m i R - 9 4 0、 h s a - m i R - 4 4 5 0
 、 h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p、 h s a - m i R - 1 4 6 9、 h s a - m i R - 6 8
 6 1 - 5 p、 h s a - m i R - 7 9 7 5、 h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p、 h s a - m
 i R - 6 8 0 2 - 5 p、 h s a - m i R - 1 2 6 8 b、 h s a - m i R - 6 6 3 b、 h s
 a - m i R - 1 2 5 a - 3 p、 h s a - m i R - 2 8 6 1、 h s a - m i R - 6 0 8 8、
 h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p、 h s a - m i R - 2 9 6 - 3 p、 h s a - m i R - 6
 7 3 8 - 5 p、 h s a - m i R - 6 7 1 - 5 p、 h s a - m i R - 4 4 5 4、 h s a - m
 i R - 4 5 1 6、 h s a - m i R - 7 8 4 5 - 5 p、 h s a - m i R - 4 7 4 1、 h s a
 - m i R - 9 2 b - 5 p、 h s a - m i R - 6 7 9 5 - 5 p、 h s a - m i R - 6 8 0 5 10
 - 3 p、 h s a - m i R - 4 7 2 5 - 3 p、 h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p、 h s a -
 m i R - 4 6 8 8、 h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p、 h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p
 、 h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p、 h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p、 h s a - m i R
 - 3 6 6 3 - 3 p、 h s a - m i R - 6 1 3 1、 h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p、 h s
 a - m i R - 4 5 3 2、 h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p、 h s a - m i R - 4 6 8 9、
 h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p、 h s a - m i R - 3 6 5 6、 h s a - m i R - 3 6 2
 1、 h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p、 h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p、 h s a - m i
 R - 2 3 b - 3 p、 h s a - m i R - 3 1 3 5 b、 h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p、 h
 s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p、 h s a - m i R - 4 3 2 7、 h s a - m i R - 6 7 6
 5 - 3 p、 h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p、 h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p、 h s a 20
 - m i R - 6 7 2 7 - 5 p、 h s a - m i R - 4 5 3 4、 h s a - m i R - 6 1 4、 h s
 a - m i R - 1 2 0 2、 h s a - m i R - 5 7 5、 h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p、 h
 s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p、 h s a - m i R - 7 9 7 7、 h s a - m i R - 4 6 4 9
 - 5 p、 h s a - m i R - 4 6 7 5、 h s a - m i R - 6 0 7 5、 h s a - m i R - 6 7
 7 9 - 5 p、 h s a - m i R - 4 2 7 1、 h s a - m i R - 3 1 9 6、 h s a - m i R -
 6 8 0 3 - 5 p、 h s a - m i R - 6 7 8 9 - 5 p、 h s a - m i R - 4 6 4 8、 h s a
 - m i R - 4 5 0 8、 h s a - m i R - 4 7 4 9 - 5 p、 h s a - m i R - 4 5 0 5、 h
 s a - m i R - 5 6 9 8、 h s a - m i R - 1 1 9 9 - 5 p、 h s a - m i R - 4 7 6 3
 - 3 p、 h s a - m i R - 1 2 3 1、 h s a - m i R - 1 2 3 3 - 5 p、 h s a - m i R
 - 1 5 0 - 3 p、 h s a - m i R - 1 2 2 5 - 3 p、 h s a - m i R - 9 2 a - 2 - 5 p 30
 、 h s a - m i R - 4 2 3 - 5 p、 h s a - m i R - 1 2 6 8 a、 h s a - m i R - 1 2
 8 - 2 - 5 p、 h s a - m i R - 2 4 - 3 p、 h s a - m i R - 4 6 9 7 - 5 p、 h s a
 - m i R - 3 1 9 7、 h s a - m i R - 6 7 5 - 5 p、 h s a - m i R - 4 4 8 6、 h s
 a - m i R - 7 1 0 7 - 5 p、 h s a - m i R - 2 3 a - 3 p、 h s a - m i R - 4 6 6
 7 - 5 p、 h s a - m i R - 4 5 1 a、 h s a - m i R - 3 9 4 0 - 5 p、 h s a - m i
 R - 8 0 5 9、 h s a - m i R - 6 8 1 3 - 5 p、 h s a - m i R - 4 4 9 2、 h s a -
 m i R - 4 4 7 6、 h s a - m i R - 6 0 9 0、 h s a - m i R - 6 8 3 6 - 3 p、 h s
 a - m i R - 3 1 9 5、 h s a - m i R - 7 1 8、 h s a - m i R - 3 1 7 8、 h s a -
 m i R - 6 3 8、 h s a - m i R - 4 4 9 7、 h s a - m i R - 6 0 8 5、 h s a - m i
 R - 6 7 5 2 - 5 p 及び h s a - m i R - 1 3 5 a - 3 p)、その同族体、その転写産物 40
 、及びその変異体又は誘導体が含まれる。ここで、遺伝子、同族体、転写産物、変異体及
 び誘導体は、上記定義のとおりである。

【 0 2 8 4 】

好ましい標的核酸は、配列番号 1 ~ 6 3 5 のいずれかで表される塩基配列を含むヒト遺
 伝子、又はその転写産物であり、より好ましくは当該転写産物、すなわち m i R N A、そ
 の前駆体 R N A である p r i - m i R N A 又は p r e - m i R N A である。

【 0 2 8 5 】

第 1 の標的遺伝子は、 h s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それ
 らの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその
 転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。 50

【 0 2 8 6 】

第2の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 2 5 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 8 7 】

第3の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 8 8 】

第4の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 0 b - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 2 8 9 】

第5の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 3 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 0 】

第6の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 0 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【 0 2 9 1 】

第7の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 3 4 3 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 2 】

第8の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 4 7 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 3 】

第9の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 5 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【 0 2 9 4 】

第10の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 5 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 5 】

第11の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 7 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【 0 2 9 6 】

第12の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 6 4 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 7 】

第13の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 4 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 2 9 8 】

第14の標的遺伝子は、h s a - m i R - 8 0 7 2 遺伝子、それらの同族体、それらの

50

転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0299】

第15の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 4 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0300】

第16の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 9 0 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

10

【0301】

第17の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 5 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0302】

第18の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 4 6 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0303】

第19の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 4 4 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

20

【0304】

第20の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 9 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0305】

第21の標的遺伝子は、h s a - m i R - 5 6 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

30

【0306】

第22の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 9 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0307】

第23の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 2 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0308】

第24の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 2 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

40

【0309】

第25の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 6 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

【0310】

第26の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 6 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカースになりうるという報告は知られていない。

50

【 0 3 1 1 】

第 27 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 8 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 1 2 】

第 28 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 2 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 1 3 】

第 29 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 5 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 3 1 4 】

第 30 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 2 8 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 1 5 】

第 31 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 8 0 6 3 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【 0 3 1 6 】

第 32 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 8 0 6 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 1 7 】

第 33 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 7 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 1 8 】

第 34 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 8 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【 0 3 1 9 】

第 35 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 3 3 b - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 0 】

第 36 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 8 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【 0 3 2 1 】

第 37 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 8 - 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 2 】

第 38 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 2 4 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

50

【 0 3 2 3 】

第 3 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 9 1 4 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 4 】

第 4 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 5 】

第 4 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 1 9 b 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 3 2 6 】

第 4 2 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 7 】

第 4 3 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【 0 3 2 8 】

第 4 4 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 2 9 】

第 4 5 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 3 0 】

第 4 6 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 5 5 7 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【 0 3 3 1 】

第 4 7 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 2 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 3 2 】

第 4 8 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【 0 3 3 3 】

第 4 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 4 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 3 4 】

第 5 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 5 1 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 3 5 】

第 5 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 9 3 7 遺伝子、それらの同族体、それらの

50

転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0336】

第52の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 4 0 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0337】

第53の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 9 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0338】

第54の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 2 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0339】

第55の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 1 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0340】

第56の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 1 3 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0341】

第57の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 6 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0342】

第58の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 4 2 b - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0343】

第59の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 0 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0344】

第60の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 4 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0345】

第61の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 4 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0346】

第62の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0347】

第63の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

50

【 0 3 4 8 】

第 6 4 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 2 6 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 4 9 】

第 6 5 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 4 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 0 】

第 6 6 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 0 6 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 3 5 1 】

第 6 7 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 9 1 3 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 2 】

第 6 8 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 0 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【 0 3 5 3 】

第 6 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 9 3 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 4 】

第 7 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 9 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 5 】

第 7 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【 0 3 5 6 】

第 7 2 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 1 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 7 】

第 7 3 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 3 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【 0 3 5 8 】

第 7 4 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 2 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 5 9 】

第 7 5 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 8 4 7 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 6 0 】

第 7 6 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 3 2 遺伝子、それらの同族体、それらの

50

転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0361】

第77の標的遺伝子は、h s a - m i R - 8 8 7 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0362】

第78の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0363】

第79の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 4 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0364】

第80の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 4 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0365】

第81の標的遺伝子は、h s a - m i R - 9 3 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0366】

第82の標的遺伝子は、h s a - m i R - 5 1 9 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0367】

第83の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 3 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0368】

第84の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 1 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0369】

第85の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 2 8 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0370】

第86の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 3 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0371】

第87の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 6 6 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0372】

第88の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 6 3 a 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

50

【 0 3 7 3 】

第 8 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 5 1 3 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 7 4 】

第 9 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 7 5 】

第 9 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 2 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 3 7 6 】

第 9 2 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 7 7 】

第 9 3 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【 0 3 7 8 】

第 9 4 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 7 9 】

第 9 5 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 8 0 】

第 9 6 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 2 9 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【 0 3 8 1 】

第 9 7 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 8 2 】

第 9 8 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【 0 3 8 3 】

第 9 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 9 4 0 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 8 4 】

第 1 0 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 5 0 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 3 8 5 】

第 1 0 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、

50

それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0386】

第102の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 4 6 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0387】

第103の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 6 1 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

10

【0388】

第104の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 9 7 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0389】

第105の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

20

【0390】

第106の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 0 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0391】

第107の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 6 8 b 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

30

【0392】

第108の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 6 3 b 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0393】

第109の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 5 a - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0394】

第110の標的遺伝子は、h s a - m i R - 2 8 6 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

40

【0395】

第111の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 0 8 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカ-になりうるという報告は知られていない。

【0396】

第112の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又は

50

その転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0397】

第113の標的遺伝子は、hsa-miR-296-3p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0398】

第114の標的遺伝子は、hsa-miR-6738-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0399】

第115の標的遺伝子は、hsa-miR-671-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0400】

第116の標的遺伝子は、hsa-miR-4454遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0401】

第117の標的遺伝子は、hsa-miR-4516遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0402】

第118の標的遺伝子は、hsa-miR-7845-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0403】

第119の標的遺伝子は、hsa-miR-4741遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0404】

第120の標的遺伝子は、hsa-miR-92b-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0405】

第121の標的遺伝子は、hsa-miR-6795-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0406】

第122の標的遺伝子は、hsa-miR-6805-3p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0407】

第123の標的遺伝子は、hsa-miR-4725-3p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

50

。

【0408】

第124の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

。

【0409】

第125の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 8 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0410】

第126の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

。

【0411】

第127の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

20

。

【0412】

第128の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

。

【0413】

第129の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

30

。

【0414】

第130の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 6 3 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

。

【0415】

第131の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 3 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0416】

第132の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない

。

【0417】

第133の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 5 3 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0418】

第134の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、

50

それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0419】

第135の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 8 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0420】

第136の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0421】

第137の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 5 6 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0422】

第138の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 6 2 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0423】

第139の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0424】

第140の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0425】

第141の標的遺伝子は、h s a - m i R - 2 3 b - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0426】

第142の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 3 5 b 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0427】

第143の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0428】

第144の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0429】

第145の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 3 2 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転

50

写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0430】

第146の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 6 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0431】

第147の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0432】

第148の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0433】

第149の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 2 7 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0434】

第150の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 5 3 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0435】

第151の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 1 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0436】

第152の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 0 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0437】

第153の標的遺伝子は、h s a - m i R - 5 7 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0438】

第154の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0439】

第155の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0440】

第156の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 9 7 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転

50

写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0441】

第157の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0442】

第158の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 7 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0443】

第159の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 0 7 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0444】

第160の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 7 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0445】

第161の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 2 7 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0446】

第162の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 9 6 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0447】

第163の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 0 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0448】

第164の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 8 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0449】

第165の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 6 4 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0450】

第166の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 5 0 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0451】

第167の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 4 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

50

【 0 4 5 2 】

第 1 6 8 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 5 0 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 4 5 3 】

第 1 6 9 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 5 6 9 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 4 5 4 】

第 1 7 0 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 1 9 9 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【 0 4 5 5 】

第 1 7 1 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 7 6 3 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【 0 4 5 6 】

第 1 7 2 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 3 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 3）。

20

【 0 4 5 7 】

第 1 7 3 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 3 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 2）。

【 0 4 5 8 】

第 1 7 4 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 5 0 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 4）。

30

【 0 4 5 9 】

第 1 7 5 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 2 5 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 2）。

【 0 4 6 0 】

第 1 7 6 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 9 2 a - 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 1 及び特許文献 4）。

40

【 0 4 6 1 】

第 1 7 7 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 2 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献 3）。

【 0 4 6 2 】

第 1 7 8 の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 2 6 8 a 遺伝子、それらの同族体、それ

50

らの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献3）。

【0463】

第179の標的遺伝子は、hsa-miR-128-2-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献1）。

【0464】

第180の標的遺伝子は、hsa-miR-24-3p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告が知られている（特許文献1）。

10

【0465】

第181の標的遺伝子は、hsa-miR-4697-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0466】

第182の標的遺伝子は、hsa-miR-3197遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0467】

第183の標的遺伝子は、hsa-miR-675-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0468】

第184の標的遺伝子は、hsa-miR-4486遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0469】

第185の標的遺伝子は、hsa-miR-7107-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0470】

第186の標的遺伝子は、hsa-miR-23a-3p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告がある（特許文献2）。

40

【0471】

第187の標的遺伝子は、hsa-miR-4667-5p遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0472】

第188の標的遺伝子は、hsa-miR-451a遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0473】

50

第189の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 9 4 0 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0474】

第190の標的遺伝子は、h s a - m i R - 8 0 5 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0475】

第191の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 1 3 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0476】

第192の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 9 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0477】

第193の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 7 6 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

20

【0478】

第194の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 0 9 0 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0479】

第195の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 8 3 6 - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0480】

第196の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 9 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

30

【0481】

第197の標的遺伝子は、h s a - m i R - 7 1 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0482】

第198の標的遺伝子は、h s a - m i R - 3 1 7 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

40

【0483】

第199の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 3 8 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0484】

第200の標的遺伝子は、h s a - m i R - 4 4 9 7 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに本遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0485】

50

第201の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 0 8 5 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0486】

第202の標的遺伝子は、h s a - m i R - 6 7 5 2 - 5 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

【0487】

第203の標的遺伝子は、h s a - m i R - 1 3 5 a - 3 p 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物、あるいはそれらの変異体又は誘導体である。これまでに遺伝子又はその転写産物の発現の変化が大腸がんのマーカーになりうるという報告は知られていない。

10

【0488】

2. 大腸がんの検出用の核酸プローブ又はプライマー

本発明においては、上記の大腸がんマーカーとしての標的核酸に特異的に結合可能な核酸を、大腸がんを検出又は診断するための核酸、例えば核酸プローブ又はプライマーとして用いることができる。

【0489】

本発明において、大腸がんを検出するための、あるいは大腸がんを診断するために使用可能な核酸プローブ又はプライマーは、上記の大腸がんマーカーとしての標的核酸、例えばヒト由来の h s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p、h s a - m i R - 4 2 5 7、h s a - m i R - 6 7 8 7 - 5 p、h s a - m i R - 6 7 8 0 b - 5 p、h s a - m i R - 3 1 3 1、h s a - m i R - 7 1 0 8 - 5 p、h s a - m i R - 1 3 4 3 - 3 p、h s a - m i R - 1 2 4 7 - 3 p、h s a - m i R - 4 6 5 1、h s a - m i R - 6 7 5 7 - 5 p、h s a - m i R - 3 6 7 9 - 5 p、h s a - m i R - 7 6 4 1、h s a - m i R - 6 7 4 6 - 5 p、h s a - m i R - 8 0 7 2、h s a - m i R - 6 7 4 1 - 5 p、h s a - m i R - 1 9 0 8 - 5 p、h s a - m i R - 6 8 5 7 - 5 p、h s a - m i R - 4 7 4 6 - 3 p、h s a - m i R - 7 4 4 - 5 p、h s a - m i R - 4 7 9 2、h s a - m i R - 5 6 4、h s a - m i R - 6 7 9 1 - 5 p、h s a - m i R - 6 8 2 5 - 5 p、h s a - m i R - 6 8 2 6 - 5 p、h s a - m i R - 4 6 6 5 - 3 p、h s a - m i R - 4 4 6 7、h s a - m i R - 3 1 8 8、h s a - m i R - 6 1 2 5、h s a - m i R - 6 7 5 6 - 5 p、h s a - m i R - 1 2 2 8 - 3 p、h s a - m i R - 8 0 6 3、h s a - m i R - 8 0 6 9、h s a - m i R - 6 8 7 5 - 5 p、h s a - m i R - 3 1 8 5、h s a - m i R - 4 4 3 3 b - 3 p、h s a - m i R - 6 8 8 7 - 5 p、h s a - m i R - 1 2 8 - 1 - 5 p、h s a - m i R - 6 7 2 4 - 5 p、h s a - m i R - 1 9 1 4 - 3 p、h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p、h s a - m i R - 4 4 1 9 b、h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p、h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p、h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p、h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p、h s a - m i R - 5 5 7 2、h s a - m i R - 6 7 2 9 - 5 p、h s a - m i R - 6 1 5 - 5 p、h s a - m i R - 6 7 4 9 - 5 p、h s a - m i R - 6 5 1 5 - 3 p、h s a - m i R - 3 9 3 7、h s a - m i R - 6 8 4 0 - 3 p、h s a - m i R - 6 8 9 3 - 5 p、h s a - m i R - 4 7 2 8 - 5 p、h s a - m i R - 6 7 1 7 - 5 p、h s a - m i R - 7 1 1 3 - 3 p、h s a - m i R - 4 6 6 5 - 5 p、h s a - m i R - 6 4 2 b - 3 p、h s a - m i R - 7 1 0 9 - 5 p、h s a - m i R - 6 8 4 2 - 5 p、h s a - m i R - 4 4 4 2、h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p、h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p、h s a - m i R - 6 1 2 6、h s a - m i R - 4 4 4 9、h s a - m i R - 4 7 0 6、h s a - m i R - 1 9 1 3、h s a - m i R - 6 0 2、h s a - m i R - 9 3 9 - 5 p、h s a - m i R - 4 6 9 5 - 5 p、h s a - m i R - 7 1 1、h s a - m i R - 6 8 1 6 - 5 p、h s a - m i R - 4 6 3 2 - 5 p、h s a - m i R - 6 7 2 1 - 5 p、h s a - m i R - 7 8 4 7 - 3 p、h s a - m i R - 6 1 3 2、h s a - m i R - 8 8 7 - 3 p、h s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 p、h s a - m i R - 6 7 8 4 - 5 p、h s a - m i R - 1 2 4 9、h s a - m i R - 9 3 7 - 5 p、h s a - m i R - 5 1 9 5 - 3 p、h s a

20

30

40

50

- miR - 6732 - 5 p、hsa - miR - 4417、hsa - miR - 4281、hsa - miR - 4734、hsa - miR - 6766 - 3 p、hsa - miR - 663a、hsa - miR - 4513、hsa - miR - 6781 - 5 p、hsa - miR - 1227 - 5 p、hsa - miR - 6845 - 5 p、hsa - miR - 6798 - 5 p、hsa - miR - 3620 - 5 p、hsa - miR - 1915 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 642a - 3 p、hsa - miR - 371a - 5 p、hsa - miR - 940、hsa - miR - 4450、hsa - miR - 4723 - 5 p、hsa - miR - 1469、hsa - miR - 6861 - 5 p、hsa - miR - 7975、hsa - miR - 6879 - 5 p、hsa - miR - 6802 - 5 p、hsa - miR - 1268b、hsa - miR - 663b、hsa - miR - 125a - 3 p、hsa - miR - 2861、hsa - miR - 6088、hsa - miR - 4758 - 5 p、hsa - miR - 296 - 3 p、hsa - miR - 6738 - 5 p、hsa - miR - 671 - 5 p、hsa - miR - 4454、hsa - miR - 4516、hsa - miR - 7845 - 5 p、hsa - miR - 4741、hsa - miR - 92b - 5 p、hsa - miR - 6795 - 5 p、hsa - miR - 6805 - 3 p、hsa - miR - 4725 - 3 p、hsa - miR - 6782 - 5 p、hsa - miR - 4688、hsa - miR - 6850 - 5 p、hsa - miR - 6777 - 5 p、hsa - miR - 6785 - 5 p、hsa - miR - 7106 - 5 p、hsa - miR - 3663 - 3 p、hsa - miR - 6131、hsa - miR - 1915 - 3 p、hsa - miR - 4532、hsa - miR - 6820 - 5 p、hsa - miR - 4689、hsa - miR - 4638 - 5 p、hsa - miR - 3656、hsa - miR - 3621、hsa - miR - 6769b - 5 p、hsa - miR - 149 - 3 p、hsa - miR - 23b - 3 p、hsa - miR - 3135b、hsa - miR - 6848 - 5 p、hsa - miR - 6769a - 5 p、hsa - miR - 4327、hsa - miR - 6765 - 3 p、hsa - miR - 6716 - 5 p、hsa - miR - 6877 - 5 p、hsa - miR - 6727 - 5 p、hsa - miR - 4534、hsa - miR - 614、hsa - miR - 1202、hsa - miR - 575、hsa - miR - 6870 - 5 p、hsa - miR - 6722 - 3 p、hsa - miR - 7977、hsa - miR - 4649 - 5 p、hsa - miR - 4675、hsa - miR - 6075、hsa - miR - 6779 - 5 p、hsa - miR - 4271、hsa - miR - 3196、hsa - miR - 6803 - 5 p、hsa - miR - 6789 - 5 p、hsa - miR - 4648、hsa - miR - 4508、hsa - miR - 4749 - 5 p、hsa - miR - 4505、hsa - miR - 5698、hsa - miR - 1199 - 5 p、hsa - miR - 4763 - 3 p、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 3195、hsa - miR - 718、hsa - miR - 3178、hsa - miR - 638、hsa - miR - 4497、hsa - miR - 6085、hsa - miR - 6752 - 5 p若しくはhsa - miR - 135a - 3 p又はそれらの組み合わせ、又はそれらの同族体、それらの転写産物、それらの変異体若しくは誘導体、並びに、それらと場合により組み合わせることができる、hsa - miR - 1231、hsa - miR - 1233 - 5 p、hsa - miR - 150 - 3 p、hsa - miR - 1225 - 3 p、hsa - miR - 92a - 2 - 5 p、hsa - miR - 423 - 5 p、hsa - miR - 1268a、hsa - miR - 128 - 2 - 5 p若しくはhsa - miR - 24 - 3 p、又はそれらの組み合わせ、又はそれらの同族体、それらの転写産物、それらの変異体若しくは誘導体、並びに、それらと場合により組み合わせることができる、hsa - miR - 4697 - 5 p、hsa - miR - 3197、hsa - miR - 675 - 5 p、hsa - miR - 4486、hsa - miR - 7107 - 5 p、hsa - miR - 23a - 3 p、hsa - miR - 4667 - 5 p、hsa - miR - 451a、hsa - miR - 3940 - 5 p、hsa - miR - 8059、hsa - miR - 6813 - 5 p、hsa - miR - 4492、hsa - miR - 4476若しくはhsa - miR - 6090、又はそれらの組み合わせ、又はそれらの同族体、それらの転写産物、それらの変異体若しくは誘導体の、存在、発現量又は存在量を定性的及び/又は定量的に測定することを可能にする

10

20

30

40

50

【0490】

上記の標的核酸は、健常体と比べて、大腸がん罹患した被験体において、該標的核酸の種類に応じてそれらの発現量が増加するものもあれば、又は低下するものもある（以下、「増加/低下」と称する。）。それゆえ、本発明の核酸は、大腸がんの罹患が疑われる被験体（例えばヒト）由来の体液と健常体由来の体液について上記標的核酸の発現量を測定し、それらを比較して、大腸がんを検出するために有効に使用することができる。

【0491】

本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーは、配列番号1～171及び606～614の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ、又は、配列番号1～171及び606～614の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを増幅するためのプライマーである。

10

【0492】

本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーはさらに、配列番号172～180の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ、又は、配列番号172～180の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを増幅するためのプライマーを含むことができる。

【0493】

本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーはさらに、配列番号181～194の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸プローブ、又は、配列番号181～194の少なくとも1つで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを増幅するためのプライマーをさらに含むことができる。

20

【0494】

具体的には、上記の核酸プローブ又はプライマーは、配列番号1～635のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、を含むポリヌクレオチド群及びその相補的ポリヌクレオチド群、当該塩基配列に相補的な塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件（後述）でそれぞれハイブリダイズするポリヌクレオチド群及びその相補的ポリヌクレオチド群、並びにそれらのポリヌクレオチド群の塩基配列において15以上、好ましくは17以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド群から選ばれた1又は複数のポリヌクレオチドの組み合わせを含む。これらのポリヌクレオチドは、標的核酸である上記大腸がんマーカーを検出するための核酸プローブ及びプライマーとして使用できる。

30

【0495】

さらに具体的には、本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーの例は、以下のポリヌクレオチド(a)～(e)からなる群から選択される1又は複数のポリヌクレオチドである。

(a) 配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(b) 配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

40

(c) 配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(d) 配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、並びに、

(e) 前記(a)～(d)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド。

【0496】

50

本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーはさらに、上記のポリヌクレオチド (a) ~ (e) から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドの他に、下記の (f) ~ (j) に示すポリヌクレオチドからなる群から選択されるポリヌクレオチドを含むことができる。

(f) 配列番号 172 ~ 180 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は 15 以上の連続した塩基を含むその断片、

(g) 配列番号 172 ~ 180 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
(h) 配列番号 172 ~ 180 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は 15 以上の連続した塩基を含むその断片、

(i) 配列番号 172 ~ 180 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、並びに、

(j) 前記 (f) ~ (i) のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド。

【 0 4 9 7 】

本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーはさらに、上記のポリヌクレオチド (a) ~ (j) から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドの他に、下記の (k) ~ (o) に示すポリヌクレオチドからなる群から選択されるポリヌクレオチドを含むことができる。

(k) 配列番号 181 ~ 194 のいずれかで表される塩基配列もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は 15 以上の連続した塩基を含むその断片、

(l) 配列番号 181 ~ 194 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
(m) 配列番号 181 ~ 194 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は 15 以上の連続した塩基を含むその断片、

(n) 配列番号 181 ~ 194 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、並びに、

(o) 前記 (k) ~ (n) のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド。

【 0 4 9 8 】

上記のポリヌクレオチドにおいて「15以上の連続した塩基を含むその断片」は、各ポリヌクレオチドの塩基配列において、例えば、連続する15から配列の全塩基数未満、17から配列の全塩基数未満、19から配列の全塩基数未満、などの範囲の塩基数を含むことができるが、これらに限定されないものとする。

【 0 4 9 9 】

本発明で使用される上記ポリヌクレオチド類又はその断片類はいずれもDNAでもよいしRNAでもよい。

【 0 5 0 0 】

本発明で使用可能な上記のポリヌクレオチドは、DNA組換え技術、PCR法、DNA/RNA自動合成機による方法などの一般的な技術を用いて作製することができる。

【 0 5 0 1 】

DNA組換え技術及びPCR法は、例えば Ausubelら, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, US(1993); Sambrookら, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, US(1989)などに記載される技術を使用することができる。

【 0 5 0 2 】

配列番号 1 ~ 194 及び 606 ~ 614 で表されるヒト由来の hsa-miR-672
6-5p、hsa-miR-4257、hsa-miR-6787-5p、hsa-mi
R-6780b-5p、hsa-miR-3131、hsa-miR-7108-5p、
hsa-miR-1343-3p、hsa-miR-1247-3p、hsa-miR-
4651、hsa-miR-6757-5p、hsa-miR-3679-5p、hsa
-miR-7641、hsa-miR-6746-5p、hsa-miR-8072、h
sa-miR-6741-5p、hsa-miR-1908-5p、hsa-miR-6
857-5p、hsa-miR-4746-3p、hsa-miR-744-5p、hs
a-miR-4792、hsa-miR-564、hsa-miR-6791-5p、h
sa-miR-6825-5p、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-4
665-3p、hsa-miR-4467、hsa-miR-3188、hsa-miR
-6125、hsa-miR-6756-5p、hsa-miR-1228-3p、hs
a-miR-8063、hsa-miR-8069、hsa-miR-6875-5p、
hsa-miR-3185、hsa-miR-4433b-3p、hsa-miR-68
87-5p、hsa-miR-128-1-5p、hsa-miR-6724-5p、h
sa-miR-1914-3p、hsa-miR-1225-5p、hsa-miR-4
419b、hsa-miR-7110-5p、hsa-miR-187-5p、hsa-
miR-3184-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-5572、
hsa-miR-6729-5p、hsa-miR-615-5p、hsa-miR-6
749-5p、hsa-miR-6515-3p、hsa-miR-3937、hsa-
miR-6840-3p、hsa-miR-6893-5p、hsa-miR-4728
-5p、hsa-miR-6717-5p、hsa-miR-7113-3p、hsa-
miR-4665-5p、hsa-miR-642b-3p、hsa-miR-7109
-5p、hsa-miR-6842-5p、hsa-miR-4442、hsa-miR
-4433-3p、hsa-miR-4707-5p、hsa-miR-6126、hs
a-miR-4449、hsa-miR-4706、hsa-miR-1913、hsa
-miR-602、hsa-miR-939-5p、hsa-miR-4695-5p、
hsa-miR-711、hsa-miR-6816-5p、hsa-miR-4632
-5p、hsa-miR-6721-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-
miR-6132、hsa-miR-887-3p、hsa-miR-3679-3p、
hsa-miR-6784-5p、hsa-miR-1249、hsa-miR-937
-5p、hsa-miR-5195-3p、hsa-miR-6732-5p、hsa-
miR-4417、hsa-miR-4281、hsa-miR-4734、hsa-m
iR-6766-3p、hsa-miR-663a、hsa-miR-4513、hsa
-miR-6781-5p、hsa-miR-1227-5p、hsa-miR-684
5-5p、hsa-miR-6798-5p、hsa-miR-3620-5p、hsa
-miR-1915-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-642a-3
p、hsa-miR-371a-5p、hsa-miR-940、hsa-miR-44
50、hsa-miR-4723-5p、hsa-miR-1469、hsa-miR-
6861-5p、hsa-miR-7975、hsa-miR-6879-5p、hsa
-miR-6802-5p、hsa-miR-1268b、hsa-miR-663b、
hsa-miR-125a-3p、hsa-miR-2861、hsa-miR-608
8、hsa-miR-4758-5p、hsa-miR-296-3p、hsa-miR
-6738-5p、hsa-miR-671-5p、hsa-miR-4454、hsa
-miR-4516、hsa-miR-7845-5p、hsa-miR-4741、h
sa-miR-92b-5p、hsa-miR-6795-5p、hsa-miR-68
05-3p、hsa-miR-4725-3p、hsa-miR-6782-5p、hs
a-miR-4688、hsa-miR-6850-5p、hsa-miR-6777-
5p、hsa-miR-6785-5p、hsa-miR-7106-5p、hsa-m
iR-3663-3p、hsa-miR-6131、hsa-miR-1915-3p、

hsa-miR-4532、hsa-miR-6820-5p、hsa-miR-4689、hsa-miR-4638-5p、hsa-miR-3656、hsa-miR-3621、hsa-miR-6769b-5p、hsa-miR-149-3p、hsa-miR-23b-3p、hsa-miR-3135b、hsa-miR-6848-5p、hsa-miR-6769a-5p、hsa-miR-4327、hsa-miR-6765-3p、hsa-miR-6716-5p、hsa-miR-6877-5p、hsa-miR-6727-5p、hsa-miR-4534、hsa-miR-614、hsa-miR-1202、hsa-miR-575、hsa-miR-6870-5p、hsa-miR-6722-3p、hsa-miR-7977、hsa-miR-4649-5p、hsa-miR-4675、hsa-miR-6075、hsa-miR-6779-5p、hsa-miR-4271、hsa-miR-3196、hsa-miR-6803-5p、hsa-miR-6789-5p、hsa-miR-4648、hsa-miR-4508、hsa-miR-4749-5p、hsa-miR-4505、hsa-miR-5698、hsa-miR-1199-5p、hsa-miR-4763-3p、hsa-miR-1231、hsa-miR-1233-5p、hsa-miR-150-3p、hsa-miR-1225-3p、hsa-miR-92a-2-5p、hsa-miR-423-5p、hsa-miR-1268a、hsa-miR-128-2-5p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR-4697-5p、hsa-miR-3197、hsa-miR-675-5p、hsa-miR-4486、hsa-miR-7107-5p、hsa-miR-23a-3p、hsa-miR-4667-5p、hsa-miR-451a、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-8059、hsa-miR-6813-5p、hsa-miR-4492、hsa-miR-4476、hsa-miR-6090、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195、hsa-miR-718、hsa-miR-3178、hsa-miR-638、hsa-miR-4497、hsa-miR-6085、hsa-miR-6752-5p及びhsa-miR-135a-3pは公知であり、前述のようにその取得方法も知られている。このため、この遺伝子をクローニングすることによって、本発明で使用可能な核酸プローブ又はプライマーとしてのポリヌクレオチドを作製することができる。

【0503】

そのような核酸プローブ又はプライマーは、DNA自動合成装置を用いて化学的に合成することができる。この合成には一般にホスホアミダイト法が使用され、この方法によって約100塩基までの一本鎖DNAを自動合成することができる。DNA自動合成装置は、例えばPolygen社、ABI社、Applied Biosystems社などから市販されている。

【0504】

あるいは、本発明のポリヌクレオチドは、cDNAクローニング法によって作製することもできる。cDNAクローニング技術は、例えばmicroRNA Cloning Kit Wakoなどを利用できる。

【0505】

ここで、配列番号1~194及び606~614のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを検出するための核酸プローブ及びプライマーの配列は、miRNA又はその前駆体としては生体内に存在していない。例えば、配列番号11及び配列番号78で表される塩基配列は、配列番号205で表される前駆体から生成されるが、この前駆体は図1に示すようなヘアピン様構造を有しており、配列番号11及び配列番号78で表される塩基配列は互いにミスマッチ配列を有している。同様に、配列番号11又は配列番号78で表される塩基配列に対する、完全に相補的な塩基配列が生体内で自然に生成されることはない。このため、配列番号1~194及び606~614のいずれかで表される塩基配列を検出するための核酸プローブ及びプライマーは生体内に存在しない人工的な塩基配列を有することになる。

【 0 5 0 6 】

3 . 大腸がん検出用キット又はデバイス

本発明はまた、大腸がんマーカーである標的核酸を測定するための、本発明において核酸プローブ又はプライマーとして使用可能なポリヌクレオチド(これには、変異体、断片、又は誘導体を含みうる。以下、検出用ポリヌクレオチドと称することがある。)の1つ又は複数を含む大腸がん検出用キット又はデバイスを提供する。

【 0 5 0 7 】

本発明における大腸がんマーカーである標的核酸は、好ましくは以下の群1から選択される：

miR - 6 7 2 6 - 5 p、miR - 4 2 5 7、miR - 6 7 8 7 - 5 p、miR - 6 7 8 10
 0 b - 5 p、miR - 3 1 3 1、miR - 7 1 0 8 - 5 p、miR - 1 3 4 3 - 3 p、m
 iR - 1 2 4 7 - 3 p、miR - 4 6 5 1、miR - 6 7 5 7 - 5 p、miR - 3 6 7 9
 - 5 p、miR - 7 6 4 1、miR - 6 7 4 6 - 5 p、miR - 8 0 7 2、miR - 6 7
 4 1 - 5 p、miR - 1 9 0 8 - 5 p、miR - 6 8 5 7 - 5 p、miR - 4 7 4 6 - 3
 p、miR - 7 4 4 - 5 p、miR - 4 7 9 2、miR - 5 6 4、miR - 6 7 9 1 - 5
 p、miR - 6 8 2 5 - 5 p、miR - 6 8 2 6 - 5 p、miR - 4 6 6 5 - 3 p、mi
 R - 4 4 6 7、miR - 3 1 8 8、miR - 6 1 2 5、miR - 6 7 5 6 - 5 p、miR
 - 1 2 2 8 - 3 p、miR - 8 0 6 3、miR - 8 0 6 9、miR - 6 8 7 5 - 5 p、m
 iR - 3 1 8 5、miR - 4 4 3 3 b - 3 p、miR - 6 8 8 7 - 5 p、miR - 1 2 8
 - 1 - 5 p、miR - 6 7 2 4 - 5 p、miR - 1 9 1 4 - 3 p、miR - 1 2 2 5 - 5 20
 p、miR - 4 4 1 9 b、miR - 7 1 1 0 - 5 p、miR - 1 8 7 - 5 p、miR - 3
 1 8 4 - 5 p、miR - 2 0 4 - 3 p、miR - 5 5 7 2、miR - 6 7 2 9 - 5 p、m
 iR - 6 1 5 - 5 p、miR - 6 7 4 9 - 5 p、miR - 6 5 1 5 - 3 p、miR - 3 9
 3 7、miR - 6 8 4 0 - 3 p、miR - 6 8 9 3 - 5 p、miR - 4 7 2 8 - 5 p、m
 iR - 6 7 1 7 - 5 p、miR - 7 1 1 3 - 3 p、miR - 4 6 6 5 - 5 p、miR - 6
 4 2 b - 3 p、miR - 7 1 0 9 - 5 p、miR - 6 8 4 2 - 5 p、miR - 4 4 4 2、
 miR - 4 4 3 3 - 3 p、miR - 4 7 0 7 - 5 p、miR - 6 1 2 6、miR - 4 4 4
 9、miR - 4 7 0 6、miR - 1 9 1 3、miR - 6 0 2、miR - 9 3 9 - 5 p、m
 iR - 4 6 9 5 - 5 p、miR - 7 1 1、miR - 6 8 1 6 - 5 p、miR - 4 6 3 2 -
 5 p、miR - 6 7 2 1 - 5 p、miR - 7 8 4 7 - 3 p、miR - 6 1 3 2、miR - 30
 8 8 7 - 3 p、miR - 3 6 7 9 - 3 p、miR - 6 7 8 4 - 5 p、miR - 1 2 4 9、
 miR - 9 3 7 - 5 p、miR - 5 1 9 5 - 3 p、miR - 6 7 3 2 - 5 p、miR - 4
 4 1 7、miR - 4 2 8 1、miR - 4 7 3 4、miR - 6 7 6 6 - 3 p、miR - 6 6
 3 a、miR - 4 5 1 3、miR - 6 7 8 1 - 5 p、miR - 1 2 2 7 - 5 p、miR -
 6 8 4 5 - 5 p、miR - 6 7 9 8 - 5 p、miR - 3 6 2 0 - 5 p、miR - 1 9 1 5
 - 5 p、miR - 4 2 9 4、miR - 6 4 2 a - 3 p、miR - 3 7 1 a - 5 p、miR
 - 9 4 0、miR - 4 4 5 0、miR - 4 7 2 3 - 5 p、miR - 1 4 6 9、miR - 6
 8 6 1 - 5 p、miR - 7 9 7 5、miR - 6 8 7 9 - 5 p、miR - 6 8 0 2 - 5 p、
 miR - 1 2 6 8 b、miR - 6 6 3 b、miR - 1 2 5 a - 3 p、miR - 2 8 6 1、
 miR - 6 0 8 8、miR - 4 7 5 8 - 5 p、miR - 2 9 6 - 3 p、miR - 6 7 3 8 40
 - 5 p、miR - 6 7 1 - 5 p、miR - 4 4 5 4、miR - 4 5 1 6、miR - 7 8 4
 5 - 5 p、miR - 4 7 4 1、miR - 9 2 b - 5 p、miR - 6 7 9 5 - 5 p、miR
 - 6 8 0 5 - 3 p、miR - 4 7 2 5 - 3 p、miR - 6 7 8 2 - 5 p、miR - 4 6 8
 8、miR - 6 8 5 0 - 5 p、miR - 6 7 7 7 - 5 p、miR - 6 7 8 5 - 5 p、mi
 R - 7 1 0 6 - 5 p、miR - 3 6 6 3 - 3 p、miR - 6 1 3 1、miR - 1 9 1 5 -
 3 p、miR - 4 5 3 2、miR - 6 8 2 0 - 5 p、miR - 4 6 8 9、miR - 4 6 3
 8 - 5 p、miR - 3 6 5 6、miR - 3 6 2 1、miR - 6 7 6 9 b - 5 p、miR -
 1 4 9 - 3 p、miR - 2 3 b - 3 p、miR - 3 1 3 5 b、miR - 6 8 4 8 - 5 p、
 miR - 6 7 6 9 a - 5 p、miR - 4 3 2 7、miR - 6 7 6 5 - 3 p、miR - 6 7
 1 6 - 5 p、miR - 6 8 7 7 - 5 p、miR - 6 7 2 7 - 5 p、miR - 4 5 3 4、m 50

miR - 614、miR - 1202、miR - 575、miR - 6870 - 5 p、miR - 6722 - 3 p、miR - 7977、miR - 4649 - 5 p、miR - 4675、miR - 6075、miR - 6779 - 5 p、miR - 4271、miR - 3196、miR - 6803 - 5 p、miR - 6789 - 5 p、miR - 4648、miR - 4508、miR - 4749 - 5 p、miR - 4505、miR - 5698、miR - 1199 - 5 p、miR - 4763 - 3 p、miR - 6836 - 3 p、miR - 3195、miR - 718、miR - 3178、miR - 638、miR - 4497、miR - 6085、miR - 6752 - 5 p及びmiR - 135a - 3 p。

【0508】

場合により測定に使用しうる追加の標的核酸は、以下の群2から選択される：miR - 1231、miR - 1233 - 5 p、miR - 150 - 3 p、miR - 1225 - 3 p、miR - 92a - 2 - 5 p、miR - 423 - 5 p、miR - 1268a、miR - 128 - 2 - 5 p及びmiR - 24 - 3 p。

10

【0509】

場合によりさらに測定に使用しうる追加の標的核酸は、以下の群3から選択される：miR - 4697 - 5 p、miR - 3197、miR - 675 - 5 p、miR - 4486、miR - 7107 - 5 p、miR - 23a - 3 p、miR - 4667 - 5 p、miR - 451a、miR - 3940 - 5 p、miR - 8059、miR - 6813 - 5 p、miR - 4492、miR - 4476、及びmiR - 6090。

【0510】

20

本発明のキット又はデバイスは、上記の大腸がんマーカーである標的核酸と特異的に結合可能な核酸、好ましくは、上記2に記載の核酸プローブ又はプライマー、具体的には上記2に記載したポリヌクレオチド類から選択される1又は複数のポリヌクレオチド又はその変異体等を含む。

【0511】

具体的には、本発明のキット又はデバイスは、配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、その相補的配列を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジентな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又はそれらのポリヌクレオチド配列の15以上の連続した塩基を含む変異体又は断片、を少なくとも1つ以上含むことができる。

30

【0512】

本発明のキット又はデバイスはさらに、配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、その相補的配列を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジентな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又はそれらのポリヌクレオチド配列の15以上の連続した塩基を含む変異体又は断片、を1つ以上含むことができる。

【0513】

本発明のキット又はデバイスはさらに、配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、その相補的配列を含む（もしくは、からなる）ポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジентな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又はそれらのポリヌクレオチド配列の15以上の連続した塩基を含む変異体又は断片、を1つ以上含むことができる。

40

【0514】

本発明のキット又はデバイスに含むことができる断片は、例えば下記の(1)~(3)からなる群より選択される1つ以上、好ましくは2つ以上のポリヌクレオチドである。
(1) 配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列においてuがtである塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むポリヌ

50

クレオチド。

(2) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列においてuがtである塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

(3) 配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列においてuがtである塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0515】

好ましい実施形態では、前記ポリヌクレオチドが、配列番号1~171及び606~614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又は

10

【0516】

また、好ましい実施形態では、前記ポリヌクレオチドが、配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又はそれらの15以上、好ましくは17以上、より好ましくは19以上の連続した塩基を含む変異体である。

【0517】

20

また、好ましい実施形態では、前記ポリヌクレオチドが、配列番号181~194のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、又はそれらの15以上、好ましくは17以上、より好ましくは19以上の連続した塩基を含む変異体である。

【0518】

好ましい実施形態では、前記断片は、15以上、好ましくは17以上、より好ましくは19以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドであることができる。

【0519】

30

本発明において、ポリヌクレオチドの断片のサイズは、各ポリヌクレオチドの塩基配列において、例えば、連続する15から配列の全塩基数未満、17から配列の全塩基数未満、19から配列の全塩基数未満などの範囲の塩基数である。

【0520】

本発明のキット又はデバイスを構成する上記のポリヌクレオチドの組み合わせとしては、具体的には表1に示される配列番号(表中のmiRNAマーカに対応する、配列番号1~194及び606~614)に表される塩基配列からなる上記のポリヌクレオチドを1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個又はそれ以上の個数を組み合わせた場合を挙げることができるが、それらはあくまでも例示であり、他の種々の可能な組み合わせのすべてが本発明に包含されるものとする。

40

【0521】

例えば、本発明において大腸がんと健常体を判別するためのキット又はデバイスを構成する上記の組合せとしては、表1に示される配列番号に表される塩基配列からなる上記のポリヌクレオチドを2個以上組み合わせることが望ましく、通常では2個の組み合わせで十分な性能を得ることができる。

【0522】

具体的に大腸がんと健常体を判別するための塩基配列若しくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドの2個の組み合わせとして、配列番号1~194及び606~614に表される塩基配列からなる上記のポリヌクレオチドで構成される2個の組み合わせのうち、新規に見出された配列番号1~171で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを

50

少なくとも1つ以上含む組み合わせが好ましい。更に具体的には、配列番号1～194及び606～614に表される塩基配列からなるポリヌクレオチドの組み合わせのうち、配列番号5、15、24、32、38、45、55、64、96、97、162に表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを少なくとも1つ含む組み合わせがより好ましい。

【0523】

また、大腸がんを健常体だけではなく他のがんとも判別できるがん種特異性のあるポリヌクレオチドの組み合わせとして、例えば配列番号5、13、15、24、32、38、41、45、55、57、64、72、75、77、96、97、115、162、163、173、189、606、607、608、609、610、611、612、613及び614のポリヌクレオチドからなる群（以降、本群を「がん種特異性ポリヌクレオチド群1」とする）から選択される少なくとも1つのポリヌクレオチドと、その他の配列番号のポリヌクレオチドとの複数個の組み合わせが好ましい。

10

【0524】

更に、大腸がんを健常体だけではなく他のがんとも判別できるがん種特異性のあるポリヌクレオチドの組み合わせとして、がん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される複数個のポリヌクレオチドの組み合わせがより好ましい。

【0525】

更に、大腸がんを健常体だけではなく他のがんとも判別できるがん種特異性のあるポリヌクレオチドの組み合わせとして、がん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される複数個のポリヌクレオチドの組み合わせのうち、がん種特異性ポリヌクレオチド群1に含まれる、配列番号5、45、57、96及び606のポリヌクレオチドからなる群（以降、本群を「がん種特異性ポリヌクレオチド群2」とする）から選択されるポリヌクレオチドを少なくとも1つ以上含む組み合わせがより好ましい。

20

【0526】

上記のがん種特異性のあるポリヌクレオチドの組み合わせの個数としては、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個又はそれ以上の個数を組み合わせが可能であるが、より好ましくは6個以上の組み合わせであり、通常では5個又は6個の組み合わせで十分な性能を得ることができる。

【0527】

以下に、非限定的に、配列番号5で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとがん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される4つ又は5つのポリヌクレオチドの配列番号で表される配列番号で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとの組み合わせを例示する。

30

【0528】

(1) 配列番号5、45、57、75、607（マーカー：hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-3195）の組み合わせ

(2) 配列番号5、45、96、606、607（マーカー：hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195）の組み合わせ

40

(3) 配列番号5、45、57、97、115、607（マーカー：hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642a-3p、hsa-miR-671-5p、hsa-miR-3195）の組み合わせ

(4) 配列番号5、45、57、97、162、607（マーカー：hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642a-3p、hsa-miR-3196、hsa-miR-3195）の組み合わせ

(5) 配列番号5、45、57、162、607、613（マーカー：hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-

50

miR-3196、hsa-miR-3195、hsa-miR-6752-5p)の組み合わせ

(6) 配列番号5、45、57、97、607、612(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642a-3p、hsa-miR-3195、hsa-miR-6085)の組み合わせ

(7) 配列番号5、13、45、57、606、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6746-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

10

(8) 配列番号5、45、96、189、606、608(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-718)の組み合わせ

(9) 配列番号5、45、57、96、189、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(10) 配列番号5、24、45、57、96、608(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-718)の組み合わせ

20

(11) 配列番号5、45、57、162、607、610(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-3196、hsa-miR-3195、hsa-miR-638)の組み合わせ

(12) 配列番号5、45、57、189、606、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

30

【0529】

更に、非限定的に、配列番号45で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとがん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される4つ又は5つのポリヌクレオチドの配列番号で表される配列番号で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとの組み合わせを例示する。

【0530】

(1) 配列番号5、45、96、606、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

(2) 配列番号5、45、57、75、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

40

(3) 配列番号5、45、57、75、606、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

(4) 配列番号5、45、57、77、607、613(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-887-3p、hsa-miR-3195、hsa-miR-6752-5p)の組み合わせ

50

(5) 配列番号5、45、57、97、606、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642a-3p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

(6) 配列番号5、45、57、75、77、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-887-3p、hsa-miR-3195)の組み合わせ

(7) 配列番号5、32、45、57、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-8069、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

10

(8) 配列番号5、24、45、57、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(9) 配列番号5、45、57、96、162、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3196、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

20

(10) 配列番号5、15、45、75、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6741-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(11) 配列番号5、32、45、57、162、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-8069、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-3196、hsa-miR-3195)の組み合わせ

(12) 配列番号38、45、96、606、608、611(マーカー: hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-718、hsa-miR-4497)の組み合わせ

30

【0531】

更に、非限定的に、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとがん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される4つ又は5つのポリヌクレオチドの配列番号で表される配列番号で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとの組み合わせを例示する。

【0532】

(1) 配列番号24、41、57、45、96(マーカー: hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-4419b、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294)の組み合わせ

40

(2) 配列番号5、45、57、607、612(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-3195、hsa-miR-6085)の組み合わせ

(3) 配列番号5、45、57、606、607、608(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-3195、hsa-miR-718)の組み合わせ

(4) 配列番号5、13、45、57、75、607(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6746-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-mi

50

R - 4665 - 5 p、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(5) 配列番号5、45、57、64、75、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 6126、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(6) 配列番号5、45、55、57、607、613 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 6717 - 5 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 3195、hsa - miR - 6752 - 5 p) の組み合わせ

10

(7) 配列番号5、45、55、57、75、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 6717 - 5 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(8) 配列番号5、38、45、57、96、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 6724 - 5 p、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(9) 配列番号5、45、57、75、162、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 3196、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

20

(10) 配列番号5、45、57、75、162、609 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 7847 - 3 p、hsa - miR - 3196、hsa - miR - 3178) の組み合わせ

(11) 配列番号5、45、57、64、96、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 6126、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(12) 配列番号57、64、96、606、608、611 (マーカー: hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 6126、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 718、hsa - miR - 4497) の組み合わせ

30

【0533】

更に、非限定的に、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとがん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される4つ又は5つのポリヌクレオチドの配列番号で表される配列番号で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとの組み合わせを例示する。

【0534】

(1) 配列番号38、96、606、608、611 (マーカー: hsa - miR - 6724 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 718、hsa - miR - 4497) の組み合わせ

40

(2) 配列番号5、45、57、96、607 (マーカー: hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4665 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 3195) の組み合わせ

(3) 配列番号38、72、96、606、608、611 (マーカー: hsa - miR - 6724 - 5 p、hsa - miR - 6816 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 718、hsa - miR - 4497) の組み合わせ

(4) 配列番号32、38、96、606、608、611 (マーカー: hsa - miR

50

- 8069、hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-718、hsa-miR-4497)の組み合わせ

(5) 配列番号38、96、163、606、608、611(マーカー: hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6803-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-718、hsa-miR-4497)の組み合わせ

(6) 配列番号64、72、96、162、609、611(マーカー: hsa-miR-6126、hsa-miR-6816-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3196、hsa-miR-3178、hsa-miR-4497)の組み合わせ

(7) 配列番号38、64、96、163、606、608(マーカー: hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-6126、hsa-miR-4294、hsa-miR-6803-5p、hsa-miR-6836-3p、hsa-miR-718)の組み合わせ

(8) 配列番号5、45、57、75、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(9) 配列番号5、15、45、57、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6741-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(10) 配列番号5、41、45、57、96、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-4419b、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-4294、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(11) 配列番号5、41、45、96、189、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-4419b、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(12) 配列番号5、45、75、96、189、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

【0535】

更に、非限定的に、配列番号606で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとがん種特異性ポリヌクレオチド群1から選択される3つのポリヌクレオチドの配列番号で表される配列番号で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドとの組み合わせを例示する。

【0536】

(1) 配列番号5、24、45、96、189、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(2) 配列番号5、15、45、96、189、606(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-6741-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-6836-3p)の組み合わせ

(3) 配列番号5、45、96、189、606、613(マーカー: hsa-miR-3131、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR

10

20

30

40

50

- 3940 - 5 p、hsa - miR - 6836 - 3 p、hsa - miR - 6752 - 5 p) の組み合わせ

(4) 配列番号 5、45、72、96、189、606 (マーカー : hsa - miR - 3131、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 6816 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 3940 - 5 p、hsa - miR - 6836 - 3 p) の組み合わせ

(5) 配列番号 5、15、32、45、96、606 (マーカー : hsa - miR - 3131、hsa - miR - 6741 - 5 p、hsa - miR - 8069、hsa - miR - 204 - 3 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 6836 - 3 p) の組み合わせ

【 0537 】

本発明のキット又はデバイスには、上で説明した本発明におけるポリヌクレオチド (これには、変異体、断片又は誘導体を包含しうる。) に加えて、大腸がん検出を可能とする既知のポリヌクレオチド又は将来見出されるであろうポリヌクレオチドも含めることができる。

【 0538 】

本発明のキットには、上で説明した本発明におけるポリヌクレオチドに加えて、CEA や CA19 - 9 などの公知の大腸がん検査用マーカーを測定するための抗体も含めることができる。

【 0539 】

本発明のキットに含まれる上記ポリヌクレオチドは、個別に又は任意に組み合わせて異なる容器に包装されうる。

【 0540 】

本発明のキットには、体液、細胞又は組織から核酸 (例えば total RNA) を抽出するためのキット、標識用蛍光物質、核酸増幅用酵素及び培地、使用説明書、などを含めることができる。

【 0541 】

本発明のデバイスは、上で説明した本発明におけるポリヌクレオチドなどの核酸が、例えば、固相に結合又は付着されたがんマーカー測定のためのデバイスである。固相の材質の例は、プラスチック、紙、ガラス、シリコン、などであり、加工のしやすさから、好ましい固相の材質はプラスチックである。固相の形状は、任意であり、例えば方形、丸形、短冊形、フィルム形などである。本発明のデバイスには、例えば、ハイブリダイゼーション技術による測定のためのデバイスが含まれ、具体的にはプロッティングデバイス、核酸アレイ (例えばマイクロアレイ、DNAチップ、RNAチップなど) などが例示される。

【 0542 】

核酸アレイ技術は、必要に応じてリジンコートやアミノ基、カルボキシル基などの官能基導入などの表面処理が施された固相の表面に、スプッター又はアレイヤーと呼ばれる高密度分注機を用いて核酸をスポットする方法、ノズルより微少な液滴を圧電素子などにより噴射するインクジェットを用いて核酸を固相に吹き付ける方法、固相上で順次ヌクレオチド合成を行う方法などの方法を用いて、上記の核酸を1つずつ結合又は付着させることによりチップなどのアレイを作製し、このアレイを用いてハイブリダイゼーションを利用して標的核酸を測定する技術である。

【 0543 】

本発明のキット又はデバイスは、上記の群1の大腸がんマーカーであるmiRNAの少なくとも1つ以上、好ましくは少なくとも2つ以上、さらに好ましくは少なくとも3つ以上、最も好ましくは少なくとも5つ以上から全部のポリヌクレオチドのそれぞれと特異的に結合可能な核酸を含む。本発明のキット又はデバイスはさらに、場合により、上記の群2の大腸がんマーカーであるmiRNAの少なくとも1つ以上、好ましくは少なくとも2つ以上、さらに好ましくは少なくとも3つ以上、最も好ましくは少なくとも5つ以上から全部のポリヌクレオチドのそれぞれと特異的に結合可能な核酸を含むことができる。本発

10

20

30

40

50

明のキット又はデバイスはさらに、場合により、上記の群3の大腸がんマーカーであるmiRNAの少なくとも1つ以上、好ましくは少なくとも2つ以上、さらに好ましくは少なくとも3つ以上、最も好ましくは少なくとも5つ以上から全部のポリヌクレオチドのそれぞれと特異的に結合可能な核酸を含むことができる。

【0544】

本発明のキット又はデバイスは、下記4の大腸がんの検出のために使用することができる。

【0545】

4. 大腸がんの検出方法

本発明はさらに、上記3で説明した本発明のキット又はデバイス（本発明で使用可能な上記の核酸を含む。）を用いて、検体中の、以下の群：miR-6726-5p、miR-4257、miR-6787-5p、miR-6780b-5p、miR-3131、miR-7108-5p、miR-1343-3p、miR-1247-3p、miR-4651、miR-6757-5p、miR-3679-5p、miR-7641、miR-6746-5p、miR-8072、miR-6741-5p、miR-1908-5p、miR-6857-5p、miR-4746-3p、miR-744-5p、miR-4792、miR-564、miR-6791-5p、miR-6825-5p、miR-6826-5p、miR-4665-3p、miR-4467、miR-3188、miR-6125、miR-6756-5p、miR-1228-3p、miR-8063、miR-8069、miR-6875-5p、miR-3185、miR-4433b-3p、miR-6887-5p、miR-128-1-5p、miR-6724-5p、miR-1914-3p、miR-1225-5p、miR-4419b、miR-7110-5p、miR-187-5p、miR-3184-5p、miR-204-3p、miR-5572、miR-6729-5p、miR-615-5p、miR-6749-5p、miR-6515-3p、miR-3937、miR-6840-3p、miR-6893-5p、miR-4728-5p、miR-6717-5p、miR-7113-3p、miR-4665-5p、miR-642b-3p、miR-7109-5p、miR-6842-5p、miR-4442、miR-4433-3p、miR-4707-5p、miR-6126、miR-4449、miR-4706、miR-1913、miR-602、miR-939-5p、miR-4695-5p、miR-711、miR-6816-5p、miR-4632-5p、miR-6721-5p、miR-7847-3p、miR-6132、miR-887-3p、miR-3679-3p、miR-6784-5p、miR-1249、miR-937-5p、miR-5195-3p、miR-6732-5p、miR-4417、miR-4281、miR-4734、miR-6766-3p、miR-663a、miR-4513、miR-6781-5p、miR-1227-5p、miR-6845-5p、miR-6798-5p、miR-3620-5p、miR-1915-5p、miR-4294、miR-642a-3p、miR-371a-5p、miR-940、miR-4450、miR-4723-5p、miR-1469、miR-6861-5p、miR-7975、miR-6879-5p、miR-6802-5p、miR-1268b、miR-663b、miR-125a-3p、miR-2861、miR-6088、miR-4758-5p、miR-296-3p、miR-6738-5p、miR-671-5p、miR-4454、miR-4516、miR-7845-5p、miR-4741、miR-92b-5p、miR-6795-5p、miR-6805-3p、miR-4725-3p、miR-6782-5p、miR-4688、miR-6850-5p、miR-6777-5p、miR-6785-5p、miR-7106-5p、miR-3663-3p、miR-6131、miR-1915-3p、miR-4532、miR-6820-5p、miR-4689、miR-4638-5p、miR-3656、miR-3621、miR-6769b-5p、miR-149-3p、miR-23b-3p、miR-3135b、miR-6848-5p、miR-6769a-5p、mi

10

20

30

40

50

R - 4 3 2 7、mi R - 6 7 6 5 - 3 p、mi R - 6 7 1 6 - 5 p、mi R - 6 8 7 7 - 5 p、mi R - 6 7 2 7 - 5 p、mi R - 4 5 3 4、mi R - 6 1 4、mi R - 1 2 0 2、mi R - 5 7 5、mi R - 6 8 7 0 - 5 p、mi R - 6 7 2 2 - 3 p、mi R - 7 9 7 7、mi R - 4 6 4 9 - 5 p、mi R - 4 6 7 5、mi R - 6 0 7 5、mi R - 6 7 7 9 - 5 p、mi R - 4 2 7 1、mi R - 3 1 9 6、mi R - 6 8 0 3 - 5 p、mi R - 6 7 8 9 - 5 p、mi R - 4 6 4 8、mi R - 4 5 0 8、mi R - 4 7 4 9 - 5 p、mi R - 4 5 0 5、mi R - 5 6 9 8、mi R - 1 1 9 9 - 5 p、mi R - 4 7 6 3 - 3 p、mi R - 6 8 3 6 - 3 p、mi R - 3 1 9 5、mi R - 7 1 8、mi R - 3 1 7 8、mi R - 6 3 8、mi R - 4 4 9 7、mi R - 6 0 8 5、mi R - 6 7 5 2 - 5 p及びmi R - 1 3 5 a - 3 pから選択される大腸がん由来の遺伝子の発現量、並びに場合により、以下の群：mi R - 1 2 3 1、mi R - 1 2 3 3 - 5 p、mi R - 1 5 0 - 3 p、mi R - 1 2 2 5 - 3 p、mi R - 9 2 a - 2 - 5 p、mi R - 4 2 3 - 5 p、mi R - 1 2 6 8 a、mi R - 1 2 8 - 2 - 5 p及びmi R - 2 4 - 3 pから選択される大腸がん由来の遺伝子の発現量、並びに場合により、以下の群：mi R - 4 6 9 7 - 5 p、mi R - 3 1 9 7、mi R - 6 7 5 - 5 p、mi R - 4 4 8 6、mi R - 7 1 0 7 - 5 p、mi R - 2 3 a - 3 p、mi R - 4 6 6 7 - 5 p、mi R - 4 5 1 a、mi R - 3 9 4 0 - 5 p、mi R - 8 0 5 9、mi R - 6 8 1 3 - 5 p、mi R - 4 4 9 2、mi R - 4 4 7 6、及びmi R - 6 0 9 0から選択される大腸がん由来の遺伝子の発現量、の1つ以上で表される大腸がん由来の遺伝子の発現量、を *in vitro* で測定し、さらに、大腸がんの罹患が疑われる被験体と、健常体（非大腸がん患者を含む）とから採取した血液、血清、血漿等の検体について、検体中の上記遺伝子の発現量と、健常体の対照発現量とを用いて、例えば両発現量を比較して、当該検体中の標的核酸の発現量に統計学的に有意に差がある場合、被験体が、大腸がん罹患していると評価することを含む、大腸がんの検出方法を提供する。

10

20

【0546】

本発明の上記方法は、低侵襲的に、感度及び特異度の高い、がんの早期診断を可能とし、これにより、早期の治療及び予後の改善をもたらし、さらに、疾病憎悪のモニターや外科的、放射線療法的、及び化学療法的な治療の有効性のモニターを可能にする。

【0547】

本発明の血液、血清、血漿等の検体から大腸がん由来の遺伝子を抽出する方法では、3 D - Gene（登録商標）RNA extraction reagent from liquid sample kit（東レ株式会社）中のRNA抽出用試薬を加えて調製するのが特に好ましいが、一般的な酸性フェノール法（Acid Guanidinium - Phenol - Chloroform（AGPC）法）を用いてもよいし、Trizol（登録商標）（Life Technologies社）を用いてもよいし、Trizol（life technologies社）やIsogen（ニッポンジーン社）などの酸性フェノールを含むRNA抽出用試薬を加えて調製してもよい。さらに、mi R Neasy（登録商標）Mini Kit（Qiagen社）などのキットを利用できるが、これらの方法に限定されない。

30

【0548】

本発明はまた、本発明のキット又はデバイスの、被験体由来の検体中の大腸がん由来のmi RNA遺伝子の発現産物の *in vitro* での検出のための使用を提供する。

40

【0549】

本発明の上記方法において、上記キット又はデバイスは、上で説明したような、本発明で使用可能なポリヌクレオチドを単一であるいはあらゆる可能な組み合わせで含むものが使用される。

【0550】

本発明の大腸がんの検出又は（遺伝子）診断において、本発明のキット又はデバイスに含まれるポリヌクレオチドは、プローブ又はプライマーとして用いることができる。プライマーとして用いる場合には、Life Technologies社のTaqMan（

50

登録商標) *MicroRNA Assays*、Qiagen社の*miScript PCR System*などを利用できるが、これらの方法に限定されない。

【0551】

本発明のキット又はデバイスに含まれるポリヌクレオチドは、ノーザンブロット法、サザンブロット法、*in situ* ハイブリダイゼーション法、ノーザンハイブリダイゼーション法、サザンハイブリダイゼーション法などのハイブリダイゼーション技術、定量RT-PCR法などの定量増幅技術などの、特定遺伝子の特異的に検出する公知の方法において、定法に従ってプライマー又はプローブとして利用することができる。測定対象検体としては、使用する検出方法の種類に応じて、被験体の血液、血清、血漿、尿等の体液を採取する。あるいは、そのような体液上記の方法によって調製した*total RNA*を用いてもよいし、さらに当該RNAをもとにして調製される、cDNAを含む各種のポリヌクレオチドを用いてもよい。

10

【0552】

本発明のキット又はデバイスは、大腸がんの診断又は罹患の有無の検出のために有用である。具体的には、当該キット又はデバイスを使用した大腸がんの検出は、大腸がんの罹患が疑われる被験体から、血液、血清、血漿、尿等の検体を用いて、当該キット又はデバイスに含まれる核酸プローブ又はプライマーで検出される遺伝子の発現量を*in vitro*で検出することによって行うことができる。大腸がんの罹患が疑われる被験体の血液、血清、血漿、尿等の検体中の、配列番号1~171及び606~614の少なくとも1つ以上で表される塩基配列若しくはその相補的配列、並びに場合により配列番号172~180の1つ以上で表される塩基配列若しくはその相補的配列、並びに場合により配列番号181~194の1つ以上で表される塩基配列若しくはその相補的配列、からなるポリヌクレオチド(その変異体、断片又は誘導体を包含する。)によって測定される標的*miRNA*マーカーの発現量が、健常体の血液、血清、又は血漿、尿等の検体中のそれらの発現量と比べて統計学的に有意に差がある場合、当該被験体は大腸がん罹患していると評価することができる。

20

【0553】

本発明の方法は、便潜血、直腸診、大腸内視鏡検査に加え、注腸造影検査、CT検査、MRI検査、骨シンチグラフィ検査などの画像診断法と組み合わせることができる。本発明の方法は、大腸がんを特異的に検出することが可能であり、大腸がん以外のがんから実質的に識別することができる。

30

【0554】

本発明のキット又はデバイスを利用した検体中に大腸がん由来の遺伝子の発現産物が含まれないこと、又は大腸がん由来の遺伝子の発現産物が含まれること、の検出方法は、被験体の血液、血清、血漿、尿等の体液を採取して、そこに含まれる標的遺伝子の発現量を、本発明のポリヌクレオチド群から選ばれた単数又は複数のポリヌクレオチド(変異体、断片又は誘導体を包含する。)を用いて測定することにより、大腸がんの有無を評価する又は大腸がんを検出することを含む。また本発明の大腸がんの検出方法を用いて、例えば大腸がん患者において、該疾患の改善のために治療薬を投与した場合における当該疾患の改善の有無又は改善の程度を評価又は診断することもできる。

40

【0555】

本発明の方法は、例えば以下の(a)、(b)及び(c)のステップ:

(a) 被験体由来の検体を、*in vitro*で、本発明のキット又はデバイス中のポリヌクレオチドと接触させるステップ、

(b) 検体中の標的核酸の発現量を、上記ポリヌクレオチドを核酸プローブ又はプライマーとして用いて測定するステップ、

(c) (b)の結果をもとに、当該被験体中の大腸がん(細胞)の存在又は不存在を評価するステップ、

を含むことができる。

【0556】

50

具体的には、本発明は、miR-6726-5p、miR-4257、miR-6787-5p、miR-6780b-5p、miR-3131、miR-7108-5p、miR-1343-3p、miR-1247-3p、miR-4651、miR-6757-5p、miR-3679-5p、miR-7641、miR-6746-5p、miR-8072、miR-6741-5p、miR-1908-5p、miR-6857-5p、miR-4746-3p、miR-744-5p、miR-4792、miR-564、miR-6791-5p、miR-6825-5p、miR-6826-5p、miR-4665-3p、miR-4467、miR-3188、miR-6125、miR-6756-5p、miR-1228-3p、miR-8063、miR-8069、miR-6875-5p、miR-3185、miR-4433b-3p、miR-6887-5p、miR-128-1-5p、miR-6724-5p、miR-1914-3p、miR-1225-5p、miR-4419b、miR-7110-5p、miR-187-5p、miR-3184-5p、miR-204-3p、miR-5572、miR-6729-5p、miR-615-5p、miR-6749-5p、miR-6515-3p、miR-3937、miR-6840-3p、miR-6893-5p、miR-4728-5p、miR-6717-5p、miR-7113-3p、miR-4665-5p、miR-642b-3p、miR-7109-5p、miR-6842-5p、miR-4442、miR-4433-3p、miR-4707-5p、miR-6126、miR-4449、miR-4706、miR-1913、miR-602、miR-939-5p、miR-4695-5p、miR-711、miR-6816-5p、miR-4632-5p、miR-6721-5p、miR-7847-3p、miR-6132、miR-887-3p、miR-3679-3p、miR-6784-5p、miR-1249、miR-937-5p、miR-5195-3p、miR-6732-5p、miR-4417、miR-4281、miR-4734、miR-6766-3p、miR-663a、miR-4513、miR-6781-5p、miR-1227-5p、miR-6845-5p、miR-6798-5p、miR-3620-5p、miR-1915-5p、miR-4294、miR-642a-3p、miR-371a-5p、miR-940、miR-4450、miR-4723-5p、miR-1469、miR-6861-5p、miR-7975、miR-6879-5p、miR-6802-5p、miR-1268b、miR-663b、miR-125a-3p、miR-2861、miR-6088、miR-4758-5p、miR-296-3p、miR-6738-5p、miR-671-5p、miR-4454、miR-4516、miR-7845-5p、miR-4741、miR-92b-5p、miR-6795-5p、miR-6805-3p、miR-4725-3p、miR-6782-5p、miR-4688、miR-6850-5p、miR-6777-5p、miR-6785-5p、miR-7106-5p、miR-3663-3p、miR-6131、miR-1915-3p、miR-4532、miR-6820-5p、miR-4689、miR-4638-5p、miR-3656、miR-3621、miR-6769b-5p、miR-149-3p、miR-23b-3p、miR-3135b、miR-6848-5p、miR-6769a-5p、miR-4327、miR-6765-3p、miR-6716-5p、miR-6877-5p、miR-6727-5p、miR-4534、miR-614、miR-1202、miR-575、miR-6870-5p、miR-6722-3p、miR-7977、miR-4649-5p、miR-4675、miR-6075、miR-6779-5p、miR-4271、miR-3196、miR-6803-5p、miR-6789-5p、miR-4648、miR-4508、miR-4749-5p、miR-4505、miR-5698、miR-1199-5p及びmiR-4763-3p、miR-6836-3p、miR-3195、miR-718、miR-3178、miR-638、miR-4497、miR-6085、miR-6752-5p及びmiR-135a-3pからなる群から選択される少なくとも1つ以上、好ましくは少なくとも2つ以上のポリヌクレオチドと

10

20

30

40

50

特異的に結合可能な核酸を用いて、被験体の検体における標的核酸の発現量を測定し、該測定された発現量と、同様に測定された健常体の対照発現量とを用いて被験体が大腸がんに罹患していること、又は大腸がんに罹患していないことを *in vitro* で評価することを含む、大腸がんの検出方法を提供する。

【0557】

本明細書において「評価」とは、医師による判定ではなく、*in vitro* での検査による結果に基づいた評価支援である。

【0558】

上記のとおり、本発明の好ましい実施形態の方法において、標的核酸は、具体的には、
 miR-6726-5pがhsa-miR-6726-5pであり、miR-4257が
 hsa-miR-4257であり、miR-6787-5pがhsa-miR-6787
 -5pであり、miR-6780b-5pがhsa-miR-6780b-5pであり、
 miR-3131がhsa-miR-3131であり、miR-7108-5pがhsa
 -miR-7108-5pであり、miR-1343-3pがhsa-miR-1343
 -3pであり、miR-1247-3pがhsa-miR-1247-3pであり、mi
 R-4651がhsa-miR-4651であり、miR-6757-5pがhsa-m
 iR-6757-5pであり、miR-3679-5pがhsa-miR-3679-5
 pであり、miR-7641がhsa-miR-7641であり、miR-6746-5
 pがhsa-miR-6746-5pであり、miR-8072がhsa-miR-80
 72であり、miR-6741-5pがhsa-miR-6741-5pであり、miR
 -1908-5pがhsa-miR-1908-5pであり、miR-6857-5pが
 hsa-miR-6857-5pであり、miR-4746-3pがhsa-miR-4
 746-3pであり、miR-744-5pがhsa-miR-744-5pであり、m
 iR-4792がhsa-miR-4792であり、miR-564がhsa-miR-
 564であり、miR-6791-5pがhsa-miR-6791-5pであり、mi
 R-6825-5pがhsa-miR-6825-5pであり、miR-6826-5p
 がhsa-miR-6826-5pであり、miR-4665-3pがhsa-miR-
 4665-3pであり、miR-4467がhsa-miR-4467であり、miR-
 3188がhsa-miR-3188であり、miR-6125がhsa-miR-61
 25であり、miR-6756-5pがhsa-miR-6756-5pであり、miR
 -1228-3pがhsa-miR-1228-3pであり、miR-8063がhsa
 -miR-8063であり、miR-8069がhsa-miR-8069であり、mi
 R-6875-5pがhsa-miR-6875-5pであり、miR-3185がhs
 a-miR-3185であり、miR-4433b-3pがhsa-miR-4433b
 -3pであり、miR-6887-5pがhsa-miR-6887-5pであり、mi
 R-128-1-5pがhsa-miR-128-1-5pであり、miR-6724-
 5pがhsa-miR-6724-5pであり、miR-1914-3pがhsa-mi
 R-1914-3pであり、miR-1225-5pがhsa-miR-1225-5p
 であり、miR-4419bがhsa-miR-4419bであり、miR-7110-
 5pがhsa-miR-7110-5pであり、miR-187-5pがhsa-miR
 -187-5pであり、miR-3184-5pがhsa-miR-3184-5pであ
 り、miR-204-3pがhsa-miR-204-3pであり、miR-5572が
 hsa-miR-5572であり、miR-6729-5pがhsa-miR-6729
 -5pであり、miR-615-5pがhsa-miR-615-5pであり、miR-
 6749-5pがhsa-miR-6749-5pであり、miR-6515-3pがh
 sa-miR-6515-3pであり、miR-3937がhsa-miR-3937で
 あり、miR-6840-3pがhsa-miR-6840-3pであり、miR-68
 93-5pがhsa-miR-6893-5pであり、miR-4728-5pがhsa
 -miR-4728-5pであり、miR-6717-5pがhsa-miR-6717
 -5pであり、miR-7113-3pがhsa-miR-7113-3pであり、mi

R - 4665 - 5 p が h s a - m i R - 4665 - 5 p であり、m i R - 642b - 3 p が h s a - m i R - 642b - 3 p であり、m i R - 7109 - 5 p が h s a - m i R - 7109 - 5 p であり、m i R - 6842 - 5 p が h s a - m i R - 6842 - 5 p であり、m i R - 4442 が h s a - m i R - 4442 であり、m i R - 4433 - 3 p が h s a - m i R - 4433 - 3 p であり、m i R - 4707 - 5 p が h s a - m i R - 4707 - 5 p であり、m i R - 6126 が h s a - m i R - 6126 であり、m i R - 4449 が h s a - m i R - 4449 であり、m i R - 4706 が h s a - m i R - 4706 であり、m i R - 1913 が h s a - m i R - 1913 であり、m i R - 602 が h s a - m i R - 602 であり、m i R - 939 - 5 p が h s a - m i R - 939 - 5 p であり、m i R - 4695 - 5 p が h s a - m i R - 4695 - 5 p であり、m i R - 711 が h s a - m i R - 711 であり、m i R - 6816 - 5 p が h s a - m i R - 6816 - 5 p であり、m i R - 4632 - 5 p が h s a - m i R - 4632 - 5 p であり、m i R - 6721 - 5 p が h s a - m i R - 6721 - 5 p であり、m i R - 7847 - 3 p が h s a - m i R - 7847 - 3 p であり、m i R - 6132 が h s a - m i R - 6132 であり、m i R - 887 - 3 p が h s a - m i R - 887 - 3 p であり、m i R - 3679 - 3 p が h s a - m i R - 3679 - 3 p であり、m i R - 6784 - 5 p が h s a - m i R - 6784 - 5 p であり、m i R - 1249 が h s a - m i R - 1249 であり、m i R - 937 - 5 p が h s a - m i R - 937 - 5 p であり、m i R - 5195 - 3 p が h s a - m i R - 5195 - 3 p であり、m i R - 6732 - 5 p が h s a - m i R - 6732 - 5 p であり、m i R - 4417 が h s a - m i R - 4417 であり、m i R - 4281 が h s a - m i R - 4281 であり、m i R - 4734 が h s a - m i R - 4734 であり、m i R - 6766 - 3 p が h s a - m i R - 6766 - 3 p であり、m i R - 663a が h s a - m i R - 663a であり、m i R - 4513 が h s a - m i R - 4513 であり、m i R - 6781 - 5 p が h s a - m i R - 6781 - 5 p であり、m i R - 1227 - 5 p が h s a - m i R - 1227 - 5 p であり、m i R - 6845 - 5 p が h s a - m i R - 6845 - 5 p であり、m i R - 6798 - 5 p が h s a - m i R - 6798 - 5 p であり、m i R - 3620 - 5 p が h s a - m i R - 3620 - 5 p であり、m i R - 1915 - 5 p が h s a - m i R - 1915 - 5 p であり、m i R - 4294 が h s a - m i R - 4294 であり、m i R - 642a - 3 p が h s a - m i R - 642a - 3 p であり、m i R - 371a - 5 p が h s a - m i R - 371a - 5 p であり、m i R - 940 が h s a - m i R - 940 であり、m i R - 4450 が h s a - m i R - 4450 であり、m i R - 4723 - 5 p が h s a - m i R - 4723 - 5 p であり、m i R - 1469 が h s a - m i R - 1469 であり、m i R - 6861 - 5 p が h s a - m i R - 6861 - 5 p であり、m i R - 7975 が h s a - m i R - 7975 であり、m i R - 6879 - 5 p が h s a - m i R - 6879 - 5 p であり、m i R - 6802 - 5 p が h s a - m i R - 6802 - 5 p であり、m i R - 1268b が h s a - m i R - 1268b であり、m i R - 663b が h s a - m i R - 663b であり、m i R - 125a - 3 p が h s a - m i R - 125a - 3 p であり、m i R - 2861 が h s a - m i R - 2861 であり、m i R - 6088 が h s a - m i R - 6088 であり、m i R - 4758 - 5 p が h s a - m i R - 4758 - 5 p であり、m i R - 296 - 3 p が h s a - m i R - 296 - 3 p であり、m i R - 6738 - 5 p が h s a - m i R - 6738 - 5 p であり、m i R - 671 - 5 p が h s a - m i R - 671 - 5 p であり、m i R - 4454 が h s a - m i R - 4454 であり、m i R - 4516 が h s a - m i R - 4516 であり、m i R - 7845 - 5 p が h s a - m i R - 7845 - 5 p であり、m i R - 4741 が h s a - m i R - 4741 であり、m i R - 92b - 5 p が h s a - m i R - 92b - 5 p であり、m i R - 6795 - 5 p が h s a - m i R - 6795 - 5 p であり、m i R - 6805 - 3 p が h s a - m i R - 6805 - 3 p であり、m i R - 4725 - 3 p が h s a - m i R - 4725 - 3 p であり、m i R - 6782 - 5 p が h s a - m i R - 6782 - 5 p であり、m i R - 4688 が h s a - m i R - 4688 であり、m i R - 6850 - 5 p が h s a - m i R - 6850 - 5 p であり、m i R - 6777 - 5

pがhsa-miR-6777-5pであり、miR-6785-5pがhsa-miR-6785-5pであり、miR-7106-5pがhsa-miR-7106-5pであり、miR-3663-3pがhsa-miR-3663-3pであり、miR-6131がhsa-miR-6131であり、miR-1915-3pがhsa-miR-1915-3pであり、miR-4532がhsa-miR-4532であり、miR-6820-5pがhsa-miR-6820-5pであり、miR-4689がhsa-miR-4689であり、miR-4638-5pがhsa-miR-4638-5pであり、miR-3656がhsa-miR-3656であり、miR-3621がhsa-miR-3621であり、miR-6769b-5pがhsa-miR-6769b-5pであり、miR-149-3pがhsa-miR-149-3pであり、miR-23b-3pがhsa-miR-23b-3pであり、miR-3135bがhsa-miR-3135bであり、miR-6848-5pがhsa-miR-6848-5pであり、miR-6769a-5pがhsa-miR-6769a-5pであり、miR-4327がhsa-miR-4327であり、miR-6765-3pがhsa-miR-6765-3pであり、miR-6716-5pがhsa-miR-6716-5pであり、miR-6877-5pがhsa-miR-6877-5pであり、miR-6727-5pがhsa-miR-6727-5pであり、miR-4534がhsa-miR-4534であり、miR-614がhsa-miR-614であり、miR-1202がhsa-miR-1202であり、miR-575がhsa-miR-575であり、miR-6870-5pがhsa-miR-6870-5pであり、miR-6722-3pがhsa-miR-6722-3pであり、miR-7977がhsa-miR-7977であり、miR-4649-5pがhsa-miR-4649-5pであり、miR-4675がhsa-miR-4675であり、miR-6075がhsa-miR-6075であり、miR-6779-5pがhsa-miR-6779-5pであり、miR-4271がhsa-miR-4271であり、miR-3196がhsa-miR-3196であり、miR-6803-5pがhsa-miR-6803-5pであり、miR-6789-5pがhsa-miR-6789-5pであり、miR-4648がhsa-miR-4648であり、miR-4508がhsa-miR-4508であり、miR-4749-5pがhsa-miR-4749-5pであり、miR-4505がhsa-miR-4505であり、miR-5698がhsa-miR-5698であり、miR-1199-5pがhsa-miR-1199-5pであり、miR-4763-3pがhsa-miR-4763-3p、miR-6836-3pがhsa-miR-6836-3pであり、miR-3195がhsa-miR-3195であり、miR-718がhsa-miR-718であり、miR-3178がhsa-miR-3178であり、miR-638がhsa-miR-638であり、miR-4497がhsa-miR-4497であり、miR-6085がhsa-miR-6085であり、miR-6752-5pがhsa-miR-6752-5pであり、及び、miR-135a-3pがhsa-miR-135a-3pである。

【0559】

また、本発明の方法の好ましい実施形態において、具体的には、核酸（具体的には、プローブ又はプライマー）が、下記の（a）～（e）に示すポリヌクレオチド：
 （a）配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、
 （b）配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
 （c）配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、
 （d）配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列、もしくはは

当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(e) 前記(a)~(d)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、
からなる群から選択される。

【0560】

本発明の方法ではさらに、miR-1231、miR-1233-5p、miR-150-3p、miR-1225-3p、miR-92a-2-5p、miR-423-5p、miR-1268a、miR-128-2-5p及びmiR-24-3pからなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸を用いることができる。

10

【0561】

そのような核酸は、具体的には、miR-1231がhsa-miR-1231であり、miR-1233-5pがhsa-miR-1233-5pであり、miR-150-3pがhsa-miR-150-3pであり、miR-1225-3pがhsa-miR-1225-3pであり、miR-92a-2-5pがhsa-miR-92a-2-5pであり、miR-423-5pがhsa-miR-423-5pであり、miR-1268aがhsa-miR-1268aであり、miR-128-2-5pがhsa-miR-128-2-5pであり、及び、miR-24-3pがhsa-miR-24-3pである。

20

【0562】

さらに、好ましい実施形態では、具体的には、そのような核酸は、下記の(f)~(j)に示すポリヌクレオチド：

(f) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導體、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

(g) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、

(h) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導體、又は15以上の連続した塩基を含むその断片、

30

(i) 配列番号172~180のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列においてuがtである塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(j) 前記(f)~(i)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択される。

【0563】

本発明の方法における核酸ではさらに、miR-4697-5p、miR-3197、miR-675-5p、miR-4486、miR-7107-5p、miR-23a-3p、miR-4667-5p、miR-451a、miR-3940-5p、miR-8059、miR-6813-5p、miR-4492、miR-4476及びmiR-6090からなる群から選択される少なくとも1つ以上のポリヌクレオチドと特異的に結合可能な核酸を用いることができる。

40

【0564】

そのような核酸は、具体的には、miR-4697-5pがhsa-miR-4697-5pであり、miR-3197がhsa-miR-3197であり、miR-675-5pがhsa-miR-675-5pであり、miR-4486がhsa-miR-4486であり、miR-7107-5pがhsa-miR-7107-5pであり、miR-23a-3pがhsa-miR-23a-3pであり、miR-4667-5pがhsa-miR-4667-5pであり、miR-451aがhsa-miR-451aであり、miR-3940-5pがhsa-miR-3940-5pであり、miR-805

50

9 が h s a - m i R - 8 0 5 9 であり、m i R - 6 8 1 3 - 5 p が h s a - m i R - 6 8 1 3 - 5 p であり、m i R - 4 4 9 2 が h s a - m i R - 4 4 9 2 であり、m i R - 4 4 7 6 が h s a - m i R - 4 4 7 6 であり、及び、m i R - 6 0 9 0 が h s a - m i R - 6 0 9 0 である。

【 0 5 6 5 】

さらに、好ましい実施形態では、具体的には、そのような核酸は、下記の (k) ~ (o) に示すポリヌクレオチド :

(k) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導體、又は 1 5 以上の連続した塩基を含むその断片、

(l) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
(m) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導體、又は 1 5 以上の連続した塩基を含むその断片、

(n) 配列番号 1 8 1 ~ 1 9 4 のいずれかで表される塩基配列、もしくは当該塩基配列において u が t である塩基配列、に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、及び

(o) 前記 (k) ~ (n) のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、
からなる群から選択されるポリヌクレオチドである。

【 0 5 6 6 】

本発明方法で用いられる検体としては、被験体の生体組織 (好ましくは、大腸組織)、血液、血清、血漿、尿等の体液など、から調製される検体を挙げることができる。具体的には、当該組織から調製される R N A 含有検体、それからさらに調製されるポリヌクレオチドを含む検体、血液、血清、血漿、尿等の体液、被験体の生体組織の一部又は全部をバイオプシーなどで採取するか、手術によって摘出した生体組織、などであり、これらから、測定のための検体を調製することができる。

【 0 5 6 7 】

本明細書で被験体とは、哺乳動物、例えば非限定的にヒト、サル、マウス、ラットなどを指し、好ましくはヒトである。

【 0 5 6 8 】

本発明の方法は、測定対象として用いる検体の種類に応じてステップを変更することができる。

【 0 5 6 9 】

測定対象物として R N A を利用する場合、大腸がん (細胞) の検出は、例えば下記のステップ (a)、(b) 及び (c) :

(a) 被験体の検体から調製された R N A 又はそれから転写された相補的ポリヌクレオチド (c D N A) を、本発明のキット又はデバイス中のポリヌクレオチドと結合させるステップ、

(b) 当該ポリヌクレオチドに結合した検体由来の R N A 又は当該 R N A から合成された c D N A を、上記ポリヌクレオチドを核酸プローブとして用いるハイブリダイゼーションによって、あるいは、上記ポリヌクレオチドをプライマーとして用いる定量 R T - P C R によって測定するステップ、

(c) 上記 (b) の測定結果に基づいて、大腸がん (由来の遺伝子の発現) の存在又は不存在を評価するステップ、
を含むことができる。

【 0 5 7 0 】

本発明によって大腸がん (由来の遺伝子の発現) を *i n v i t r o* で検出、検査、評価又は診断するために、例えば種々のハイブリダイゼーション法を使用することができる。このようなハイブリダイゼーション法には、例えばノーザンプロット法、サザンプロット法、R T - P C R 法、D N A チップ解析法、*i n s i t u* ハイブリダイゼーション法

10

20

30

40

50

、ノーザンハイブリダイゼーション法、サザンハイブリダイゼーション法などを使用することができる。

【0571】

ノーザンプロット法を利用する場合は、本発明で使用可能な上記核酸プローブを用いることによって、RNA中の各遺伝子発現の有無やその発現量を検出、測定することができる。具体的には、核酸プローブ（相補鎖）を放射性同位元素（ ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S など）や蛍光物質などで標識し、それを常法にしたがってナイロンメンブレンなどにトランスファーした被検者の生体組織由来のRNAとハイブリダイズさせたのち、形成されたDNA/RNA二重鎖の標識物（放射性同位元素又は蛍光物質）に由来するシグナルを放射線検出器（BAS-1800II（富士写真フイルム株式会社）、などを例示できる）又は蛍光検出器（STORM 865（GEヘルスケア社）、などを例示できる）で検出、測定する方法を例示することができる。

10

【0572】

定量RT-PCR法を利用する場合には、本発明で使用可能な上記プライマーを用いることによって、RNA中の遺伝子発現の有無やその発現量を検出、測定することができる。具体的には、被検体の生体組織由来のRNAから常法にしたがってcDNAを調製して、これを鋳型として標的の各遺伝子の領域が増幅できるように、本発明の1対のプライマー（上記cDNAに結合する正鎖と逆鎖からなる）をcDNAとハイブリダイズさせて常法によりPCR法を行い、得られた二本鎖DNAを検出する方法を例示することができる。なお、二本鎖DNAの検出法としては、上記PCRをあらかじめ放射性同位元素や蛍光物質で標識しておいたプライマーを用いて行う方法、PCR産物をアガロースゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドなどで二本鎖DNAを染色して検出する方法、産生された二本鎖DNAを常法にしたがってナイロンメンブレンなどにトランスファーさせ、標識した核酸プローブとハイブリダイズさせて検出する方法を含むことができる。

20

【0573】

核酸アレイ解析を利用する場合は、本発明の核酸プローブ（一本鎖又は二本鎖）を基板（固相）に貼り付けたRNAチップ又はDNAチップを用いる。核酸プローブを貼り付けた領域をプローブスポット、核酸プローブを貼り付けていない領域をブランクスポットと称する。遺伝子群を基板に固相化したものには、一般に核酸チップ、核酸アレイ、マイクロアレイなどという名称があり、DNA又はRNAアレイには、DNA又はRNAマイクロアレイとDNA又はRNAマイクロアレイが包含されるが、本明細書ではチップといった場合、それら全てを包含するものとする。DNAチップとしては3D-Genie（登録商標）Human miRNA Oligo chip（東レ株式会社）を用いることができるが、これに限られない。

30

【0574】

DNAチップの測定は、限定されないが、例えば核酸プローブの標識物に由来するシグナルを画像検出器（Typhoon 9410（GEヘルスケア社）、3D-Genie（登録商標）スキャナー（東レ株式会社）などを例示できる）で検出、測定する方法を例示することができる。

【0575】

本明細書中で使用する「ストリンジェントな条件」とは、上述のように核酸プローブが他の配列に対するよりも大きな程度（例えばバックグラウンド測定値の平均+バックグラウンド測定値の標準誤差×2以上の測定値）で、その標的配列に対してハイブリダイズする条件である。

40

【0576】

ストリンジェントな条件はハイブリダイゼーションとその後の洗浄の条件によって、規定される。そのハイブリダイゼーションの条件は、限定されないが、例えば30～60で、SSC、界面活性剤、ホルムアミド、デキストラン硫酸塩、ブロッキング剤などを含む溶液中で1～24時間の条件とする。ここで、1×SSCは、150mM塩化ナトリウム及び15mMクエン酸ナトリウムを含む水溶液（pH7.0）であり、界面活性剤は

50

S D S (ドデシル硫酸ナトリウム)、T r i t o n、又はT w e e nなどを含む。ハイブリダイゼーション条件としては、より好ましくは3 ~ 10 x S S C、0 . 1 ~ 1 % S D Sを含む。ストリンジェントな条件を規定するもうひとつの条件である、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件としては、例えば、30 の0 . 5 x S S Cと0 . 1 % S D Sを含む溶液、及び30 の0 . 2 x S S Cと0 . 1 % S D Sを含む溶液、及び30 の0 . 0 5 x S S C溶液による連続した洗浄などの条件を挙げることができる。相補鎖はかかる条件で洗浄しても対象とする正鎖とハイブリダイズ状態を維持するものであることが望ましい。具体的にはこのような相補鎖として、対象の正鎖の塩基配列と完全に相補的な関係にある塩基配列からなる鎖、並びに当該鎖と少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%又は少なくとも95%、例えば少なくとも98%又は少なくとも99%の同一性を有する塩基配列からなる鎖を例示することができる。

10

【0577】

これらのハイブリダイゼーションにおける「ストリンジェントな条件」の他の例については、例えばS a m b r o o k , J . & R u s s e l , D . 著、M o l e c u l a r C l o n i n g , A L A B O R A T O R Y M A N U A L、C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s、2001年1月15日発行、の第1巻7 . 4 2 ~ 7 . 4 5、第2巻8 . 9 ~ 8 . 1 7などに記載されており、本発明において利用できる。

【0578】

本発明のキット中のポリヌクレオチド断片をプライマーとしてP C Rを実施する際の条件の例としては、例えば10 mM T r i s - H C L (p H 8 . 3)、50 mM K C L、1 ~ 2 mM M g C l ₂などの組成のP C Rバッファーを用い、当該プライマーの配列から計算されたT_m値+5 ~ 10において15秒から1分程度処理することなどが挙げられる。かかるT_m値の計算方法としてT_m値 = 2 x (アデニン残基数 + チミン残基数) + 4 x (グアニン残基数 + シトシン残基数)などが挙げられる。

20

【0579】

また、定量R T - P C R法を用いる場合には、T a q M a n (登録商標) M i c r o R N A A s s a y s (L i f e T e c h n o l o g i e s社) : L N A (登録商標) - b a s e d M i c r o R N A P C R (E x i q o n社) : N c o d e (登録商標) m i R N A q R T - P C T キット (i n v i t r o g e n社)などの、m i R N Aを定量的に測定するために特別に工夫された市販の測定用キットを用いてもよい。

30

【0580】

遺伝子発現量の算出には、限定されないが、例えばS t a t i s t i c a l a n a l y s i s o f g e n e e x p r e s s i o n m i c r o a r r a y d a t a (S p e e d T . 著、C h a p m a n a n d H a l l / C R C)、及びA b e g i n n e r ' s g u i d e M i c r o a r r a y g e n e e x p r e s s i o n d a t a a n a l y s i s (C a u s t o n H . C . 著、B l a c k w e l l p u b l i s h i n g)などに記載された統計学的処理を、本発明において利用できる。例えばDNAチップ上のブランクスポットの測定値の平均値に、ブランクスポットの測定値の標準偏差の2倍、好ましくは3倍、より好ましくは6倍を加算し、その値以上のシグナル値を有するプローブスポットを検出スポットとみなすことができる。さらに、ブランクスポットの測定値の平均値をバックグラウンドとみなし、プローブスポットの測定値から減算し、遺伝子発現量とすることができる。遺伝子発現量の欠損値については、解析対象から除外するか、好ましくは各DNAチップにおける遺伝子発現量の最小値で置換するか、より好ましくは遺伝子発現量の最小値の対数值から0 . 1を減算した値、で置換することができる。さらに、低シグナルの遺伝子を除去するために、測定サンプル数の20%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは80%以上において2の6乗、好ましくは2の8乗、より好ましくは2の10乗以上の遺伝子発現量を有する遺伝子のみを解析対象として選択することができる。遺伝子発現量の正規化(ノーマライゼーション)としては、限定されないが、例えばg l o b a l n o r m a l i z a t i o nやq u a n t i l e

40

50

normalization (Bolstad, B. M.ら、2003年、Bioinformatics、19巻、p185-193)、などが挙げられる。

【0581】

本発明はまた、本発明の検出用ポリヌクレオチド、キット、デバイス（例えばチップ）、又はそれらの組み合わせを用いて、被験体由来の検体中の標的遺伝子又は遺伝子の発現量を測定し、大腸がん患者由来の検体と健常体由来の検体の遺伝子発現量を教師サンプルとして判別式（判別関数）を作成し、検体が大腸がん由来の遺伝子を含むこと及び／又は含まないことを決定又は評価する方法を提供する。

【0582】

すなわち、本発明はさらに、本発明の検出用ポリヌクレオチド、キット、デバイス（例えばチップ）、又はそれらの組み合わせを用いて、検体が大腸がん由来の遺伝子を含むこと／又は大腸がん由来の遺伝子に含まないことを決定又は評価することが既知の複数の検体中の標的遺伝子（標的核酸）の発現量を *in vitro* で測定する第1のステップ、前記第1のステップで得られた当該標的遺伝子の発現量の測定値を教師サンプルとした判別式を作成する第2のステップ、被験体由来の検体中の当該標的遺伝子の発現量を第1のステップと同様に *in vitro* で測定する第3のステップ、前記第2のステップで得られた判別式に第3のステップで得られた当該標的遺伝子の発現量の測定値を代入し、当該判別式から得られた結果に基づいて、検体が大腸がん由来の遺伝子を含むこと／又は大腸がん由来の遺伝子に含まないことを決定又は評価する第4のステップを含み、ここで、当該標的遺伝子が当該ポリヌクレオチド、キット又はデバイス（例えばチップ）に含まれる検出用ポリヌクレオチドによって検出可能なものである、方法を提供する。ここで、フィッシャーの判別分析、マハラノビス距離による非線形判別分析、ニューラルネットワーク、Support Vector Machine (SVM) などを用いて判別式を作成できるが、これらに限定されない。

【0583】

線形判別分析は群分けの境界が直線あるいは超平面である場合、式1を判別式として用いて群の所属を判別する方法である。ここで、 x は説明変数、 w は説明変数の係数、 w_0 は定数項とする。

【0584】

【数1】

$$f(x) = w_0 + \sum_{i=1}^n w_i x_i \quad \text{式1}$$

【0585】

判別式で得られた値を判別得点と呼び、新たに与えられたデータセットの測定値を説明変数として当該判別式に代入し、判別得点の符号で群分けを判別することができる。

【0586】

線形判別分析の一種であるフィッシャーの判別分析はクラス判別を行うのに適した次元を選択するための次元削減法であり、合成変数の分散に着目して、同じラベルを持つデータの分散を最小化することで識別力の高い合成変数を構成する (Venables, W. N.ら著、Modern Applied Statistics with S. Fourth edition. Springer.、2002年)。フィッシャーの判別分析では式2を最大にするような射影方向 w を求める。ここで、 μ は入力データの平均、 n_g はクラス g に属するデータ数、 μ_g はクラス g に属するデータの平均とする。分子・分母はそれぞれデータをベクトル w の方向に射影したときのクラス間分散、クラス内分散となっており、この比を最大化することで判別式係数 w_i を求める (金森敬文ら著、「パターン認識」、共立出版 (2009年)、Richard O.ら著、Pattern Classification Second Edition.、Wiley-Interscience、2000年)。

【0587】

【数2】

$$J(w) = \frac{\sum_{g=1}^G n_g (w^T \mu_g - w^T \mu) (w^T \mu_g - w^T \mu)^T}{\sum_{g=1}^G \sum_{i:y_i=g} (w^T x_i - w^T \mu_g) (w^T x_i - w^T \mu_g)^T} \quad \text{式2}$$

$$\text{subject to } \mu = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}, \quad \mu_g = \sum_{i:y_i=g} \frac{x_i}{n_g}$$

10

【0588】

マハラノビス距離はデータの相関を考慮した式3で算出され、各群からのマハラノビス距離の近い群を所属群として判別する非線形判別分析として用いることができる。ここで、 μ は各群の中心ベクトル、 S^{-1} はその群の分散共分散行列の逆行列である。中心ベクトルは説明変数 x から算出され、平均ベクトルや中央値ベクトルなどを用いることができる。

【0589】

【数3】

$$D(x, \mu) = \{(x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu)\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{式3}$$

20

【0590】

SVMとはV. Vapnikが考案した判別分析法である(The Nature of Statistical Learning Theory, Springer, 1995年)。分類すべき群分けが既知のデータセットの特定のデータ項目を説明変数、分類すべき群分けを目的変数として、当該データセットを既知の群分けに正しく分類するための超平面と呼ばれる境界面を決定し、当該境界面を用いてデータを分類する判別式を決定する。そして当該判別式は、新たに与えられるデータセットの測定値を説明変数として当該判別式に代入することにより、群分けを判別することができる。また、このときの判別結果は分類すべき群でも良く、分類すべき群に分類されうる確率でも良く、超平面からの距離でも良い。SVMでは非線形な問題に対応するための方法として、特徴ベクトルを高次元へ非線形変換し、その空間で線形の識別を行う方法が知られている。非線形に写像した空間での二つの要素の内積がそれぞれのもとの空間での入力のみで表現されるような式のことをカーネルと呼び、カーネルの一例としてリニアカーネル、RBF(Radial Basis Function)カーネル、ガウシアンカーネルを挙げることができる。カーネルによって高次元に写像しながら、実際には写像された空間での特徴の計算を避けてカーネルの計算のみで最適な判別式、すなわち判別式を構成することができる(例えば、麻生英樹ら著、統計科学のフロンティア6「パターン認識と学習の統計学 新しい概念と手法」、岩波書店(2004年)、Nello Cristianiniら著、SVM入門、共立出版(2008年))。

30

40

【0591】

SVM法の一つであるC-support vector classification(C-SVC)は、2群の説明変数で学習を行って超平面を作成し、未知のデータセットがどちらの群に分類されるかを判別する(C. Cortesら、1995年、Machine Learning、20巻、p273-297)。

【0592】

本発明の方法で使用可能なC-SVCの判別式の算出例を以下に示す。まず全被験体を大腸がん患者と健常体の2群に群分けする。被験体が大腸がん患者である、又は健常体であると判断するには、例えば大腸組織検査を用いることができる。

【0593】

50

次に、分けられた2群の血清由来の検体の網羅的遺伝子発現量からなるデータセット（以下、学習検体群）を用意し、当該2群の間で遺伝子発現量に明確な差が見られる遺伝子を説明変数、当該群分けを目的変数（例えば - 1 と + 1）としたC - S V Cによる判別式を決定する。式4は最適化する目的関数であり、ここで、 e は全ての入力ベクトル、 y は目的変数、 a はLagrange未定乗数ベクトル、 Q は正定値行列、 C は制約条件を調整するパラメータを表す。

【0594】

【数4】

$$\min_a \frac{1}{2} a^T Q a - e^T a \quad \text{式4}$$

subject to $y^T a = 0, 0 \leq a_i \leq C, i = 1, \dots, l,$

10

【0595】

式5は最終的に得られた判別式であり、判別式によって得られた値の符号で所属する群を決定できる。ここで、 x はサポートベクトル、 y は群の所属を示すラベル、 a は対応する係数、 b は定数項、 K はカーネル関数である。

【0596】

【数5】

$$f(x) = \text{sgn} \left(\sum_{i=1}^l y_i a_i K(x_i, x) + b \right) \quad \text{式5}$$

20

【0597】

カーネル関数としては例えば式6で定義されるRBFカーネルを用いることができる。ここで、 x はサポートベクトル、 r は超平面の複雑さを調整するカーネルパラメータを表す。

【0598】

【数6】

$$K(x_i, x_j) = \exp(-r \|x_i - x_j\|^2), \quad r < 0 \quad \text{式6}$$

30

【0599】

これらのほかにも被験体由来の検体が大腸がん由来の標的遺伝子の発現を含むこと及び/又は含まないことを決定又は評価する、あるいはその発現量を健常体由来の対照と比較し評価する、方法として、ニューラルネットワーク、k-近傍法、決定木、ロジスティック回帰分析などの手法を選択することができる。

【0600】

本発明の方法は、例えば下記のステップ(a)、(b)及び(c)：

(a) 大腸がん患者由来の大腸がん由来遺伝子を含む組織及び/又は健常体由来の大腸がん由来遺伝子を含まない組織であることが既に知られている検体中の標的遺伝子の発現量を、本発明による検出用ポリヌクレオチド、キット又はデバイス（例えばDNAチップ）を用いて測定するステップ、

40

(b) (a)で測定された発現量の測定値から、上記の式1~3、5及び6の判別式を作成するステップ、

(c) 被験体由来の検体中の当該標的遺伝子の発現量を、本発明による検出用ポリヌクレオチド、キット又はデバイス（例えばDNAチップ）を用いて測定し、(b)で作成した判別式に測定値を代入して、得られた結果に基づいて検体が大腸がん由来の標的遺伝子を含むこと及び/又は含まないことを決定又は評価する、あるいはその発現量を健常体由来の対照と比較し評価する、ステップ、

50

を含むことができる。ここで、式1～3、5及び6の式中のxは説明変数であり、上記2節に記載したポリヌクレオチド類から選択されるポリヌクレオチド又はその断片等を測定することによって得られる値を含み、具体的には本発明の大腸がん患者と健常体を判別するための説明変数は、例えば下記の(1)～(3)より選択される遺伝子発現量である。

【0601】

(1) 配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むDNAのいずれかによって測定される大腸がん患者もしくは健常体の血清における遺伝子発現量。

(2) 配列番号172～180のいずれかで表される塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むDNAのいずれかによって測定される大腸がん患者もしくは健常体の血清における遺伝子発現量。

(3) 配列番号181～194のいずれかで表される塩基配列又はその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むDNAのいずれかによって測定される大腸がん患者もしくは健常体の血清における遺伝子発現量。

【0602】

以上に示すように、被験体由来の検体が大腸がん由来の遺伝子を含むこと及び/又は含まないことを決定又は評価する方法として、判別式の作成には、学習検体群から作成した判別式が必要であり、当該判別式の判別精度を上げるためには、学習検体群中の2群間に明確な差がある遺伝子を判別式に用いることが必要である。

【0603】

また、判別式の説明変数に用いる遺伝子の決定は、次のように行うことが好ましい。まず、学習検体群である、大腸がん患者群の網羅的遺伝子発現量と健常体群の網羅的遺伝子発現量をデータセットとし、パラメトリック解析であるt検定のP値、ノンパラメトリック解析であるMann-WhitneyのU検定のP値、又はWilcoxon検定のP値などを利用して、当該2群間における各遺伝子の発現量の差の大きさを求める。

【0604】

検定によって得られたP値の危険率(有意水準)が例えば5%、1%又は0.01%より小さい場合に統計学的に有意とみなすことができる。

【0605】

検定を繰り返し行うことに起因する第一種の過誤の確率の増大を補正するために公知の方法、例えばボンフェローニ、ホルムなどの方法によって補正することができる(例えば、永田靖ら著、「統計的多重比較法の基礎」、サイエンティスト社(2007年))。ボンフェローニ補正を例示すると、例えば検定によって得られたP値を検定の繰り返し回数、即ち、解析に用いる遺伝子数で乗じ、所望の有意水準と比較することにより検定全体での第一種の過誤を生じる確率を抑制できる。

【0606】

また、検定ではなく大腸がん患者群の遺伝子発現量と健常体群の遺伝子発現量の間で、各々の遺伝子発現量の中央値の発現比の絶対値(Fold change)を算出し、判別式の説明変数に用いる遺伝子を選択してもよい。また、大腸がん患者群と健常体群の遺伝子発現量を用いてROC曲線を作成し、AUROC値を基準にして判別式の説明変数に用いる遺伝子を選択してもよい。

【0607】

次に、ここで求めた遺伝子発現量の差が大きい任意の数の遺伝子を用いて、上記の種々の方法で算出することができる判別式を作成する。最大の判別精度を得る判別式を構築する方法として、例えばP値の有意水準を満たした遺伝子のあらゆる組み合わせで判別式を構築する方法や、判別式を作成するために使用する遺伝子を、遺伝子発現量の差の大きい順に一つずつ増やしながら繰り返して評価する方法などがある(Furey T S.ら、2000年、Bioinformatics、16巻、p906-14)。この判別式に対し、別の独立の大腸がん患者もしくは健常体の遺伝子発現量を説明変数に代入して、この独立の大腸がん患者もしくは健常体について所属する群の判別結果を算出する。すな

10

20

30

40

50

わち、見出した診断用遺伝子セット及び診断用遺伝子セットを用いて構築した判別式を、独立の検体群で評価することにより、より普遍的な大腸がんを検出することができる診断用遺伝子セット及び大腸がんを判別する方法を見出すことができる。

【0608】

また、当該判別式の判別性能（汎化性）の評価には、Split-sample法を用いることが好ましい。すなわち、データセットを学習検体群とテスト検体群に分割し、学習検体群で統計学的検定による遺伝子の選択と判別式作成を行い、当該判別式でテスト検体群を判別した結果とテスト検体群が所属する真の群を用いて精度・感度・特異度を算出し、判別性能を評価する。一方、データセットを分割せずに、全検体を用いて統計学的検定による遺伝子の選択と判別式作成を行い、新規に用意した検体を当該判別式で判別して精度・感度・特異度を算出し、判別性能を評価することもできる。

10

【0609】

本発明は、大腸がんの診断及び治療に有用な検出用又は疾患診断用ポリヌクレオチド、当該ポリヌクレオチドを用いた大腸がんの検出方法、並びに当該ポリヌクレオチドを含む大腸がんの検出キット及びデバイスを提供する。特に、既存の腫瘍マーカーCEAによる大腸がん診断法を超える精度を示す診断用遺伝子の選定と判別式の作成を実施するため、本発明の方法において、例えば、CEAによって陰性と判断されたにもかかわらず、造影剤を用いたコンピュータ断層撮影等の精密検査によって最終的に大腸がんが存在することが明らかとなった患者由来の血清中の発現遺伝子と、大腸がんが存在しない患者由来の血清中の発現遺伝子を比較することによって、CEAを超える精度を示す、診断用遺伝子セット及び判別式を構築できる。

20

【0610】

例えば、上に記載したような配列番号1～171及び606～614のいずれかで表される塩基配列若しくはその相補的配列、に基づく1又は2以上の上記ポリヌクレオチド、並びに場合により、配列番号172～180のいずれかで表される塩基配列若しくはその相補的配列、に基づく1又は2以上の上記ポリヌクレオチド、並びに場合により、配列番号181～194のいずれかで表される塩基配列若しくはその相補的配列、に基づく1又は2以上の上記ポリヌクレオチド、からの任意の組み合わせを診断用遺伝子セットとする。さらに、組織診断の診断結果がクラスIの大腸がん患者由来の検体と、クラスIIの健常体由来の検体における該診断用遺伝子セットの発現量を用いて判別式を構築する。その結果、未知の検体の該診断用遺伝子セットの発現量を測定することにより、未知の検体が大腸がん由来遺伝子を含むこと又は大腸がん由来遺伝子を含まないことを最高で100%の精度で見分けることができる。

30

【実施例】

【0611】

本発明を以下の実施例によってさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲は、この実施例によって制限されないものとする。

【0612】

[参考例1]

<大腸がん患者と健常体の検体の採取>

40

インフォームドコンセントを得た健常体100人と大腸がん以外の原発がんが認められていない大腸がん患者34人（ステージIが15例、ステージIIAが6例、ステージIII Aが4例、ステージIIIBが6例、ステージIIICが2例、ステージIVが1例）からベノジェクトII真空採血管VP-AS109K60（テルモ株式会社）を用いてそれぞれ血清を採取し、学習検体群とした。同様に、インフォームドコンセントを得た健常体50人と大腸がん以外の原発がんが認められていない大腸がん患者16人（ステージIが3例、ステージIIAが4例、ステージIIBが1例、ステージIIIBが2例、ステージIIICが2例、ステージIVが4例）からベノジェクトII真空採血管VP-AS109K60（テルモ株式会社）を用いてそれぞれ血清を採取し、テスト検体群とした。

50

【0613】

< total RNAの抽出 >

検体として上記学習検体群、テスト検体群合わせて健常体150人と大腸がん患者50人の合計200人からそれぞれ得られた血清300 μ Lから、3D-Gene(登録商標)RNA extraction reagent from liquid sample kit(東レ株式会社)中のRNA抽出用試薬を用いて、同社の定めるプロトコールに従ってtotal RNAを得た。

【0614】

< 遺伝子発現量の測定 >

検体として上記学習検体群、テスト検体群合わせて健常体150人と大腸がん患者50人の合計200人の血清から得たtotal RNAに対して、3D-Gene(登録商標)miRNA Labeling kit(東レ株式会社)を用いて同社が定めるプロトコール(ver2.20)に基づいてmiRNAを蛍光標識した。オリゴDNAチップとして、miRBase release 20に登録されているmiRNAの中で、2,555種のmiRNAと相補的な配列を有するプローブを搭載した3D-Gene(登録商標)Human miRNA Oligo chip(東レ株式会社)を用い、同社が定めるプロトコールに基づいてストリンジントな条件で、total RNA中のmiRNAとDNAチップ上のプローブとのハイブリダイゼーション及びハイブリダイゼーション後の洗浄を行った。DNAチップを3D-Gene(登録商標)スキャナー(東レ株式会社)を用いてスキャンし、画像を取得して3D-Gene(登録商標)Extraction(東レ株式会社)にて蛍光強度を数値化した。数値化された蛍光強度を、底が2の対数値に変換して遺伝子発現量とし、ブランク値の減算を行い、欠損値は各DNAチップにおける遺伝子発現量の最小値の対数値から0.1を減算した値で置換した。その結果、大腸がん患者50人の血清及び健常体150人の血清に対する、網羅的なmiRNAの遺伝子発現量を得た。数値化されたmiRNAの遺伝子発現量を用いた計算及び統計解析は、R言語3.0.2(R Development Core Team(2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, URL <http://www.R-project.org/>)及びMASSパッケージ7.3-30(Venables, W.N. & Ripley, B.D.(2002) Modern Applied Statistics with S. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0)を用いて実施した。

【0615】

[参考例2]

< 大腸がん以外のがんの検体の採取 >

インフォームドコンセントを得た他の臓器にがんが認められていない、膵臓がん患者69人、胆道がん患者66人、胃がん患者30人、食道がん患者33人、肝がん患者32人、及び膵胆道良性疾患患者15人からベノジェクトII真空採血管VP-AS109K60(テルモ株式会社)を用いてそれぞれ血清を採取し、参考例1の大腸がん患者34人と健常体103人と合わせて学習検体群とした。同様に、インフォームドコンセントを得た他の臓器にがんが認められていない、膵臓がん患者30人、胆道がん患者33人、胃がん患者20人、食道がん患者17人、肝がん患者20人、及び膵胆道良性疾患患者6人からベノジェクトII真空採血管VP-AS109K60(テルモ株式会社)を用いてそれぞれ血清を採取し、参考例1の大腸以外臓器にがんが認められていない大腸がん患者16人、健常体47人と合わせてテスト検体群とした。以降の操作は参考例1と同様に行った。

【0616】

[実施例1]

< 学習検体群の検体を用いた遺伝子マーカーの選定とテスト検体群の検体を用いた単独の

10

20

30

40

50

遺伝子マーカーの大腸がん判別性能の評価方法 >

本実施例では、学習検体群から大腸がんを健常体と判別するための遺伝子マーカーを選定し、学習検体群とは独立したテスト検体群の検体において選定した遺伝子マーカーについてそれぞれ単独での大腸がん判別性能を評価する方法を検討した。

【0617】

具体的には、まず上記の参考例で得た学習検体群とテスト検体群のmiRNA発現量を合わせてquantile normalizationで正規化した。

【0618】

次に、学習検体群を用いて診断用遺伝子の選定を行った。ここで、より信頼性の高い診断マーカーを獲得するため、学習検体群の大腸がん患者群又は学習検体群の健常体群のいずれかにおいて、50%以上の検体で2の6乗以上の遺伝子発現量を有する遺伝子のみを選択した。更に大腸がん患者群と健常体群を判別するための統計的有意性がある遺伝子として、各々の遺伝子発現量について等分散を仮定した両側t検定で得られたP値をボンフェローニ補正し、 $p < 0.01$ を満たす遺伝子を、判別式の説明変数に用いる遺伝子マーカーとして獲得し、表2に記載した。

【0619】

このようにして、hsa-miR-6726-5p、hsa-miR-4257、hsa-miR-6787-5p、hsa-miR-6780b-5p、hsa-miR-3131、hsa-miR-7108-5p、hsa-miR-1343-3p、hsa-miR-1247-3p、hsa-miR-4651、hsa-miR-6757-5p、hsa-miR-3679-5p、hsa-miR-7641、hsa-miR-6746-5p、hsa-miR-8072、hsa-miR-6741-5p、hsa-miR-1908-5p、hsa-miR-6857-5p、hsa-miR-4746-3p、hsa-miR-744-5p、hsa-miR-4792、hsa-miR-564、hsa-miR-6791-5p、hsa-miR-6825-5p、hsa-miR-6826-5p、hsa-miR-4665-3p、hsa-miR-4467、hsa-miR-3188、hsa-miR-6125、hsa-miR-6756-5p、hsa-miR-1228-3p、hsa-miR-8063、hsa-miR-8069、hsa-miR-6875-5p、hsa-miR-3185、hsa-miR-4433b-3p、hsa-miR-6887-5p、hsa-miR-128-1-5p、hsa-miR-6724-5p、hsa-miR-1914-3p、hsa-miR-1225-5p、hsa-miR-4419b、hsa-miR-7110-5p、hsa-miR-187-5p、hsa-miR-3184-5p、hsa-miR-204-3p、hsa-miR-5572、hsa-miR-6729-5p、hsa-miR-615-5p、hsa-miR-6749-5p、hsa-miR-6515-3p、hsa-miR-3937、hsa-miR-6840-3p、hsa-miR-6893-5p、hsa-miR-4728-5p、hsa-miR-6717-5p、hsa-miR-7113-3p、hsa-miR-4665-5p、hsa-miR-642b-3p、hsa-miR-7109-5p、hsa-miR-6842-5p、hsa-miR-4442、hsa-miR-4433-3p、hsa-miR-4707-5p、hsa-miR-6126、hsa-miR-4449、hsa-miR-4706、hsa-miR-1913、hsa-miR-602、hsa-miR-939-5p、hsa-miR-4695-5p、hsa-miR-711、hsa-miR-6816-5p、hsa-miR-4632-5p、hsa-miR-6721-5p、hsa-miR-7847-3p、hsa-miR-6132、hsa-miR-887-3p、hsa-miR-3679-3p、hsa-miR-6784-5p、hsa-miR-1249、hsa-miR-937-5p、hsa-miR-5195-3p、hsa-miR-6732-5p、hsa-miR-4417、hsa-miR-4281、hsa-miR-4734、hsa-miR-6766-3p、hsa-miR-663a、hsa-miR-4513、hsa-miR-6781-5p、hsa-miR

10

20

30

40

50

- 1227 - 5 p、hsa - miR - 6845 - 5 p、hsa - miR - 6798 - 5 p、hsa - miR - 3620 - 5 p、hsa - miR - 1915 - 5 p、hsa - miR - 4294、hsa - miR - 642a - 3 p、hsa - miR - 371a - 5 p、hsa - miR - 940、hsa - miR - 4450、hsa - miR - 4723 - 5 p、hsa - miR - 1469、hsa - miR - 6861 - 5 p、hsa - miR - 7975、hsa - miR - 6879 - 5 p、hsa - miR - 6802 - 5 p、hsa - miR - 1268b、hsa - miR - 663b、hsa - miR - 125a - 3 p、hsa - miR - 2861、hsa - miR - 6088、hsa - miR - 4758 - 5 p、hsa - miR - 296 - 3 p、hsa - miR - 6738 - 5 p、hsa - miR - 671 - 5 p、hsa - miR - 4454、hsa - miR - 4516、hsa - miR - 7845 - 5 p、hsa - miR - 4741、hsa - miR - 92b - 5 p、hsa - miR - 6795 - 5 p、hsa - miR - 6805 - 3 p、hsa - miR - 4725 - 3 p、hsa - miR - 6782 - 5 p、hsa - miR - 4688、hsa - miR - 6850 - 5 p、hsa - miR - 6777 - 5 p、hsa - miR - 6785 - 5 p、hsa - miR - 7106 - 5 p、hsa - miR - 3663 - 3 p、hsa - miR - 6131、hsa - miR - 1915 - 3 p、hsa - miR - 4532、hsa - miR - 6820 - 5 p、hsa - miR - 4689、hsa - miR - 4638 - 5 p、hsa - miR - 3656、hsa - miR - 3621、hsa - miR - 6769b - 5 p、hsa - miR - 149 - 3 p、hsa - miR - 23b - 3 p、hsa - miR - 3135b、hsa - miR - 6848 - 5 p、hsa - miR - 6769a - 5 p、hsa - miR - 4327、hsa - miR - 6765 - 3 p、hsa - miR - 6716 - 5 p、hsa - miR - 6877 - 5 p、hsa - miR - 6727 - 5 p、hsa - miR - 4534、hsa - miR - 614、hsa - miR - 1202、hsa - miR - 575、hsa - miR - 6870 - 5 p、hsa - miR - 6722 - 3 p、hsa - miR - 7977、hsa - miR - 4649 - 5 p、hsa - miR - 4675、hsa - miR - 6075、hsa - miR - 6779 - 5 p、hsa - miR - 4271、hsa - miR - 3196、hsa - miR - 6803 - 5 p、hsa - miR - 6789 - 5 p、hsa - miR - 4648、hsa - miR - 4508、hsa - miR - 4749 - 5 p、hsa - miR - 4505、hsa - miR - 5698、hsa - miR - 1199 - 5 p及びhsa - miR - 4763 - 3 p、hsa - miR - 1231、hsa - miR - 1233 - 5 p、hsa - miR - 150 - 3 p、hsa - miR - 1225 - 3 p、hsa - miR - 92a - 2 - 5 p、hsa - miR - 423 - 5 p、hsa - miR - 1268a、hsa - miR - 128 - 2 - 5 p及びhsa - miR - 24 - 3 p遺伝子とこれらに関連する配列番号1~180の塩基配列からなるポリヌクレオチドを見出した。

【0620】

このうち、大腸がんの有無を検査するマーカーとして新規に見出された遺伝子は、配列番号1~171に表される塩基配列からなるポリヌクレオチドである。

【0621】

更に、これらの遺伝子の発現量を指標として、フィッシャーの判別分析により大腸がんの有無を判別する判別式を作成した。すなわち、学習検体群において見出された配列番号1~180のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを式2に入力して判別式を作成し、算出した精度・感度・特異度を表3に示した。またそのときの判別式係数と定数項を表4に示した。

【0622】

上記で作成した判別式を用いてテスト検体群における精度・感度・特異度を算出し、選定されたポリヌクレオチドの判別性能を独立した検体で検証した(表3)。例えば、配列番号1で示される塩基配列の発現量測定値を学習検体群の健常体(100人)と大腸がん患者(34人)で比較した場合、健常体群に対し大腸がん患者群の遺伝子発現量の測定値が有意に低いことが示され(図2左参照)、更にこの結果はテスト検体群の健常体(50

人)と大腸がん患者(16人)でも再現できた(図2右参照)。同様に配列番号2~180に示される他のポリヌクレオチドにおいても、健常体群に対し大腸がん患者群の遺伝子発現量の測定値が有意に低い(-)又は高い(+)結果(表2)が得られ、これらの結果はテスト検体群で検証ができた。また、例えばこの配列番号1で示される塩基配列に関し、学習検体群で設定した両群を判別する閾値(9.43)を用いてテスト検体群における大腸がん検出の的中率を算出したところ、真陽性16例、真陰性50例、偽陽性0例、偽陰性0例であり、これらの値から検出性能として、精度100%、感度100%、特異度100%が得られた。このようにして配列番号1~180に示される全てのポリヌクレオチドの検出性能を算出し、表3に記載した。

【0623】

例えば、配列番号1、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、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、50、51、52、53、55、56、57、58、59、60、61、62、63、65、66、67、68、69、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、83、84、86、87、88、90、92、93、95、96、97、99、100、101、102、107、109、110、111、113、114、115、118、120、122、124、126、134、136、142、153、172、173及び175で表される塩基配列からなる110個のポリヌクレオチドは、テスト検体群においてそれぞれ感度100%、100%、100%、75%、93.8%、75%、87.5%、75%、93.8%、68.8%、81.2%、100%、75%、50%、75%、75%、68.8%、75%、81.2%、81.2%、75%、62.5%、75%、56.2%、75%、68.8%、56.2%、62.5%、68.8%、75%、68.8%、68.8%、56.2%、68.8%、62.5%、68.8%、62.5%、50%、56.2%、56.2%、56.2%、75%、50%、68.8%、68.8%、68.8%、50%、56.2%、62.5%、62.5%、50%、62.5%、68.8%、56.2%、56.2%、56.2%、43.8%、75%、62.5%、62.5%、56.2%、62.5%、62.5%、56.2%、62.5%、56.2%、62.5%、56.2%、56.2%、56.2%、56.2%、56.2%、43.8%、43.8%、50%、68.8%、56.2%、62.5%、62.5%、43.8%、62.5%、56.2%、62.5%、62.5%、50%、56.2%、43.8%、50%、50%、50%、50%、50%、50%、43.8%、50%、43.8%、50%、50%、50%、50%、43.8%、43.8%、50%、43.8%、43.8%、50%、81.2%、68.8%及び56.2%を示した(表3)。ここで、後述の比較例から、テスト検体群における既存マーカーCEAの感度は43.75%であったことから(表5-1、5-2)、テスト検体群において、配列番号1、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、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、50、51、52、53、55、56、57、58、59、60、61、62、63、65、66、67、68、69、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、83、84、86、87、88、90、92、93、95、96、97、99、100、101、102、107、109、110、111、113、114、115、118、120、122、124、126、134、136、142、153、172、173及び175で表される塩基配列からなる110個のポリヌクレオチドは、単独でCEAを上回る感度で大腸がんを判別することが証明できた。

【0624】

また、例えば配列番号1、2、3、10、14、17、21、23、32、36、47、59、65、101で表される塩基配列からなる14個のポリヌクレオチドは、テスト

10

20

30

40

50

検体群に含まれていたステージ 1 の大腸がん 3 検体を全て正しく大腸がんとして判別することができた。従ってこれらのポリヌクレオチドは、早期の大腸がんも検出することができ、大腸がんの早期診断に貢献する。

【 0 6 2 5 】

更に、例えば配列番号 1、2、3、5、7、10、14、39、46、73、81、148 で表される塩基配列からなる 12 個のポリヌクレオチドは、便潜血検査では検出し難いとされる大腸上部のがん、すなわちテスト検体群における盲腸がん 1 例や上行結腸がん 3 例を全て正しく大腸がんとして判別することができた。従ってこれらのポリヌクレオチドは、大腸がんの発生した部位に限定されず大腸がんを検出することができる。

【 0 6 2 6 】

[実施例 2]

< テスト検体群検体を用いた複数の遺伝子マーカーの組合せによる大腸がん判別性能の評価方法 >

本実施例では、実施例 1 で選定された遺伝子マーカーを組合せて大腸がん判別性能を評価する方法を検討した。具体的には、実施例 1 において選択された配列番号 1 ~ 180 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのうち、新規に見出された配列番号 1 ~ 171 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのいずれかの発現量測定値を少なくとも 1 つ以上含む 2 個のポリヌクレオチドの組み合わせ 16, 074 通りについてフィッシャーの判別分析を行い、大腸がんの存在の有無を判別する判別式を構築した。次に、上記で作成した判別式を用いてテスト検体群における精度・感度・特異度を算出し、選定された

【 0 6 2 7 】

例えば、配列番号 1 と配列番号 2 で示される塩基配列の発現量測定値を学習検体群の健常体 (100 人) と大腸がん患者 (34 人) で比較した場合、健常体群と大腸がん患者群の遺伝子発現量の測定値が有意に分離する散布図が得られ (図 3 左参照)、更にこの結果はテスト検体群の健常体 (50 人) と大腸がん患者 (16 人) でも再現できた (図 3 右参照)。同様に、配列番号 1 ~ 180 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのうち、新規に見出された配列番号 1 ~ 171 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのいずれかの発現量測定値を少なくとも 1 つ以上含む 2 個の他の組み合わせにおいても、健常体群と大腸がん患者群の遺伝子発現量の測定値を有意に分離する散布図が得られ、これらの結果はテスト検体群で検証ができた。また、例えばこの配列番号 1 と配列番号 2 で示される塩基配列に関し、学習検体群で設定した両群を判別する関数 ($0 = 1.26x + y - 18.06$) を用いて大腸がん検出の的中率を算出したところ、真陽性 16 例、真陰性 50 例、偽陽性 0 例、偽陰性 0 例であり、これらの値から検出性能として精度 100%、感度 100%、特異度 100% が得られた。このようにして、配列番号 1 ~ 180 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのうち、新規に見出された配列番号 1 ~ 171 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのいずれかの発現量測定値を少なくとも 1 つ以上含む 2 個の組み合わせ全通りの検出性能を算出した。このうち例として、配列番号 1 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドの発現量測定値を含む組み合わせ 179 通りとその検出性能について表 6 に記載した。例えば配列番号 1 と配列番号 2、配列番号 1 と配列番号 3、配列番号 1 と配列番号 4、及び、配列番号 1 と配列番号 5、で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドの発現量測定値の組み合わせについては全て、テスト検体群において感度 100% を示した (表 6)。更に例として、配列番号 1 以外の塩基配列からなる 2 個のポリヌクレオチドの組み合わせを表 7 に記載した。例えば、具体的な 2 個のポリヌクレオチドの組み合わせとして、配列番号 5 と 6、配列番号 5 と 11、配列番号 5 と 38、配列番号 15 と 16、配列番号 15 と 21、配列番号 15 と 64、配列番号 24 と 25、配列番号 24 と 30、配列番号 24 と 32、配列番号 2 と 32、配列番号 32 と 36、配列番号 15 と 32、配列番号 3 と 38、配列番号 38 と 39、配列番号 38 と 64、配列番号 3 と 45、配列番号 45 と 58、配列番号 45 と 64、配列番号 2 と 55、配列番号 6 と 55、配列番号 55 と 64、配列番号 2 と 64、配列番号 4 と 64、配列

10

20

30

40

50

番号2と96、配列番号7と96、配列番号96と97、配列番号2と97、配列番号3と97、配列番号5と97、配列番号2と162、配列番号3と162、配列番号5と162、で表される組み合わせは、学習検体群及び検証検体群の両検体群において大腸がん患者と健常体を判別する精度75%以上を示した。このように既存マーカーであるCEAの感度(表5-2より43.8%)を上回る2個のポリヌクレオチドの発現量測定値の組み合わせはテスト検体群で14,598通り得られ、この組み合わせには実施例1で得られた表2に記載の塩基配列1~180の全てが少なくとも1回は使用された。すなわち、配列番号1~180で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドは、2個組み合わせを用いた場合も既存マーカーより優れた性能で大腸がんの判別を可能にすることが証明できた。

10

【0628】

配列番号1~180で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドの発現量測定値を3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個又はそれ以上の個数を組み合わせることで、さらに優れた感度で大腸がんを検出するマーカーが得られる。例えば、実施例1で選択された配列番号1~180で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのうち新規に見出された配列番号1~171で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドについて、テスト検体群における健常体群と大腸がん群の間で測定された発現量値を得て、群間の差の統計的有意性を示すStudent'sのt-testによるP値の降順に全ポリヌクレオチドを順位付けし(P値が最も低いものが1位となる)、上位のポリヌクレオチドから1個ずつ組み合わせに加えることにより、1個から複数個のポリヌクレオチドの組み合わせの大腸がん検出感度を評価した。すなわち、この評価におけるポリヌクレオチドの組み合わせの順番は、配列番号で示すと、表2に示す配列番号171から、170、169、と順番に遡った順となる。その結果、テスト検体群における感度は、1個のポリヌクレオチド(配列番号171)で12.5%、2個のポリヌクレオチド(配列番号170及び171)で18.8%、4個のポリヌクレオチド(配列番号168~171)で25.0%、5個のポリヌクレオチド(配列番号167~171)で31.2%、7個のポリヌクレオチド(配列番号165~171)で37.5%、10個のポリヌクレオチド(配列番号配列番号162~171)で87.5%、20個のポリヌクレオチド(配列番号152~171)で100%、30個のポリヌクレオチド(配列番号142~171)で100%、80個のポリヌクレオチド(配列番号92~171)で100%、170個のポリヌクレオチド(配列番号2~171)で100%、171個のポリヌクレオチド(配列番号1~171)で100%であった。

20

30

【0629】

すなわち、単独のポリヌクレオチド、又は、より少数のポリヌクレオチドよりも、複数のポリヌクレオチドを組み合わせた場合の方が、高い大腸がん判別性能を得ることが可能であることが示された。ここで、複数のポリヌクレオチドの組み合わせは、上記のように統計的有意差の順に組み合わせる場合に限らず、どのような複数個のポリヌクレオチドの組み合わせを用いても大腸がんの検出に用いることができる。

【0630】

これらの結果から配列番号1~180で表される塩基配列からなる全てのポリヌクレオチドは、優れた大腸がんの検出用マーカーであるといえる。

40

【0631】

【表 2】

配列番号	遺伝子名	ボンフェローニ補正後のP値	健常体に対する大腸がん患者の発現量
1	h s a - m i R - 6 7 2 6 - 5 p	5. 2 0. E - 4 1	-
2	h s a - m i R - 4 2 5 7	7. 5 4. E - 4 0	-
3	h s a - m i R - 6 7 8 7 - 5 p	1. 7 2. E - 3 0	-
4	h s a - m i R - 6 7 8 0 b - 5 p	3. 4 2. E - 3 0	+
5	h s a - m i R - 3 1 3 1	1. 6 2. E - 2 7	-
6	h s a - m i R - 7 1 0 8 - 5 p	5. 4 2. E - 2 7	+
7	h s a - m i R - 1 3 4 3 - 3 p	2. 1 2. E - 2 6	+
8	h s a - m i R - 1 2 4 7 - 3 p	9. 9 8. E - 2 6	+
9	h s a - m i R - 4 6 5 1	3. 9 0. E - 2 4	-
10	h s a - m i R - 6 7 5 7 - 5 p	2. 2 5. E - 2 3	-
11	h s a - m i R - 3 6 7 9 - 5 p	2. 5 5. E - 2 3	+
12	h s a - m i R - 7 6 4 1	9. 7 1. E - 2 2	-
13	h s a - m i R - 6 7 4 6 - 5 p	1. 6 4. E - 2 1	-
14	h s a - m i R - 8 0 7 2	4. 0 9. E - 2 1	+
15	h s a - m i R - 6 7 4 1 - 5 p	7. 2 3. E - 2 1	-
16	h s a - m i R - 1 9 0 8 - 5 p	2. 1 2. E - 2 0	+
17	h s a - m i R - 6 8 5 7 - 5 p	2. 7 0. E - 2 0	+
18	h s a - m i R - 4 7 4 6 - 3 p	3. 5 8. E - 2 0	+
19	h s a - m i R - 7 4 4 - 5 p	4. 2 3. E - 2 0	+
20	h s a - m i R - 4 7 9 2	8. 2 5. E - 2 0	+
21	h s a - m i R - 5 6 4	1. 7 8. E - 1 9	-
22	h s a - m i R - 6 7 9 1 - 5 p	3. 8 0. E - 1 9	+
23	h s a - m i R - 6 8 2 5 - 5 p	5. 9 3. E - 1 9	+
24	h s a - m i R - 6 8 2 6 - 5 p	8. 6 7. E - 1 9	-
25	h s a - m i R - 4 6 6 5 - 3 p	1. 9 2. E - 1 8	+
26	h s a - m i R - 4 4 6 7	5. 5 5. E - 1 8	+
27	h s a - m i R - 3 1 8 8	8. 4 8. E - 1 8	+
28	h s a - m i R - 6 1 2 5	1. 0 9. E - 1 7	+
29	h s a - m i R - 6 7 5 6 - 5 p	1. 2 4. E - 1 7	-
30	h s a - m i R - 1 2 2 8 - 3 p	1. 6 8. E - 1 7	+
31	h s a - m i R - 8 0 6 3	2. 7 0. E - 1 7	-
32	h s a - m i R - 8 0 6 9	3. 5 8. E - 1 7	+
33	h s a - m i R - 6 8 7 5 - 5 p	6. 0 7. E - 1 7	+
34	h s a - m i R - 3 1 8 5	5. 0 7. E - 1 6	+
35	h s a - m i R - 4 4 3 3 b - 3 p	1. 2 2. E - 1 5	+
36	h s a - m i R - 6 8 8 7 - 5 p	1. 3 0. E - 1 5	-
37	h s a - m i R - 1 2 8 - 1 - 5 p	3. 6 1. E - 1 5	+
38	h s a - m i R - 6 7 2 4 - 5 p	3. 8 1. E - 1 5	+
39	h s a - m i R - 1 9 1 4 - 3 p	1. 0 5. E - 1 4	-

10

20

30

40	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p	3. 9 3. E - 1 4	+
41	h s a - m i R - 4 4 1 9 b	5. 9 0. E - 1 4	-
42	h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p	6. 0 1. E - 1 4	+
43	h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p	8. 5 7. E - 1 4	-
44	h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p	1. 4 0. E - 1 3	+
45	h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p	2. 2 3. E - 1 3	-
46	h s a - m i R - 5 5 7 2	2. 3 4. E - 1 3	+
47	h s a - m i R - 6 7 2 9 - 5 p	3. 3 3. E - 1 3	+
48	h s a - m i R - 6 1 5 - 5 p	4. 2 7. E - 1 3	-
49	h s a - m i R - 6 7 4 9 - 5 p	5. 3 0. E - 1 3	-
50	h s a - m i R - 6 5 1 5 - 3 p	7. 3 1. E - 1 3	+
51	h s a - m i R - 3 9 3 7	8. 1 0. E - 1 3	+
52	h s a - m i R - 6 8 4 0 - 3 p	1. 1 5. E - 1 2	-
53	h s a - m i R - 6 8 9 3 - 5 p	1. 3 4. E - 1 2	-
54	h s a - m i R - 4 7 2 8 - 5 p	2. 4 8. E - 1 2	-
55	h s a - m i R - 6 7 1 7 - 5 p	4. 4 5. E - 1 2	-
56	h s a - m i R - 7 1 1 3 - 3 p	5. 1 1. E - 1 2	+
57	h s a - m i R - 4 6 6 5 - 5 p	5. 3 3. E - 1 2	-
58	h s a - m i R - 6 4 2 b - 3 p	6. 7 4. E - 1 2	-
59	h s a - m i R - 7 1 0 9 - 5 p	6. 8 8. E - 1 2	-
60	h s a - m i R - 6 8 4 2 - 5 p	6. 9 1. E - 1 2	+
61	h s a - m i R - 4 4 4 2	8. 8 7. E - 1 2	-
62	h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p	9. 8 8. E - 1 2	+
63	h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p	1. 1 9. E - 1 1	+
64	h s a - m i R - 6 1 2 6	1. 2 7. E - 1 1	+
65	h s a - m i R - 4 4 4 9	1. 3 2. E - 1 1	+
66	h s a - m i R - 4 7 0 6	2. 8 5. E - 1 1	-
67	h s a - m i R - 1 9 1 3	3. 1 5. E - 1 1	+
68	h s a - m i R - 6 0 2	4. 9 8. E - 1 1	+
69	h s a - m i R - 9 3 9 - 5 p	6. 0 8. E - 1 1	+
70	h s a - m i R - 4 6 9 5 - 5 p	8. 1 5. E - 1 1	+
71	h s a - m i R - 7 1 1	1. 2 3. E - 1 0	+
72	h s a - m i R - 6 8 1 6 - 5 p	1. 2 9. E - 1 0	+
73	h s a - m i R - 4 6 3 2 - 5 p	1. 5 0. E - 1 0	+
74	h s a - m i R - 6 7 2 1 - 5 p	1. 9 8. E - 1 0	+
75	h s a - m i R - 7 8 4 7 - 3 p	2. 1 4. E - 1 0	-
76	h s a - m i R - 6 1 3 2	2. 6 8. E - 1 0	+
77	h s a - m i R - 8 8 7 - 3 p	2. 8 1. E - 1 0	+
78	h s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 p	3. 0 7. E - 1 0	+
79	h s a - m i R - 6 7 8 4 - 5 p	3. 2 0. E - 1 0	+
80	h s a - m i R - 1 2 4 9	3. 4 0. E - 1 0	+
81	h s a - m i R - 9 3 7 - 5 p	5. 5 7. E - 1 0	-
82	h s a - m i R - 5 1 9 5 - 3 p	6. 8 8. E - 1 0	-
83	h s a - m i R - 6 7 3 2 - 5 p	7. 2 7. E - 1 0	+

10

20

30

40

84	h s a - m i R - 4 4 1 7	7. 9 5. E - 1 0	+
85	h s a - m i R - 4 2 8 1	9. 3 5. E - 1 0	-
86	h s a - m i R - 4 7 3 4	1. 0 4. E - 0 9	+
87	h s a - m i R - 6 7 6 6 - 3 p	1. 0 7. E - 0 9	+
88	h s a - m i R - 6 6 3 a	2. 1 9. E - 0 9	+
89	h s a - m i R - 4 5 1 3	3. 0 3. E - 0 9	-
90	h s a - m i R - 6 7 8 1 - 5 p	5. 1 1. E - 0 9	+
91	h s a - m i R - 1 2 2 7 - 5 p	6. 1 6. E - 0 9	+
92	h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p	6. 4 9. E - 0 9	+
93	h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p	8. 9 9. E - 0 9	+
94	h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p	1. 0 9. E - 0 8	+
95	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p	1. 7 8. E - 0 8	-
96	h s a - m i R - 4 2 9 4	2. 3 0. E - 0 8	-
97	h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p	2. 6 1. E - 0 8	-
98	h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p	3. 1 5. E - 0 8	-
99	h s a - m i R - 9 4 0	3. 1 8. E - 0 8	+
100	h s a - m i R - 4 4 5 0	3. 2 5. E - 0 8	-
101	h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p	4. 2 1. E - 0 8	-
102	h s a - m i R - 1 4 6 9	4. 2 6. E - 0 8	+
103	h s a - m i R - 6 8 6 1 - 5 p	4. 7 1. E - 0 8	-
104	h s a - m i R - 7 9 7 5	7. 2 8. E - 0 8	-
105	h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p	7. 6 4. E - 0 8	+
106	h s a - m i R - 6 8 0 2 - 5 p	9. 2 2. E - 0 8	-
107	h s a - m i R - 1 2 6 8 b	1. 0 8. E - 0 7	+
108	h s a - m i R - 6 6 3 b	1. 1 2. E - 0 7	-
109	h s a - m i R - 1 2 5 a - 3 p	1. 1 6. E - 0 7	-
110	h s a - m i R - 2 8 6 1	1. 8 7. E - 0 7	-
111	h s a - m i R - 6 0 8 8	2. 9 7. E - 0 7	-
112	h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p	3. 1 2. E - 0 7	-
113	h s a - m i R - 2 9 6 - 3 p	3. 4 3. E - 0 7	-
114	h s a - m i R - 6 7 3 8 - 5 p	4. 0 5. E - 0 7	-
115	h s a - m i R - 6 7 1 - 5 p	5. 7 6. E - 0 7	-
116	h s a - m i R - 4 4 5 4	6. 6 8. E - 0 7	-
117	h s a - m i R - 4 5 1 6	1. 0 4. E - 0 6	-
118	h s a - m i R - 7 8 4 5 - 5 p	1. 1 0. E - 0 6	+
119	h s a - m i R - 4 7 4 1	1. 5 2. E - 0 6	+
120	h s a - m i R - 9 2 b - 5 p	1. 6 3. E - 0 6	+
121	h s a - m i R - 6 7 9 5 - 5 p	2. 3 1. E - 0 6	-
122	h s a - m i R - 6 8 0 5 - 3 p	3. 9 5. E - 0 6	+
123	h s a - m i R - 4 7 2 5 - 3 p	5. 3 5. E - 0 6	+
124	h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p	5. 6 9. E - 0 6	+
125	h s a - m i R - 4 6 8 8	8. 9 5. E - 0 6	-
126	h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p	1. 6 6. E - 0 5	+
127	h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p	1. 7 4. E - 0 5	-

10

20

30

40

128	h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p	1. 8 9. E - 0 5	-
129	h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p	1. 9 4. E - 0 5	-
130	h s a - m i R - 3 6 6 3 - 3 p	2. 0 8. E - 0 5	-
131	h s a - m i R - 6 1 3 1	2. 2 9. E - 0 5	-
132	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p	3. 1 6. E - 0 5	+
133	h s a - m i R - 4 5 3 2	3. 4 6. E - 0 5	-
134	h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p	3. 8 1. E - 0 5	-
135	h s a - m i R - 4 6 8 9	4. 5 4. E - 0 5	-
136	h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p	4. 7 0. E - 0 5	-
137	h s a - m i R - 3 6 5 6	5. 7 5. E - 0 5	+
138	h s a - m i R - 3 6 2 1	6. 3 4. E - 0 5	-
139	h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p	6. 6 3. E - 0 5	-
140	h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p	1. 0 1. E - 0 4	-
141	h s a - m i R - 2 3 b - 3 p	1. 1 1. E - 0 4	-
142	h s a - m i R - 3 1 3 5 b	1. 1 6. E - 0 4	-
143	h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p	1. 1 7. E - 0 4	+
144	h s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p	1. 2 3. E - 0 4	-
145	h s a - m i R - 4 3 2 7	1. 4 0. E - 0 4	+
146	h s a - m i R - 6 7 6 5 - 3 p	1. 5 0. E - 0 4	-
147	h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p	1. 5 1. E - 0 4	+
148	h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p	1. 5 2. E - 0 4	-
149	h s a - m i R - 6 7 2 7 - 5 p	2. 0 4. E - 0 4	-
150	h s a - m i R - 4 5 3 4	2. 1 0. E - 0 4	-
151	h s a - m i R - 6 1 4	3. 1 8. E - 0 4	-
152	h s a - m i R - 1 2 0 2	4. 8 6. E - 0 4	-
153	h s a - m i R - 5 7 5	4. 9 2. E - 0 4	-
154	h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p	5. 5 5. E - 0 4	+
155	h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p	7. 0 7. E - 0 4	+
156	h s a - m i R - 7 9 7 7	7. 1 7. E - 0 4	-
157	h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p	7. 7 0. E - 0 4	-
158	h s a - m i R - 4 6 7 5	9. 2 1. E - 0 4	-
159	h s a - m i R - 6 0 7 5	1. 0 3. E - 0 3	+
160	h s a - m i R - 6 7 7 9 - 5 p	1. 0 4. E - 0 3	-
161	h s a - m i R - 4 2 7 1	1. 4 3. E - 0 3	-
162	h s a - m i R - 3 1 9 6	1. 4 5. E - 0 3	+
163	h s a - m i R - 6 8 0 3 - 5 p	1. 4 6. E - 0 3	+
164	h s a - m i R - 6 7 8 9 - 5 p	1. 7 1. E - 0 3	+
165	h s a - m i R - 4 6 4 8	1. 9 0. E - 0 3	+
166	h s a - m i R - 4 5 0 8	3. 4 1. E - 0 3	+
167	h s a - m i R - 4 7 4 9 - 5 p	3. 5 2. E - 0 3	+
168	h s a - m i R - 4 5 0 5	4. 0 1. E - 0 3	+
169	h s a - m i R - 5 6 9 8	4. 9 9. E - 0 3	-
170	h s a - m i R - 1 1 9 9 - 5 p	5. 8 8. E - 0 3	-
171	h s a - m i R - 4 7 6 3 - 3 p	8. 4 0. E - 0 3	+

10

20

30

40

172	h s a - m i R - 1 2 3 1	7. 3 6. E - 2 5	+
173	h s a - m i R - 1 2 3 3 - 5 p	1. 2 1. E - 2 2	-
174	h s a - m i R - 1 5 0 - 3 p	5. 7 6. E - 0 7	-
175	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 3 p	1. 4 4. E - 0 6	+
176	h s a - m i R - 9 2 a - 2 - 5 p	2. 3 6. E - 0 5	+
177	h s a - m i R - 4 2 3 - 5 p	4. 6 2. E - 0 5	-
178	h s a - m i R - 1 2 6 8 a	4. 3 0. E - 0 4	+
179	h s a - m i R - 1 2 8 - 2 - 5 p	6. 6 4. E - 0 4	-
180	h s a - m i R - 2 4 - 3 p	1. 3 1. E - 0 3	-

10

【 0 6 3 2 】

【 表 3 】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
1	99.3	100	99	100	100	100
2	96.3	88.2	99	100	100	100
3	96.3	91.2	98	98.5	100	98
4	93.3	85.3	96	93.9	75	100
5	97	91.2	99	97	93.8	98
6	94	82.4	98	90.9	75	96
7	96.3	88.2	99	95.5	87.5	98
8	92.5	82.4	96	89.4	75	94
9	93.3	85.3	96	97	93.8	98
10	91.8	79.4	96	92.4	68.8	100
11	94.8	91.2	96	95.5	81.2	100
12	90.3	82.4	93	97	100	96
13	89.6	79.4	93	90.9	75	96
14	91	73.5	97	80.3	50	90
15	94	79.4	99	89.4	75	94
16	88.1	73.5	93	89.4	75	94
17	91	85.3	93	87.9	68.8	94
18	91	79.4	95	92.4	75	98
19	90.3	76.5	95	93.9	81.2	98
20	91.8	88.2	93	92.4	81.2	96
21	87.3	58.8	97	92.4	75	98
22	88.1	73.5	93	89.4	62.5	98
23	87.3	79.4	90	87.9	75	92
24	90.3	67.6	98	89.4	56.2	100
25	89.6	67.6	97	84.8	75	88
26	83.6	70.6	88	89.4	68.8	96
27	91.8	76.5	97	87.9	56.2	98
28	91	82.4	94	87.9	62.5	96
29	88.8	67.6	96	83.3	68.8	88
30	91.8	85.3	94	86.4	75	90
31	87.3	79.4	90	87.9	68.8	94
32	87.3	64.7	95	89.4	68.8	96
33	91	79.4	95	80.3	56.2	88
34	89.6	76.5	94	89.4	68.8	96
35	89.6	79.4	93	78.8	62.5	84
36	88.1	55.9	99	92.4	68.8	100
37	85.1	61.8	93	80.3	62.5	86
38	86.6	70.6	92	78.8	50	88
39	88.1	70.6	94	81.8	56.2	90
40	91	76.5	96	84.8	56.2	94

20

30

40

41	86.6	58.8	96	87.9	56.2	98
42	84.3	64.7	91	86.4	75	90
43	84.3	52.9	95	86.4	50	98
44	87.3	70.6	93	87.9	68.8	94
45	87.3	61.8	96	77.3	68.8	80
46	83.6	70.6	88	84.8	68.8	90
47	86.6	52.9	98	86.4	50	98
48	88.8	58.8	99	81.8	31.2	98
49	87.3	61.8	96	87.9	56.2	98
50	86.6	73.5	91	77.3	62.5	82
51	86.6	64.7	94	87.9	62.5	96
52	84.3	52.9	95	84.8	50	96
53	88.8	64.7	97	87.9	62.5	96
54	81.3	50	92	77.3	31.2	92
55	88.8	58.8	99	90.9	68.8	98
56	84.2	66.7	90	83.3	56.2	92
57	84.3	58.8	93	80.3	56.2	88
58	85.1	50	97	86.4	43.8	100
59	82.8	55.9	92	89.4	75	94
60	87.3	64.7	95	87.9	62.5	96
61	81.3	52.9	91	84.8	62.5	92
62	82.8	67.6	88	80.3	56.2	88
63	82.1	55.9	91	84.8	62.5	92
64	78.4	38.2	92	83.3	37.5	98
65	86.6	61.8	95	87.9	62.5	96
66	85.1	58.8	94	84.8	56.2	94
67	83.6	61.8	91	80	62.5	85.7
68	85.1	61.8	93	84.8	56.2	94
69	80.6	64.7	86	80.3	56.2	88
70	81.3	52.9	91	78.8	31.2	94
71	85.1	58.8	94	87.9	56.2	98
72	83.6	64.7	90	83.3	56.2	92
73	87.3	55.9	98	84.8	43.8	98
74	83.6	64.7	90	77.3	43.8	88
75	82.7	33.3	99	84.8	37.5	100
76	83.6	44.1	97	86.4	50	98
77	85.8	73.5	90	83.3	68.8	88
78	83.6	52.9	94	81.8	56.2	90
79	83.6	67.6	89	81.8	62.5	88
80	85	58.8	93.9	83.3	62.5	90
81	84.3	50	96	83.3	43.8	96
82	81.3	44.1	94	81.8	37.5	96
83	82.1	61.8	89	78.8	62.5	84
84	90.3	70.6	97	84.8	56.2	94

10

20

30

40

85	83.6	55.9	93	80.3	31.2	96
86	80.6	41.2	94	86.4	62.5	94
87	83.6	50	95	83.3	62.5	90
88	84.3	52.9	95	83.3	50	94
89	84.3	44.1	98	77.3	12.5	98
90	82.8	50	94	81.8	56.2	90
91	79.9	38.2	94	75.8	31.2	90
92	84.3	50	96	78.8	43.8	90
93	82.8	61.8	90	75.8	50	84
94	84.3	55.9	94	77.3	31.2	92
95	82.1	41.2	96	83.3	43.8	96
96	85.1	55.9	95	81.8	50	92
97	78.4	38.2	92	78.8	43.8	90
98	82.8	50	94	75.8	37.5	88
99	81.3	47.1	93	86.4	56.2	96
100	85.1	47.1	98	83.3	43.8	96
101	87.3	58.8	97	83.3	50	94
102	80.6	38.2	95	80.3	50	90
103	83.6	47.1	96	80.3	37.5	94
104	79.1	35.3	94	78.8	37.5	92
105	82.8	38.2	98	84.8	37.5	100
106	82.8	44.1	96	81.8	37.5	96
107	74.6	32.4	89	75.8	50	84
108	83.6	47.1	96	83.3	31.2	100
109	85.1	44.1	99	87.9	50	100
110	82.8	52.9	93	84.8	50	96
111	78.4	44.1	90	81.8	50	92
112	84.3	44.1	98	80.3	25	98
113	82.8	50	94	80.3	43.8	92
114	82.8	52.9	93	83.3	50	94
115	82.1	44.1	95	84.8	43.8	98
116	79.9	41.2	93	77.3	31.2	92
117	87.3	50	100	84.8	37.5	100
118	88.1	58.8	98	81.8	50	92
119	78.4	29.4	95	77.3	25	94
120	78.4	41.2	91	84.8	50	96
121	80.6	26.5	99	80.3	18.8	100
122	77.6	38.2	91	83.3	50	94
123	76.1	26.5	93	74.2	12.5	94
124	83.6	44.1	97	83.3	43.8	96
125	77.6	35.3	92	74.2	18.8	92
126	80.6	41.2	94	78.8	43.8	90
127	79.1	23.5	98	83.3	31.2	100
128	80.6	38.2	95	80.3	31.2	96

10

20

30

40

129	78.4	23.5	97	80.3	25	98
130	78.4	29.4	95	80.3	31.2	96
131	81.3	35.3	97	83.3	37.5	98
132	80.6	35.3	96	80.3	25	98
133	82.8	44.1	96	80.3	37.5	94
134	83.6	41.2	98	83.3	50	94
135	79.9	29.4	97	81.8	25	100
136	83.6	41.2	98	86.4	43.8	100
137	79.9	38.2	94	77.3	12.5	98
138	76.1	26.5	93	77.3	25	94
139	79.1	26.5	97	78.8	18.8	98
140	76.9	23.5	95	77.3	25	94
141	79.1	26.5	97	75.8	18.8	94
142	83.6	38.2	99	86.4	43.8	100
143	77.6	26.5	95	78.8	25	96
144	74.6	17.6	94	80.3	31.2	96
145	79.1	41.2	92	75.8	25	92
146	78.4	32.4	94	80.3	31.2	96
147	79.1	29.4	96	77.3	31.2	92
148	73.9	20.6	92	71.2	6.2	92
149	79.1	38.2	93	81.8	31.2	98
150	78.4	23.5	97	74.2	25	90
151	76.1	32.4	91	77.3	25	94
152	81.3	29.4	99	81.8	25	100
153	82.1	29.4	100	87.9	50	100
154	81.3	35.3	97	84.8	37.5	100
155	79.1	29.4	96	78.8	31.2	94
156	78.9	24.2	97	77.3	25	94
157	79.9	29.4	97	83.3	31.2	100
158	80.6	35.3	96	84.8	37.5	100
159	82.1	35.3	98	81.8	31.2	98
160	78.4	20.6	98	81.8	31.2	98
161	78.4	26.5	96	81.8	25	100
162	79.1	29.4	96	77.3	18.8	96
163	74.6	26.5	91	63.6	0	84
164	76.1	20.6	95	71.2	12.5	90
165	77.6	23.5	96	81.8	25	100
166	78.4	29.4	95	69.7	6.2	90
167	78.4	14.7	100	75.8	0	100
168	78.2	21.2	97	78.8	12.5	100
169	78.4	23.5	97	77.3	6.2	100
170	73.9	2.9	98	77.3	6.2	100
171	80.6	26.5	99	78.8	12.5	100
172	93.3	85.3	96	90.9	81.2	94

10

20

30

40

173	91	76.5	96	90.9	68.8	98
174	82.1	35.3	98	77.3	31.2	92
175	87.3	52.9	99	89.4	56.2	100
176	74.6	29.4	90	78.8	37.5	92
177	79.9	35.3	95	69.7	12.5	88
178	73.9	17.6	93	71.2	6.2	92
179	81.3	32.4	98	84.8	37.5	100
180	76.9	11.8	99	81.8	25	100

10

【0633】

【表4】

配列番号	判別式係数	定数項
1	3.451	32.537
2	2.778	17.111
3	3.893	32.032
4	3.208	29.340
5	2.408	15.716
6	4.760	44.132
7	1.872	13.040
8	4.189	26.554
9	5.692	61.192
10	2.915	20.140
11	2.801	19.585
12	1.247	8.323
13	3.434	21.316
14	5.315	65.956
15	3.971	26.352
16	4.335	50.272
17	1.843	9.956
18	2.796	18.550
19	2.726	19.273
20	2.151	14.586
21	1.432	7.567
22	4.810	44.500
23	2.202	14.554
24	1.787	9.999
25	4.048	23.773
26	2.353	23.473
27	3.139	19.203
28	5.364	64.417
29	5.274	42.891
30	4.406	27.813
31	2.590	20.814
32	6.586	84.911
33	3.426	31.099
34	2.365	16.821
35	3.810	30.817
36	2.245	13.547
37	2.667	20.060
38	4.817	48.162
39	4.582	33.609
40	3.409	25.092
41	2.180	12.620

20

30

40

42	1. 846	14. 493
43	2. 092	20. 352
44	2. 237	18. 151
45	1. 808	22. 979
46	2. 361	15. 747
47	8. 658	108. 735
48	1. 910	11. 860
49	4. 384	43. 382
50	4. 476	30. 075
51	4. 069	35. 285
52	2. 888	24. 905
53	2. 016	16. 544
54	4. 690	32. 139
55	2. 207	13. 044
56	3. 152	18. 319
57	3. 384	31. 679
58	2. 167	19. 956
59	5. 078	36. 907
60	3. 628	21. 525
61	3. 373	31. 520
62	3. 836	28. 118
63	4. 332	31. 744
64	2. 949	32. 215
65	3. 709	24. 031
66	3. 738	28. 272
67	3. 638	22. 448
68	3. 013	19. 232
69	2. 461	18. 582
70	4. 311	32. 255
71	3. 548	29. 298
72	4. 499	45. 352
73	4. 079	32. 445
74	3. 995	30. 128
75	2. 483	15. 148
76	3. 479	27. 463
77	2. 342	16. 975
78	3. 352	20. 098
79	3. 684	46. 309
80	3. 835	22. 808
81	3. 983	32. 779
82	2. 904	19. 401
83	3. 426	29. 138
84	5. 296	43. 216
85	3. 793	43. 429

10

20

30

40

86	5. 582	66. 478
87	3. 815	22. 562
88	4. 509	45. 905
89	2. 269	12. 804
90	5. 547	57. 838
91	6. 325	60. 270
92	3. 946	37. 787
93	2. 967	30. 962
94	3. 865	30. 606
95	1. 266	7. 550
96	2. 410	24. 206
97	2. 733	20. 281
98	3. 561	25. 772
99	3. 064	19. 551
100	1. 188	6. 373
101	2. 565	22. 283
102	5. 084	51. 748
103	3. 700	26. 315
104	2. 224	21. 832
105	3. 135	25. 894
106	4. 526	37. 574
107	3. 166	31. 384
108	2. 839	24. 460
109	1. 007	6. 029
110	5. 545	68. 155
111	3. 299	33. 145
112	6. 271	53. 263
113	2. 148	12. 402
114	3. 608	25. 322
115	2. 758	17. 059
116	2. 175	25. 025
117	3. 823	49. 903
118	2. 725	18. 024
119	3. 890	38. 378
120	3. 506	27. 825
121	2. 582	15. 075
122	2. 476	18. 382
123	4. 084	39. 823
124	2. 978	18. 190
125	3. 980	27. 914
126	5. 916	67. 040
127	2. 075	13. 104
128	2. 317	20. 667
129	2. 093	12. 035

10

20

30

40

130	4. 219	50. 899
131	1. 841	19. 246
132	3. 960	43. 646
133	3. 277	38. 660
134	2. 733	19. 515
135	3. 239	30. 244
136	1. 482	8. 655
137	4. 554	52. 325
138	5. 175	61. 317
139	3. 430	21. 115
140	5. 430	50. 527
141	1. 168	6. 718
142	2. 311	17. 824
143	4. 599	33. 779
144	3. 921	24. 668
145	4. 968	43. 118
146	1. 700	14. 753
147	3. 593	23. 332
148	4. 307	30. 486
149	6. 087	77. 329
150	2. 704	17. 759
151	1. 757	11. 661
152	2. 635	16. 886
153	1. 214	6. 968
154	3. 201	23. 463
155	6. 593	55. 857
156	2. 177	21. 212
157	2. 411	24. 700
158	2. 636	19. 709
159	3. 045	25. 772
160	5. 593	39. 283
161	3. 606	29. 381
162	6. 360	76. 890
163	6. 727	74. 567
164	4. 350	42. 883
165	1. 256	7. 389
166	6. 503	84. 138
167	3. 665	29. 142
168	4. 233	35. 592
169	1. 766	10. 169
170	1. 955	12. 693
171	3. 328	27. 665
172	3. 674	24. 498
173	2. 869	31. 161

10

20

30

40

174	1.758	11.388
175	2.132	11.850
176	2.148	20.104
177	2.169	15.443
178	3.124	34.907
179	2.552	27.422
180	1.417	8.536

【0634】

【表 5 - 1】

学習検体群

検体名	がんステージ	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)
CC03	I	1.6	13.5
CC04	I	2	30.6
CC05	I	1.3	3.2
CC06	I	1.7	13.5
CC07	IIIA	4.4	0.1
CC09	IIIB	0.9	4.4
CC10	I	1.5	13.2
CC12	I	0.9	13.2
CC13	I	0.8	3.1
CC15	I	1.6	5.6
CC17	IIIA	2.7	21.7
CC18	I	3.2	16.4
CC19	IVL	6.2	45.9
CC20	IIIC	9.4	5.4
CC23	I	2.3	7.9
CC24	IIA	8.8	106.7
CC25	IIA	6.2	29.6
CC26	I	4.5	18.6
CC27	IIIC	17.3	14.4
CC29	IIA	2.1	6.9
CC30	IIIA	3.2	13.2
CC31	IIIB	6	5.7
CC32	IIIA	2.4	26.7
CC34	I	0.6	9.3
CC36	I	6.7	0.1
CC38	IIA	1.2	6.1
CC40	IIIB	2.1	7.6
CC41	I	2.8	10.6
CC42	IIIB	46.7	3524
CC45	I	2.2	38.4
CC47	IIIB	1.7	7.1
CC48	IIA	2	19.1
CC49	IIIB	0.9	8.1
CC50	IIA	7.6	12.2
	感度	26.5%	12%

10

20

30

40

【0635】

【表 5 - 2】

テスト検体群

検体名	がんステージ	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)
CC01	I	2.2	13.9
CC02	I	3.9	16
CC08	IVH	15.4	9.5
CC11	IIIC	7.2	8
CC14	I	0.6	14
CC16	IVL	10.1	106.7
CC21	IIIB	6.7	23.6
CC22	IIIC	2.9	42.4
CC28	IIIB	35.5	71
CC33	IIB	5	—
CC35	IVH	20.3	552
CC37	IIA	0.1	8.1
CC39	IVHL _u	267.7	269.6
CC43	IIA	2	10.3
CC44	IIA	3.7	14
CC46	IIA	1.7	4.2
	感度	43.8%	31%

10

20

【0636】

【表 6】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
1_2	100	100	100	100	100	100
1_3	99.3	97.1	100	100	100	100
1_4	100	100	100	100	100	100
1_5	100	100	100	100	100	100
1_6	100	100	100	100	100	100
1_7	100	100	100	100	100	100
1_8	100	100	100	100	100	100
1_9	98.5	100	98	98.5	100	98
1_10	100	100	100	100	100	100
1_11	99.3	100	99	100	100	100
1_12	99.3	100	99	98.5	100	98
1_13	99.3	100	99	100	100	100
1_14	100	100	100	98.5	100	98
1_15	99.3	97.1	100	97	100	96
1_16	100	100	100	100	100	100
1_17	97.8	94.1	99	100	100	100
1_18	99.3	100	99	100	100	100
1_19	98.5	100	98	100	100	100
1_20	100	100	100	100	100	100
1_21	99.3	100	99	100	100	100
1_22	98.5	97.1	99	100	100	100
1_23	99.3	100	99	100	100	100
1_24	98.5	94.1	100	100	100	100
1_25	99.3	100	99	98.5	100	98
1_26	99.3	100	99	100	100	100
1_27	98.5	94.1	100	100	100	100
1_28	100	100	100	98.5	100	98
1_29	98.5	97.1	99	100	100	100
1_30	100	100	100	100	100	100
1_31	98.5	97.1	99	100	100	100
1_32	99.3	100	99	98.5	100	98
1_33	98.5	97.1	99	100	100	100
1_34	97.8	97.1	98	100	100	100
1_35	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1_36	100	100	100	100	100	100
1_37	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1_38	98.5	97.1	99	100	100	100
1_39	99.3	97.1	100	100	100	100
1_40	97.8	97.1	98	100	100	100
1_41	99.3	100	99	100	100	100

10

20

30

1__42	98.5	100	98	98.5	100	98
1__43	100	100	100	100	100	100
1__44	97.8	97.1	98	100	100	100
1__45	98.5	100	98	100	100	100
1__46	98.5	100	98	100	100	100
1__47	100	100	100	98.5	100	98
1__48	99.3	100	99	100	100	100
1__49	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1__50	100	100	100	98.5	100	98
1__51	98.5	97.1	99	100	100	100
1__52	97.8	94.1	99	98.5	100	98
1__53	98.5	100	98	100	100	100
1__54	100	100	100	98.5	93.8	100
1__55	99.3	97.1	100	100	100	100
1__56	100	100	100	98.5	100	98
1__57	99.3	100	99	100	100	100
1__58	98.5	97.1	99	100	100	100
1__59	99.3	100	99	100	100	100
1__60	99.3	100	99	100	100	100
1__61	99.3	100	99	98.5	100	98
1__62	99.3	100	99	100	100	100
1__63	99.3	100	99	100	100	100
1__64	100	100	100	98.5	100	98
1__65	99.3	100	99	98.5	100	98
1__66	99.3	97.1	100	100	100	100
1__67	99.3	100	99	98.5	100	98
1__68	100	100	100	98.5	100	98
1__69	98.5	100	98	98.5	100	98
1__70	99.3	100	99	100	100	100
1__71	99.3	100	99	100	100	100
1__72	99.3	100	99	100	100	100
1__73	97.8	97.1	98	100	100	100
1__74	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1__75	99.2	100	99	98.5	100	98
1__76	98.5	100	98	100	100	100
1__77	99.3	100	99	98.5	100	98
1__78	99.3	100	99	98.5	100	98
1__79	99.3	100	99	98.5	100	98
1__80	98.5	100	98	98.5	100	98
1__81	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1__82	99.3	100	99	100	100	100
1__83	99.3	100	99	98.5	100	98
1__84	98.5	97.1	99	100	100	100
1__85	98.5	97.1	99	100	100	100

10

20

30

40

1_86	99.3	100	99	100	100	100
1_87	99.3	97.1	100	100	100	100
1_88	98.5	100	98	100	100	100
1_89	99.3	100	99	100	100	100
1_90	100	100	100	100	100	100
1_91	99.3	100	99	100	100	100
1_92	99.3	100	99	100	100	100
1_93	99.3	100	99	98.5	100	98
1_94	98.5	97.1	99	100	100	100
1_95	99.3	100	99	100	100	100
1_96	99.3	100	99	100	100	100
1_97	99.3	100	99	98.5	100	98
1_98	99.3	100	99	98.5	100	98
1_99	98.5	100	98	100	100	100
1_100	97	97.1	97	100	100	100
1_101	98.5	97.1	99	100	100	100
1_102	99.3	100	99	98.5	100	98
1_103	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1_104	100	100	100	100	100	100
1_105	98.5	100	98	100	100	100
1_106	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1_107	99.3	100	99	100	100	100
1_108	97.8	97.1	98	100	100	100
1_109	98.5	97.1	99	100	100	100
1_110	98.5	97.1	99	100	100	100
1_111	98.5	100	98	100	100	100
1_112	98.5	97.1	99	100	100	100
1_113	99.3	97.1	100	98.5	93.8	100
1_114	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1_115	99.3	100	99	100	100	100
1_116	100	100	100	100	100	100
1_117	97.8	94.1	99	98.5	100	98
1_118	99.3	100	99	98.5	100	98
1_119	99.3	100	99	100	100	100
1_120	98.5	100	98	97	93.8	98
1_121	99.3	97.1	100	100	100	100
1_122	98.5	100	98	98.5	100	98
1_123	97.8	97.1	98	100	100	100
1_124	98.5	100	98	100	100	100
1_125	98.5	97.1	99	98.5	93.8	100
1_126	99.3	100	99	100	100	100
1_127	99.3	100	99	100	100	100
1_128	99.3	100	99	98.5	100	98
1_129	99.3	100	99	100	100	100

10

20

30

40

1__130	97.8	97.1	98	100	100	100
1__131	97	94.1	98	100	100	100
1__132	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1__133	99.3	100	99	100	100	100
1__134	99.3	100	99	100	100	100
1__135	98.5	97.1	99	100	100	100
1__136	97.8	100	97	100	100	100
1__137	99.3	100	99	100	100	100
1__138	99.3	100	99	100	100	100
1__139	98.5	97.1	99	97	100	96
1__140	98.5	94.1	100	100	100	100
1__141	99.3	100	99	100	100	100
1__142	98.5	100	98	100	100	100
1__143	98.5	97.1	99	100	100	100
1__144	99.3	100	99	100	100	100
1__145	97.8	97.1	98	100	100	100
1__146	100	100	100	100	100	100
1__147	99.3	100	99	100	100	100
1__148	99.3	100	99	100	100	100
1__149	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1__150	99.3	100	99	100	100	100
1__151	99.3	100	99	100	100	100
1__152	98.5	97.1	99	100	100	100
1__153	99.3	100	99	100	100	100
1__154	99.3	100	99	100	100	100
1__155	98.5	100	98	100	100	100
1__156	100	100	100	100	100	100
1__157	97.8	97.1	98	98.5	100	98
1__158	98.5	97.1	99	100	100	100
1__159	97.8	97.1	98	100	100	100
1__160	99.3	100	99	98.5	100	98
1__161	98.5	100	98	100	100	100
1__162	99.3	100	99	100	100	100
1__163	97.8	100	97	100	100	100
1__164	99.3	100	99	100	100	100
1__165	98.5	97.1	99	100	100	100
1__166	99.3	100	99	98.5	100	98
1__167	99.3	100	99	100	100	100
1__168	99.2	100	99	100	100	100
1__169	99.3	100	99	100	100	100
1__170	99.3	100	99	100	100	100
1__171	97.8	100	97	100	100	100
1__172	98.5	97.1	99	98.5	100	98
1__173	99.3	100	99	100	100	100

10

20

30

40

1__174	99.3	100	99	100	100	100
1__175	98.5	97.1	99	100	100	100
1__176	100	100	100	98.5	100	98
1__177	98.5	97.1	99	100	100	100
1__178	99.3	100	99	98.5	93.8	100
1__179	99.3	100	99	98.5	100	98
1__180	99.3	100	99	100	100	100

【表7】

10

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度(%)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)	感度(%)	特異度(%)
5__6	98.5	97.1	99.0	93.9	87.5	96.0
5__11	98.5	97.1	99.0	97.0	87.5	100
5__38	97.0	97.1	97.0	95.5	87.5	98.0
15__16	93.3	82.4	97.0	92.4	75.0	98.0
15__21	97.8	97.1	98.0	95.5	93.8	96.0
15__64	91.0	70.6	98.0	90.9	68.8	98.0
24__25	97.8	94.1	99.0	95.5	81.2	100
24__30	96.3	91.2	98.0	89.4	75.0	94.0
24__32	90.3	70.6	97.0	90.9	68.8	98.0
2__32	97.0	88.2	100	100	100	100
32__36	94.8	82.4	99.0	89.4	68.8	96.0
15__32	92.5	76.5	98.0	95.5	87.5	98.0
3__38	97.0	97.1	97.0	97.0	100	96.0
38__39	93.3	82.4	97.0	87.9	75.0	92.0
38__64	87.3	61.8	96.0	87.9	62.5	96.0
3__45	96.3	85.3	100	97.0	100	96.0
45__58	96.3	91.2	98.0	83.3	75.0	86.0
45__64	95.5	94.1	96.0	95.5	87.5	98.0
2__55	96.3	88.2	99.0	100	100	100
6__55	95.5	85.3	99.0	90.9	81.2	94.0
55__64	88.1	61.8	97.0	84.8	56.2	94.0
2__64	97.0	91.2	99.0	100	100	100
4__64	94.8	85.3	98.0	97.0	87.5	100
2__96	97.8	94.1	99.0	98.5	100	98.0
7__96	98.5	100	98.0	93.9	93.8	94.0
96__97	85.1	61.8	93.0	77.3	31.2	92.0
2__97	96.3	88.2	99.0	100	100	100
3__97	98.5	97.1	99.0	98.5	100	98.0
5__97	96.3	91.2	98.0	97.0	93.8	98.0
2__162	96.3	88.2	99.0	98.5	100	98.0
3__162	97.8	94.1	99.0	100	100	100
5__162	97.8	94.1	99.0	98.5	93.8	100

20

30

【0637】

[実施例3]

40

<全検体を用いた場合の遺伝子マーカーの選定と獲られた遺伝子マーカーの大腸がん判別性能の評価方法>

本実施例では、上記実施例1及び実施例2で用いた学習検体群及びテスト検体群の検体を統合し全検体を用いて、遺伝子マーカーの選定、及びその大腸がん判別性能評価を行った。

【0638】

具体的には、上記の参考例で得た大腸がん患者50人の血清及び健常体150人の血清に対するmiRNA発現量について、quantile normalizationで正規化した。より信頼性の高い診断マーカーを獲得するため、遺伝子マーカーの選定では大腸がん患者群または健常体群のいずれかにおいて、50%以上の検体で2の6乗以上の

50

遺伝子発現量を有する遺伝子のみを選択した。更に大腸がん患者群と健常体群を判別するための統計的有意性を得るために、各々の遺伝子発現量について等分散を仮定した両側t検定で得られたP値をボンフェローニ補正し、 $p < 0.01$ を満たす遺伝子を判別式の説明変数に用いる遺伝子マーカーとして選択し表8に記載した。このようにして、表2に記載した遺伝子に加え、hsa-miR-4697-5p、hsa-miR-3197、hsa-miR-675-5p、hsa-miR-4486、hsa-miR-7107-5p、hsa-miR-23a-3p、hsa-miR-4667-5p、hsa-miR-451a、hsa-miR-3940-5p、hsa-miR-8059、hsa-miR-6813-5p、hsa-miR-4492、hsa-miR-4476及びhsa-miR-6090遺伝子、これらに関連する配列番号181~194の塩基配列を見出した。配列番号1~180の塩基配列と同様に、配列番号181~194に示されるポリヌクレオチドにおいても、健常体群に対し大腸がん患者群の遺伝子測定値が有意に低い(-)又は高い(+)結果(表8)が得られ、これらの結果はテスト検体群で検証ができた。従って、表8に記載した遺伝子発現量の測定値を単独又は表2に記載の遺伝子発現量の測定値と組合せて用いることにより、実施例1及び実施例2に記載した方法で新規に得た検体を判別することができる。

【0639】

【表8】

配列番号	遺伝子名	ボンフェローニ補正後のP値	健常体に対する大腸がん患者の発現量
1	hsa-miR-6726-5p	5.31.E-62	-
2	hsa-miR-4257	1.09.E-61	-
3	hsa-miR-6787-5p	2.44.E-47	-
4	hsa-miR-6780b-5p	2.11.E-42	+
5	hsa-miR-3131	4.30.E-42	-
6	hsa-miR-7108-5p	3.00.E-35	+
7	hsa-miR-1343-3p	4.27.E-43	-
8	hsa-miR-1247-3p	9.79.E-35	+
9	hsa-miR-4651	9.99.E-39	-
10	hsa-miR-6757-5p	2.24.E-34	-
11	hsa-miR-3679-5p	3.50.E-37	+
12	hsa-miR-7641	5.56.E-34	-
13	hsa-miR-6746-5p	1.02.E-31	-
14	hsa-miR-8072	1.54.E-27	+
15	hsa-miR-6741-5p	2.21.E-31	-
16	hsa-miR-1908-5p	4.52.E-29	+
17	hsa-miR-6857-5p	3.92.E-22	+
18	hsa-miR-4746-3p	3.57.E-31	+
19	hsa-miR-744-5p	7.34.E-32	+
20	hsa-miR-4792	1.24.E-27	+
21	hsa-miR-564	2.13.E-30	-
22	hsa-miR-6791-5p	2.90.E-27	+
23	hsa-miR-6825-5p	4.61.E-29	+
24	hsa-miR-6826-5p	2.05.E-29	-
25	hsa-miR-4665-3p	7.74.E-29	+
26	hsa-miR-4467	5.07.E-27	+
27	hsa-miR-3188	5.96.E-29	+
28	hsa-miR-6125	2.14.E-23	+
29	hsa-miR-6756-5p	2.14.E-22	-
30	hsa-miR-1228-3p	7.24.E-25	+
31	hsa-miR-8063	1.63.E-24	-
32	hsa-miR-8069	9.97.E-22	+
33	hsa-miR-6875-5p	6.41.E-21	+
34	hsa-miR-3185	1.30.E-24	+
35	hsa-miR-4433b-3p	2.47.E-20	+
36	hsa-miR-6887-5p	5.17.E-26	-
37	hsa-miR-128-1-5p	3.06.E-18	+
38	hsa-miR-6724-5p	4.44.E-21	+
39	hsa-miR-1914-3p	2.19.E-16	-

10

20

30

40

50

40	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 5 p	9. 9 6. E - 2 2	+
41	h s a - m i R - 4 4 1 9 b	2. 9 9. E - 2 2	-
42	h s a - m i R - 7 1 1 0 - 5 p	1. 0 0. E - 2 2	+
43	h s a - m i R - 1 8 7 - 5 p	1. 6 2. E - 1 9	-
44	h s a - m i R - 3 1 8 4 - 5 p	2. 9 8. E - 2 0	+
45	h s a - m i R - 2 0 4 - 3 p	1. 1 2. E - 1 7	-
46	h s a - m i R - 5 5 7 2	5. 8 8. E - 2 1	+
47	h s a - m i R - 6 7 2 9 - 5 p	6. 0 7. E - 1 8	+
48	h s a - m i R - 6 1 5 - 5 p	3. 7 1. E - 1 9	-
49	h s a - m i R - 6 7 4 9 - 5 p	1. 5 2. E - 1 9	-
50	h s a - m i R - 6 5 1 5 - 3 p	1. 1 4. E - 1 5	+
51	h s a - m i R - 3 9 3 7	1. 0 6. E - 2 0	+
52	h s a - m i R - 6 8 4 0 - 3 p	3. 2 7. E - 1 6	-
53	h s a - m i R - 6 8 9 3 - 5 p	3. 7 0. E - 2 0	-
54	h s a - m i R - 4 7 2 8 - 5 p	1. 4 9. E - 1 6	-
55	h s a - m i R - 6 7 1 7 - 5 p	5. 8 6. E - 2 1	-
56	h s a - m i R - 7 1 1 3 - 3 p	1. 9 9. E - 1 9	+
57	h s a - m i R - 4 6 6 5 - 5 p	4. 7 1. E - 1 6	-
58	h s a - m i R - 6 4 2 b - 3 p	1. 2 8. E - 1 5	-
59	h s a - m i R - 7 1 0 9 - 5 p	6. 8 9. E - 1 9	-
60	h s a - m i R - 6 8 4 2 - 5 p	5. 0 6. E - 1 9	+
61	h s a - m i R - 4 4 4 2	9. 2 2. E - 1 6	-
62	h s a - m i R - 4 4 3 3 - 3 p	2. 9 4. E - 1 6	+
63	h s a - m i R - 4 7 0 7 - 5 p	1. 2 1. E - 1 7	+
64	h s a - m i R - 6 1 2 6	3. 8 9. E - 1 6	+
65	h s a - m i R - 4 4 4 9	3. 1 6. E - 2 0	+
66	h s a - m i R - 4 7 0 6	1. 7 3. E - 1 6	-
67	h s a - m i R - 1 9 1 3	3. 4 8. E - 1 6	+
68	h s a - m i R - 6 0 2	1. 6 0. E - 1 6	+
69	h s a - m i R - 9 3 9 - 5 p	4. 0 2. E - 1 6	+
70	h s a - m i R - 4 6 9 5 - 5 p	2. 6 1. E - 1 4	+
71	h s a - m i R - 7 1 1	1. 7 9. E - 1 6	+
72	h s a - m i R - 6 8 1 6 - 5 p	5. 9 8. E - 1 4	+
73	h s a - m i R - 4 6 3 2 - 5 p	4. 5 6. E - 1 4	+
74	h s a - m i R - 6 7 2 1 - 5 p	5. 6 4. E - 1 3	+
75	h s a - m i R - 7 8 4 7 - 3 p	7. 5 2. E - 1 7	-
76	h s a - m i R - 6 1 3 2	6. 7 7. E - 1 6	+
77	h s a - m i R - 8 8 7 - 3 p	3. 2 6. E - 1 4	+
78	h s a - m i R - 3 6 7 9 - 3 p	5. 2 2. E - 1 4	+
79	h s a - m i R - 6 7 8 4 - 5 p	6. 3 8. E - 1 3	+
80	h s a - m i R - 1 2 4 9	1. 6 2. E - 1 4	+
81	h s a - m i R - 9 3 7 - 5 p	8. 7 1. E - 1 3	-
82	h s a - m i R - 5 1 9 5 - 3 p	2. 5 1. E - 1 4	-
83	h s a - m i R - 6 7 3 2 - 5 p	2. 7 1. E - 1 3	+

10

20

30

40

84	h s a - m i R - 4 4 1 7	4. 1 3. E - 1 5	+
85	h s a - m i R - 4 2 8 1	1. 0 9. E - 1 3	-
86	h s a - m i R - 4 7 3 4	7. 6 5. E - 1 5	+
87	h s a - m i R - 6 7 6 6 - 3 p	1. 3 2. E - 1 3	+
88	h s a - m i R - 6 6 3 a	1. 1 2. E - 1 4	+
90	h s a - m i R - 6 7 8 1 - 5 p	1. 8 8. E - 1 1	+
91	h s a - m i R - 1 2 2 7 - 5 p	6. 2 6. E - 1 2	+
92	h s a - m i R - 6 8 4 5 - 5 p	1. 0 6. E - 1 4	+
93	h s a - m i R - 6 7 9 8 - 5 p	2. 7 2. E - 0 8	+
94	h s a - m i R - 3 6 2 0 - 5 p	7. 8 0. E - 1 0	+
95	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 5 p	1. 0 2. E - 1 1	-
96	h s a - m i R - 4 2 9 4	1. 2 2. E - 1 2	-
97	h s a - m i R - 6 4 2 a - 3 p	5. 6 9. E - 1 2	-
98	h s a - m i R - 3 7 1 a - 5 p	2. 5 5. E - 0 9	-
99	h s a - m i R - 9 4 0	2. 8 5. E - 1 4	+
100	h s a - m i R - 4 4 5 0	2. 1 5. E - 1 3	-
101	h s a - m i R - 4 7 2 3 - 5 p	8. 7 3. E - 1 3	-
102	h s a - m i R - 1 4 6 9	5. 6 7. E - 1 2	+
103	h s a - m i R - 6 8 6 1 - 5 p	2. 0 3. E - 1 2	-
104	h s a - m i R - 7 9 7 5	1. 0 2. E - 0 9	-
105	h s a - m i R - 6 8 7 9 - 5 p	6. 9 9. E - 1 1	+
106	h s a - m i R - 6 8 0 2 - 5 p	1. 2 1. E - 1 0	-
107	h s a - m i R - 1 2 6 8 b	8. 6 3. E - 1 1	+
108	h s a - m i R - 6 6 3 b	1. 0 2. E - 1 0	-
109	h s a - m i R - 1 2 5 a - 3 p	1. 2 1. E - 1 2	-
110	h s a - m i R - 2 8 6 1	4. 1 8. E - 1 3	-
111	h s a - m i R - 6 0 8 8	6. 3 1. E - 1 2	-
112	h s a - m i R - 4 7 5 8 - 5 p	1. 1 7. E - 1 0	-
113	h s a - m i R - 2 9 6 - 3 p	1. 2 0. E - 0 8	-
114	h s a - m i R - 6 7 3 8 - 5 p	1. 2 9. E - 0 9	-
115	h s a - m i R - 6 7 1 - 5 p	8. 6 2. E - 1 1	-
116	h s a - m i R - 4 4 5 4	4. 3 4. E - 1 0	-
117	h s a - m i R - 4 5 1 6	3. 6 1. E - 1 0	-
118	h s a - m i R - 7 8 4 5 - 5 p	7. 6 9. E - 0 9	+
119	h s a - m i R - 4 7 4 1	2. 2 7. E - 0 9	+
120	h s a - m i R - 9 2 b - 5 p	2. 6 8. E - 0 9	+
121	h s a - m i R - 6 7 9 5 - 5 p	1. 1 4. E - 0 9	-
122	h s a - m i R - 6 8 0 5 - 3 p	1. 5 9. E - 1 1	+
123	h s a - m i R - 4 7 2 5 - 3 p	6. 1 3. E - 0 7	+
124	h s a - m i R - 6 7 8 2 - 5 p	1. 5 9. E - 0 8	+
125	h s a - m i R - 4 6 8 8	5. 2 2. E - 0 7	-
126	h s a - m i R - 6 8 5 0 - 5 p	7. 3 2. E - 0 8	+
127	h s a - m i R - 6 7 7 7 - 5 p	7. 1 9. E - 1 1	-
128	h s a - m i R - 6 7 8 5 - 5 p	1. 4 1. E - 0 7	-

10

20

30

40

129	h s a - m i R - 7 1 0 6 - 5 p	6. 6 3. E - 0 9	-
130	h s a - m i R - 3 6 6 3 - 3 p	3. 6 9. E - 0 9	-
131	h s a - m i R - 6 1 3 1	1. 4 0. E - 0 9	-
132	h s a - m i R - 1 9 1 5 - 3 p	6. 8 0. E - 0 8	+
133	h s a - m i R - 4 5 3 2	2. 7 1. E - 0 7	-
134	h s a - m i R - 6 8 2 0 - 5 p	1. 3 2. E - 0 7	-
135	h s a - m i R - 4 6 8 9	3. 5 1. E - 0 9	-
136	h s a - m i R - 4 6 3 8 - 5 p	2. 6 0. E - 0 7	-
137	h s a - m i R - 3 6 5 6	1. 2 3. E - 0 7	+
138	h s a - m i R - 3 6 2 1	6. 7 2. E - 0 7	-
139	h s a - m i R - 6 7 6 9 b - 5 p	7. 1 2. E - 0 8	-
140	h s a - m i R - 1 4 9 - 3 p	1. 9 9. E - 0 7	-
141	h s a - m i R - 2 3 b - 3 p	1. 6 5. E - 0 7	-
142	h s a - m i R - 3 1 3 5 b	1. 2 7. E - 0 7	-
143	h s a - m i R - 6 8 4 8 - 5 p	3. 5 4. E - 0 6	+
144	h s a - m i R - 6 7 6 9 a - 5 p	5. 2 7. E - 0 8	-
145	h s a - m i R - 4 3 2 7	4. 2 7. E - 0 6	+
146	h s a - m i R - 6 7 6 5 - 3 p	2. 6 0. E - 0 7	-
147	h s a - m i R - 6 7 1 6 - 5 p	1. 0 0. E - 0 6	+
148	h s a - m i R - 6 8 7 7 - 5 p	1. 6 4. E - 0 6	-
149	h s a - m i R - 6 7 2 7 - 5 p	3. 7 9. E - 0 6	-
150	h s a - m i R - 4 5 3 4	4. 3 8. E - 0 6	-
151	h s a - m i R - 6 1 4	2. 9 4. E - 0 6	-
152	h s a - m i R - 1 2 0 2	3. 3 6. E - 0 7	-
153	h s a - m i R - 5 7 5	5. 2 8. E - 0 8	-
154	h s a - m i R - 6 8 7 0 - 5 p	3. 1 9. E - 0 8	+
155	h s a - m i R - 6 7 2 2 - 3 p	8. 3 4. E - 0 6	+
156	h s a - m i R - 7 9 7 7	6. 5 6. E - 0 5	-
157	h s a - m i R - 4 6 4 9 - 5 p	1. 2 3. E - 0 5	-
158	h s a - m i R - 4 6 7 5	3. 1 5. E - 0 7	-
159	h s a - m i R - 6 0 7 5	6. 5 3. E - 0 5	+
160	h s a - m i R - 6 7 7 9 - 5 p	5. 6 8. E - 0 7	-
161	h s a - m i R - 4 2 7 1	1. 0 2. E - 0 5	-
162	h s a - m i R - 3 1 9 6	2. 4 0. E - 0 6	+
163	h s a - m i R - 6 8 0 3 - 5 p	3. 3 2. E - 0 3	+
164	h s a - m i R - 6 7 8 9 - 5 p	1. 0 2. E - 0 6	+
165	h s a - m i R - 4 6 4 8	7. 6 3. E - 0 8	+
167	h s a - m i R - 4 7 4 9 - 5 p	3. 7 8. E - 0 5	+
168	h s a - m i R - 4 5 0 5	7. 8 2. E - 0 5	+
169	h s a - m i R - 5 6 9 8	2. 2 8. E - 0 4	-
170	h s a - m i R - 1 1 9 9 - 5 p	2. 5 8. E - 0 4	-
171	h s a - m i R - 4 7 6 3 - 3 p	1. 2 0. E - 0 3	+
172	h s a - m i R - 1 2 3 1	2. 4 2. E - 3 5	+
173	h s a - m i R - 1 2 3 3 - 5 p	4. 0 1. E - 3 2	-

10

20

30

40

174	h s a - m i R - 1 5 0 - 3 p	4. 0 5. E - 0 9	-
175	h s a - m i R - 1 2 2 5 - 3 p	3. 4 2. E - 1 3	+
176	h s a - m i R - 9 2 a - 2 - 5 p	3. 8 9. E - 0 8	+
177	h s a - m i R - 4 2 3 - 5 p	1. 7 3. E - 0 6	-
178	h s a - m i R - 1 2 6 8 a	2. 5 2. E - 0 5	+
179	h s a - m i R - 1 2 8 - 2 - 5 p	5. 3 3. E - 0 6	-
180	h s a - m i R - 2 4 - 3 p	1. 0 1. E - 0 7	-
181	h s a - m i R - 4 6 9 7 - 5 p	4. 7 9. E - 0 5	-
182	h s a - m i R - 3 1 9 7	1. 6 2. E - 0 4	+
183	h s a - m i R - 6 7 5 - 5 p	2. 1 9. E - 0 4	-
184	h s a - m i R - 4 4 8 6	4. 2 7. E - 0 4	+
185	h s a - m i R - 7 1 0 7 - 5 p	4. 7 2. E - 0 4	-
186	h s a - m i R - 2 3 a - 3 p	1. 5 3. E - 0 3	-
187	h s a - m i R - 4 6 6 7 - 5 p	2. 5 1. E - 0 3	+
188	h s a - m i R - 4 5 1 a	3. 7 4. E - 0 3	-
189	h s a - m i R - 3 9 4 0 - 5 p	4. 9 5. E - 0 3	+
190	h s a - m i R - 8 0 5 9	5. 2 2. E - 0 3	-
191	h s a - m i R - 6 8 1 3 - 5 p	5. 3 3. E - 0 3	+
192	h s a - m i R - 4 4 9 2	9. 0 3. E - 0 3	+
193	h s a - m i R - 4 4 7 6	9. 0 4. E - 0 3	-
194	h s a - m i R - 6 0 9 0	9. 4 6. E - 0 3	+

10

20

【0640】

[実施例4]

<テスト検体群検体を用いた複数の遺伝子マーカーの組み合わせによる大腸がん特異的な判別性能の評価方法>

本実施例では、実施例1で選定された遺伝子マーカーを使用して、参考例2に記載した検体群の学習検体群を対象とし、実施例1に記載の方法と同様の方法で、大腸がん患者と健康体、膵臓がん患者、胆道がん患者、胃がん患者、食道がん患者、肝がん患者及び膵胆道良性疾患患者からなる対照群との血清中のmiRNAの遺伝子発現量の比較を行い、診断用遺伝子を選択した。その結果選択された、配列番号606～614で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドを更に組合せて大腸がん特異的な判別性能を評価する方法を検討した。

30

【0641】

具体的には、まず上記の参考例2で得た学習検体群とテスト検体群のmiRNA発現量を合わせてquantile normalizationで正規化した。次に、配列番号1～171、606～614で表される塩基配列からなるポリヌクレオチドのいずれかの発現量測定値を少なくとも1つ以上含む1～6個の組み合わせについてフィッシャーの判別分析を行い、大腸がんの存在の有無を判別する判別式を構築した。次に、大腸がん患者群を陽性検体群、一方で、健康体群、膵臓がん患者群、胆道がん患者群、胃がん患者群、食道がん患者群、肝がん患者群及び膵胆道良性疾患患者群を陰性検体群として、上記で作成した判別式を用いてテスト検体群における精度・感度・特異度を算出し、選定されたポリヌクレオチドの判別性能を独立した検体で検証した。

40

【0642】

上記の配列番号(表1のmiRNAマーカーに対応する、配列番号1～194及び606～614)で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドの多くが大腸がんの存在の有無の判別において比較的高い精度、感度、特異度を提供することができるうえに、大腸がんをその他のがんから特異的に識別可能であった。標的マーカーと特異的に結合可能なポリヌクレオチドとして、例えば、配列番号5、13、15、24

50

、 3 2、 3 8、 4 1、 4 5、 5 5、 5 7、 6 4、 7 2、 7 5、 7 7、 9 6、 9 7、 1 1 5、 1 6 2、 1 6 3、 1 7 3、 1 8 9、 6 0 6、 6 0 7、 6 0 8、 6 0 9、 6 1 0、 6 1 1、 6 1 2、 6 1 3 及び 6 1 4 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドからなる群（がん種特異性ポリヌクレオチド群 1）から選択される複数のポリヌクレオチドの組み合わせのうち、がん種特異性ポリヌクレオチド群 1 に含まれる、配列番号 5、 4 5、 5 7、 9 6 及び 6 0 6 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドからなる群（がん種特異性ポリヌクレオチド群 2）から選択されるポリヌクレオチドを少なくとも 1 つ以上含む組み合わせにおいて、高精度に、大腸がんをその他のがんから特異的に識別可能であった。

【 0 6 4 3 】

上記のがん種特異性のあるポリヌクレオチドの組み合わせの個数としては、 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個又はそれ以上の個数を組み合わせが可能であるが、 6 個以上の組み合わせにおいて判別精度 9 0 % 以上を示すことができた。

【 0 6 4 4 】

具体的には、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合の判別精度を表 9 - 1 に示す。配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 0 . 1 %、テスト検体群において精度 8 7 . 6 % を示した。また、例えば、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 2 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 1 . 7 %、テスト検体群において精度 8 8 . 8 % を示した。また、例えば、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 3 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 4 . 0 %、テスト検体群において精度 9 1 . 2 % を示した。また、例えば、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 4 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 5 . 6 %、テスト検体群において精度 9 3 . 6 % を示した。また、例えば、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 5 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 6 . 4 %、テスト検体群において精度 9 4 . 8 % を示した。また、例えば、配列番号 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 6 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 6 . 9 %、テスト検体群において精度 9 4 . 7 % を示した。

【 0 6 4 5 】

また更に、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合の判別精度を表 9 - 2 に示す。配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 5 6 . 7 %、テスト検体群において精度 5 5 . 4 % を示した。また、例えば、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 2 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 0 . 7 %、テスト検体群において精度 8 8 . 4 % を示した。また、例えば、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 3 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 4 . 0 %、テスト検体群において精度 8 9 . 6 % を示した。また、例えば、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 4 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 5 . 2 %、テスト検体群において精度 9 1 . 6 % を示した。また、例えば、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 5 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 9 6 . 4 %、テスト検体群において精度 9 4 . 4 % を示した。また、例えば、配列番号 4 5 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチド

10

20

30

40

50

を含む6個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度97.6%、テスト検体群において精度92.6%を示した。

【0646】

また更に、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合の判別精度を表9-3に示す。配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度60.2%、テスト検体群において精度60.6%を示した。また、例えば、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む2個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度86.7%、テスト検体群において精度83.7%を示した。また、例えば、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む3個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度92.4%、テスト検体群において精度90.0%を示した。また、例えば、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む4個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度95.2%、テスト検体群において精度91.2%を示した。また、例えば、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む5個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度96.2%、テスト検体群において精度94.8%を示した。また、例えば、配列番号57で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む6個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度96.9%、テスト検体群において精度93.6%を示した。

【0647】

また更に、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合の判別精度を表9-4に示す。配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度57.9%、テスト検体群において精度59.4%を示した。また、例えば、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む2個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度85.9%、テスト検体群において精度83.7%を示した。また、例えば、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む3個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度92.6%、テスト検体群において精度90.4%を示した。また、例えば、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む4個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度94.4%、テスト検体群において精度91.2%を示した。また、例えば、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む5個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度96.0%、テスト検体群において精度94.0%を示した。また、例えば、配列番号96で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む6個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度96.3%、テスト検体群において精度93.6%を示した。

【0648】

また更に、配列番号606で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合の判別精度を表9-5に示す。配列番号606で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度59.4%、テスト検体群において精度58.6%を示した。また、例えば、配列番号606で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む2個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度86.6%、テスト検体群において精度82.9%を示した。また、例えば、配列番号606で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む3個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度92.6%、テ

スト検体群において精度 91.2% を示した。また、例えば、配列番号 606 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 4 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 94.8%、テスト検体群において精度 90.0% を示した。また、例えば、配列番号 606 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 5 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 96.0%、テスト検体群において精度 93.6% を示した。また、例えば、配列番号 606 で表される塩基配列もしくはその相補的配列からなるポリヌクレオチドを含む 6 個の組み合わせを用いて測定した場合、学習検体群において最高で精度 95.3%、テスト検体群において精度 93.6% を示した。

【0649】

さらにまた、配列番号 5、45、57、75、162、607 で示される塩基配列の発現量測定値を用いて、学習検体群の大腸がん患者 34 人、健常体 103 人、膵臓がん患者 69 人、胆道がん患者 66 人、胃がん患者 30 人、食道がん患者 33 人、肝がん患者 32 人、及び膵胆道良性疾患患者 15 人を比較した場合、学習検体群では大腸がん患者群とその他の群の判別得点が有意に分離する散布図が得られ（図 4 上図参照）、更にこの結果はテスト検体群でも再現ができた（図 4 下図参照）。

【0650】

【表 9 - 1】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
5	90.1	100	89.3	87.6	87.5	87.7
5_608	91.7	91.2	91.7	88.8	62.5	90.6
5_45_607	94	91.2	94.2	91.2	75	92.3
5_45_57_607	95.6	88.2	96.2	93.6	62.5	95.7
5_45_57_75_607	96.3	84.8	97.4	93.1	62.5	95.9
5_45_96_606_607	96.4	97.1	96.4	94.8	87.5	95.3
5_45_57_97_115_607	96.9	88.2	97.7	94.7	75.0	96.5
5_45_57_97_162_607	96.9	88.2	97.7	94.1	68.8	96.5
5_45_57_162_607_613	96.9	88.2	97.7	94.1	62.5	97.1
5_45_57_97_607_612	96.9	94.1	97.1	94.1	81.2	95.3
5_13_45_57_606_607	96.9	91.2	97.4	93.6	68.8	95.9
5_45_96_189_606_608	95.3	94.1	95.4	94.7	75	96.5
5_45_57_96_189_606	96.3	97.1	96.3	93.6	75	95.3
5_24_45_57_96_608	95.3	94.1	95.4	92.6	56.2	95.9
5_45_57_162_607_610	95.8	85.3	96.8	93.6	62.5	96.5
5_45_57_189_606_607	96.1	91.2	96.6	93.6	75	95.3

10

20

30

【0651】

【表 9 - 2】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度(%)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)	感度(%)	特異度(%)
45	56.7	61.8	56.3	55.4	56.2	55.3
5_45	90.7	100	90	88.4	87.5	88.5
5_45_57	94	94.1	94	89.6	81.2	90.2
5_45_57_97	95.2	94.1	95.3	91.6	81.2	92.3
5_45_96_60 6_607	95.5	91.2	96.0	95.2	87.5	95.9
5_45_57_75 _607	96.4	87.9	97	94.4	62.5	96.6
5_45_57_75 _606_607	97.6	87.9	98.6	92.6	62.5	95.3
5_45_57_77 _607_613	97.4	94.1	97.7	94.1	75.0	95.9
5_45_57_97 _606_607	97.1	94.1	97.4	94.1	81.2	95.3
5_45_57_75 _77_607	97.1	90.9	97.7	93.1	68.8	95.3
5_32_45_57 _96_606	96.3	97.1	96.3	93.6	68.8	95.9
5_24_45_57 _96_606	96.1	97.1	96	93.1	68.8	95.3
5_45_57_96 _162_606	95.5	91.2	96	94.7	81.2	95.9
5_15_45_75 _96_606	95.5	100	95.1	93.6	81.2	94.8
5_32_45_57 _162_607	95.8	85.3	96.8	93.6	62.5	96.5
38_45_96_6 06_608_611	87.1	88.2	87.0	86.2	68.8	87.8

10

20

30

【0652】

【表 9 - 3】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度(%)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)	感度(%)	特異度(%)
5 7	60. 2	70. 6	59. 5	60. 6	56. 2	60. 9
2 4__5 7	86. 7	91. 2	86. 4	83. 7	62. 5	85. 1
5__5 7__6 0 8	92. 4	88. 2	92. 8	90	68. 8	91. 5
5__4 5__5 7__6 0 8	95. 2	91. 2	95. 5	91. 2	62. 5	93. 2
2 4__4 1__5 7__4 5__9 6	94. 5	94. 1	94. 5	88. 8	56. 2	91. 9
5__4 5__5 7__6 0 7__6 1 2	96. 2	94. 1	96. 4	94. 8	68. 8	96. 6
5__4 5__5 7__6 0 6__6 0 7__6 0 8	96. 9	91. 2	97. 4	93. 6	68. 8	95. 9
5__1 3__4 5__5 7 __7 5__6 0 7	96. 9	90. 9	97. 4	93. 1	68. 8	95. 3
5__4 5__5 7__6 4 __7 5__6 0 7	96. 9	90. 9	97. 4	92. 6	68. 8	94. 8
5__4 5__5 5__5 7 __6 0 7__6 1 3	96. 9	91. 2	97. 4	92. 6	68. 8	94. 8
5__4 5__5 5__5 7 __7 5__6 0 7	96. 6	87. 9	97. 4	92. 6	68. 8	94. 8
5__3 8__4 5__5 7 __9 6__6 0 7	96. 3	88. 2	97. 1	94. 1	68. 8	96. 5
5__4 5__5 7__7 5 __1 6 2__6 0 7	96. 6	87. 9	97. 4	94. 1	62. 5	97. 1
5__4 5__5 7__7 5 __1 6 2__6 0 9	94. 2	97	94	91. 5	62. 5	94. 2
5__4 5__5 7__6 4 __9 6__6 0 7	95. 5	88. 2	96. 3	94. 7	75	96. 5
5 7__6 4__9 6__6 0 6__6 0 8__6 1 1	90. 6	91. 2	90. 5	88. 3	75. 0	89. 5

10

20

30

【 0 6 5 3】

【表 9 - 4】

配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度(%)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)	感度(%)	特異度(%)
96	57.9	58.8	57.8	59.4	62.5	59.1
41_96	85.9	88.2	85.7	83.7	62.5	85.1
5_96_606	92.6	100	92.1	90.4	87.5	90.6
5_45_57_96	94.4	91.2	94.7	91.2	75	92.3
38_96_606_608_611	86.4	91.2	85.9	85.6	75	86.6
5_45_57_96_607	96	91.2	96.4	94	68.8	95.7
38_72_96_606_608_611	89.0	88.2	89.0	87.7	75.0	88.9
32_38_96_606_608_611	89.8	88.2	89.9	86.7	68.8	88.4
38_96_163_606_608_611	87.4	85.3	87.6	85.1	68.8	86.6
64_72_96_162_609_611	81.9	85.3	81.6	81.8	81.2	81.9
38_64_96_163_606_608	87.4	91.2	87.1	86.7	68.8	88.4
5_45_57_75_96_606	96.3	93.9	96.6	93.6	81.2	94.8
5_15_45_57_96_606	95.5	91.2	96	94.1	87.5	94.8
5_41_45_57_96_606	94.8	91.2	95.1	94.1	87.5	94.8
5_41_45_96_189_606	94.5	100	94	93.1	75	94.8
5_45_75_96_189_606	94.8	97	94.5	94.7	75	96.5

10

20

30

【0654】

【表 9 - 5】

606 配列番号	学習検体群			テスト検体群		
	精度(%)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)	感度(%)	特異度(%)
606	59.4	61.8	59.3	58.6	50	59.1
75__606	86.6	84.8	86.8	82.9	62.5	84.3
5__606__610	92.6	97.1	92.3	91.2	81.2	91.9
5__45__96__606	94.8	100	94.5	90	87.5	90.2
64__96__606__608__611	86.4	91.2	85.9	85.6	75.0	86.6
5__45__57__606__610	96	94.1	96.2	93.6	68.8	95.3
64__96__162__609__610__611	81.9	85.3	81.6	81.4	81.2	81.4
38__64__96__606__608__611	88.7	88.2	88.8	87.8	75.0	89.0
64__72__96__606__608__611	89.0	88.2	89.0	88.2	75.0	89.5
64__96__97__606__608__611	89.7	88.2	89.9	89.4	75.0	90.7
45__64__96__606__608__611	89.8	88.2	89.9	88.8	75.0	90.1
5__24__45__96__189__606	95.3	100	94.8	93.6	62.5	96.5
5__15__45__96__189__606	94	94.1	94	94.1	75	95.9
5__45__96__189__606__613	95	97.1	94.8	94.7	81.2	95.9
5__45__72__96__189__606	95	97.1	94.8	94.7	81.2	95.9
5__15__32__45__96__606	95.3	97.1	95.1	93.6	68.8	95.9

【0655】

[比較例1]

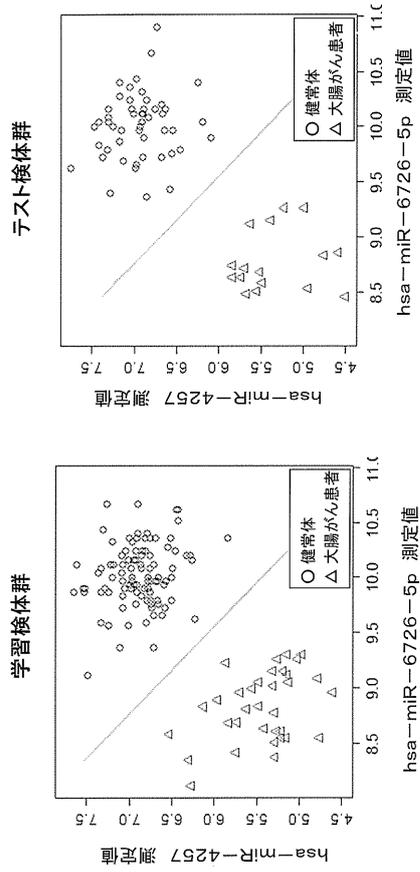
< 既存血中腫瘍マーカーの大腸がん判別性能 >

上記の参考例で得た学習検体群とテスト検体群について、既存の腫瘍マーカー CEA の血中濃度を測定した。これらの腫瘍マーカーは、原則、非特許文献 4 に記載される基準値 (CEA は 5 ng / mL) よりも血中濃度が高いとがんの疑いがあるとされる。従って、各検体毎に CEA の血中濃度が基準値を超えているか否かを確認し、その結果が大腸がん患者をがんとして判定しているか見定め、学習検体群及びテスト検体群における各既存マーカーの感度を算出した。この結果を表 5 - 1、5 - 2 に示した。CEA の感度は学習検体群において 26.5%、テスト検体群においては 43.8% しかなく、大腸がんの検出には有用でないことが分かった (表 5 - 1、5 - 2)。

【0656】

一方、上記の実施例 1 及び実施例 2 の表 3 及び表 6 に示したように、配列番号 1 ~ 180 で表される塩基配列からなる全てのポリヌクレオチドは、既存の大腸がんマーカー以上の感度を示す 1 個または 2 個の組み合わせが存在し、優れた診断マーカーであるといえる

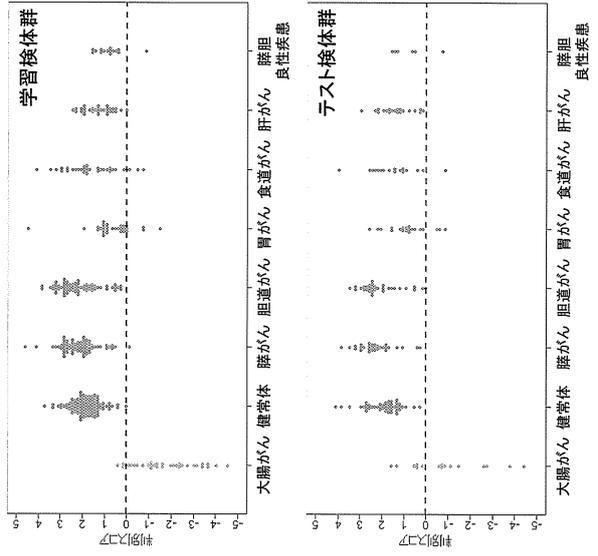
【 図 3 】



【 配列表 】

0006778107000001.app

【 図 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
C 1 2 M 1/00 (2006.01)		C 1 2 M 1/00		A
C 1 2 N 15/09 (2006.01)		C 1 2 N 15/09		2 0 0

(出願人による申告)平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業、体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」に係る委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

前置審査

- (72)発明者 近藤 哲司
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内
- (72)発明者 須藤 裕子
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内
- (72)発明者 河内 淳平
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内
- (72)発明者 落合 淳志
千葉県柏市柏の葉六丁目5番1号 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院内
- (72)発明者 小嶋 基寛
千葉県柏市柏の葉六丁目5番1号 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院内

審査官 市島 洋介

- (56)参考文献 国際公開第2011/076142(WO, A1)
特表2009-531019(JP, A)
米国特許出願公開第2013/0102487(US, A1)
米国特許出願公開第2012/0088687(US, A1)
ACCESSION: NR_106784, DEFINITION: Homo sapiens microRNA 6726 (MIR6726), SOURCE: Homo sapiens (human), [online], 掲載日: 2014.4.3, 検索日: 2019.5.27, Database GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, <URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/563318489?sat=1&satkey=18644989>>
Nucleic Acids Research, 2014年, Vol. 42, Database issue, pp. D68-D73, (Published online 2013.11.25)
BIO Clinica, 2013年, Vol. 28, No. 9, pp.872-873
Cancer Research, 2013年, Vol. 73, No. 8(Suppl. 1), Abstract No. 5294

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 Q 1 / 0 0 - 3 / 0 0
C 1 2 M 1 / 0 0 - 3 / 1 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)