

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5878904号
(P5878904)

(45) 発行日 平成28年3月8日(2016.3.8)

(24) 登録日 平成28年2月5日(2016.2.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A
G O 1 N	33/48	(2006.01)	G O 1 N 33/48 M
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

請求項の数 4 外国語出願 (全 73 頁)

(21) 出願番号	特願2013-209489 (P2013-209489)	(73) 特許権者	513255014
(22) 出願日	平成25年10月4日(2013.10.4)		バイオセラノスティクス インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2007-515665 (P2007-515665)の分割		B I O T H E R A N O S T I C S , I N C .
原出願日	平成17年6月3日(2005.6.3)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92121, サン ディエゴ, スイート 200, タウン センター ドライブ 9640
(65) 公開番号	特開2014-183838 (P2014-183838A)	(74) 代理人	100147485
(43) 公開日	平成26年10月2日(2014.10.2)		弁理士 杉村 憲司
審査請求日	平成25年11月5日(2013.11.5)	(74) 代理人	100167623
(31) 優先権主張番号	60/577,084		弁理士 塚中 哲雄
(32) 優先日	平成16年6月4日(2004.6.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍の同定

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一 組織型の腫瘍細胞を含有するものとして細胞含有試料を分類する方法であって、以下の：

ヒト被験者から得られた腫瘍細胞含有試料中の細胞から50またはそれより多い転写配列に対応するRNA分子の発現レベルを確定し；

距離ベースの分類アルゴリズムを用いて、前記50またはそれより多い転写配列の発現レベルを、2以上の既知の腫瘍型のうち複数の腫瘍型における同一の50またはそれより多い転写配列の発現レベルと比較し；そして

前記配列の発現レベルに基づいて、最も類似する発現パターンを有する腫瘍試料を同定し、前記複数の腫瘍型から1つの腫瘍の腫瘍細胞を含有するものとして試料を分類すること；

を包含する方法。

【請求項2】

前記発現レベルがマイクロアレイの使用により確定される請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記分類が60%またはそれより高い精度を有する請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

前記距離ベースの分類アルゴリズムがk 最近傍アルゴリズムである請求項1ないし3のいずれか1項に記載の方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国特許仮出願第60/577,084号（2004年6月4日発行）からの優先権の利益を主張する。

【0002】

技術分野

本発明は、ヒト腫瘍を分類するための遺伝子発現の使用に関する。分類は、ある種の組織から生じる腫瘍と関連し、ならびにある種の腫瘍型と関連する50またはそれより多い発現配列の遺伝子発現プロファイルまたはパターンの使用により実施される。本発明は、その発現が種々の癌における組織源および腫瘍型と関連する50またはそれより多い特定遺伝子配列の使用も提供する。遺伝子発現プロファイルは、核酸発現、タンパク質発現または他の発現フォーマットのいずれにおいて具体化されようと、組織型のまたは組織起源からの腫瘍細胞を含有するとして細胞含有試料を確定して、癌のより精確な同定を、したがってその治療をならびに試料が得られた被験者の予後を可能にするために用いられ得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

発明の要約

本発明は、臨床設定において被験者から得られる細胞含有試料中の、例えばホルマリン固定、パラフィン包埋（FFPE）試料の場合の、腫瘍を分類するかまたは同定するための遺伝子発現測定の使用に関する。本発明は、臨床的FFPE試料に関する試験を実行しなければならない病院およびその他の実験室が直面する現実世界の条件において腫瘍を分類する能力を提供する。本発明は、他の試料、例えば処理を全く乃至ほとんど受けないかまたは最低限の処理を受けた生鮮試料（例えば単に低い非凍結温度で保存）、ならびに凍結試料にも適用され得る。試料は、原発性腫瘍試料のものであるか、あるいは別の腫瘍の転移に起因した腫瘍のものであり得る。あるいは試料は、細胞学的試料、例えば血液試料中の血球であり得るが、これらに限定されない。一腫瘍試料のいくつかの場合、腫瘍は伝統的病理学的技法による分類を受けていないことはなく、最初に分類されたがしかし確認が所望され、あるいは「未知の原発性の癌腫」（CUP）または「未知の起源の腫瘍」（TUC）または「未知の原発性腫瘍」として分類されている。確認の必要性は、標準技法を用いた5~10%の分類の間違ひにかんがみて、特に当を得ている。したがって本発明は、癌同定またはCIDのための手段を提供すると考えられ得る。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の第一の態様において、分類は、50またはそれより多い発現配列の遺伝子発現プロファイルまたはパターンの使用により実施される。遺伝子発現プロファイルは、核酸発現、タンパク質発現、または他の遺伝子発現マーカーのいずれにおいて具体化されようと、組織型のまたは組織起源からの腫瘍細胞を含有するとして細胞含有試料を確定して、癌のより精確な同定を、したがってその治療をならびに試料が得られた被験者の予後を可能にするために用いられ得る。

40

【0005】

いくつかの実施形態では、本発明は、臨床設定において有意の精度で、少なくとも34または少なくとも39の腫瘍型の間で分類するために用いられる。本発明の一部は、ヒトゲノム中の50またはそれより多い発現配列が少なくとも34または少なくとも39の腫瘍型間ならびにそれらの腫瘍型のサブセット間で、有意義な方法で分類し得る、という意外な且つ予期せぬ発見に基づいている。言い換えれば、本発明の一部は、異なる腫瘍型と関連して発現される遺伝子配列を同定するために指示習得事項を用いる必要がない、という発見に基づいている。したがって本発明の一部は、任意の50またはそれより多い発現配列が、発現配列の無作為コレクションさえ、組織または組織起源の腫瘍細胞であるとして細胞を分類

50

する能力を有し、したがって細胞を分類するために用いられ得る、という認識に基づいている。

【0006】

別の態様では、本発明は、50またはそれより多い転写配列の発現レベルを確定し、次に複数の（2またはそれより多い）腫瘍型の腫瘍細胞を含有するとして細胞含有試料を分類することによる、組織型または起源の腫瘍細胞を含有するとしての細胞含有試料の分類を提供する。少なくとも34～少なくとも39の腫瘍型間、およびそのサブセット間で分類するために、任意の50という少ない発現配列を用いて有意義な方法での分類を提供し得る。本発明は一部は、その発現配列が腫瘍型のいずれかと明らかにまたは高度に相関する（直接的に、または別の発現配列との相関により間接的に）ものである必要はない、という観察にも基づいている。したがって本発明は、さらなる実施形態において、遺伝子の発現レベルの使用を提供し、その発現レベルは、50またはそれより多い転写配列の1つとしての特定腫瘍試料の実際の分類と強度に相関しない。選択される遺伝子のすべてがこのような非相関物であり得るし、あるいは遺伝子の一部分だけが、典型的には少なくとも90%、85%、75%、50%または25%が非相関物であり、ならびに一部分は、範囲の終点として前述の点の実例のうちの任意の2つにより作られる範囲内にある。

10

【0007】

本発明は遺伝子配列の発現レベルを確定することにより実行されるが、この場合、配列は、分類されるべき腫瘍型とのそれらの発現レベルの相関に基づいて選択されている必要がない。したがって非限定例として、遺伝子配列は、腫瘍型とのそれらの相関値、または相関値に基づいた等級付けを基礎にして選択される必要がない。さらに本発明は、分類のために用いられる1つまたは複数の他の遺伝子発現レベル（単数または複数）と必ずしも相関しない遺伝子発現レベルを用いて実行され得る。したがってさらなる実施形態では、分類において一発現配列の発現レベルが機能する能力は、分類のために用いられる少なくとも1つの他の遺伝子発現レベルの能力と重複しない（無関係である）。

20

【0008】

本発明は、広範な種々の場合に、例えば臨床設定における癌の起源の同定（これらに限定されない）において、患者における癌の起源を同定するために適用され得る。いくつかの実施形態では、同定は癌細胞を含有することが既知の細胞含有試料の分類によりなされるが、しかしそれらの細胞の起源は未知である。他の実施形態では、同定は、1つまたは複数の癌細胞を含有するとして細胞含有試料を同定し、その後、その癌細胞（単数または複数）の起源（単数または複数）を同定することによりなされる。さらなる実施形態では、本発明は、癌の既往症を有する被験者からの試料を用いて実行され、同定は、従来の癌の起源または新規の起源からの癌であるとして細胞を分類することによりなされる。さらなる実施形態は同一器官または組織中に見出される多数の癌を包含し、そして本発明は、各癌の起源を、ならびに癌が同一起源のものであるか否かを確定するために用いられる。

30

【0009】

本発明は一部は、特定の遺伝子配列の発現レベルを用いて、無作為群の遺伝子配列の発現レベルより高い精度で腫瘍型間を分類し得る、という発見に基づいている。一実施形態では、有意の精度で少なくとも34または少なくとも39の腫瘍型間を分類するために、本発明は、ヒトゲノム中の第一組の50～74の発現配列の発現レベルの使用を提供する。したがって本発明は、少なくとも34または39の腫瘍型と相関する場合の50～74の発現配列に基づいた遺伝子発現パターン（またはプロフィールまたは「サイン」）の同定および使用を提供する。本発明は、34または39の腫瘍型のサブセット間を分類するための50～74のこれらの発現配列の使用も提供する。腫瘍型の数によって、80%～100%の範囲の精度が達成され得る。

40

【0010】

別の実施形態では、本発明は、有意の精度で少なくとも34または少なくとも39の腫瘍型間を分類するために、ヒトゲノム中の第二組の50～90の発現配列の発現レベルの使用を提供する。第二組中の配列のうちの38は、74配列の第一組中に存在する。第二組中の50～90

50

配列の発現レベルは、74配列の第一組に関して記載されたのと同様に用いられ得る。腫瘍型の数によって、約75%～約95%の範囲の精度が達成され得る。

【0011】

本発明は一部は、本明細書中に記載される34および39の型を含む（これらに限定されない）53の腫瘍型間を分類するための50またはそれより多い発現配列の使用がいくつかの腫瘍型の利用可能な試料の数により限定された、という発見にも基づいている。本明細書中で以下に言及するように、さらなる腫瘍型を分類する能力が各腫瘍型の増大数の適用により容易に達成されるよう、精度は、各腫瘍型の利用可能な試料の数と関連する。したがって本発明は34または39の腫瘍型ならびに34または39のサブセット間を分類するに際して用いることにより例示されるが、しかし50またはそれより多い発現配列も、さらなる腫瘍型の試料を包含するすべての腫瘍型間を分類するために用いられ得る。したがって本発明は、本明細書中に記載される34または39の型を超える型であるとしての腫瘍の分類も提供する。

10

【0012】

本発明は、異なる組織からの既知の腫瘍細胞のおよび異なる腫瘍型の一組における遺伝子配列の発現レベルに基づいている。これらの遺伝子発現プロフィール（異なる既知の腫瘍細胞/型における遺伝子配列の）は、核酸発現、タンパク質発現または他の発現フォーマットのいずれにおいて具体化されようと、未知の腫瘍試料中の同一配列の発現レベルと比較して、特定型および/または特定起源または細胞型の腫瘍を含有するとして当該試料を同定し得る。本発明は、例えば臨床設定において、試料が得られた被験者の癌の、したがってその治療の、ならびに予後、例えば治療後の生存率および/または癌再発の公算のより精確な同定という利点を提供する。

20

【0013】

本発明はさらに、2またはそれより多い腫瘍型間を分類し得るとして本明細書中に記載されるような50またはそれより多い発現配列の使用は、分類中の考察から1つまたは複数の腫瘍型を必然的に且つ有効に排除する、という発見の一部に基づいている。これは、分類系の範囲内のすべての腫瘍型と高度に相関する発現レベルを有する遺伝子を選択する必要性の欠如を反映する。言い換えれば本発明は、その発現が分類中の腫瘍型群中の個々の腫瘍型または多数の型のいずれかと高度に相関しない複数の遺伝子を用いて実行され得る。これは、高度相関遺伝子の選択および使用に基づいた他のアプローチと対照を成すものであり、このことはおそらくは、正の相関に基づいた腫瘍型を「含める」のとは対照的に、他の腫瘍型を「除外し」ない。

30

【0014】

他の腫瘍型を除外して、本明細書中に記載された考え得る腫瘍型の1つであるとしての腫瘍試料の分類は、もちろん、下記のような信頼レベルに基づいてなされる。信頼レベルが低い場合、または信頼レベルの増大が好ましい場合、分類は試料の腫瘍に関する特定組織起源または細胞型のレベルで簡単になされ得る。あるいは、そして腫瘍試料が単一腫瘍型として容易に分類されない場合、本発明は、本明細書中に記載された2～3の考え得る腫瘍型のうちの1つとしての試料の分類を可能にする。これは有益には、試料が得られた患者への治療の選択および投与のために考慮するための考え得る組織型、細胞型および腫瘍型の数を低減する能力を提供する。

40

【0015】

したがって本発明は、罹患被験者の1つまたは複数の癌の組織源および/または腫瘍型の同定のための非主観的手段を提供する。予め主観的解釈を用いて組織源および/または腫瘍型を確定し、ならびにその確定に基づいて癌の診断および/または治療をし得る場合、本発明は客観的遺伝子発現パターンを提供するが、これは、単独でまたは主観的判定基準と組合せて用いて、癌分類のより精確な同定を提供し得る。本発明は、二次性または転移腫瘍の試料に適用されるのが特に有益であるが、しかし組織源および/または腫瘍型が好ましくは客観的判定基準により決定される任意の細胞含有試料（原発性腫瘍試料を含む）も、本発明とともに用いられ得る。もちろんクラスの最終的確定は、客観的および非客

50

観的（または主観的 / 一部主観的）判定基準の組合せに基づいてなされ得る。

【0016】

本発明は、患者の臨床的または医学的ケアの一部としてのその使用を包含する。したがって癌の組織源および / または腫瘍型を確定するために癌に罹患した被験者からの細胞含有試料を検定するための本明細書中に記載されるような遺伝子の発現プロフィールを用いるほかに、当該プロフィールは、被験者における癌の予後を確定するための方法の一部としても用いられ得る。腫瘍 / 癌の分類および / または予後は、上記の被験者のための治療的処置を選択するかまたは確定するかまたは変更するために用いられ得る。したがって本発明の分類方法は、全部または一部が分類に基づいて診断される疾患の治療に向けられる。診断が示されれば、適切な抗腫瘍薬または療法の投与、あるいは抗腫瘍薬または療法の抑制または変更を用いて癌を治療し得る。

10

【0017】

その他の臨床的方法としては、本明細書中に記載されるような分類に基づいた患者への医学的ケアの提供に関与する方法が挙げられる。いくつかの実施形態では、当該方法は、試料の細胞を分類するためのレベルの解釈を含めてまたは含めずに、遺伝子配列の発現レベルに基づいた診断活動を提供することに関する。いくつかの実施形態では、本発明の診断活動の提供方法は、診断活動の必要性の確定により進行される。他の実施形態では、当該方法は、診断活動の実施のモニタリングにおける行為、ならびに当該診断活動の実施のための償還の要請または受理における行為を包含する。

20

【0018】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、添付の図面および以下の説明に記述される。本発明のその他の特徴および利点は、図面および詳細な説明から、ならびに特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】39の腫瘍型およびそのサブセット間を分類するために100の発現遺伝子配列の1組のサブセットの発現レベルを用いる能力に関するキャパシティープロットを示す。100配列のうち50、55、60、65、70、75、80、85、90、95および100（各々10回サンプリング）の無作為組合せの発現レベルを腫瘍型からのデータとともに用い、次にそれを用いて、2~39型の範囲の腫瘍試料の試験無作為組（各々10回サンプリング）を予測した。腫瘍型の数対50~100遺伝子を用いた結果に関する予測精度のプロットを、非限定例として示す。一般に精度は、遺伝子配列の数が増えるに伴って改善され、ここで、約20またはそれより多い腫瘍型で用いられる場合、50遺伝子配列は精度のより顕著な低減を生じる。

30

【図2】図1に関して用いたデータの代替的提示を示す。50~100の範囲の使用した遺伝子配列の数対腫瘍型の種々の代表的数に関する予測精度のプロットを示す。プロット化線（上部から底まで）は、それぞれ2、10、20、30および39腫瘍型からの結果のものである。

【図3】74遺伝子配列の第一組および90遺伝子配列の第二組からのすべての遺伝子を使用して種々の数の腫瘍型を分類する成果を示す。一般に2つの組の精度は非常によく似ており、74の組は、約28またはそれより多い（39まで）腫瘍型に関して顕著な高精度を表示する。

40

【図4】39の腫瘍型およびそのサブセット間を分類するために74の発現遺伝子配列の第一組の全部または一部の発現レベルを用いる能力に関するキャパシティープロットを示す。配列の50、55、60、65および70（各々10回サンプリング）ならびにすべての74の無作為組合せの発現レベルを腫瘍型からのデータとともに用い、次にそれを用いて、2~39型の範囲の腫瘍試料の試験無作為組（各々10回サンプリング）を予測した。腫瘍型の数対50~74遺伝子を用いた結果に関する予測精度のプロットを、非限定例として示す。一般に精度は、遺伝子配列の数が増えるに伴って改善され、74遺伝子の使用は最高精度を提供するようにより顕著であり、そして約20またはそれより多い腫瘍型で用いられる場合、50遺伝子配列は最低精度を生じる。

50

【図5】図4に関して用いたデータの代替的提示を示す。50~74の範囲の使用した遺伝子配列の数対腫瘍型の種々の代表的数に関する予測精度のプロットを示す。プロット化線(上部から底まで)は、それぞれ2、10、20、30および39腫瘍型からの結果のものである。

【図6】39の腫瘍型およびそのサブセット間を分類するために90の発現遺伝子配列の一組のサブセットの発現レベルを用いる能力に関するキャパシティープロットを示す。配列の50、55、60、65、70、75、80および85(各々10回サンプリング)ならびにすべての90の無作為組合せの発現レベルを腫瘍型からのデータとともに用い、次にそれを用いて、2~39型の範囲の腫瘍試料の試験無作為組(各々10回サンプリング)を予測した。腫瘍型の数対50~90遺伝子を用いた結果に関する予測精度のプロットを、非限定例として示す。一般に精度は、遺伝子配列の数が増えるに伴って改善され、ここで、約20またはそれより多い腫瘍型で用いられる場合、50遺伝子配列は精度の顕著な低減を生じる。

10

【図7】図6に関して用いたデータの代替的提示を示す。50~90の範囲の使用した遺伝子配列の数対腫瘍型の種々の代表的数に関する予測精度のプロットを示す。プロット化線(上部から底まで)は、それぞれ2、10、20、30および39腫瘍型からの結果のものである。

【図8A】本明細書中で取り扱われる腫瘍型ならびに付加的な既知の腫瘍型を分類する「樹」を示す。それは主に「Cancer, Principles and Practice of Oncology, (DeVito, Hellman and Rosenberg), 6th edition」に従って構築された。したがって「既知の起源の腫瘍」(または「t u o」)で開始して、最初の可能性は、それが生殖細胞または非生殖細胞起源のものである、ということである。前者の場合には、それは卵巣または精巣起源のものであり得る。精巣起源のものの中では、腫瘍は精上皮腫起源または「その他の」起源のものであり得る。腫瘍が非生殖細胞起源のものである場合には、それは上皮または非上皮起源のものである。前者の場合には、それは扁平上皮または非扁平上皮起源である。扁平上皮起源腫瘍は、頸部、食道、喉頭、肺または皮膚起源のものである。非扁平上皮起源腫瘍は、膀胱、乳房、カルチノイド 腸、胆管癌、消化器、腎臓、肝臓、肝臓、肺、前立腺、生殖系、皮膚 基底細胞または甲状腺 濾胞 乳頭起源のものである。消化器起源のものの中で、腫瘍は、小腸および大腸、胃 腺癌、胆管、食道、胆嚢および膵臓起源のものである。食道起源腫瘍は、バレット食道または腺癌型のものであり得る。生殖系起源腫瘍のうち、それらは頸部腺癌型、子宮内膜腫瘍または卵巣起源のものであり得る。卵巣起源腫瘍は、明細胞性、漿液性、粘液性および子宮内膜様型のものである。腫瘍が非上皮起源のものである場合には、それは副腎、脳、G I S T (消化管間葉系腫瘍)、リンパ腫、髄膜腫、中皮腫、肉腫、皮膚黒色腫または甲状腺 髄起源のものである。リンパ腫のうち、それらはB細胞、ホジキンまたはT細胞型である。肉腫のうち、それらは平滑筋肉腫、骨肉種、柔組織肉腫、柔組織M F H (悪性繊維性組織球腫)、柔組織肉腫滑膜、柔組織ユーンク肉腫、柔組織繊維肉腫および横紋筋肉腫型である。

20

30

【図8B】図8Aの続き。

【図8C】図8Bの続き。

【図8D】図8Cの続き。

【発明を実施するための形態】

【0020】

定義

40

【0021】

本明細書中で用いる場合、「遺伝子」は、事実上RNAであれタンパク質様であれ、別個の物質をコードするポリヌクレオチドである。1つより多いポリヌクレオチドが別個の物質をコードし得る、と考えられる。本用語は、同一物質をコードする遺伝子の対立遺伝子および多型、あるいは染色体位置および正常有糸分裂中に組換えする能力に基づいた機能的に関連する(機能の獲得、損失または変調を含む)その類似体を包含する。

【0022】

「配列」または「遺伝子配列」は、本明細書中で用いる場合、異なる順序のヌクレオチド塩基からなる核酸分子またはポリヌクレオチドである。本用語は、事実上RNAであれ、タンパク質様物質であれ、別個の物質をコードする塩基(即ち「コード領域」)の順序

50

付けを含む。1つより多いポリヌクレオチドが別個の物質をコードし得る、と考えられる。ヒト遺伝子配列の対立遺伝子および多型は、遺伝子配列あるいはその対立遺伝子または多型の発現レベル（単数または複数）を同定するために本発明の実行において存在しそして用いられ得る、とも考えられる。体質遺伝子または多型の同定は、一部は、染色体位置に、そして有糸分裂中に組換えする能力によっている。

【0023】

「関連する」または「相関」という用語あるいはその等価物は、1つまたは複数の遺伝子の発現と別の事象との、例えば生理学的表現型または特質、例えば腫瘍型（これらに限定されない）との関連を指す。

【0024】

「ポリヌクレオチド」は、リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドのいずれかである任意の長さの重合形態のヌクレオチドである。この用語は、分子の一次構造のみを指す。したがってこの用語は、二本鎖および一本鎖DNAおよびRNAを含む。それは、既知の型の修飾、例えば当該技術分野で既知の標識、メチル化、「キャップ」、1つまたは数個の天然ヌクレオチドの類似体による置換、ならびにヌクレオチド間修飾、例えば非荷電連結（例えばホスホロチオネート、ホスホロジチオネート等）、ならびに非修飾形態のポリヌクレオチドも含む。

【0025】

「増幅する」という用語は、広義に、増幅産物の作製がDNAまたはRNAポリメラーゼを用いて酵素的になされ得ることを意味するために用いられる。「増幅」とは、本明細書中で用いる場合、所望の配列の多重コピー、特に試料のものの産生方法を一般的に指す。「多重コピー」とは、少なくとも2つのコピーを意味する。「コピー」は、鋳型配列と相補的なまたは同一の完全配列を必ずしも意味しない。mRNAの増幅方法は当該技術分野で一般に既知であり、例としては逆転写PCR（RT-PCR）および定量的PCR（Q-PCR）または実時間PCRが挙げられる。あるいはRNAは、当該技術分野で既知の方法により対応するcDNAとして直接標識され得る。

【0026】

「対応する」とは、核酸分子が実質量の配列を別の核酸分子と共有する、ということの意味する。実質量は、少なくとも95%、通常は少なくとも98%、さらに通常は少なくとも99%を意味し、配列同一性は、Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215: 403-410に記載されているように、BLASTアルゴリズムを用いて確定される（発表済みデフォルト設定即ちパラメーター $w = 4$, $t = 17$ を用いる）。

【0027】

「マイクロアレイ」は、固体支持体、例えばガラス、プラスチックまたは合成膜（これらに限定されない）の表面に形成される限定面積を各々が有する別個の領域の線状あるいは二次元または三次元（および固相）アレイである。マイクロアレイ上の別個の領域の密度は、単一固相支持体の表面で検出されるべき固定化ポリヌクレオチドの総数により確定され、例えば、少なくとも約50/cm²、少なくとも約100/cm²または少なくとも約500/cm²、約1000/cm²までまたはそれ以上である。アレイは、総計で約500未満、約1000、約1500、約2000、約2500または約3000の固定化ポリヌクレオチドを含有し得る。本明細書中で用いる場合、DNAマイクロアレイは、試料からポリヌクレオチドを増幅またはクローン化するためにハイブリダイズするのに用いられるチップまたは他の表面に配置されるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドプローブのアレイである。アレイ中のプローブの各特定基の一は既知であるため、試料ポリヌクレオチドの同一性はマイクロアレイ中の特定位置とのそれらの結合に基づいて確定され得る。マイクロアレイの使用に代わるものとしては、単一遺伝子配列の発現を検出するための固相中の二次元または三次元整列の1つまたは複数の位置の整列を含めて、任意のサイズのアレイが本発明の実行に用いられ得る。いくつかの実施形態では、本発明とともに用いるためのマイクロアレイは、写真平板技術（例えば3'末端からの表面上での核酸プローブの合成）により、あるいは核酸合成とその後の固体表面での沈着により調製され得る。

10

20

30

40

50

【0028】

本発明は遺伝子発現の同定によっているため、本発明のいくつかの実施形態は、mRNA、その増幅またはクローン化バージョンの、小細胞の、特定遺伝子配列に独特であるポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションにより発現を確定する。この型のポリヌクレオチドは、他の遺伝子配列中には見出されない遺伝子配列の少なくとも約16、少なくとも約18、少なくとも約20、少なくとも約22、少なくとも約24、少なくとも約26、少なくとも約28、少なくとも約30または少なくとも約32の連続塩基対を含有する。「約」という用語は、前文で用いた場合、記述された数値プラスマイナス1を指す。他の実施形態は、他の遺伝子配列中には見出されない配列の少なくともまたは約50、少なくともまたは約100、少なくともまたは約150、少なくともまたは約200、少なくともまたは約250、少なくともまたは約300、少なくともまたは約350、少なくともまたは約400、少なくともまたは約450あるいは少なくともまたは約500の連続塩基対のポリヌクレオチドである。「約」という用語は、前文で用いた場合、記述された数値プラスマイナス10%を指す。より長いポリヌクレオチドは、もちろん、試料の核酸とのハイブリダイゼーションに影響を及ぼさない小ミスマッチ（例えば突然変異の存在による）を含有し得る。このようなポリヌクレオチドは、本明細書中に記載される遺伝子の配列またはその独特の部分とハイブリダイズし得るポリヌクレオチドプローブとしても言及され得る。このようなポリヌクレオチドは、それらの検出手助けするために標識され得る。配列は、遺伝子によりコードされるmRNA、このようなmRNAに対応するcDNAの配列、および/またはこのような配列の増幅バージョンである。本発明のいくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドプローブは、アレイ、その他の固体支持体上に、あるいはプローブを局在化する個々のスポットに固定化される。

10

20

【0029】

本発明のその他の実施形態では、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）およびその変法、例えば定量的PCR（Q-PCR）、逆転写PCR（RT-PCR）および実時間PCR（例えば試料中の各配列に関するmRNAコピーの初期量を測定する位置手段として）、任意に実時間RT-PCRまたは実時間Q-PCR（これらに限定されない）のような方法により、全部または一部の遺伝子配列が増幅され、検出され得る。このような方法は、遺伝子配列の一部分と相補的である1つまたは2つのプライマーを利用し、この場合、プライマーは核酸合成を起動するために用いられる。新規合成核酸は任意に標識され、そして直接的にまたは本発明のポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションにより検出され得る。新規合成核酸は、それらのハイブリダイゼーションを可能にする条件下で、本発明のポリヌクレオチド（配列を含有）と接触され得る。発現核酸の発現を検出するための付加的方法としては、RNAアーゼ保護検定、例えば液相ハイブリダイゼーション、ならびに細胞のin situハイブリダイゼーションが挙げられる。

30

【0030】

あるいは、そして本発明のさらなる実施形態では、遺伝子発現は、上記細胞試料中の、または被験者の体液中の個々の遺伝子産物（タンパク質）またはそのタンパク質分解断片の1つまたは複数のエピトープに特異的な1つまたは複数の抗体の使用による当該細胞試料中の発現タンパク質の分析により確定され得る。細胞試料は、例えば細胞表面マーカーに対する標識抗体の使用と、その後の蛍光活性化細胞選別（FACS）により、被験者の血液から濃化される乳癌上皮細胞の試料であり得る。このような抗体は、遺伝子産物との結合後のそれらの検出を可能にするために、標識され得る。本発明の実行に用いるのに適した検出方法としては、細胞含有試料または組織の免疫組織化学、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、例えば細胞含有組織または血液試料の抗体サンドイッチ検定、質量分光分析、ならびに免疫-PCRが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0031】

「標識」または「標識化」という用語は、標識化分子の存在を示す検出可能シグナルを生じ得る組成物を指す。適切な標識としては、放射性同位元素、ヌクレオチド発色団、酵素、基質、蛍光分子、化学発光部分、磁気粒子、生物発光部分等が挙げられる。このよう

50

なものとして、標識は、分光分析的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的または化学的手段により検出可能な任意の組成物である。

【0032】

「支持体」という用語は、慣用的支持体、例えばビーズ、粒子、計量棒、繊維、フィルター、膜およびシランまたはシリケート支持体、例えばガラススライドを指す。

【0033】

「発現」および「遺伝子発現」は、核酸物質の転写および/または翻訳を包含する。

【0034】

本明細書中で用いる場合、「～を含む」という用語およびその同語源語は、それらの包括的意味で用いられ、即ち「～を包含する」という用語およびその対応する同語源語と等価である。

10

【0035】

ある事象を起こ「させる」条件、あるいはハイブリダイゼーション、鎖伸長等のようなある事象が起きるのに「適して」いる条件、または「適切な」条件は、このような事象がおきるのを妨げない条件である。したがってこれらの条件は、当該事象を可能にし、増強し、促進しおよび/または実施可能である。当該技術分野で既知でありそして本明細書中に記載されているこのような条件は、例えばヌクレオチド配列の性質、温度、緩衝条件によっている。これらの条件は、所望される事象、例えばハイブリダイゼーション、切断、鎖伸長または転写にもよっている。

【0036】

20

配列「突然変異」とは、本明細書中で用いる場合、参照配列との比較における、本明細書中に開示される当該遺伝子の配列の任意の配列変更を指す。配列突然変異としては、置換、欠失または挿入のようなメカニズムによる、配列中の単一ヌクレオチド変化、あるいは1つより多いヌクレオチドの変更が挙げられる。単一ヌクレオチド多型(SNP)も、本明細書中で用いられるような配列突然変異である。本発明は相対レベルの遺伝子発現に基づいているため、本明細書中に開示されるような遺伝子の非コード領域における突然変異も本発明の実行において検定され得る。

【0037】

「検出」または「検出する」という用語は、遺伝子発現のレベルおよびその中の変化の直接および間接的確定を含めた検出の任意の手段を包含する。

30

【0038】

別記しない限り、本明細書中で用いられるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0039】

発明を実施するための形態の詳細な説明

本発明は、慣用的病理学技法を用いて可能であるより客観的なやり方で腫瘍を分類するための遺伝子発現情報の使用方法を提供する。本発明は、一部は、複数の腫瘍型、例えば下記のおよび米国特許仮出願60/577,084号(2004年6月4日発行)に記載された34腫瘍型のうちの1つとして腫瘍試料を分類するために用いられる遺伝子配列の数の無作為低減の結果に基づいている。用いられる試料中で低または一定シグナルを表示する遺伝子の除去に基づいたより大きな組から濾し落とされた総数16,948の遺伝子が、以下の実施例に記載されるような交差妥当化および予測精度の療法のために用いられた。全体からの、50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800、2000、2200、2400、2600、2800、3000およびそれより多い遺伝子の100無作為選択が選択され、そして本明細書中に記載されるような分類のために用いられた。

40

【0040】

したがって第一の態様において、本発明は、一組織型または組織起源の(またはからの)腫瘍細胞を含むとして細胞含有試料を分類する方法を提供する。本方法は、被験者から得られる細胞含有試料中の細胞からの50またはそれより多い転写配列の発現レベルを確定または測定し、そして上記配列の発現レベルに基づいた複数の腫瘍型からの一組織型の腫

50

瘍細胞を含有するとして試料を分類することを包含する。本明細書中で用いる場合、「複数」とは、2またはそれより多い状態を指す。

【0041】

本発明のいくつかの実施態様では、上記転写配列の50%より多くの発現が上記転写配列の別のものの発現と相関せず；および/または50またはそれより多い転写配列が、既知の腫瘍試料を用いる指示習得事項に、それらの発現と上記複数の腫瘍型との間の相関のレベルに、あるいはそれらの発現と上記複数の腫瘍型との間の相関におけるそれらの階級に基づいて選択されない。

【0042】

分類は、試料の細胞中の50またはそれより多い転写配列の発現レベルと既知の腫瘍試料および/または既知の非腫瘍試料におけるそれらの発現レベルとの比較に基づいている。あるいは分類は、50またはそれより多い転写配列の発現レベルと同一試料中の参照配列の発現との比較に基づいており、既知の腫瘍試料および/または既知の非腫瘍試料における同一比較に比例するかあるいは基づいている。したがって非限定例として、遺伝子配列の発現レベルは、一組の既知の腫瘍試料で確定されて、被験者からの細胞含有試料中で検出または確定される発現レベルが比較されるデータベースを提供する。試料中の遺伝子配列（単数または複数）の発現レベル（単数または複数）は、好ましくは同一試料または被験者からの正常または非癌性細胞中の上記配列（単数または複数）の発現レベル（単数または複数）とも比較され得る。以下で、ならびにQ PCRまたは実時間Q PCRを利用する本発明の実施形態において記載されるように、発現レベルは、同一試料中の参照遺伝子の発現レベルと比較され得るし、あるいは発現レベルの比が用いられ得る。

【0043】

使用するための50またはそれより多い遺伝子配列の選択は、無作為であり得るし、あるいは種々の判定基準に基づいた選択による。一非限定例として、遺伝子配列は、クラスター化技法を含めた非指示習得事項に基づいて選択され得る。別の非限定例として、選択は、腫瘍型を分類するそれらの能力に関して冗長度を低減するかまたは除去することであり得る。例えば遺伝子配列は、それらの発現と分類のために用いられる1つまたは複数のその他の遺伝子配列の発現との間の相関の欠如に基づいて選択される。これは、複数の試料中で、データ組中の互いの遺伝子の発現レベルとの相関に関して発現データ組中の各遺伝子配列の発現レベルを査定して、相関係数の相関マトリックスを生じることにより、成し遂げられる。これらの相関確定は、遺伝子配列の各対間で直接的に、あるいは遺伝子配列の各対の発現値間の直接比較をせずに間接的に、実施され得る。

【0044】

種々の相関方法は、データ組内の個々の遺伝子配列の発現データの相関に用いられ得る。非限定例としては、パラメトリック法および非パラメトリック法、ならびに相互情報および非線状アプローチに基づいた方法が挙げられる。パラメトリックアプローチの非限定例としては、ピアソン相関（またはピアソン r 。線状または積率相関とも呼ばれる）およびコサイン相関が挙げられる。非パラメトリック法の非限定例としては、スピアマンの R （または順位）相関、ケンドールのタウ相関およびガンマ統計学が挙げられる。各相関法は、データ組中の個々の遺伝子配列の発現間の相関のレベルを確定するために用いられ得る。全配列と他のすべての配列との相関は、マトリックスとして最も容易に考えられる。非限定例としてピアソンの相関を用いる場合、当該方法における相関係数 r は相関のレベルの指標として用いられる。他の相関方法が用いられる場合、0.25であるかまたは約0.25であるか乃至は0.5であるかまたは約0.5である r に対応する相関の等価レベルの認識とともに、 r と類似の相関係数が用いられ得る。

【0045】

相関係数は、所望により、相関遺伝子配列の数を種々の数に低減するよう選択され得る。 r を用いる本発明のいくつかの実施形態では、選択係数値は、約0.25またはそれ以上、約0.3またはそれ以上、約0.35またはそれ以上、約0.4またはそれ以上、約0.45またはそれ以上あるいは約0.5またはそれ以上のものであり得る。係数値の選択は、データ組中の遺

10

20

30

40

50

伝子配列間の発現がその値またはそれより高い値で相関する場合、それらはおそらくは本発明のサブセット中に含まれない、ということの意味する。したがっていくつかの実施形態では、当該方法は、所望の相関係数より上で、腫瘍型データ組中の別の遺伝子配列との相関において発現される1つまたは複数の遺伝子配列を排除または除去する（分類のために用いない）ことを包含する。しかしながら、任意の他の遺伝子配列と相関しない遺伝子配列の状況が存在し、この場合、それらは分類における使用から必ずしも除去されない、ということが指摘される。

【0046】

したがって遺伝子配列の発現レベルは、そのレベルの約10%より以上、約20%より以上、約30%より以上、約40%より以上、約50%より以上、約60%より以上、約70%より以上、約80%より以上、または約90%より以上が用いられる遺伝子配列の別のものと相関しない場合、本発明の実施に用いられ得る。発現レベル間の相関は、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3または約0.2より低い値を基礎にし得る。サブセット中の遺伝子配列の発現はサブセットから排除される遺伝子配列の発現と相関するため、いくつかの遺伝子配列の発現レベルの排除を伴ってクラス間を分類する能力が存在する。それゆえ、排除遺伝子配列の発現に基づいた情報はサブセット中に残存する配列により依然として表示されるため、情報は失われなかった。したがってサブセットの遺伝子配列の発現は、細胞の特性および/または特質（または表現型）に関連した情報内容を有する。これは、本発明のサブセットの使用により分類され得る本来の遺伝子発現データ組の一部として含まれない付加的腫瘍型クラスの分類への適用およびそれとの関連性を有するが、それは、サブセット中の配列およびそれらの付加的クラス中で発現される配列の発現間の情報の冗長性に基づくためである。したがって本発明を用いて、本来の遺伝子発現データ組を生成するために用いられる複数の既知のクラスを越えた一腫瘍型であるとして細胞を分類し得る。

【0047】

特定の腫瘍型との発現の相関低減に基づいた遺伝子配列の選択も用いられ得る。これは、1つまたは複数の腫瘍型と最高に相関した発現レベルは必ずしも異なる腫瘍型間の分類における最大値のものではなかった、という観察に基づいた本発明の発見も反映する。これは、分類のための無作為選択遺伝子配列を用いる能力ならびに1つまたは複数の腫瘍型との最も有意の相関で発現されない、本明細書中に記載されるような、特定配列の使用の両方により反映される。したがって本発明は、最も有意のP値に基づいた遺伝子配列の選択、あるいは遺伝子配列および1つまたは複数の腫瘍型の相関に基づいた等級付けを伴わずに実行され得る。したがって本発明は、等級付けベースの方法、例えばクラスカル・ワリスH検定H検定を用いずに実行され得る。

【0048】

本発明の実行に用いられる遺伝子配列としては、いくつかの乳癌および卵巣癌と相関して発現されることが観察されているエストロゲン受容体の発現のような、特定腫瘍型との相関において発現されることが観察されているものが挙げられ得る。しかしながら本発明のいくつかの実施形態では、本発明は、分類されている腫瘍型のいずれかと関連すると従来同定されていない少なくとも1つの遺伝子配列の発現レベルを用いて実行される。したがって本発明は、細胞含有試料が分類され得る2またはそれより多い（39またはそれ以上の）腫瘍型での発現に従来関連するかまたは相関している遺伝子配列のすべてを伴わずに実行され得る。

【0049】

本発明は主にヒト被験者に関して記載されるが、しかし他の被験者からの試料も用いられ得る。必要であるのは、未知のまたは試験試料中の発現レベルが比較され得るよう、複数の既知の腫瘍試料中の遺伝子配列の発現レベルを査定する能力だけである。したがって本発明は、複数の発現配列および複数の既知の腫瘍試料が利用可能である任意の生物体からの試料に適用可能であり得る。一非限定例は、発現ネズミ配列の検出を可能にするためのマウスゲノムの利用可能性、および既知のマウス腫瘍試料の利用可能性、または既知の

10

20

30

40

50

試料を得る能力に基づいたマウス試料への本発明の適用である。したがって本発明は、非限定例として臨床試験に用いられる哺乳類、霊長類ならびに動物（例えばラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコおよびチンパンジー）の試料を含めたその他の試料を伴う使用を意図される。

【0050】

本発明は細胞含有試料を用いて用意に実行されるが、しかし遺伝子発現レベルに関して検定され得る任意の核酸含有試料が本発明の実行に用いられ得る。本発明を限定することなく、本発明の一試料は、腫瘍細胞を含有することが疑われるかまたは既知であるものであり得る。あるいは本発明の試料は、癌に罹患しているかまたは発症する危険がある個体から単離された組織または流体の「腫瘍試料」または「腫瘍含有試料」または「腫瘍細胞含有試料」であり得る。本発明とともに用いるための試料の非限定例としては、臨床試料、例えば固定試料、生鮮試料または凍結試料が挙げられるが、これらに限定されない。適切な細胞または核酸が遺伝子発現レベルの確定に利用可能である限り、試料は、件対中の細胞の *in situ* 状況に関する少なくともも何らかの情報を含む吸引液、細胞学的試料（例えば血液またはその他の体液）または組織検体であり得る。本発明の一部は、凍結組織切片を用いて得られる結果が固定組織または細胞試料に伴う状況に有効に適用され、そして新鮮試料に拡大され得る、という発見に基づいている。

10

【0051】

固定試料の非限定例としては、ホルマリンまたはホルムアルデヒド（例えば F F P E 試料）で、ブーダン固定液、グルタルアルデヒド、アセトン、アルコールまたは任意のその他の固定液、例えば免疫組織化学（IHC）のために細胞または組織試料を固定するために用いられるもので固定されるものが挙げられる。その他の例としては、核酸およびタンパク質に関連した細胞を沈着する固定液が挙げられる。その凍結状態を保持する必要性といったような凍結組織検体を取り扱うに際して考え得る厄介な問題を考えた場合、本発明は、非凍結試料、例えば固定試料、新鮮試料、例えば血液またはその他の体液または組織からの細胞、ならびに最小限に処理された試料を用いて実行され得る。本発明のいくつかの適用では、試料は、標準病理学的技法、例えば免疫組織化学ベースの検定（これらに限定されない）を用いては分類されていない。

20

【0052】

本発明のいくつかの実施形態では、試料は、以下の53のものおよびそのサブセットから選択される一型の腫瘍細胞を含有するとして分類される：乳房の腺癌、頸部の腺癌、食道の腺癌、胆嚢の腺癌、肺の腺癌、膵臓の腺癌、小・大腸の腺癌、胃の腺癌、星状細胞腫、皮膚の基底細胞癌、肝臓の胆管癌、卵巣の明細胞腺癌、び慢性大型B細胞リンパ腫、精巣の胚性癌腫、子宮の子宮内膜癌腫、ユーイング肉腫、甲状腺の濾胞状癌、消化管間葉系腫瘍、卵巣の生殖細胞腫瘍、精巣の生殖細胞腫瘍、未分化神経膠細胞腫、肝臓の肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、肺の大細胞癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、乳房の小葉癌、悪性繊維性組織球腫、甲状腺の髄様癌、黒色腫、髄膜腫、肺の中皮腫、卵巣の粘液性腺癌、筋繊維肉腫、腸の神経内分泌腫瘍、乏突起神経膠腫、骨肉腫、甲状腺の乳頭癌、クロム親和性細胞腫、腎臓の腎細胞癌、横紋筋肉腫、精巣の精上皮腫、卵巣の漿液性腺癌、肺の小細胞癌、頸部の扁平上皮細胞癌、食道の扁平上皮細胞癌、喉頭の扁平上皮細胞癌、肺の扁平上皮細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、滑膜肉腫、T細胞リンパ腫および膀胱の移行上皮癌。

30

40

【0053】

本発明の他の実施形態では、試料は、以下の34のものおよびそのサブセットから選択される一型の腫瘍細胞を含有するとして分類される：副腎、脳、乳房、類癌 腸、頸部（扁平上皮細胞）、胆管癌、子宮内膜、生殖細胞、GIST（消化管間葉系腫瘍）、腎臓、平滑筋肉腫、肝臓、肺（腺癌、大細胞）、肺（小細胞）、肺（扁平上皮）、リンパ腫（B細胞）、リンパ腫（ホジキン）、髄膜腫、中皮腫、骨肉腫、卵巣（明細胞）、卵巣（漿液細胞）、膵臓、前立腺、皮膚（基底細胞）、皮膚（黒色腫）、小および大腸；柔組織（脂肪肉腫）；柔組織（MFHまたは悪性繊維性組織球腫）、柔組織（肉腫 滑膜）、精巣（精上皮腫）、甲状腺（濾胞 乳頭）、甲状腺（髄様癌）および膀胱。

50

【0054】

本発明のさらなる実施形態では、試料は、以下の39のものおよびそのサブセットから選択される一型の腫瘍細胞を含有するとして分類される：副腎、脳、乳房、類癌 腸、頸部 腺癌、頸部 扁平上皮、子宮内膜、胆嚢、生殖細胞 卵巣、GIST、腎臓、平滑筋肉腫、肝臓、肺 腺癌 大細胞、肺 小細胞、肺 扁平上皮、リンパ腫 B細胞、リンパ腫 ホジキン、リンパ腫 T細胞、髄膜腫、中皮腫、骨肉腫、卵巣 明細胞、卵巣 漿液性、膵臓、前立腺、皮膚 基底細胞、皮膚 黒色腫、皮膚 扁平上皮、小および大腸；柔組織 脂肪肉腫、柔組織 MFH、柔組織 肉腫 滑膜、胃 腺癌、精巣 その他（または非精上皮腫）、精巣 精上皮腫、甲状腺 濾胞 乳頭、甲状腺 髄様および膀胱。

【0055】

本発明の方法は、上記組のいずれかのサブセットの腫瘍の腫瘍細胞を含有するとして細胞含有試料を分類するためにも適用され得る。サブセットのサイズは、通常は小さく、上記の2、3、4、5、6、7、8、9または10の腫瘍型からなる。あるいはサブセットのサイズは、当該組の通常サイズまでの任意の整数であり得る。したがって本発明の実施形態は、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、48、49、50、51または52の上記の型の間の分類を包含する。いくつかの実施形態では、サブセットは、同一組織または器官型のものである腫瘍型からなる。あるいはサブセットは、異なる組織または器官の腫瘍型からなる。いくつかの実施形態では、サブセットは、副腎、脳、類癌 腸、頸部 腺癌、頸部 扁平上皮、胆嚢、生殖細胞 卵巣、GIST、平滑筋肉腫、肝臓、髄膜腫、骨肉腫、皮膚 基底細胞、皮膚 扁平上皮、柔組織 脂肪肉腫、柔組織 MFH、柔組織 肉腫 滑膜、精巣 その他（または非精上皮腫）、精巣 精上皮腫、甲状腺 濾胞 乳頭および甲状腺 髄様から選択される1つまたは複数のの型を包含する。

【0056】

上記腫瘍型のサブセット間の分類は、図1および2に示される結果により実証されるが、この場合、50という少数またはそれより多い遺伝子配列の発現レベルを用いて、上記の39の組中のもの間の2つの腫瘍型の無作為試料間を分類し得る。50~100遺伝子配列（無作為に選択された）の発現レベルは、種々の精度で2~39腫瘍型を分類するために用いられ得る。本発明は、ヒト「トランスクリプトーム」（ゲノムの転写部分）中に見出されるような50またはそれ以上、約55またはそれ以上、約60またはそれ以上、約65またはそれ以上、約70またはそれ以上、約75またはそれ以上、約80またはそれ以上、約85またはそれ以上、約90またはそれ以上、約100またはそれ以上、約110またはそれ以上、約120またはそれ以上、約130またはそれ以上、約140またはそれ以上、約150またはそれ以上、約200またはそれ以上、約250またはそれ以上、約300またはそれ以上、約350またはそれ以上、あるいは約400またはそれ以上の転写配列の発現レベルを用いて実行され得る。本発明は、50~60またはそれ以上、約60~70またはそれ以上、約70~80またはそれ以上、約80~90またはそれ以上、約90~100またはそれ以上、約100~110またはそれ以上、約110~120またはそれ以上、約120~130またはそれ以上、あるいは約130~140またはそれ以上の転写配列の発現レベルを用いても実行され得る。本発明のいくつかの実施形態では、転写遺伝子は無作為に精選され、あるいは本明細書中に開示される特定遺伝子配列の全部またはいくつかを包含する。本明細書中で実証されるように、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%または約95%あるいはそれ以上の精度を有する分類が、本発明の使用により実施され得る。

【0057】

その他の実施形態では、その他の遺伝子配列の発現レベルは、分類において用いるための発現レベルの上記の確定とともに確定され得る。これの一非限定例は、遺伝子発現を確定するためのマイクロアレイベースのプラットフォームの場合に認められるが、この場合、その他の遺伝子配列の発現も測定される。それらの他の発現レベルが分類に用いられない場合、それらは「過剰」転写配列の結果であると考えられ、本発明の実施にとって重要でない。あるいはそしてそれらの他の発現レベルが分類に用いられる場合、それらは本発明

10

20

30

40

50

の範囲内であって、この場合、特定数の配列を用いるという説明は、付加的配列の発現レベルの使用を必ずしも排除しない。いくつかの実施形態では、本発明は、1つまたは複数の「過剰」遺伝子配列、例えば冗長な情報を提供し得るものから、本発明の方法に用いられる1つまたは複数の他の遺伝子配列までの配列レベル（単数または複数）の使用を包含する。

【0058】

上記の腫瘍型のうちの1つの細胞を含有するとしての試料の分類は、試料の組織または器官部位起源も固有に分類するため、本発明の方法は、患者の特定組織または器官部位のものであるとしての腫瘍試料の分類に適用され得る。本発明のこの適用は、試料が別の腫瘍による転移の結果である腫瘍のものである場合に特に有用である。本発明のいくつかの実施形態では、腫瘍試料は以下の24のものうちの1つであるとして分類される：副腎、膀胱、骨、脳、乳房、頸部、子宮内膜、食道、胆嚢、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、柔組織、小ノ大腸、胃、精巣、甲状腺および子宮。

10

【0059】

本発明は、39腫瘍型中の配列の発現レベルとの比較に基づいた上記の腫瘍型のうちの1つとしての分類も提供するが、しかし分類におけるより高レベルの信頼性が望ましいと考え得る。分類の信頼性の増大が好ましい場合、分類は、図8に示されるような特定の本来起源または細胞型のものであるとして腫瘍試料を同定するよう調整され得る。したがって起源または細胞型の同定により腫瘍型に関して特異性の低減の代わりに、信頼性の増大がなされ得る。

20

【0060】

上記の39腫瘍型のうちの1つの腫瘍細胞を有するとしての細胞含有試料の分類は、試料の組織または器官部位起源も固有に分類する。例えば頸部 扁平上皮であるとしての試料の同定は必然的に、図8に示されるように頸部起源、扁平上皮細胞型のものである（したがって起源が非上皮性であるというよりむしろ上皮性である）として腫瘍を分類する。それは、腫瘍が必ずしも生殖細胞起源でなかった、ということも意味する。したがって本発明の方法は、被験者または患者の特定の組織または器官部位のものであるとしての腫瘍試料の分類に適用され得る。本発明のこの適用は、試料が別の腫瘍による転移の結果である腫瘍のものである場合に特に有用である。

【0061】

上記の型のうちの1つの腫瘍細胞を有するとして細胞含有試料を分類するための本発明の実行は、1) トレーニング組としての複数の既知の腫瘍型における遺伝子配列の発現レベル、ならびに2) 腫瘍型のうちの1つの細胞を有するとして試料を分類するための試料の1つまたは複数の細胞中の同一遺伝子の発現レベルを受容するために指定習得事項を利用する適切な分類アルゴリズムの使用によるものである。これについてのさらなる考察は、本明細書中の実施例の節で提供される。発現レベルは、任意のフォーマットでのシグナル、例えば本明細書中に記載されるような核酸発現またはタンパク質発現に基づいて提供され得る。

30

【0062】

当業者に明らかのように、分類の範囲は、腫瘍型の数ならびに各腫瘍型に関する試料の数に影響される。しかし本明細書中で提供されるようなヒト腫瘍の全範囲の適切な試料を考えると、本発明は、それらの腫瘍型ならびに付加的型の分類に容易に適用される。

40

【0063】

本発明の実行に用いられ得る分類アルゴリズムの非限定例としては、指定習得事項アルゴリズムおよび人工神経回路網（ANN）が挙げられる。本発明の好ましい実施形態では、距離ベースの分類アルゴリズム、例えばk 最近傍（KNN）アルゴリズム、またはサポートベクターマシン（SVM）が用いられる。

【0064】

KNNの使用は本発明のいくつかの実施形態においてであり、そして非限定的代表例としてさらに考察される。KNNは、本明細書中に記載される39の腫瘍型すべてを含めた既

50

知の腫瘍試料の「トレーニング組」中の遺伝子の発現データを分析するために用いられ得る。トレーニングデータ組は次に、細胞含有試料中の同一遺伝子に関する発現データと比較され得る。次に試料中の遺伝子の発現レベルは、KNNによりトレーニングデータ組と比較されて、最も類似する発現パターンを有する腫瘍試料を同定する。非限定例として、5つの「最近傍」が同定され、そしてその腫瘍型が用いられて、既知の腫瘍試料を分類し得る。もちろん、「最近傍」の他の数が用いられ得る。非限定例としては、5未満、約7、約9または約11またはそれより大きい「最近傍」が挙げられる。

【0065】

仮説的例として、未知の試料の5つの「最近傍」が4つのB細胞リンパ腫および1つのT細胞リンパ腫である場合には、B細胞リンパ腫のものであるとしての試料の分類は高精度でなされ得る。これは、実施例に記載されるように、84%またはそれより高い精度、例えば90%の精度で用いられた。

10

【0066】

分類能力は、ある種の状況において腫瘍分類の信頼性を増大するための手段を提供するための分類スキームの固有の性質と組合せられ得る。例えば試料の5つの「最近傍」が3つの卵巣明細胞および2つの卵巣漿液性腫瘍である場合、単に、卵巣起源のものであるとして腫瘍を処理し、したがって被験者または患者（試料が得られる）を処理することにより信頼性は改善され得る。図8を参照すると、これは、信頼性増大に有利になるよう特異性を交換する一例である。これは、未知の試料が粘液性または子宮内膜様腫瘍であったという可能性の取り扱いの付加的利益を提供する。もちろん当業者は自由に、これら2つの最もありそうな可能性のうち的一方または両方として腫瘍を処理し、その確定に従って続行し得る。

20

【0067】

ある種の腫瘍型における腫瘍細胞の発生的系統（例えば生殖細胞）は複雑であり、多数の細胞型を包含し得るため、図8は過剰簡略化されていると思われる。しかしながらそれは、既知の組織病理学を説明し、そして腫瘍関連遺伝子配列徴候を分析し、説明するための「ガイド樹」として役立つための良好な基礎として役立つ。

【0068】

分類スキームの固有の性質は、[最近傍]が多義である場合の腫瘍分類の信頼性を増大するための一手段も提供する。例えば5つの「最近傍」が1つの膀胱、1つの乳房、1つの腎臓、1つの肝臓および1つの前立腺である場合、分類は単に、非扁平上皮細胞腫瘍のものであり得る。このような確定は有意の信頼性を用いてなされ、したがって試料が得られた被験者または患者が処置され得る。理論に縛られずに、そして単に本発明の理解を改善するために提供されるのではなく、最後の2つの例は、類似の細胞型および/または組織起源の細胞の遺伝子発現における類似性を反映する。

30

【0069】

本発明の実施形態は、患者からの癌の起源を同定するための本明細書中に記載される方法および材料の使用を包含する。したがって腫瘍細胞を含有する試料を考えると、腫瘍細胞の組織起源は、本発明の使用により同定される。一非限定例は、癌細胞を含有する炎症リンパ説を有する被験者の場合である。細胞は、リンパ節中に流入する組織または器官からであり、あるいはそれは、別の組織源からであり得る。本発明を用いて、癌細胞の供給源の同定を可能にする特定の腫瘍または組織型（または起源）のものであるとして細胞を分類し得る。代替的非限定例では、試料（例えばリンパ節からのもの）は、組織型または起源の腫瘍細胞であるとして少なくとも1つの細胞を分類するために本発明の使用によりまず検定される細胞を含有する。次にこれを用いて、試料中の癌細胞の供給源を同定する。これらとともに、他の癌診断試験の使用における時間、努力および経費を節約するための本発明の有益な使用の例である。

40

【0070】

さらなる実施形態では、本発明は、癌の既往歴を有する被験者からの試料を用いて実行される。非限定例として、被験者の細胞含有試料（リンパ節または他の箇所からの）は、

50

本発明を用いて細胞が既往癌のものと同一の組織からか、異なる組織からであるかを確定し得るような癌細胞を含有することが判明し得る。本発明のこの適用は、新規の原発性腫瘍（例えば新規癌細胞が乳癌に罹ったことがある被験者の肝臓中に見出される場合）を同定するためにも用いられ得る。本発明は、既往乳癌からの（あるいは、前に同定されたか否かにかかわらず、別の腫瘍型からの）転移の結果であるとして、あるいは肝臓癌の新規の原発性発生として新規癌細胞を同定するために用いられ得る。本発明は、多重癌が見出される組織または器官の試料にも適用されて、各癌の起源を、ならびに癌が同一起源のものであるか否かを確定し得る。

【0071】

本発明は、発現遺伝子配列の無作為群の発現レベルの使用により実行され得るが、しかし本発明は、本発明の実行に用いるための例示的遺伝子配列も提供する。本発明は、50またはそれより多くが本発明の実行に用いられ得る74遺伝子配列の第一群を包含する。74の組からの遺伝子配列の発現レベルが分類に際して用いられる限り、50～74遺伝子配列は、付加的配列の発現レベルの確定と同時に用いられ得る。本発明のこのような実施形態の非限定例は、74遺伝子配列またはその少なくとも50（または50～約90）成員の発現が、例えば本発明を実施するために用いられるマイクロアレイベースのプラットフォームの使用により、複数の他の配列の発現レベルと同時に測定される場合である。それらの他の発現レベルが分類に用いられない場合、それらは「過剰」転写配列の結果とみなされ、本発明の実行にとって重要でない。あるいは、そしてそれらの他の発現レベルが分類に用いられる場合、それらは本発明の範囲内であり、この場合、上記の配列の使用は付加的配列の発現レベルの使用を必ずしも排除しない。

10

20

【0072】

本発明の実行に用いるための74遺伝子配列の一組に対応するmRNA配列は、添付の配列表に提示されている。配列表（対応する同定情報を伴い、寄託番号およびその他の情報を含む）は、以下により提供される：

【0073】

【表 1】

```

>Hs.73995_mRNA_1 gi|190403|gb|M60502.1|HUMPROFILE Human profilaggrin mRNA,
3' end polyA=1 (SEQ ID NO:1)
>Hs.75236_mRNA_4 gi|14280328|gb|AY033998.1| Homo sapiens polyA=3 (SEQ ID
NO:2)
>Hs.299867_mRNA_1 gi|4758533|ref|NM_004496.1| Homo sapiens hepatocyte
nuclear factor 3, alpha (HNF3A), mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:3)
>Hs.285401_contigl
AI147926|AI880620|AA768316|AA761543|AA279147|AI216016|AI738663|N79248|AI68
4489|AA960845|AI718599|AI379138|N29366|BF002507|AW044269|R34339|R56326|H04
648|R67467|AI523112|BF941500 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:4)
>Hs.182507_mRNA_1 gi|15431324|ref|NM_002283.2| Homo sapiens keratin, hair,
basic, 5 (KRTHB5), mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:5)
>Hs.292653_contigl
AI200660|AW014007|AI341199|AI692279|AI393765|AI378686|AI695373|AW292108|T1
0352|R44346|AW470408|AI380925|BF938983|AW003704|H08077|F03856|H08075|F0889
5|AW468398|AI865976|H22568|AI858374|AI216499 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:6)
>Hs.97616_mRNA_3 gi|12654852|gb|BC001270.1|BC001270 Homo sapiens clone
MGC:5069 IMAGE:3458016 polyA=3 (SEQ ID NO:7)
>Hs.123078_mRNA_3 gi|14328043|gb|BC009237.1|BC009237 Homo sapiens clone
MGC:2216 IMAGE:2989823 polyA=3 (SEQ ID NO:8)
>Hs.285508_contigl AW194680|BF939744|BF516467 polyA=1 polyA=1 (SEQ ID
NO:9)
>Hs.183274_contigl
BF437393|BF064008|BF509951|AW134603|AI277015|AI803254|AA887915|BF054958|AI
004413|AI393911|AI278517|AW612644|AI492162|AI309226|AI863671|AA448864|AI64
0165|AA479926|AA461188|AA780161|BF591180|AI918020|AI758226|AI291375|BF0018
45|BF003064|AI337393|AI522206|BE856784|BF001760|AI280300 FLAG=1 polyA=2
WARN polyA=3 (SEQ ID NO:10)
>Hs.334841_mRNA_3 gi|14290606|gb|BC009084.1|BC009084 Homo sapiens clone
MGC:9270 IMAGE:3853674 polyA=3 (SEQ ID NO:11)
>Hs.3321_contigl
AI804745|AI492375|AA594799|BE672611|AA814147|AA722404|AW170088|D11718|BG15
3444|AI680648|AA063561|BE219054|AI590287|R55185|AI479167|AI796872|AI018324
|AI701122|BE218203|AA905336|AI681917|BI084742|AI480008|AI217994|AI401468
polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:12)

```

10

20

【 0 0 7 4 】

【表 2】

>Hs.306216_singlet1 AW083022 polyA=1 polyA=2 (SEQ ID NO:13)
 >Hs.99235_contig1 AA456140|AI167259|AA450056 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:14)
 >Hs.169172_mRNA_2 gi|2274961|emb|AJ000388.1|HSCANPX Homo sapiens mRNA for calpain-like protease CANPX polyA=3 (SEQ ID NO:15)
 >Hs.351486_mRNA_1 gi|16549178|dbj|AK054605.1|AK054605 Homo sapiens cDNA FLJ30043 fis, clone 3NB692001548 polyA=0 (SEQ ID NO:16)
 >Hs.153504_contig2
 BE962007|AW016349|AW016358|AW139144|AA932969|AI025620|AI688744|AI865632|AA854291|AA932970|AU156702|AI634439|AA152496|AI539557|AI123490|AI613215|AI318363|AW105672|AA843483|AI366889|AW181938|AI813801|AI433695|AA934772|N72230|AI760632|BE858965|AW058302|AI760087|AI682077|AA886672|AI350384|AW243848|AW300574|BE466359|AI859529|AI921588|BF062899|BE855597|BE617708 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:17)
 >Hs.199354_singlet1 AI669760 polyA=1 polyA=2 (SEQ ID NO:18)
 >Hs.162020_contig1 AW291189|AA505872 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:19)
 >Hs.30743_mRNA_3 gi|18201906|ref|NM_006115.2| Homo sapiens preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME), mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:20)
 >Hs.271580_contig1
 AI632869|AW338882|AW338875|AW613773|AI982899|AW193151|BE206353|BE208200|AI811548|AW264021 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:21)
 >Hs.69360_mRNA_2 gi|14250609|gb|BC008764.1|BC008764 Homo sapiens clone MGC:1266 IMAGE:3347571 polyA=3 (SEQ ID NO:22)
 >Hs.30827_contig1 H07885|N39347|W85913|AA583408|W86449 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:23)
 >Hs.211593_contig2
 BF592799|AI570478|AA234440|R40214|BE501078|AW593784|AI184050|AI284161|W72149|AW780437|AI247981|AW241273|H60824 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:24)
 >Hs.155097_mRNA_1 gi|15080385|gb|BC011949.1|BC011949 Homo sapiens clone MGC:9006 IMAGE:3863603 polyA=3 (SEQ ID NO:25)
 >Hs.5163_mRNA_1 gi|15990433|gb|BC015582.1|BC015582 Homo sapiens clone MGC:23280 IMAGE:4637504 polyA=3 (SEQ ID NO:26)
 >Hs.55150_mRNA_1 gi|17068414|gb|BC017586.1|BC017586 Homo sapiens clone MGC:26610 IMAGE:4837506 polyA=3 (SEQ ID NO:27)
 >Hs.170177_contig3
 AI620495|AW291989|AA780896|AA976262|AI298326|BF111862|AW591523|AI922518|AI480280|BF589437|AA600354|AI886238|AA035599|H90049|BF112011|N52601|AI570965|AI565367|AW768847|H90073|BE504361|N45292|AI632075|AA679729|AW168052|AI978827|AI968410|AI669255|N45300|AI651256|AI698970|AI521256|AW078614|AI802070|AI885947|AI342534|AI653624|AW243936|T16586|R15989|AI289789|AI871636|AI718785|AW148847 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:28)
 >Hs.184601_mRNA_5 gi|4426639|gb|AF104032.1|AF104032 Homo sapiens polyA=2 (SEQ ID NO:29)
 >Hs.351972_singlet1 AA865917 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:30)
 >Hs.5366_mRNA_2 gi|15277845|gb|BC012926.1|BC012926 Homo sapiens clone MGC:16817 IMAGE:3853503 polyA=3 (SEQ ID NO:31)
 >Hs.18140_contig1
 AI685931|AA410954|T97707|AA706873|AI911572|AW614616|AA548520|AW027764|BF511251|AI914294|AW151688 polyA=1 polyA=1 (SEQ ID NO:32)
 >Hs.133196_contig2
 BF224381|BE467992|AW137689|AI695045|AW207361|BF445141|AA405473 polyA=2 WARN polyA=3 (SEQ ID NO:33)
 >Hs.63325_mRNA_5 gi|15451939|ref|NM_019894.1| Homo sapiens transmembrane protease, serine 4 (TMPRSS4), mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:34)
 >Hs.250692_mRNA_2 gi|184223|gb|M95585.1|HUMHLF Human hepatic leukemia factor (HLF) mRNA, complete cds polyA=3 (SEQ ID NO:35)
 >Hs.250726_singlet4 AW298545 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:36)
 >Hs.79217_mRNA_2 gi|16306657|gb|BC001504.1|BC001504 Homo sapiens clone MGC:2273 IMAGE:3505512 polyA=3 (SEQ ID NO:37)
 >Hs.47986_mRNA_1 gi|13279253|gb|BC004331.1|BC004331 Homo sapiens clone MGC:10940 IMAGE:3630835 polyA=3 (SEQ ID NO:38)

【表 3】

>Hs.94367_mRNA_1 gi|10440200|dbj|AK027147.1|AK027147 Homo sapiens cDNA:
FLJ23494 fis, clone LNG01885 polyA=3 (SEQ ID NO:39)

>Hs.49215_contig1
BI493248|N66529|AA452255|BI492877|AW196683|AI963900|BF478125|AI421654|BE46
6675 polyA=1 polyA=1 (SEQ ID NO:40)

>Hs.281587_contig2
R61469|R15891|AA007214|R61471|AI014624|N69765|AW592075|H09780|AA709038|AI3
35898|AI559229|F09750|R49594|H11055|T72573|AA935558|AA988654|AA826438|AI00
2431|AI299721 polyA=1 polyA=2 (SEQ ID NO:41)

>Hs.79378_mRNA_1 gi|16306528|ref|NM_003914.2| Homo sapiens cyclin A1
(CCNA1), mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:42)

>Hs.156469_contig2 AI341378|AI670817|AI701687|AI3In set
22|AW235883|AI948598|AA446356 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:43)

>Hs.6631_mRNA_1 gi|7020430|dbj|AK000380.1|AK000380 Homo sapiens cDNA
FLJ20373 fis, clone HEP19740 polyA=3 (SEQ ID NO:44)

>Hs.155977_contig1 AI309080|AI313045 polyA=1 WARN polyA=1 (SEQ ID NO:45)

>Hs.95197_mRNA_4 gi|5817138|emb|AL110274.1|HSM800829 Homo sapiens mRNA;
cDNA DKFZp564I0272 (from clone DKFZp564I0272) polyA=3 (SEQ ID NO:46)

>Hs.48956_contig1 N64339|AI569513|AI694073 polyA=1 polyA=1 (SEQ ID NO:47)

>Hs.118825_mRNA_10 gi|1495484|emb|X96757.1|HSSAPKK3 H.sapiens mRNA for MAP
kinase kinase polyA=3 (SEQ ID NO:48)

>Hs.135118_contig3
AI683181|AI082848|AW770198|AI333188|AI873435|AW169942|AI806302|AW340718|BF
196955|AA909720 polyA=1 polyA=2 (SEQ ID NO:49)

>Hs.171857_mRNA_1 gi|13161080|gb|AF332224.1|AF332224 Homo sapiens testis
protein mRNA, partial cds polyA=3 (SEQ ID NO:50)

>Hs.18910_mRNA_3 gi|12804464|gb|BC001639.1|BC001639 Homo sapiens clone
MGC:1944 IMAGE:2959372 polyA=3 (SEQ ID NO:51)

>Hs.194774_mRNA_1 gi|16306633|gb|BC001492.1|BC001492 Homo sapiens clone
MGC:1774 IMAGE:3510004 polyA=3 (SEQ ID NO:52)

>Hs.127428_mRNA_2 gi|16306818|gb|BC006537.1|BC006537 Homo sapiens clone
MGC:1934 IMAGE:2987903 polyA=3 (SEQ ID NO:53)

>Hs.126852_contig1
AI802118|BF197404|BF224434|AA931964|AW236083|AI253119|AW614335|AI671372|AI
793240|AW006851|AI953604|AI640505|AI633982|AW195809|AI493069|AW058576|AW29
3622 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:54)

>Hs.28149_mRNA_1 gi|14714936|gb|BC010626.1|BC010626 Homo sapiens clone
MGC:17687 IMAGE:3865868 polyA=3 (SEQ ID NO:55)

>Hs.35453_mRNA_3 gi|7018494|emb|AL157475.1|HSM802461 Homo sapiens mRNA;
cDNA DKFZp761G151 (from clone DKFZp761G151); partial cds polyA=3 (SEQ ID
NO:56)

>Hs.180570_contig1 R08175|AA707224|AA699986|R11209|W89099|T98002|AA494546
polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:57)

>Hs.196270_mRNA_1 gi|11545416|gb|AF283645.1|AF283645 Homo sapiens
chromosome 8 map 8q21 polyA=3 (SEQ ID NO:58)

>Hs.9030_mRNA_3 gi|12652600|gb|BC000045.1|BC000045 Homo sapiens clone
MGC:2032 IMAGE:3504527 polyA=3 (SEQ ID NO:59)

>Hs.1282_mRNA_3 gi|4559405|ref|NM_000065.1| Homo sapiens complement
component 6 (C6), mRNA polyA=1 (SEQ ID NO:60)

>Hs.268562_mRNA_2 gi|15341874|gb|BC013117.1|BC013117 Homo sapiens clone
MGC:8711 IMAGE:3882749 polyA=3 (SEQ ID NO:61)

>Hs.151301_mRNA_3 gi|16041747|gb|BC015754.1|BC015754 Homo sapiens clone
MGC:23085 IMAGE:4862492 polyA=3 (SEQ ID NO:62)

>Hs.111_contig1 AA946776|AW242338|H24274|AI078616 polyA=1 polyA=2 (SEQ ID
NO:63)

>Hs.150753_contig1 AI123582|AI288234 polyA=0 polyA=0 (SEQ ID NO:64)

>Hs.82109_mRNA_1 gi|14250611|gb|BC008765.1|BC008765 Homo sapiens clone
MGC:1622 IMAGE:3347793 polyA=3 (SEQ ID NO:65)

>Hs.44276_mRNA_2 gi|12654896|gb|BC001293.1|BC001293 Homo sapiens clone
MGC:5259 IMAGE:3458115 polyA=3 (SEQ ID NO:66)

【 0 0 7 6 】

【表4】

```

>Hs.2142_mRNA_4 gi|13325274|gb|BC004453.1|BC004453 Homo sapiens clone
MGC:4303 IMAGE:2819400 polyA=3 (SEQ ID NO:67)

>Hs.180908_contig1 AA846824|AW611680|AA846182|AA846342|AA846360 polyA=2
polyA=3 (SEQ ID NO:68)
>Hs.89436_mRNA_1 gi|16507959|ref|NM_004063.2| Homo sapiens cadherin 17, LI
cadherin (liver-intestine) (CDH17), mRNA polyA=1 (SEQ ID NO:69)
>Hs.151544_mRNA_8 gi|3153107|emb|AL023657.1|HSDSHP Homo sapiens SH2D1A
cDNA, formerly known as DSHP polyA=3 (SEQ ID NO:70)
>Hs.1657_contig4
AW473119|AA164586|AI540656|AI758480|AI810941|AI978964|AI675862|AI784397|AW
591562|AW514102|AI888116|AI983175|AI634735|AI669577|AI202659|AI910598|AI96
1352|AI565481|AI886254|AI538838|AA291749|AWS71455|AI370308|AI274727|AW4739
25|AW514787|AI273871|AW470552|AI524356|AI888281|AW089672|AI952766|AW440601
|AI654044|AW438839|AI972926 polyA=2 polyA=3 (SEQ ID NO:71)
>Hs.35984_mRNA_1 gi|6049161|gb|AF133587.1|AF133587 Homo sapiens chromosome
22 map 22q11.2 polyA=3 (SEQ ID NO:72)
>Hs.334534_mRNA_2 gi|17389403|gb|BC017742.1|BC017742 Homo sapiens, clone
IMAGE:4391536, mRNA polyA=3 (SEQ ID NO:73)
>Hs.60162_mRNA_1 gi|10437644|dbj|AK025181.1|AK025181 Homo sapiens cDNA:
FLJ21528 fis, clone COL05977 polyA=3 (SEQ ID NO:74)

```

10

【0077】

当業者に理解されるように、上記の同定配列のいずれか、ならびに下記の90の組の配列または添付の配列表に提示される配列のいずれかの発現の検出は、これらの配列の任意の適切な部分または断片の発現の検出により実施され得る。好ましくは当該部分は、細胞含有試料中で発現される他の配列に比して独特の配列を含有するのに十分に大きい。さらに、開示配列は二本鎖分子の一鎖を表わし、そしていずれかの鎖が開示配列の発現の指標として検出され得る、と当業者は認識する。これが起こるのは、開示配列は細胞中のRNA分子として発現され、これは好ましくは操作および検出を容易にするためにcDNA分子に転化されるからである。その結果生じるcDNA分子は、発現RNAの配列、ならびにその相補鎖の配列を有し得る。したがってRNA配列鎖または相補鎖のどちらかが検出され得る。もちろん、cDNAへの転化なしに発現RNAを検出することも可能である。

20

【0078】

本発明のいくつかの実施形態では、遺伝子配列の発現レベルは、提示された寄託番号により示されるような上記の配列に対応する以下のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズすると細胞含有試料中の発現配列を検出することにより測定される。

30

【0079】

【表 5】

>AF133587
 CCCGGATCGCCATCAGTGTTCATCGAGTTCAAACCCTGAGCCCTTCATTACCTCTGTGAG (SEQ ID NO: 75)
 >BC017742
 TGCCCTTGCTCTGTGTTCATCTCAGTCAATTTGACTTAGAAAAGTGCCTTCAAAGGACCCT (SEQ ID NO: 76)
 >BF437393
 GGAGGGAGGGCTAATTATATATTTTTGTTGTTCCCTCTATACTTTGTTCTGTTGTCTGCGCC (SEQ ID NO: 77)
 >AI620495
 CAGTTTGGATTGTATAATAACGCCAAGCCCAGTTGTAGTCGTTTGTAGTGCAGTAATGAAA (SEQ ID NO: 78)
 >AK000380
 AAATCAGAGTAACCCTTTCTGTATTGAGTGCAGTGTTTTTTACTCTTTTCTCATGCACAT (SEQ ID NO: 79)
 >BC009237
 TGCCTGGCACAAGAAGAAGAATATAAATGATAGTTGACTCGACTCGTCTGTGGAAGAACTTA (SEQ ID NO: 80)
 >BC008765
 AGTCTTTTGCTTTTGGCAAACCTCTACTTAATCCAATGGGTTTTTCCCTGTACAGTAGAT (SEQ ID NO: 81)
 >BC001504
 GGTACTGTGGGTGGAATAGTGGAGGCCCTCAACTGATTAGACAAGGCCCGCCACATCT (SEQ ID NO: 82)
 >NM_019894
 TAAAATGCACTGCCCTACTGTTGGTATGACTACCCTTACTACTGTTGTCATTGTTATTA (SEQ ID NO: 83)
 >BF224381
 TTCTCTTTTGGGGCAAACACTATGTCCTTTTCTTTTCTAGATACAGTTAATTCCTGGA (SEQ ID NO: 84)
 >AL157475
 AAGACCCACACCCTGTAGCAATACCAAGTGTCTATTACATAATCAATGGACGATTTATACT (SEQ ID NO: 85)
 >AY033998
 AGTGTGCAAGTTTCCTTTAAAACCAACAAGCCCACAAGTCTGAATTTCCCATTCTTA (SEQ ID NO: 86)
 >H07885
 GTCAGTGTATAGCAGCTGTGATTTCAACAAGGAAGGTTGCTGCAGGGGACCTGGTTGAT (SEQ ID NO: 87)
 >NM_004496
 TTTCATCCAGTGTATGCACTTTCCACAGTTGGTGTAGTATAGCCAGAGGGTTTCATTA (SEQ ID NO: 88)
 >AA846824
 GGAAGTAGGGATTATTCGTTTAAATTCAATCGCGAGCACAAGTGGACTGGCCGGGGA (SEQ ID NO: 89)
 >BC017586
 GGGACCAGGCCCTGGGACAGCCATGTGGCTCCAAATGACTAAATGTCAGCTCAAAAACCA (SEQ ID NO: 90)

10

20

30

【 0 0 8 0 】

【表 6】

>AA456140
TCCGTTTATGGAGGCAATTCATATCCTTTCTTGAACGCACATTTCAGCTTACCCAGAGA (SEQ ID
NO:91)
>NM_002283
AGAGTTAAGCCACTTCCTGGGTCTCCTTCTTATGACTGTCTATGGGTGCATTGCCTTCTG (SEQ ID
NO:92)
>AL023657
GTGGCCTGAGTAATGCATTATGGGTGGTTTACCATTCTTGGAGGTAAGCATCACATGA (SEQ ID
NO:93)
>BC001639
ACACATGCATGTGTCTGTGTATGTGTGAATGTGAGAGAGACACAGCCCTCCTTTCAGAAG (SEQ ID
NO:94)
>BC015754
TCTGTAACTGCACAACCCTGGGGTTGCTGCAGAGCTATTTCTTTCCATGTAAAGTAGTG (SEQ ID
NO:95)
>AF332224
AAACTCTTTCCGACTCCAGAGGAGAAGCTGGCAGCTCTCTGTAAGAAATATGCTGATC (SEQ ID
NO:96)
>BC001270
GCTTCTCTATCGCCCAATGCAAAATCGATGAAATGGGGAGTTCTCTGGGCCAGGCCACA (SEQ ID
NO:97)
>AI147926
GTAGAATCCTCTGTTTCATAATGAACAAGATGAACCAATGTGGATTAGAAAGAAGTCCGAG (SEQ ID
NO:98)
>AW298545
CTGTTTTAAAAGTGAATGGCAGCAAATGTTTTCTCAACTCGGAGATTCTGTATGGAG (SEQ ID
NO:99)
>AI802118
AATAAATAGTAGCTCTGCTGATGATGACGTTGATAACCAAAGTCTGTGGTCTTAAGT (SEQ ID
NO:100)
>AI683181
CAAACAGCCCGGTCTTGTATGCAGGAGAGTCTGGAAAAGGAAGAAAATGGTTTCAGTTTCA (SEQ ID
NO:101)
>M95585
AACATGGACCATCCAAATTTATGGCCGTATCAAATGGTAGCTGAAAAAACTATATTTGAG (SEQ ID
NO:102)
>AK027147
TTGTAATCATGCCAATTCAGATCAATAACTGCATGTCTGTCTTTGGTAGAAATAGCTT (SEQ ID
NO:103)
>AW291189
AAAGATTATTAACCCAAATCACCTTCTTGCTTACTCCAGATGCCTCAGCCTCTGATATA (SEQ ID
NO:104)
>AI632869
GACTTCCTTTAGGATCTCAGGCTTCTGCAGTTCTCATGACTCCTACTTTTCATCCTAGTC (SEQ ID
NO:105)
>BC006537
CTGTATATTTGCAATAGTTACCTCAAGGCCTACTGACCAAATGTTGTGTTGAGATGAT (SEQ ID
NO:106)

10

20

30

【 0 0 8 1 】

【表 7】

```

>R61469
TGTTCAAACAGACTTTAACCTCTGCATCATACTTAACCCCTGCGACATGCGTACAGTATGC (SEQ ID
NO:107)
>BC009084
TGAGTCATATACATTACTGACCACTGTTGCTTGTGCTCACTGTGCTGCTTTTCCATGA (SEQ ID
NO:108)
>N64339
CTGAAATGTGGATGTGATTGCCTCAATAAAGCTCGTCCCATGCTTAAGCCTTCAAAAA (SEQ ID
NO:109)
>AI200660
ATCAAGAAAACCTAATCTTCTGACTCCCAGGCCAGGATGTTTTATTCTCACATCATGTC (SEQ ID
NO:110)
>AK054605
TTCATTTCCAAACATCATCTTTAAGACTCCAAGGATTTTTCAGGCACAGTGGCTCATAAC (SEQ ID
NO:111)
>NM_006115
AGTTAGAAAATAGAATCTGAATTTCTAAAGGGAGATTCTGGCTTGGGAAGTACATGTAGGA (SEQ ID
NO:112)
>X96757
CAATTTTCTTTTACTCCCCCTCTTAAGGGGGCCTTGGAACTCTATAGTATAGAATGAACT (SEQ ID
NO:113)
>AI804745
GGGTGGAGTTTCAGTGAGAATAAACGTGTCTGCCTTTGTGTGTGTATATATACAGAGA (SEQ ID
NO:114)
>AJ000388
CTCGCTCATTTTTTACCATGTTTTCCAGTCTGTTAACTTCTGCAGTGCCTTCACTACAC (SEQ ID
NO:115)
>BC008764
CTTTGGGCGGAGCACTGAATGTCTGTACTTTAAAAAATGTTTCTGAGACCTCTTTCTA (SEQ ID
NO:116)
>AI309080
CTGGACCCCTGGAGCAGTGTGTGTGAACTTGCCCTAGAACTCTGCCTTCTCCGTTGTCAA (SEQ ID
NO:117)
>AA865917
CCACCTCCTTCGACCTCCACTGCGCCCCACCTCCCTGCCTGTGTGTGTATTTCAAAGGA (SEQ ID
NO:118)
>AA946776
TCTGGCTGGTGGCCTGCGCGAGGGTGCAGTCTTACTTAAAAGACTTTCAGTTAATTCTCA (SEQ ID
NO:119)
>AF104032
AGATGCTGTCGGCACCAIGTTTATTTATTTCCAGTGGTCATGCTCAGCCTTGCTGCTCTG (SEQ ID
NO:120)
>AW194680
TCCTTCCTCTTCGGTGAATGCAGGTTATTTAACTTTGGGAAATGTACTTTTAGTCTGTGC (SEQ ID
NO:121)
>BC001293
GTCTGTCCCTGTCTGGGAGTTGTGTTATTTAAAGATATTCTGTATGTTGTATCTTTTGC (SEQ ID
NO:122)

```

10

20

30

【 0 0 8 2 】

【表 8】

```

>BE962007
ATTATATTTTCAGGTGTCCTGAACAGGTCCTAGACTCTACATTGGGCAGCCTTTAAATAT (SEQ ID
NO:123)
>BI493248
AGGAATGGTACTACCGTTCCAGATTTTCTGTAATTGCTTCTGCAAAGTAATAGGCTTCTT (SEQ ID
NO:124)
>AF283645
CTGTACCCAAAGGATGCCAGAATACTAGTATTTTTATTATCGTAAACATCCACGAGTGC (SEQ ID
NO:125)
>AI669760
ATTGCCCCCTAACCAATCATGCAAACCTTTCCCCCCTGGGGTAATTCACCAGTTAAAA (SEQ ID
NO:126)
>BC001492
CCCACAGTATTTAATGCCCTGTCTAGTCCCTTCTAGTCTGACTCAATGGTAACTTGCTGTA (SEQ ID
NO:127)
>BC004453
AAAACCAACTCTCTACTACACAGGCCTGATAACTCTGTACGAGGCTTCTCTAACCCCTAG (SEQ ID
NO:128)
>BC010626
CTCAGACTGGGCTCCACACTCTTGGGCTTCAGTCTGCCCATCTGCTGAATGGAGACAGCA (SEQ ID
NO:129)
>BC013117
CCTAATGGGGATTCTCTGGTTGTTCACTGCCAAAACGTGGCATTTCATTACAGGAGA (SEQ ID
NO:130)
>BC011949
CACTCACAATTGTTGACTAAAATGCTGCCTTTAAAACATAGGAAAGTAGAATGGTTGAGT (SEQ ID
NO:131)
>AW083022
CTTTGAAGGGCTGCTGCACATTGTTGAATCCATCGACCTTTAGCTGCAATGGGATCTCTA (SEQ ID
NO:132)
>R08175
TGCCTCATCGATATTATAGGGTCCATCACAAACCAACTGTGTGGCCGGATCCTGAGTCT (SEQ ID
NO:133)
>NM_000065
AAAACAGACAAAAGCCTTTGCCTTCATGAAGCATACATTCAATCAGGGGTAGACACACAA (SEQ ID
NO:134)
>AK025181
TAACAAACAAGGCAGTAGCTCATCACTTGGGTAGCAGGTACCCATTTTAGGACCCTACA (SEQ ID
NO:135)
>NM_003914
ATATCAGAAGTGCCAATAATCGTCATAGGCTTCTGCACGTTGGATCAACTAATGTTGTTT (SEQ ID
NO:136)
>AI123582
ATCATAGCCCAACCATGTGAGAAGAAGGAGAAGGCCCCCTTTCTTCATTAATCTGAAAA (SEQ ID
NO:137)

```

10

20

30

【表 9】

```

>BC004331
GCAGACCATTCTATCATACCTGGCAGGGCTTCTGTTTTATTTTGTAGGCTGGATGCTACC (SEQ ID
NO:138)
>AI341378
ACTACAAGCCTCTTGTTTTTCCACAAAACCCTACATCTCAGGCTTACTAATTTTTGTGAT (SEQ ID
NO:139)
>NM_004063
GCCATGCATACATGCTGCGCATGTTTTCTTCATTTCGTATGTTAGTAAAGTTTTGTTATT (SEQ ID
NO:140)
>BC012926
CACCTATTATTTTACCTCTTTCCCAAACCTGGAGCATTTATGCCTAGGCTTGTCAAGAA (SEQ ID
NO:141)
>AL110274
GTGGACATAGCCACTAACCAACTAGTTACCTTTGGACTGCAACAAAAATGTGAAAATGA (SEQ ID
NO:142)
>AW473119
ACTTGTAACCTCTTTTGCACCTTTGAAAAAGAATCCAGCGGGATGCTCGAGCACCTGTAA (SEQ ID
NO:143)
>AI685931
AATTCTCTATAAACGGTTCCACCAGCAAACCACCAATACATTCATTGTTGCCTAGAGAG (SEQ ID
NO:144)
>BF592799
AATGGCCCATGCATGCTGTTTGCAGCAGTCAATTGAGTTGAATTAGAATCCAACCATAC (SEQ ID
NO:145)
>BC000045
GAGCTCAGTACTTGGCCCTGTGAAAATCCCAGAAGCCCCCGCTGTCAATGTTCCCATCCA (SEQ ID
NO:146)
>BC015582
ATGAAGCGGAATTAGGCTCCCGAGCTAAGGGACTCGCCTAGGGTCTCACAGTGAGTAGGA (SEQ ID
NO:147)
>M60502
AGTGGCTATATCAACATCAGGGCTAGCACATCTTTCTCTATTATCCTTCTATTGGAATTC (SEQ ID
NO:148)

```

10

20

【 0 0 8 4 】

本発明は、50またはそれより多くが本発明の実行に用いられ得る90遺伝子配列の第二群も提供する。90の組からの遺伝子配列の発現レベルが分類に際して用いられる限り、50～90遺伝子配列は、付加的配列の発現レベルの確定と同時に用いられ得る。本発明のこのような実施形態の非限定例は、90遺伝子配列またはその少なくとも50（または50～約90）成員の発現が、例えば本発明を実施するために用いられるマイクロアレイベースのプラットフォームの使用により、複数の他の配列の発現レベルと同時に測定される場合である。それらの他の発現レベルが分類に用いられない場合、それらは「過剰」転写配列の結果とみなされ、本発明の実行にとって重要でない。あるいは、そしてそれらの他の発現レベルが分類に用いられる場合、それらは本発明の範囲内であり、この場合、上記の配列の使用は付加的配列の発現レベルの使用を必ずしも排除しない。

30

【 0 0 8 5 】

90の組のうちの38成員は、上記の74の第一組に含まれる。2つの組の間で共通のこれらの成員の寄託番号は、A A 456140、A A 846824、A A 946776、A F 332224、A I 620495、A I 632869、A I 802118、A I 804745、A J 000388、A K 025181、A K 027147、A L 157475、A W 194680、A W 291189、A W 298545、A W 473119、B C 000045、B C 001293、B C 001504、B C 004453、B C 006537、B C 008765、B C 009084、B C 011949、B C 012926、B C 013117、B C 015754、B E 962007、B F 224381、B F 437393、B I 493248、M60502、N M_000065、N M_003914、N M_004063、N M_004496、N M_006115およびR 61469である。74遺伝子配列の組に存在しない90の組の成員に対応するmRNA配列も、配列表中に提示され、配列番号149～200として同定される。寄託番号によるこれら52の独特の成員、ならびに本発明の実行に用いられ得る対応するオリゴヌクレオチド配列に関する同定情報の一覧は、以下により提示される。

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 1 0】

```

>R15881
ACTTCTGGTGATGATAAAAAATGGTTTTATCACCCAGATGTGAAAGAAGCTGCCTGTTTAC (SEQ ID
NO:201)
>AI041545
GTGGTTCTGTAAAAACGCAGAGGAAAAGAGCCAGAAGGTTTCTGTTTAATGCATCTTGCC (SEQ ID
NO:202)
>NM_024423
TTTATAAGGAAGCAGCTGTCTAAAATGCAGTGGGGTTTGTGTTGCAATGTTTTAAACAGA (SEQ ID
NO:203)
>AB038160
CTTATGAAGCTGGCCGGGCCACTCACGTTCAATGGTACATCTGGGTCTCTATGTGGTTCT (SEQ ID
NO:204)
>AK026790
GTGAGCCAGCATTTCCCATAGCTAACCCATTCTCTTAGTCTTTCAAATGTAGAATGGG (SEQ ID
NO:205)
>BC012727
CTTTACACCTGATAAAATATTTTGCGAAGAGAGGTGTTCTTTTTCCTTACTGGTGCTGAA (SEQ ID
NO:206)
>BC016451
GCATACATCTCATCCACAGGGGAAGATAAAGATGGTCACACAAACAGTTCCATAAAGAT (SEQ ID
NO:207)
>H09748
TGAGTTCAGCATGTGTCTGTCCATTTCAATTTGTACGCTTGTTCAAAACCAAGTTTGTCT (SEQ ID
NO:208)
>NM_006142
AAGACCGAGACTGAGGGAAAGCATGTCTGCTGGGTGTGACCATGTTTCTCTCAATAAAG (SEQ ID
NO:209)
>AF191770
GGCATCTGGCCCTGGTAGCCAGCTCTCCAGAATTACTTGTAGGTAATTCCTCTCTTCAT (SEQ ID
NO:210)
>NM_006378
TGGATGTTTGTGCGCGTGTGTGGACAGTCTTATCTTCCAGCATGATAGGATTTGACCATT (SEQ ID
NO:211)
>BC006819
TCCTGGCAGAGCCATGGTCCCAGGCTTCCCAAAGTGTGTTGTGGCAATTATCCCCTAGG (SEQ ID
NO:212)
>X79676
TTTGATGATAGCAGACATTGTTACAAGGACATGGTGAGTCTATTTTAATGCACCAATCT (SEQ ID
NO:213)
>BC006811
TTCTTCCAGTTGCACATTCTGAGGAAAATCTGACACCTAAGAAATTTACTGTGAAAAA (SEQ ID
NO:214)
>NM_000198
GAACAATTGGTGTCTCTTAACTTGAGGTTCTCTTTTGGACTAATAGAGCTCCATTTCCC (SEQ ID
NO:215)
>AF301598
GTTAAGTGTGGCCAAGCGCACGGCGGCAAGTTTTCAAGCACTGAGTTTCTATTCCAAGAT (SEQ ID
NO:216)
>NM_002847
CGGCCTACTGAGCGGACAGAATGATGCCAAAATATTGCTTATGTCTCTACATGGTATTGT (SEQ ID
NO:217)
>NM_004062
CAGGGTGTGTTGCCCAATAATAAAGCCCCAGAGAACTGGGCTGGGCCCTATGGGATTGGTA (SEQ ID
NO:218)

```

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

【表 1 1】

>AW118445
TGTACAGTTTGGTTGTTGCTGTAATATGGTAGCGTTTTGTGTTGTTGTTTTTCATGC (SEQ ID
NO:219)
>BC002551
TACCAAACGGGACTCACAGCTTTATGGGCTTTCTTTGTGCTTGTGTGTTTCTTTTAT (SEQ ID
NO:220)
>AA765597
CATTGAGGTTTGGATGGTGGCAGGTAAAACAGAAAGGCAAGATGTCATCTGACATTAGGC (SEQ ID
NO:221)
>AL137761
AGTTCAGCACTGTGGTTATCATTGGTGATGCCAGAAAACATTAGTAGACTTAGACAATTG (SEQ ID
NO:222) 10
>X78202
TAAAATTTCTTGATTGTGACTATGTGGTCATATGCCCGTGTGTTGTCACTTACAAAATGT (SEQ ID
NO:223)
>AK025615
AGCCATCTGGTGTGAAGAACTCTATATTTGTATGTTGAGAGGGCATGGAATAATTGTATT (SEQ ID
NO:224)
>BC001665
CTTATGTCACTGGTTAAGAACTTGGCGAGATTGAAGGGCTTTTGTATTGTTGTTGGAT (SEQ ID
NO:225)
>AI985118
CTTTCTAGTGAGCTAACCCTAACAGAGAGCCTACAGGATACACGTGAGATAATGTCACGT (SEQ ID
NO:226)
>AL039118
TTGTCTTAAAATTTCTTGATTGTGATACTGTGGTCATATGCCCGTGTGTTGTCACTTACAA (SEQ ID
NO:227) 20
>AA782845
CCTGGGGGAAAGGGGCATTTCATGACCTGAACCTTTTGTAGCAAATTATTATTCTCAGTTTCC (SEQ ID
NO:228)
>BC016340
TTCATTAACAGTACTAAGTGAAGGGATCTGCAGATTCCAAATGGAATAAGCTCTATCA (SEQ ID
NO:229)
>AA745593
CCAATGCAGAAGAGTATTAAGAAAGATGCTCAAGTCCCATGGCACAGAGCAAGGCGGGCA (SEQ ID
NO:230)
>NM_004967
CAAGGCTACGATGGCTATGATGGTCAGAATTACTACCACCACCAGTGAAGCTCCAGCCTG (SEQ ID
NO:231)
>BF510316
AGCTCACAGCTGGACAGGTGTTGTATATAGAGTGAATCTCTTGGATGCAGCTTCAAGAA (SEQ ID
NO:232)
>AA993639 30
TCCAAAGTAGAAAGGGTTCTTTTAGAAAACCTGAAGAATGTGCCTCCTCTTAGCATCTGT (SEQ ID
NO:233)
>AV656862
GATGCATTTTTTCAGTCCCTTTTCAGAGCAAATGCTTTTGCAATGGTAGTAATGTTTAGTT (SEQ ID
NO:234)

【 0 0 8 8 】

【表 1 2】

```

>X69699
CCTGTGGGGCTTCTCCTTGATGCTTCTTTCTTTTTTAAAGACAACCTGCCATTACCA (SEQ ID
NO: 235)
>BC013282
TTGCACTAAGTCATGCTGTTTCTCCTCAAAGAAGCTTTGTTTTTGTAAACGTATTACTCAG (SEQ ID
NO: 236)
>AI457360
CTGGATCCAGGCCCTGGCACCCCTCAGGAAATACAAGAAAAGAATATTCACATCTGTT (SEQ ID
NO: 237)
>AW445220
TTAGAGGGGCCACCTATCAACTCATCAGTGTTCAAAGAATATGCTGGGAGCATGGGTGAG (SEQ ID
NO: 238)
>AF038191

GGCCCATTTATGTCCTCATGTCTCTAGATTTTCTCGTCACCCAGCCTCAAAAATATATG (SEQ ID
NO: 239)
>X05615
TCCCCAAAACCTCACCCGAGGCTGCCCACTATGGTCATCTTTTCTCTAAAATAGTTAC (SEQ ID
NO: 240)
>BC005364
GAAATTCCTCACACCTTGACCTTCCCTACTTTTCTGAATTGCTATGACTACTCCTTGTT (SEQ ID
NO: 241)
>AK025701
TGTCTGTCCACCACGAGATGGGAGGAGAGAAAAGCGGTACGATGCCTTCTGACCTCA (SEQ ID
NO: 242)
>BF446419
GTCTTATCTCTCAGGGGGGTTAAGTGCCGTTTGCAATAATGTCGCTTATTTATTTAG (SEQ ID
NO: 243)
>AK025470
CCGAGTAGTATGGGTCTCTGTGTGAGAAACCAGGAGATATTTTCATCTTGTTCGGAAATA (SEQ ID
NO: 244)
>BE552004
TTGTGCAAAAGTCCCAACCTTTCTGGATTGATAGTTTGTGGTGAATAAACAATTTTA (SEQ ID
NO: 245)
>H05388
TCCAGTATTCTGCAGGGCCAGTCAGTTGTACAGAAGTTGGAATATTCTGTTCCAGAATTA (SEQ ID
NO: 246)
>NM_033229
GTCTCGAACAGCGGTTGTTTTTACTTTATTTATCTTAGGCCCTCAGCTCCCTGACGTCCT (SEQ ID
NO: 247)
>BC010437
AGTGAATCTTTTCTCTTGGTAGCATCAACACTGGGGATAAATCAGAACCATTCTGTGGA (SEQ ID
NO: 248)
>AI952953
TGAGAGCCGAGAACAAGAAGGAGCAGAAGGGCACTTTGACCTTCATTATTATGAAAATCA (SEQ ID
NO: 249)
>R45389
GGAAGAAC TGATGCTTGCTGCTAACTAAAGTTTGGATGTATCGATTTAGAGAACCAATT (SEQ ID
NO: 250)
>NM_001337
GAATGAGAGAATAAGTCATGTTCTTCAAGATCATGTACCCCAATTTACTTGCCATTACT (SEQ ID
NO: 251)
>AI499593
TACGGAAAGGAAACAGGTTATACTCTTAGATTTAAAAGTGAAAGAACTGCAGGGCCT (SEQ ID
NO: 252)

```

10

20

30

40

【0089】

本発明のいくつかの実施形態では、遺伝子配列の発現レベルは、提示された寄託番号により示されるような配列表中の配列に対応する上記のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするとして細胞含有試料中の発現配列を検出することにより測定される。

【0090】

付加的实施形態では、本発明は、本発明の方法における74の組または90の組の任意数の遺伝子配列の使用を提供する。したがって本発明に用いられる50またはそれより多い遺伝子配列のうちの1から全部までのどこかが、上記組のどちらかまたは両方からである。それゆえ50またはそれより多い配列のうちの1から、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多くが、74の組または90の組からであり得る。

50

【0091】

本明細書中で用いる場合、「腫瘍試料」または「腫瘍含有試料」または「腫瘍細胞含有試料」あるいはその変形用語は、癌に罹患していることが疑われるかまたは癌を発症する危険がある個体から単離された組織または流体の細胞含有試料を指す。試料は、当業者により所望されるような既知の方法またはその他の適切な方法により単離され得る腫瘍細胞を含有し得る。これらの例としては、本発明に用いる前の、顕微解剖、レーザー捕獲顕微解剖(LCM)またはレーザー顕微解剖(LMD)が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは組織の「切片」内の非解剖細胞が用いられ得る。このような試料の非限定例としては一次単離物(培養細胞と対照)が挙げられ、任意の非侵襲性または最小度侵襲性手段、例えば管洗浄、微小針吸引法、針生検、米国特許第6,328,709号に記載された装置および方法、あるいは当業界で認められた任意のその他の適切な手段(これらに限定されない)により収集され得る。あるいは試料は、侵襲的方法、例えば外科的生検(これに限定されない)により収集され得る。

10

【0092】

転写配列の検出および測定は、当該技術分野で既知の、または当業者により適切であると思われるような種々の手段により成し遂げられ得る。本質的に、検出されている転写配列の発現を、検定が定量的にまたは定性的に反映する限り、任意の検定方法が用いられ得る。

【0093】

腫瘍試料を分類する能力は、遺伝子配列(無作為に選択されようが、特定されようが)の発現のレベルの関連性の認識により提供され、そして実レベルの発現を確定するために用いられる検定の形態によっては提供されない。検定が「トランスクリプトーム」(ゲノム中の遺伝子の転写分画)または「プロテオーム」(ゲノム中の発現遺伝子の翻訳分画)中の遺伝子の発現を、定量的にまたは定性的に反映する限り、本発明の検定は本明細書に開示されるような個々の遺伝子配列の任意の同定特徴を利用し得る。付加的検定としては、プロテオームの単数または複数の関連性員のポリペプチド断片の検出に基づいたものが挙げられる。後者の非限定例としては、生物学的流体、例えば血液または血清中に見出されるタンパク質分解断片の検出が挙げられる。同定特徴としては、遺伝子配列によりコードされるタンパク質に、またはタンパク質の活性に特異的な上記の遺伝子またはエピトープをコードする(DNA)かまたは発現する(RNA)ために用いられる独特の核酸配列が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0094】

付加的手段としては、増大発現レベルおよび核酸不活性化、欠失を示す場合、核酸増幅の、あるいは低減発現レベルを示す場合、メチル化の検出を包含する。言い換えれば、各遺伝子配列の発現の基礎をなすDNA鋳型(単数または複数)の、配列を発現するための中間体として用いられるRNAの、あるいは配列により発現されるタンパク質様生成物ならびにこのような生成物のタンパク質分解断片の1つまたは複数の態様を検定することにより、本発明は実行され得る。このようなものとして、このようなDNA、RNAおよびタンパク質様分子の存在、量、安定性または分解(速度を含む)野検出が、本発明の実行に用いられ得る。

40

【0095】

いくつかの実施形態では、遺伝子配列の全部または一部は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)のような方法、およびその変法、例えば定量的PCR(Q-PCR)、逆転写PCR(RT-PCR)および実時間PCR(例えば試料中の各配列に関するmRNAコピーの初期量を測定する一手段として)、任意に実時間RT-PCRまたは実時間Q-PCR(これらに限定されない)により増幅され、検出され得る。このような方法は、遺伝子配列の一部と相補的である1または2つのプライマーを利用し、この場合、プライマーは核酸合成を起動するために用いられる。新規合成核酸は任意に標識され、そして直接的にまたは本発明のポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションにより検出され得る。新規合成核酸は、それらのハイブリダイゼーションを可能にする条件下で、本発明のポリヌクレ

50

オチド（遺伝子配列を含有）と接触され得る。発現核酸の発現を検出するための付加的な方法としては、RNAアーゼ保護検定、例えば液相ハイブリダイゼーション、ならびに細胞のin situハイブリダイゼーションが挙げられる。

【0096】

あるいはFFPE試料中の遺伝子配列の発現は、米国特許出願第60/504,087号（2003年9月19日提出）、第10/727,100号（2003年12月2日提出）および第10/773,761号（2004年2月6日提出）（これら3つの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される）に開示されたように検出され得る。要するに、発現遺伝子配列または転写物の全部または一部の発現は、非限定例として、ハイブリダイゼーション媒介性検出（例えばマイクロアレイ、ビーズまたは粒子ベースの技法（これらに限定されない））、または定量的PCR媒介性検出（例えば実時間PCRおよび逆転写酵素PCR（これらに限定されない））の使用により検出され得る。発現ポリペプチドの全部または一部の発現は、非限定例として、免疫組織化学技法またはその他の抗体媒介性検出（例えば他のポリペプチドに比して当該ポリペプチドの少なくとも一部と特異的に結合する標識化抗体の使用（これに限定されない））の使用により検出され得る。遺伝子発現の分析のための付加的手段、例えば試料中の全体的な、またはほぼ全体的な遺伝子発現に関する検定内の発現の検出（例えばマイクロアレイでのような遺伝子発現プロファイリング分析の一部として）が利用可能である。非限定例は、線状RNA増幅および米国特許出願第10/062,857号（2001年10月25日提出）に、ならびに米国特許仮出願第60/298,847号（2001年6月15日提出）および60/257,801号（2000年12月22日提出）（これらの記載内容はすべて、参照により本明細書中で援用される）に記載されたものである。

【0097】

実施形態において、発現を確定するための核酸ベースの検定の使用は、固体支持体上での1つまたは複数の遺伝子配列の固定化、例えば当該技術分野で既知のようなアレイとしての固体基質、あるいは単数または複数のビーズベースの技法（これらに限定されない）を包含する。あるいは当該技術分野で既知の溶液ベースの発現検定も用いられ得る。固定化遺伝子配列（単数または複数）は、ポリヌクレオチドが上記遺伝子（単数または複数）のDNAまたはRNAとハイブリダイズし得るよう、独特であるか、そうでなければ当該遺伝子（単数または複数）に特異的であるポリヌクレオチドの形態であり得る。これらのポリヌクレオチドは、遺伝子（単数または複数）の全長であるか、あるいは任意に、当該遺伝子に対応するDNAまたはRNAとのハイブリダイゼーションが影響を及ぼされないよう、最小限に中断される（例えば不適正または挿入非相補的塩基対により）遺伝子の短い配列（配列の5'または3'末端からの欠失により当該技術分野で既知の全長配列より最高で1ヌクレオチド短い）であり得る。いくつかの実施形態では、用いられるポリヌクレオチドは、遺伝子の3'末端から、例えば遺伝子または発現配列のポリアデニル化シグナルまたはポリアデニル化部位から約350、約300、約250、約200、約150、約100または約50ヌクレオチド以内である。開示遺伝子の配列に関する突然変異を含有するポリヌクレオチドも、突然変異の存在が依然としてハイブリダイゼーションに検出可能なシグナルを生じさせる限り、用いられ得る。したがって本発明の実行は、開示配列と被験者の試料により発現されるものとの間の小さな不適正の存在により影響を及ぼされない。このような不適正の存在の非限定例は、ある種の個体間、例えばホモサピエンス内の個々のヒト患者間の配列多型の場合に認められる。

【0098】

当業者に理解されるように、いくつかの遺伝子配列は、開示配列の独自性に関与しない3'ポリA（または相補鎖上のポリT）ストレッチを含む。したがって本発明は、3'ポリA（またはポリT）ストレッチを欠く遺伝子配列を用いて実行され得る。開示配列の独自性は、核酸中のみ見出される配列、例えばその3'非翻訳部分で見出される独特の配列の一部または全部を指す。本発明の実行のためのいくつかの独特の配列は、独特の配列が、いくつかの個体中に存在する多型に特異的であるよりむしろ、種々の個体における発現を検出するのに有用であるような遺伝子に関するコンセンサス配列に関与するものであ

10

20

30

40

50

る。あるいは個体または亜集団に独特の配列が用いられ得る。独特の配列は、本明細書中に記載されるような本発明のポリヌクレオチドの長さであり得る。

【0099】

本発明のさらなる実施形態では、遺伝子配列中の3'非翻訳および/または非コード領域中に存在する配列を有するポリペプチドを用いて、本発明の細胞含有試料中の発現レベルを検出する。このようなポリヌクレオチドは、遺伝子配列のコード領域の3'部分に見出される配列を任意に含有し得る。コードおよび3'非コード領域からの配列の組合せを含有するポリヌクレオチドは、好ましくは、介在非相同配列(単数または複数)を伴わずに、連続的に整列される配列を有する。

【0100】

あるいは本発明は、本発明の細胞および試料中の発現のレベルを検出するために遺伝子配列の5'非翻訳および/または非コード領域中に存在する配列を有するポリペプチドを用いて実行され得る。このようなポリヌクレオチドは、コード領域の5'部分に見出される配列を任意に含有し得る。コードおよび5'非コード領域からの配列の組合せを含有するポリヌクレオチドは、介在非相同配列(単数または複数)を伴わずに、連続的に整列される配列を有し得る。本発明は、遺伝子配列のコード領域中に存在する配列を用いても実行され得る。

【0101】

いくつかの実施形態のポリヌクレオチドは、少なくとも約16、少なくとも約18、少なくとも約20、少なくとも約22、少なくとも約24、少なくとも約26、少なくとも約28、少なくとも約30、少なくとも約32、少なくとも約34、少なくとも約36、少なくとも約38、少なくとも約40、少なくとも約42、少なくとも約44、少なくとも約46の連続ヌクレオチドの3'または5'非翻訳および/または非コード領域からの配列を含有する。「約」という用語は、前文中で用いた場合、記述された数値プラスマイナス1を指す。他の実施形態は、少なくともまたは約50、少なくともまたは約100、少なくともまたは約150、少なくともまたは約200、少なくともまたは約250、少なくともまたは約300、少なくともまたは約350、あるいは少なくともまたは約400の連続ヌクレオチドの配列を含有するポリヌクレオチドを用いる。「約」という用語は、前文中で用いた場合、記述数値プラスマイナス10%を指す。

【0102】

本発明のポリヌクレオチド中に見出されるような遺伝子コード領域の3'または5'末端からの配列は、上記と同じ長さを有するものであるが、但し、それらは天然では、コード領域の長さにより限定される。コード領域の3'末端は、コード領域の3'半分までの配列を含み得る。逆に、コード領域の5'末端は、コード領域の5'半分までの配列を含み得る。もちろん、上記配列、あるいはその一部を含有するコード領域およびポリヌクレオチドは、それらの完全な形で用いられ得る。

【0103】

本発明の別の実施形態では、遺伝子配列の5'および/または3'末端からのヌクレオチドの欠失を含有するポリヌクレオチドが用いられ得る。欠失は好ましくは5'および/または3'末端からの1~5、5~10、10~15、15~20、20~25、25~30、30~35、35~40、40~45、45~50、50~60、60~70、70~80、80~90、90~100、100~125、125~150、150~175または175~200ヌクレオチドのものであるが、しかし欠失の程度は天然では配列の長さに、そして発現レベルの検出のためにポリヌクレオチドを用い得る必要性に限定される。

【0104】

遺伝子配列の3'末端からの本発明の他のポリヌクレオチドとしては、定量的PCRのためのプライマーおよび任意のプロープのものが挙げられる。好ましくはプライマーおよびプロープは、遺伝子または発現配列のポリアデニル化シグナルまたはポリアデニル化部位からの領域約750未満、約700未満、約650未満、約600未満、約550未満、約500未満、約450未満、約400未満、約350未満、約300未満、約250未満、約200未満、約150未満、約100

10

20

30

40

50

未満または約50未満のヌクレオチドを増幅するものである。本発明のPCR増幅のサイズは、任意のサイズ、例えば少なくともまたは約50、少なくともまたは約100、少なくともまたは約150、少なくともまたは約200、少なくともまたは約250、少なくともまたは約300、少なくともまたは約350、あるいは少なくともまたは約400の連続ヌクレオチドのものであり得るし、これらすべてが、用いられるPCRプライマーと相補的な部分を含む。

【0105】

本発明の実行に用いるための他のポリヌクレオチドとしては、ハイブリダイゼーション技術の使用によりそれらの発現を検出するのに十分な遺伝子配列との相同性を有するものが挙げられる。このようなポリヌクレオチドは、好ましくは、用いられるべき遺伝子配列と約または95%、約または96%、約または97%、約または98%、あるいは約または99%の同一性を有する。本発明の実行に用いるための他のポリヌクレオチドは、約55~約65でのハイブリダイゼーションのための約30%~約50%ホルムアミドおよび約0.01 M~約0.15 Mの塩、ならびに洗浄条件のための約0.01 M~約0.15 Mの塩の緊縮条件下で、あるいはそれと等価の条件下で本発明のポリヌクレオチドとハイブリダイズする能力に基づいても記載され得る。

10

【0106】

本発明のさらなる一実施形態では、ヒト遺伝子配列の一方または両方の鎖を含む一本鎖核酸分子の集団は、上記集団の少なくとも一部が本発明の細胞または試料のRNAから定量的に増幅される核酸分子の一方または両方の鎖とハイブリダイズし得るよう、プローブとして提供される。集団は、細胞からの分子のまたは細胞から増幅されるセンス鎖が上記集団の一部とハイブリダイズされ得るよう、ヒト遺伝子配列のアンチセンス鎖のみであり得る。集団は好ましくは、相補的遺伝子配列を含有する発現（または増幅）核酸分子の量と比較して、十分過剰量の上記ヒト遺伝子配列の一方または両方の鎖を含む。

20

【0107】

本発明はさらに、ヒト被験者から得られる核酸または細胞含有試料中の50またはそれより多い転写配列の発現レベルを検出し、そしてヒトにおいて見出される一腫瘍型の腫瘍細胞を含有するとして試料を分類して、1つまたは複数の他のヒト腫瘍型を排除することによりヒト腫瘍試料を分類する方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該方法は、上記の53腫瘍型のうちの1つであるかまたはその細胞を有するとして試料を分類し、他の52のうちの1つまたは複数のを排除するために用いられ得る。他の実施形態では、当該方法は、上記の34腫瘍型のうちの1つであるかまたはその細胞を有するとして試料を分類し、他の33のうちの1つまたは複数のを排除するために用いられ得る。さらなる実施形態では、当該方法は、上記の39腫瘍型のうちの1つであるかまたはその細胞を有するとして試料を分類し、他の38のうちの1つまたは複数のを排除するために用いられ得る。

30

【0108】

本発明は、ヒト被験者から得られる核酸または細胞含有試料中の50またはそれより多い転写配列の発現レベルを検出し、そしてヒトにおいて見出される多数の腫瘍型の腫瘍細胞のうちの1つであるとして試料を分類して、1つまたは複数の他のヒト腫瘍型を排除することにより本明細書中に記載される潜在的腫瘍型のサブセットのうちの1つであるとして腫瘍試料を分類する方法も提供する。本発明のいくつかの実施形態では、他の腫瘍型の数は、1~約3、さらに好ましくは1~約5、1~約7、あるいは1~約9または約10である。他の実施形態では、腫瘍型の数は、同一組織または器官起源のうちのすべて、例えば上記のものである。本発明のこの態様は、図8についての、ならびに信頼性増大に有利な特異性を交換ことについての上記考察に関連しており、そして単一腫瘍型としての試料の分類が、考え得る腫瘍型のサブセットの1つとして試料を分類することにより改善され得る精度または性能のレベルである状況に適用されるのが有益であり得る。

40

【0109】

付加的実施形態では、本発明は、簡易生検中に存在するような試料の夾雑細胞からばらばらにされるか、あるいはそうでなければ単離または精製された単一細胞または均質細胞集団からの遺伝子発現を分析することにより実行され得る。これらの実施形態により提供

50

される一利点は、夾雑非腫瘍細胞（例えば炎症リンパ球または他の免疫系細胞）が、同定された遺伝子または本明細書中で提供されるような遺伝子発現レベルの分析の影響を受けないよう除去され得る、という点である。このような夾雑は、遺伝子発現プロフィールを生成するために生検が用いられる場合に存在する。

【 0 1 1 0 】

検定プラットフォームとしてQ PCRまたは逆転写酵素Q PCRを利用する本発明のさらなる実施形態では、本発明の遺伝子配列の発現レベルは同一試料中の参照遺伝子の発現レベルと比較され得るし、あるいは発現レベルの比が用いられ得る。これは、複数の既知の腫瘍型と検定されるべき細胞含有試料に関するデータの比較のための発現データを「正規化する」ための一手段を提供する。種々の参照遺伝子が用いられるが、しかし本発明は、39腫瘍型の組とともに用いるために同定された8つの特定参照遺伝子配列の使用によっても実行され得る。さらにQ PCRは、全部または一部が、多重フォーマットの使用を伴って実施され得る。

10

【 0 1 1 1 】

8つの参照配列に対応するmRNA配列は、添付の配列表中に提示される。対応する配列番号の一覧は、対応する同定情報、例えば寄託番号およびその他の情報とともに、以下により提供される。

【 0 1 1 2 】

【表 1 3】

20

```
>Hs.77031_mRNA_1 gi|16741772|gb|BC016680.1|BC016680 Homo sapiens clone
MGC:21349 IMAGE:4338754 polyA=3 (SEQ ID NO:253)
>Hs.77541_mRNA_1 gi|12804364|gb|BC003043.1|BC003043 Homo sapiens clone
MGC:4370 IMAGE:2822973 polyA=3 (SEQ ID NO:254)
>Hs.7001_mRNA_1 gi|6808256|emb|AL137727.1|HSM802274 Homo sapiens mRNA;
cDNA DKFZp434M0519 (from clone DKFZp434M0519); partial cds polyA=3 (SEQ ID
NO:255)
>Hs.302144_mRNA_1 gi|11493400|gb|AF130047.1|AF130047 Homo sapiens clone
FLB3020 polyA=0 (SEQ ID NO:256)
>Hs.26510_mRNA_2 gi|11345385|gb|AF308803.1|AF308803 Homo sapiens
chromosome 15 map 15q26 polyA=3 (SEQ ID NO:257)
>Hs.324709_mRNA_2 gi|12655026|gb|BC001361.1|BC001361 Homo sapiens clone
MGC:2474 IMAGE:3050694 polyA=2 (SEQ ID NO:258)
>Hs.65756_mRNA_3 gi|3641494|gb|AF035154.1|AF035154 Homo sapiens chromosome
16 map 16p13.3 polyA=3 (SEQ ID NO:259)
>Hs.165743_mRNA_2 gi|13543889|gb|BC006091.1|BC006091 Homo sapiens clone
MGC:12673 IMAGE:3677524 polyA=3 (SEQ ID NO:260)
```

30

【 0 1 1 3 】

上記参照配列のいずれかの発現の検出は、上記の他の遺伝子配列に関するものと同一のまたは異なる方法によるものであり得る。本発明のいくつかの実施形態では、遺伝子配列の発現レベルは、提示される寄託番号により示されるような上記配列と対応する以下のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするような細胞含有試料中の発現配列の検出により測定される。

40

【 0 1 1 4 】

【表 1 4】

```

>BC006091
TCATCTTCACCAACCAGTCCGAGGGGTCGAAGCCAGACACGAGAGGAAGGGTCCTGG (SEQ ID
NO:261)
>BC003043
CTCTGCTCCTGCTCCTGCCTGCATGTTCTCTCTGTTGTTGGAGCCTGGAGCCTTGCTCTC (SEQ ID
NO:262)
>AF130047
TGCTCCCGGCTGTCTCCTCTCCTCTCCCTAGTGAGTGGTTAATGAGTGTAAATGCCTA (SEQ ID
NO:263)
>AF035154
CCCCATCTCTAAAACCAGTAAATCAGCCAGCGAATACCCGGAAGCAAGATGCACAGGCGG (SEQ ID
NO:264)
>BC001361
CCAGAAACAAGGAAGAGGAAAGACAAAGGGAAGGGACGGGAGCCCTGGAGAAGCCCGACC (SEQ ID
NO:265)
>AF308803
AAGTACAACCCATGTGCTAAGATGCGAGCAGGAAGAGGCATCCTTTGCTAAATCCTGTT (SEQ ID
NO:266)
>BC016680
ACCTCACCCCTGCCCGGCCCAAGCTCTACTTGTGTACAGTGTATATTGTATAATAGACAA (SEQ ID
NO:267)
>AL137727
TTCCTTAATTCCTCCTCCCGACCTTTTTTACCCCCCAGTTGCAGTATTTAACTGGGCT (SEQ ID
NO:268)

```

10

20

【0 1 1 5】

付加的形態では、本発明により提供される方法はまた、全部または一部、自動化され得る。これは、ソフトウェアにおける本発明の実施形態を包含する。非限定例としては、1つまたは複数のコンピューター読取可能記憶装置上のプロセッサ実行可能命令が挙げられるが、この場合、上記命令は、本明細書中に記載されるような遺伝子発現レベルに基づいた腫瘍試料の分類を指図する。1つまたは複数のコンピューター読取可能記憶装置上での付加的プロセッサ実行可能命令が意図されるが、この場合、上記命令は、分類方法のプロセスまたは結果の、コンピューター出力装置を介した、表示および/または操作を生じる。

30

【0 1 1 6】

本発明は、複数の既知の腫瘍型における一組の遺伝子配列の遺伝子発現データがデータ組として具体的に表示されるソフトウェアおよびハードウェア実施形態を包含する。いくつかの実施形態では、遺伝子発現データ組は、本発明の方法の実行のために用いられる。本発明は、本明細書中に開示される方法を実施するためのコンピューター関連手段および系も提供する。いくつかの実施形態では、細胞含有試料を分類するための装置が提供される。このような装置は、質問入力から受信される本明細書中に記載されるような遺伝子発現データ組を記憶するよう設計された質問記憶を受信するよう設計された質問入力；ならびに本明細書中に記載されるような分類アルゴリズムにおける記憶装置からのデータをアクセスし、使用するためのモジュールを含み得る。当該装置はさらに、分類アルゴリズムの結果に関するストリング記憶装置を、任意に、本明細書中に記載されるような出力アルゴリズムにおけるストリング記憶装置からのデータをアクセスし、使用するためのモジュールとともに含み得る。

40

【0 1 1 7】

本明細書中に開示される実施形態と一緒に記載される方法、プロセスまたはアルゴリズムは、ハードウェアで直接、プロセッサにより実行されるソフトウェアモジュールで、または2つの組合せで具体化され得る。方法またはプロセスにおける種々のステップまたは動作は示された順序で実施され得るし、あるいは別の順序で実施され得る。さらに、1つまたは複数のプロセスまたは方法ステップが省略され得るし、あるいは1つまたは複数のプロセスまたは方法ステップが方法およびプロセスに付加され得る。付加的ステップ、

50

ブロックまたは動作は、方法およびプロセスの始まり、終わりに付加されるか、または現存素子の間に入り得る。

【0118】

本発明のさらなる態様は、臨床活動に関連した本発明の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載されるような遺伝子発現の確定または測定は、患者に医学的ケアを提供すること（医学的ケアの提供を支持する診断的サービスの提供を含む）の一部として実施される。したがって本発明は、患者の医学的ケアにおける方法であって、本明細書中に記載されるような患者から得られる細胞含有試料中の遺伝子配列の発現レベルを確定または測定することを包含する方法を含む。当該方法はさらに、本明細書中に記載されるような方法で腫瘍型または組織起源の腫瘍細胞を含むとして、確定/測定に基づいて、試料を分類することを包含し得る。確定および/または分類は、本明細書中に記載されるような本発明の任意の態様または実施形態に関連した使用のためであり得る。

10

【0119】

発現レベルの確定または測定は、種々の関連動作により先行され得る。いくつかの実施形態では、測定は、上記測定を必要とするようなヒト被験者の確定または診断により先行される。測定は、測定の必要性の確定により、例えば医者、看護師またはその他のヘルスケア提供者または専門家、あるいは彼等の命令により働く者、または遂行のために償還または報酬を要するための基礎として測定の遂行を認可するに際しての健康保険または健康維持機構の職員による確定により、先行され得る。

20

【0120】

測定は、実際の測定に必要な予備的動作によっても先行され得る。非限定例としては、ヒト被験者からの細胞含有試料の実際的獲得；あるいは細胞含有試料の受取り；あるいは細胞含有試料の薄片化；あるいは細胞含有試料からの細胞の単離；あるいは細胞含有試料の細胞からのRNAの獲得；あるいは細胞含有試料の細胞からのRNAの逆転写が挙げられる。試料は、本発明の実行のために本明細書中に記載されるようなどれかであり得る。

【0121】

付加的実施形態では、本発明は、患者の医学的ケアにおける方法または本発明の他の方法の遂行のための指示方法または指示を受け取る方法を提供する。指示は医者、看護師または他のヘルスケア提供者、あるいは彼等の命令下で働く者によりなされ得るが、一方、受取りは、直接的または間接的に、方法（単数または複数）を実施する任意の人によりなされ得る。指示は、書かれた、口答、電子的、デジタル、アナログ、電話、本人が直に、ファクシミリによる、郵便による、またはそうでなければ、米国内での管轄権を通ず通信を含めた通信の任意の手段によるものであり得る。

30

【0122】

本発明はさらに、試験のための償還または報酬の処理における方法、例えば患者の医学的ケアにおける上記方法、または本発明のその他の方法を提供する。償還または報酬の処理における方法は、1)報酬が受け取られた、または2)報酬は別の支払人によりなされる、または3)本発明の発現レベル検出、確定または測定方法の実施後、報酬は文書でまたはデータベース中で未払いのままである、ということを示すことを包含し得る。データベースは任意の形態であり、電子形態、例えばコンピューター実行データベースは、本発明の範囲内に含まれる。指示は、文書でのまたはデータベース中の暗号の形態であり得る。「別の支払人」とは、償還または報酬に関する従来の要求がなされるものを越えた任意の人または存在であり得る。

40

【0123】

あるいは当該方法は、患者の医学的ケアにおける上記の方法の技術的または実際的実施のための；上記方法からの結果の解釈のための；あるいは本発明の任意の他の方法のための償還または報酬を受け取ることを包含し得る。もちろん本発明は、償還または報酬を受け取るように別の人または関係者に指示することを包含する実施形態も含む。順序付けは、上記のものを含めた任意の通信手段によるものであり得る。受取りは、非限定例として保険会社、健康維持機構、政府保健局、あるいは一患者を含めた任意の実体からであり得

50

る。報酬は、全部または一部であり得る。患者の場合、報酬は、雇用者負担払いとして既知の一部報酬の形態であり得る。

【 0 1 2 4 】

さらに別の実施形態では、当該方法は、患者の医学的ケアにおける上記方法または本発明の他の方法の実施のために、保険会社、健康維持機構、政府保健局に、あるいは一患者に償還または報酬要求書を送るかまたは送ったことを包含し得る。要求書は、上記のものを含めた任意の通信手段によるものであり得る。

【 0 1 2 5 】

さらなる実施形態では、当該方法は、報酬または報酬の拒否のための、患者の医学的ケアにおける上記の方法または本発明の他の方法の実施のための認可の指示を受け取ること
10
を包含し得る。このような指示は、償還または報酬に関する要求がなされた任意の人または関係者からのものであり得る。非限定例としては、保険会社、健康維持機構または政府保健局、例えばメディケアまたはメディカイド（これらに限定されない）が挙げられる。指示は、上記のものを含めた任意の通信手段によるものであり得る。

【 0 1 2 6 】

付加的実施形態は、当該方法が患者の医学的ケアにおける上記の方法または本発明の他の方法の実施のための償還に関する要求書を送ることを包含する場合である。このような要求は、上記のものを含めた任意の通信手段によりなされ得る。要求は、保険会社、健康維持機構、政府保健局、あるいは当該方法が実施される一患者に対してなされ得た。

【 0 1 2 7 】

さらなる方法は、患者の医学的ケアにおける上記の方法または本発明の他の方法の実施のための一形態でのまたはデータベースへの償還または報酬の必要性を指示することを包含する。あるいは当該方法は、単に方法の実施を指示し得る。データベースは任意の形態であり、電子形態、例えばコンピューター実行データベースは、本発明の範囲内に含まれる。指示は、文書でのまたはデータベース中の暗号の形態であり得る。

【 0 1 2 8 】

患者の医学的ケアにおける上記の方法または本発明の他の方法では、当該方法は、任意にヘルスケア施設、ヘルスケアプロバイダーまたは専門家、医者、看護師またはそのために働く職員に、当該方法の結果を報告することを包含する。報告は、患者に対して直接または間接的でもあり得る。報告は、上記のものを含めた通信の任意の手段によるものであり得る。
30

【 0 1 2 9 】

本発明はさらに、本明細書中に記載されるような細胞含有試料における遺伝子発現レベルの確定または測定のためのキットを提供する。キットは典型的には、本発明の実行のための本明細書中に記載されるような遺伝子発現を検出するための1つまたは複数の試薬を含む。非限定例としては、発現レベルの検出のためのポリヌクレオチドプローブまたはプライマー、本発明の方法に用いられる1つまたは複数の酵素、ならびに本発明の実行に用いるための1つまたは複数の管が挙げられる。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書中に記載されるような遺伝子発現の検出のためのアレイまたはアレイに組み立てられ得る固体媒体を含む。その他の実施形態では、キットは、遺伝子配列の発現を示すポリペ
40
プチド上に存在するエピトープと免疫反応性である1つまたは複数の抗体を包含し得る。いくつかの実施形態では、抗体は抗体断片である。

【 0 1 3 0 】

本発明のキットは、本明細書中で提供されるような本発明の方法における本発明のキットまたはプライマーまたはプローブの使用を開示するかまたは説明する使用説明書も含み得る。キットは、キットが意図される特定用途を促すための付加的構成成分も含み得る。したがって例えばキットは、標識を検出するための手段（例えば酵素標識のための酵素基質、蛍光標識を検出するためのフィルター組、適切な二次標識、例えばヒツジ抗マウスHRP等）を付加的に含有し得る。キットは、本発明の方法に用いるための承認された緩衝剤およびその他の試薬を付加的に含み得る。
50

【 0 1 3 1 】

本発明を一般的に説明してきたが、本発明は、例示のために提示される以下の実施例を参照することによりさらに容易に理解される。しかし実施例は、別記しない限り、本発明を限定するものではない。

【 実施例 】

【 0 1 3 2 】

実施例 1：材料および方法

以下の表は、実施例 2 に用いられる既知の腫瘍の試料の型および数を示す。

【 0 1 3 3 】

【 表 1 5 】

10

腫瘍型	試料数	
副腎	7	
脳－神経膠細胞	16	
脳－髄膜腫	7	
乳房	43	
頸部－腺	8	
頸部－扁平上皮	13	
子宮内膜	13	
胆嚢	5	20
生殖細胞 (消化管間葉系腫瘍)	22 10	
腎臓	11	
平滑筋肉腫	13	
肝臓	14	
肺－腺	9	
肺－大細胞	9	
肺－小細胞	8	
肺－扁平上皮	10	
リンパ腫－B細胞	7	
リンパ腫－ホジキン	9	30
リンパ腫－T細胞	5	
中皮腫	10	
骨肉腫	7	
卵巣－明細胞	14	
卵巣－漿液性	14	
脾臓	24	
前立腺	11	
皮膚－基底細胞	5	
皮膚－黒色腫	10	
皮膚－扁平上皮	6	
小および大腸	42	40
柔組織－脂肪肉腫	5	
柔組織－MFH	11	
柔組織－肉腫－滑膜	7	
胃－腺	9	
精巣－精上皮腫	10	
甲状腺－濾胞－乳頭	12	
甲状腺－髄様	7	
膀胱	25	
合計	468	

50

【 0 1 3 4 】

【表 1 6】

胆管	1	
胆管癌	4	
食道	2	
食道-バレット	4	
食道-扁平上皮	4	
NH-扁平上皮	3	
卵巣 (非分類)	1	10
卵巣-子宮内膜様	1	
卵巣-粘膜性	4	
卵巣-間質性	1	
柔組織-ユーイング・肉腫	2	
柔組織-繊維肉腫	2	
柔組織-横紋筋肉腫	3	
合計	32	

【 0 1 3 5 】

500の試料は、腫瘍含有組織の生鮮または凍結試料であった。上記の468の試料は、374 20
はトレーニング組として、そして残りの94試料は試験組として採用することにより、さら
なる実験のために用いた。5より少ない試料の腫瘍型は、初めに用いなかった。

【 0 1 3 6 】

試料は、確証診断で原発性および転移性腫瘍の両方を含有した。単一5 μ m切片を染色 (H + E) し、腫瘍を可視化した。手動解剖またはレーザー捕獲顕微解剖 (Arcturus, Mountain View, CA) により、純腫瘍集団を得た。

【 0 1 3 7 】

RNA抽出および品質管理を、各試料で実施した。要するに、シリカスピニングカラムベースの抽出方法 (Arcturus, Mountain View, CA) を用いて、試料をプロセッシングした。定量的PCR (Taqman, ABI) を、アクチン転写に特異的なプライマーとともに用いて、抽出されたRNAの総量を査定した。10 ngより多いRNAを有する試料のみを増幅した。 30

【 0 1 3 8 】

修飾RNAポリメラーゼ2回増幅プロトコール (Arcturus, Mountain View, CA) を用いて、試料を増幅した。増幅後、OD (260/280) 分光分析によりRNA産物収量を定量し、そしてアガロース (2%) 変性ゲル電気泳動により増幅産物を可視化した。

【 0 1 3 9 】

次に各試料からの増幅産物をマイクロアレイとハイブリダイズして、試料中の転写物発現のレベルを検出した。無作為サンプリング関数ソフトウェアを用いて、無作為遺伝子選択を実施した。選択された遺伝子の各々の数に関して、無作為試料を100回選択し、トレーニングおよび試験組の両方に関する交差妥当化および予測精度をコンピューター計算するために用いた。交差妥当化は、1つはトレーニングするために用い、もう1つは試験として用いる部分にトレーニング組を分けることによった。 40

【 0 1 4 0 】

実施例 2 : 結果

100試料からの精度の平均および95%信頼区間を算定し、50~16948遺伝子を各ステップに関してプロットした。プロットは、KNN (k 最近傍) アルゴリズムからの交差妥当化および予測精度対偶然選択された遺伝子の数を示した。無作為遺伝子選択は、Rソフトウェアにおける無作為サンプリング関数を用いた。

【 0 1 4 1 】

50またはそれより多い遺伝子は、多数の腫瘍型間で全体として50%より良好な精度で正確に分類し得た。類似の結果は、RNAが抽出され、遺伝子発現に関して分析された既知のFFPE腫瘍検体とともに試料およびKNNを用いて観察される。

【0142】

精度は付加的遺伝子の使用により安定したが、しかし有意に高い精度を有する50またはそれより多い遺伝子の特定組が存在すると予測される、ということに留意すべきである。付加的腫瘍型、例えば上記の表中の総計32試料の分類は、付加的試料の含入でなされ得る。

【0143】

100の無作為選択発現遺伝子配列の一組の精度レベルは66%であると確定され、そして実施例3に記載されるように用いて、図1および2を生じた。

10

【0144】

実施例3：無作為遺伝子組の情報能力

39腫瘍型間を分類するために用いられる100無作為選択発現遺伝子配列のサブセットを、39腫瘍型のサブセット間を分類するそれらの能力に関して試験した。100発現配列の50、55、60、65、70、75、80、85、90、95および100すべての無作為組合せ（各組合せを10回サンプリング）の発現レベルを、腫瘍型からのデータとともに用い、次に2~39すべての型の範囲の腫瘍試料（各々10回サンプリングした）の試験無作為組を予測した。図1は、種々の遺伝子組の分類能力が分類された腫瘍型の数と比較して示される、ということを示す。予測どおり、遺伝子配列の数が多いほど、腫瘍型を分類するために要する精度は高い。図2は、用いられる遺伝子配列の数と比較した腫瘍型の種々の数に関する分類実施を示す。

20

【0145】

100遺伝子配列のGenBank寄託番号は、A F 269223、B C 006286、A K 025501、A J 0023 67、A I 469140、A W 013883、N M_001238、A I 476350、B C 006546、A I 041212、B F 724944、A I 376951、R 56211、B C 006393、X 13274、B C 001133、N 62397、B C 000 885、A K 001588、A K 057901、A F 146760、A I 951287、A K 025604、B C 007581、B C 015025、R 43102、A W 449550、A I 922539、A I 684144、A I 277662、B C 015999、A W 444656、B C 011612、B C 015401、B F 447279、B C 009956、A L 050163、B C 0012 48、B E 672684、A L 137353、B C 001340、U 45975、B E 856598、B C 009060、A L 137 728、A A 713797、A L 583913、A K 054617、A I 028262、A I 753041、B G 939593、A L 080179、A A 814915、A F 131798、A I 961568、B C 009849、A K 021603、B C 021561、A I 570494、B C 006973、A W 294857、B C 004952、A K 026535、A I 923614、A W 08 2090、A I 005513、A F 339768、A K 023167、A F 169693、A F 076249、B C 007662、B C 015520、A I 814187、A I 565381、A W 271626、A K 024120、A F 139065、B C 014075、A I 887245、A F 257081、A I 767898、A F 070634、A F 155132、X 69804、U 65579、N M_004933、A I 655104、A W 131780、A I 650407、A F 131774、A A 814057、A J 311 123、B C 009702、A F 264036、A L 161961、A J 010857、A F 106912、A K 023542、A F 073518およびD 83032である。それらは1から100までで示されたが、本発明に用いられる代表的非限定無作為組を以下に示す：

30

40

【0146】

50遺伝子第1組に関しては、遺伝子9、52、55、24、44、58、20、79、81、86、22、84、27、32、73、70、18、41、54、38、46、78、87、49、15、95、12、23、30、13、36、98、28、56、21、19、35、51、25、43、99、34、64、66、82、72、11、92、59および71を用いた。第2組では、遺伝子72、92、27、8、14、87、42、83、65、85、40、21、74、66、6、28、13、98、91、78、49、52、33、30、97、84、2、95、88、64、93、11、1、45、61、39、12、67、53、89、43、17、54、7、55、38、3、15、70および31を用いた。第3組では、遺伝子9、35、87、52、73、74、88、

50

22、41、28、93、15、67、20、68、17、46、43、51、24、84、79、19、100、76、6、49、97、16、59、89、66、45、63、2、27、13、98、69、60、26、86、83、58、71、54、82、32、42および77を用いた。第4組では、遺伝子34、67、48、53、24、61、6、64、89、76、35、21、86、83、68、7、25、65、58、28、97、90、31、57、3、50、2、96、84、29、42、46、82、62、19、95、44、52、33、36、15、37、70、11、43、13、8、49、16および99を用いた。第5組では、遺伝子11、22、87、25、5、38、35、68、94、51、60、53、20、42、95、92、33、15、14、24、85、37、69、17、19、93、8、97、46、83、26、86、66、89、63、16、74、28、52、2、96、99、71、10、65、90、29、34、77および45を用いた。第6組では、遺伝子62、6、69、12、19、50、51、5、1、32、41、84、27、10、93、28、79、21、88、47、58、64、74、39、33、46、17、86、87、4、60、98、97、45、26、72、40、63、30、54、52、11、15、96、14、24、73、67、59および38を用いた。第7組では、遺伝子67、21、62、15、59、6、23、30、89、94、82、74、96、17、41、38、48、100、5、71、20、55、79、28、44、64、92、65、51、37、32、22、72、98、12、54、78、50、60、76、88、3、40、80、77、16、24、42、8および14を用いた。第8組では、遺伝子43、68、8、38、82、73、12、23、77、63、56、33、66、14、47、17、53、62、42、57、30、89、44、58、34、24、81、40、45、1、99、52、37、80、96、10、71、50、20、51、18、54、31、70、84、3、83、76、59および91を用いた。第9組では、遺伝子36、90、34、79、29、24、44、51、27、58、52、37、68、49、89、80、57、8、22、77、54、65、26、91、21、64、59、61、13、74、87、50、63、20、78、23、96、67、30、55、81、35、72、56、95、82、39、42、88および92を用いた。第10組では、遺伝子59、94、91、88、3、45、13、96、66、58、60、69、21、95、4、7、67、83、44、2、37、24、8、12、53、47、34、9、31、46、11、68、1、6、29、14、33、54、43、80、39、18、100、10、84、65、5、76、26および22を用いた。

【0147】

55遺伝子第1組に関しては、遺伝子20、76、33、73、15、83、47、2、95、67、26、49、97、25、46、13、51、42、14、11、39、94、37、100、56、63、6、66、45、75、3、78、55、7、72、44、35、48、65、38、60、90、30、36、77、23、16、32、80、89、8、91、43、50および28を用いた。第2組では、遺伝子11、63、93、79、21、57、66、10、42、83、75、94、3、38、49、91、53、90、50、52、39、99、85、48、31、18、89、25、87、56、40、5、19、88、27、92、20、100、59、43、95、80、86、44、55、68、54、33、96、45、2、9、81、73および37を用いた。第3組では、遺伝子20、73、76、29、44、33、84、98、15、69、32、14、50、70、63、41、87、74、99、34、23、36、37、68、89、43、91、18、26、45、9、90、28、92、7、30、22、54、96、72、16、38、58、52、56、79、57、47、83、17、49、2、80、51および46を用いた。第4組では、遺伝子90、63、60、82、81、50、25、24、56、9、8、89、70、55、15、4、35、75、77、46、87、6、49、85、98、58、28、27、64、47、99、51、86、21、54、80、41、74、88、14、36、2、23、32、19、30、

10

20

30

40

50

5 2、8 4、6 2、3 7、4 3、5 3、7 2、3 9 および 9 2 を用いた。第 5 組では、遺伝子 2 7、4 3、3 3、8 4、8 9、3 1、6 0、9 7、1 5、4 5、4 2、7 3、4、6、9 0、6 1、7 2、5 6、2、3 8、9 6、7 4、9 4、1 4、2 5、7 7、5 8、8 6、2 1、3 2、8 2、3、5 0、1 7、2 8、4 8、4 4、7、7 0、2 0、5 9、8 3、1、7 1、5 2、9 5、6 9、5 4、3 9、4 6、6 3、5 1、5 7、3 4 および 2 2 を用いた。第 6 組では、遺伝子 9 6、1 2、9 4、2 7、1 1、3 3、2 5、2 2、2 6、5 0、6 0、7 0、6 8、3 0、8 2、3 4、1 7、3 2、2 9、1 9、8 7、7 6、8 1、7、5 5、3 5、4 5、5 6、3 1、9 9、5、2 4、5 4、9 7、2 1、9 2、9 8、3 6、8 8、2 3、5 8、7 7、1 4、9 5、9、7 3、8 4、6 1、2、3 8、8 3、6 5、4 2、7 4 および 4 8 を用いた。第 7 組では、遺伝子 5 2、1 1、7 9、2 7、2 3、6 4、9 6、3 3、7 5、1 2、3 4、9 4、2 6、7 8、6 7、5 1、5 7、7 0、2 8、8 9、9、9 8、6 2、9 1、4 1、6 5、7 3、7 4、8、1 6、9 0、3 7、1、1 0、5 9、8 1、6 3、3 0、8 0、1 8、1 5、4 8、3 6、1 9、8 4、1 4、4 5、3 8、9 7、9 9、3、8 2、5 4、2 2 および 5 を用いた。第 8 組では、遺伝子 8 3、5 7、6、3 7、4 4、7 6、5、5 9、7 4、6 2、7 2、2 3、9 3、7 5、3 2、1 0 0、9 8、2 9、3 0、6 5、2 1、1 7、7 8、4 6、1 3、8 2、1 4、5 0、6 6、6 3、9 0、4 9、5 4、6 8、6 0、1 0、8 7、9 4、5 8、9 1、3 3、3 1、3 6、8、1 1、9 2、5 1、3 8、4 3、5 2、7、8 6、8 9、8 4 および 7 0 を用いた。第 9 組では、遺伝子 2 9、1 0 0、7 9、2 1、6 3、1 2、5 1、2、1 8、7 7、8 1、3 3、6 8、6 9、1 3、2 3、3 7、3 9、1 4、3、9 3、3 6、5、3 5、3 0、4 0、2 8、6 1、4 9、7 1、2 7、9 9、7 5、9 6、8 3、9 7、7 8、5 4、1 9、8 9、6 2、3 8、8、5 3、2 6、4 3、5 2、2 5、5 8、9、3 1、8 6、6 5、6 および 6 0 を用いた。第 10 組では、遺伝子 7、3 7、2 2、3 9、4 1、8 9、5 7、7 5、6、2 3、4 7、5 1、5 5、9 3、4 9、5、1 5、7 9、2 0、1 1、4 2、8 7、7 8、3 3、6 8、7 6、9 4、7 7、6 2、1 6、3 1、5 4、2 8、9 9、9 0、6 1、2 5、2 1、5 9、7 3、8 3、9 5、3 0、9 1、6 5、2 4、4、1 7、1 0、7 2、6 3、9 8、3 4、6 9 および 1 を用いた。

【 0 1 4 8 】

60遺伝子第 1 組に関しては、遺伝子 6 7、6 0、5 3、2 0、3、9、8 7、1 6、1、1 4、9 6、8 2、7 9、9 4、3 5、3 2、4 4、2 2、1 7、4 6、5 9、2 9、4 0、5 7、6 8、5 2、4 8、3 1、3 4、2 3、9 1、3 8、9 2、4 9、5 1、8 6、8 8、5 5、5 0、3 9、8 3、6 5、1 1、4 2、4、6 3、4 7、7 3、8 4、7 5、7 7、1 8、7 4、1 0 0、2 6、5、7 2、1 0、9 0 および 7 6 を用いた。第 2 組では、遺伝子 6 2、6 7、7 0、8 2、8、1 0、2 6、4 5、9 8、3 8、7 6、1 4、7 2、3 6、8 9、9 5、8 6、9 6、1 8、9 1、7 5、7 4、7、4 6、1 6、8 3、6 5、3 3、2 9、5 7、3 2、4 2、3 4、3 7、8 0、1 0 0、9 9、9、2、2 2、6 4、1 1、8 7、3 5、2 3、5 5、6 0、6 1、8 1、4 9、5、5 8、3、4 0、7 1、5 4、8 5、9 4、6 6 および 2 0 を用いた。第 3 組では、遺伝子 4 9、1 0、7 6、9 4、8 3、9 0、4 2、5 7、3 8、8 5、2 9、1、6 0、7 1、6 5、3 0、6 4、2 3、7 2、2 7、7 0、1 3、1 0 0、4 3、2 0、4 4、4、8 8、7 9、2 4、8 4、9 1、8 7、4 1、2 1、4 8、5 4、6 8、1 6、3 5、6、8 9、2、3 4、9 6、2 2、9 9、5 2、2 8、3、1 5、4 7、7、6 1、6 3、7 5、1 9、9 7、5 6 および 3 9 を用いた。第 4 組では、遺伝子 9 9、9 4、5 8、5 1、4 6、8 7、7 7、2 3、9、7 4、5 2、4、4 7、4 2、5、6 2、4 8、1 4、3 5、3 2、7 5、9 8、9 5、1 8、6 7、7 6、5 0、8、1、1 9、2 2、7 2、1 1、8 3、8 2、8 9、1 2、2 4、9 0、8 0、9 2、8 5、2 6、6 6、3 8、7 8、7 9、6 0、4 9、5 9、2 5、8 4、3 6、2 9、4 5、5 5、2 7、7 0、3 9 および 5 7 を用いた。第 5 組では、遺伝子 3 9、2 1、7 0、8 1、8 8、3 0、2、5 7、4 5、5、4 7、9 3、1、3 4、5 1、4 9、3、6、6 5、9 7、4 1、6 7、9

10

20

30

40

50

5、85、98、29、82、38、17、84、72、52、20、33、53、66、7、54、25、23、80、61、76、9、14、48、26、12、32、4、64、73、56、87、59、35、31、62、13および15を用いた。第6組では、遺伝子99、80、35、87、17、27、53、43、38、45、61、34、81、3、16、42、24、37、19、39、59、6、28、74、32、92、18、31、25、66、79、41、51、97、58、7、49、70、71、33、78、85、63、72、89、15、40、29、46、1、73、68、56、54、47、5、65、100、44および22を用いた。第7組では、遺伝子15、51、66、47、4、82、78、71、72、75、61、10、34、18、12、55、32、80、45、14、3、62、20、74、96、48、94、88、69、64、86、9、24、41、8、28、81、13、37、87、53、44、57、43、30、38、67、5、100、91、50、2、42、77、7、83、73、99、68および6を用いた。第8組では、遺伝子41、21、20、62、50、86、13、23、94、45、80、51、42、52、47、76、18、72、25、8、35、58、37、32、46、71、99、33、48、77、38、19、44、66、7、53、12、10、74、96、84、28、30、15、2、81、7、26、79、88、24、49、65、17、95、63、75、11、55および36を用いた。第9組では、遺伝子14、40、30、48、37、3、28、57、58、22、70、74、91、98、46、76、81、65、54、23、11、34、17、53、26、67、80、42、86、73、25、24、9、88、38、45、13、56、83、87、31、36、43、100、35、41、16、33、61、6、49、63、71、64、96、8、19、39、68および84を用いた。第10組では、遺伝子97、39、83、8、35、74、13、96、20、19、69、10、81、57、65、17、12、48、86、4、94、25、92、22、55、43、34、45、73、18、31、15、2、61、51、91、89、82、68、46、24、77、27、88、72、16、37、70、29、60、80、14、23、44、49、66、62、32、28および98を用いた。

【0149】

65遺伝子第1組に関しては、遺伝子68、57、82、75、62、43、41、76、59、34、78、95、32、79、88、46、4、89、96、84、66、10、31、23、52、16、85、98、28、25、74、69、39、63、64、58、65、30、13、19、40、50、48、6、93、2、11、51、100、26、27、24、1、87、91、38、5、21、56、35、61、17、90、94および83を用いた。第2組では、遺伝子62、33、59、65、12、97、20、99、13、64、29、23、49、35、66、74、77、46、14、11、81、32、42、34、70、17、54、44、24、53、3、8、71、47、96、80、86、40、15、37、90、67、73、50、25、51、36、75、72、92、93、4、84、18、76、21、38、88、68、9、60、52、45、7および41を用いた。第3組では、遺伝子12、80、56、70、50、95、15、85、93、53、45、47、10、99、32、76、67、89、83、35、91、62、6、84、23、52、65、9、37、4、51、42、48、49、100、21、5、43、75、92、98、36、16、27、19、22、82、73、58、63、34、74、3、71、87、72、81、1、68、46、55、88、64、11および33を用いた。第4組では、遺伝子16、41、15、40、19、47、77、96、5、21、38、84、22、27、81、46、74、36、8、52、98、87、91、54、86、80、25、39、75、42、10、83、51、90、62、78、17、9、53、68、12、100、24、89、20、58、59、11、92、32、30、95、49、55、73、82、99、70、97、13、6、93、67、29および45を用いた。第5組では、遺伝子94、3、31、85、51、80、8、55、22、93、97、49、14、81、

10

20

30

40

50

67、76、77、75、19、59、5、72、34、62、58、43、7、44、35、98、24、74、41、73、63、13、87、56、15、42、12、91、50、37、29、40、53、83、2、99、100、1、10、33、16、26、9、71、39、11、46、57、66、92および82を用いた。第6組では、遺伝子86、55、15、9、13、94、33、16、14、11、32、59、88、64、90、50、45、82、7、44、48、98、21、51、62、99、75、25、19、41、24、26、17、23、6、71、72、47、42、2、85、22、56、81、78、79、43、18、100、36、34、70、39、80、66、97、58、31、30、57、35、96、12、29および10を用いた。第7組では、遺伝子16、50、4、18、60、65、37、94、1、88、76、71、31、2、53、59、19、26、28、89、87、77、63、57、92、55、20、93、72、38、46、62、45、11、52、95、54、14、36、42、39、64、7、99、86、78、27、43、66、58、25、81、79、41、90、13、73、67、32、44、23、34、29、6および35を用いた。第8組では、遺伝子8、53、3、33、84、61、74、98、31、9、55、62、4、88、27、50、85、34、69、83、99、17、25、19、40、90、45、30、28、92、93、75、95、37、6、24、79、96、70、60、91、52、89、49、10、100、39、77、41、23、29、20、22、5、16、59、21、46、80、32、73、72、2、26および48を用いた。第9組では、遺伝子98、82、24、35、25、93、5、56、76、96、2、78、40、13、83、86、92、77、81、29、58、99、97、80、18、27、1、65、14、16、59、20、26、67、32、22、90、37、85、7、41、34、4、68、45、12、79、62、17、75、84、91、54、72、57、10、95、44、52、9、28、89、100、33および21を用いた。第10組では、遺伝子96、40、22、50、75、38、98、89、55、60、86、18、87、85、49、2、57、73、33、29、59、42、63、68、62、92、74、53、8、7、51、71、11、30、83、56、77、81、79、16、37、69、61、64、27、67、25、100、31、3、13、4、12、21、65、99、36、66、6、94、44、35、72、95および90を用いた。

10

20

30

【0150】

70遺伝子第1組に関しては、遺伝子36、6、100、39、37、3、27、45、93、19、89、43、68、9、60、46、51、80、32、52、62、35、58、14、10、33、85、12、64、67、75、86、17、44、83、24、87、84、23、96、79、20、13、8、11、76、88、56、38、98、29、16、99、2、66、30、48、26、5、25、78、42、47、94、15、4、55、65、97および71を用いた。第2組では、遺伝子96、98、38、32、52、25、31、14、91、53、8、94、49、27、69、20、44、4、92、56、61、97、18、65、66、54、21、3、29、79、80、70、77、50、39、99、58、23、85、51、15、72、33、19、24、68、7、41、81、64、57、73、84、46、22、74、11、45、55、82、6、47、59、42、88、9、16、34、83および30を用いた。第3組では、遺伝子27、46、30、54、47、94、26、38、73、31、43、8、50、48、6、56、59、25、89、52、78、68、49、29、83、92、97、98、4、3、95、87、23、1、51、44、34、35、85、61、22、84、42、13、75、93、45、88、19、80、39、24、77、2、55、62、11、90、18、81、57、20、96、28、7、70、86、5、63および69を用いた。第4組では、遺伝子65、29、88、19、42、30、15、16、74、53、25、8、95、5、69、99、59、67、84、14、80、12、37、13、71、39、43、100、60、79

40

50

、51、11、45、82、83、61、62、90、6、20、2、18、97、1、48、81、35、87、56、36、93、41、54、46、10、27、47、33、55、64、26、57、85、89、9、96、72、68、23および32を用いた。第5組では、遺伝子25、41、56、91、19、22、63、39、59、83、7、74、20、86、84、2、43、73、69、58、35、26、23、42、29、10、13、77、16、72、71、81、40、66、80、50、12、48、64、100、24、94、97、57、98、68、78、92、53、31、45、38、61、75、5、1、44、99、3、36、88、34、21、17、15、89、37、51、85および79を用いた。第6組では、遺伝子59、78、34、83、5、11、60、97、3、9、20、90、33、8、31、10、80、7、92、15、23、72、14、86、82、18、42、88、94、48、79、73、77、52、95、16、87、28、98、71、74、21、67、6、66、35、99、29、32、75、26、39、47、45、50、41、54、1、84、85、91、100、61、12、37、4、25、55、46および13を用いた。第7組では、遺伝子63、14、66、75、12、2、90、81、27、72、70、89、59、46、6、53、22、80、30、79、82、71、92、19、73、83、38、40、1、68、20、8、50、74、94、26、35、28、43、34、77、18、96、16、95、85、15、9、11、84、39、10、54、65、57、25、60、51、55、33、17、44、29、58、93、62、21、4、7および78を用いた。第8組では、遺伝子60、76、17、29、68、24、54、87、16、66、15、8、85、92、67、100、82、74、41、33、3、35、94、78、58、75、98、63、95、12、47、81、91、9、7、83、77、22、89、56、49、31、96、2、70、23、46、6、39、90、59、71、44、10、36、52、42、86、5、64、55、69、84、28、93、53、38、27、13および26を用いた。第9組では、遺伝子21、24、41、29、92、30、51、31、83、71、37、23、11、53、14、93、45、69、52、56、70、68、3、79、26、58、66、15、50、95、16、2、4、5、28、42、34、9、82、6、63、44、87、32、59、80、55、96、54、89、22、94、36、46、40、86、98、38、67、85、35、60、25、1、78、61、17、64、791およびを用いた。第10組では、遺伝子93、44、77、3、31、64、39、89、23、51、78、85、35、81、22、74、97、14、27、13、16、88、28、61、57、79、99、37、30、36、24、11、45、34、54、50、41、1、7、48、56、63、58、49、17、26、15、69、2、53、43、62、55、100、95、52、83、29、19、38、59、76、20、87、66、25、72、70、4および73を用いた。

【0151】

75遺伝子第1組に関しては、遺伝子73、40、56、32、59、42、70、12、100、6、28、11、43、55、5、64、80、99、23、57、18、82、60、61、31、81、14、3、91、76、86、19、26、83、38、29、8、36、69、85、96、27、47、10、35、39、94、24、62、34、54、65、25、90、51、67、41、46、33、1、37、49、9、71、13、21、44、2、98、52、84、20、74、93および88を用いた。第2組では、遺伝子26、21、43、56、15、55、9、34、58、12、85、44、20、99、74、35、39、88、53、8、92、67、6、48、69、28、23、87、71、5、72、89、38、100、25、1、13、3、14、29、96、62、64、90、78、63、68、66、11、41、77、42、4、60、24、98、18、17、52、46、30、32、70、33、31、83、45、36、84、95、82、80、22、50および73を用いた。第3組では、遺伝子96、11、58、14、77、32、6、28、55、12、40、72、

10

20

30

40

50

83、7、89、67、51、63、95、15、74、99、88、81、84、38、36、13、87、5、69、62、19、86、90、76、66、33、52、4、20、78、59、27、17、2、43、75、64、79、53、26、3、42、100、48、71、85、41、25、61、57、49、70、37、80、24、94、30、54、9、35、21、16および22を用いた。第4組では、遺伝子48、31、73、90、10、100、32、56、83、38、93、7、53、8、79、15、63、5、92、76、58、59、35、67、2、98、23、37、24、94、25、9、46、36、82、40、89、27、34、71、84、97、86、6、21、54、22、72、17、44、26、57、64、11、91、75、80、95、62、88、51、39、99、69、43、68、42、52、16、4、30、77、81、60および50を用いた。第5組では、遺伝子86、46、90、79、40、99、53、67、97、82、7、15、49、71、94、48、68、80、20、51、19、96、100、38、91、83、50、33、76、66、93、22、74、85、45、31、10、62、84、25、88、77、43、78、69、24、61、57、41、56、63、32、16、59、12、4、14、28、87、44、65、55、98、35、9、64、75、47、89、18、52、36、29、54および81を用いた。第6組では、遺伝子70、47、96、46、43、2、66、39、54、40、31、84、92、30、5、75、21、9、4、24、59、90、42、44、45、97、55、69、74、79、87、86、91、56、13、98、12、64、34、99、67、83、27、68、16、10、81、61、80、7、94、82、49、71、53、15、76、36、11、19、41、65、8、28、14、95、62、51、63、88、3、60、18、58および52を用いた。第7組では、遺伝子90、80、39、46、51、91、25、16、3、36、20、30、17、99、95、44、27、89、61、9、65、19、86、13、84、14、5、10、82、67、85、45、59、81、35、41、4、71、32、24、22、6、53、98、54、66、42、18、97、94、87、49、79、56、72、57、76、69、28、43、23、11、52、92、7、93、96、75、73、8、58、83、50、29および68を用いた。第8組では、遺伝子95、93、14、43、31、32、100、6、92、28、68、99、35、60、90、70、22、49、54、94、56、4、97、85、2、46、11、50、63、30、38、76、39、58、64、67、83、33、88、79、87、40、57、27、55、18、3、29、82、53、98、91、61、80、26、84、20、77、86、51、1、74、23、19、10、21、47、69、24、66、81、96、15、36および41を用いた。第9組では、遺伝子33、41、48、68、53、45、30、79、23、70、86、13、71、92、58、1、77、26、61、81、69、14、73、88、44、87、74、9、4、12、20、75、60、57、57、82、22、94、46、65、16、19、52、40、59、66、64、28、96、91、93、39、72、5、98、6、3、62、24、36、49、31、47、90、35、89、84、99、32、11、56、17、83、51および97を用いた。第10組では、遺伝子40、10、67、9、43、13、52、73、50、41、54、56、98、100、83、85、28、32、47、66、74、65、79、81、94、36、90、69、31、64、88、99、44、18、33、75、95、42、58、92、15、53、97、34、63、30、24、3、45、29、82、48、17、14、26、49、93、27、87、6、57、39、68、12、70、4、25、91、11、89、21、23、96、84および46を用いた。

【0152】

80遺伝子第1組に関しては、遺伝子75、2、91、94、19、31、43、50、96、49、29、14、93、58、69、82、28、6、65、26、66、40、64、34、33、53、13、4、37、80、57、59、1、87、11、16

10

20

30

40

50

、 83、21、35、52、25、99、45、46、36、89、88、7、39、55、90、72、17、9、85、44、22、56、8、23、18、77、12、10、48、97、61、74、92、81、95、68、47、71、62、24、70、20、79および32を用いた。第2組では、遺伝子1、34、89、27、22、77、28、35、11、7、39、21、46、49、74、43、13、75、14、65、73、92、19、66、29、81、88、78、40、32、12、71、9、44、23、70、45、10、98、48、68、55、82、5、56、59、15、95、33、99、87、85、18、97、100、83、53、63、6、2、37、17、67、62、50、42、25、94、31、69、90、84、64、16、57、51、54、80、86および38を用いた。第3組では、遺伝子63、28

、 35、67、96、9、12、31、1、59、22、44、11、82、6、64、87、47、21、94、42、2、72、19、20、27、89、13、77、3、16、79、38、10、80、52、50、33、25、4、30、40、32、36、8、43、26、51、18、66、61、68、56、74、53、7、73、88、49、23、46、76、92、93、83、70、24、98、97、58、65、29、55、91、95、90、5、69、86および78を用いた。第4組では、遺伝子79、72、68、31、42、95、78、36、10、34、59、91、46、40、82、1、44、4、69、3、17、43、35、63、18、13、77、81、67、26、60、86、25、61、89、76、55、27、22、29、20、11、7、30、54、39、62、8、74、28、71、12、38、65、66

、 64、21、9、56、16、88、99、96、32、94、51、90、37、87、92、97、70、41、57、50、45、83、24、48および58を用いた。第5組では、遺伝子100、69、33、24、83、84、97、22、40、45、17、3、43、52、50、30、8、99、9、46、7、14、35、61、15、16、64、6、23、41、60、63、96、98、38、36、49、13、76、85、87、71、66、56、80、20、34、29、57、91、81、78、27、88、37、94、51、5、1、74、44、70、58、25、19、89、39、47、65、62、68、95、18、75、79、59、2、10、73および53を用いた。第6組では、遺伝子69、100、3、35、58、56、96、43、39、50、61、36、71、95、30、18、90、63、21、31、94

、 46、44、23、7、10、88、49、9、53、25、54、2、97、82、75、68、48、26、91、70、65、51、19、84、29、47、12、99、85、20、16、5、22、73、93、92、89、62、81、77、41、83、1、72、27、15、79、67、37、11、64、87、86、80、74、55、8、13および60を用いた。第7組では、遺伝子67、73、85、95、92、60、29、28、24、90、72、71、37、76、27、78、53、34、98、70、87、33、5、41、42、68、62、82、100、96、69、65、6、91、21、38、3、80、25、75、31、52、79、20、84、83、19、86、57、9、77、58、64、97、14、8、50、2、51、94、56、46、35、93、7、39、1、88、59、17、48、74、32、8

、 1、99、16、11、49、13および30を用いた。第8組では、遺伝子80、52、14、42、21、76、32、69、30、60、86、61、48、24、67、92、16、75、93、2、6、99、20、73、9、97、98、56、47、12、35、26、36、41、96、55、11、84、7、87、4、70、79、88、44、17、50、27、89、28、29、43、77、39、8、15、91、65、22、71、53、37、34、95、83、45、68、1、18、13、31、85、3、90、51、49、19、66、63および54を用いた。第9組では、遺伝子91、22、68、85、53、89、10、77、97、4、7、33、46、51、14、76、82、62、17、3、65、70、84、75、31、50、73、63、19、52、42、26、23、47、96、2、64、56、9、54、38、

10

20

30

40

50

93、13、90、86、8、59、57、79、28、21、88、5、66、1、94、55、35、15、87、74、32、27、92、72、18、69、80、37、67、71、34、95、99、40、83、30、81、48および39を用いた。第10組では、遺伝子92、76、86、5、20、1、48、42、62、29、12、7、37、46、47、82、32、66、97、77、56、91、30、80、36、72、17、31、2、81、23、28、51、55、98、40、95、13、10、58、33、21、14、74、85、88、22、75、94、27、43、3、100、61、67、4、25、6、44、60、24、93、63、89、70、41、15、11、53、87、16、65、52、68、57、99、50、45、71および38を用いた。

10

【0153】

85遺伝子第1組に関しては、遺伝子38、35、85、59、17、7、31、58、96、97、16、70、82、42、21、54、88、34、63、4、27、29、3、19、69、36、9、99、74、86、76、24、15、81、73、93、40、52、26、57、37、87、55、90、41、79、45、77、91、71、61、11、94、83、25、48、1、5、8、22、33、46、60、56、20、44、89、18、10、23、78、65、50、72、75、47、98、28、66、68、32、12、51、13および100を用いた。第2組では、遺伝子32、90、94、21、77、63、17、27、62、41、35、81、100、14、45、69、3、75、34、76、65、15、95、86、39、92、89、24、57、4、54、50、58、88、5、56、22、59、6、52、28、1、9、40、98、99、91、19、8、23、96、2、73、67、7、25、53、12、44、18、13、87、60、49、93、55、20、72、42、66、30、80、33、26、64、46、84、31、70、61、71、83、38、36および29を用いた。第3組では、遺伝子88、20、1、58、53、32、65、34、50、75、71、36、59、39、30、61、8、62、14、3、94、66、35、37、17、47、77、60、4、80、74、28、97、87、93、33、64、48、29、18、49、21、56、69、22、25、43、54、91、7、81、79、12、85、96、40、63、52、82、86、41、24、44、84、70、6、15、38、57、16、55、90、76、42、51、23、11、67、45、98、19、10、27、2および31を用いた。第4組では、遺伝子64、86、54、83、47、21、67、57、73、23、71、76、56、9、44、75、82、11、8、99、72、13、79、28、92、5、27、90、24、91、33、68、51、60、94、58、78、48、18、42、53、98、70、32、41、49、45、6、30、63、95、80、36、87、97、65、77、3、26、35、59、40、84、37、61、81、39、46、22、1、2、50、25、69、4、43、15、29、20、17、88、10、38、100および19を用いた。第5組では、遺伝子11、92、15、42、33、19、6、57、23、87、31、5、30、21、54、51、14、68、97、34、59、24、20、50、29、65、13、80、16、73、8、25、47、55、27、45、100、96、85、38、37、81、44、4、9、70、98、77、48、35、28、79、41、71、86、61、2、49、60、67、66、69、72、3、83、26、1、89、17、39、52、10、32、75、82、99、40、95、90、53、22、91、62、78および56を用いた。第6組では、遺伝子87、32、4、63、15、81、92、10、74、44、7、23、89、93、28、59、50、72、30、60、54、71、39、12、21、85、40、37、68、64、97、66、52、67、98、91、1、83、61、6、24、38、86、77、26、88、43、100、48、20、14、31、82、9、13、62、55、45、57、11、27、90、25、80、17、5、94、42、53、49、29、99、78、2、84、73、58、75、

20

30

40

50

18、19、65、3、47、41および36を用いた。第7組では、遺伝子56、38、23、74、34、99、93、4、13、18、61、49、20、5、76、88、91、31、78、32、1、89、12、16、51、54、81、70、86、97、66、19、59、39、8、80、73、35、71、77、24、53、68、33、62、69、43、41、15、94、44、52、29、100、55、36、27、25、67、21、96、30、42、92、11、3、45、63、72、57、47、46、75、90、2、48、14、6、9、87、22、98、95、84および65を用いた。第8組では、遺伝子79、64、71、18、37、40、54、34、26、65、39、67、14、62、95、11、49、92、59、48、6、12、57、9、20、81、16、50、38、33、100、47、63、3、84、87、35、98、56、93、66、23、2、29、90、78、85、60、19、72、97、36、13、94、25、45、41、27、69、52、8、68、46、30、1、96、7、83、80、4、99、15、76、10、58、89、88、51、55、82、53、28、44、73および77を用いた。第9組では、遺伝子35、85、81、4、20、88、66、74、13、36、6、24、95、97、2、21、90、57、89、42、73、79、64、59、46、68、92、67、82、28、56、14、65、99、39、38、8、62、61、78、11、48、93、91、29、33、76、16、69、47、84、94、7、54、30、32、23、70、52、43、51、41、60、100、27、63、75、77、80、5、3、44、10、87、40、71、37、72、1、53、22、83、49、17および34を用いた。第10組では、遺伝子23、39、86、48、65、73、24、27、61、37、99、64、58、74、3、22、57、60、13、93、44、100、66、69、38、83、6、81、59、36、68、95、71、70、84、62、96、26、30、32、20、54、80、19、97、16、4、77、12、5、35、29、18、52、53、87、98、90、10、75、72、55、50、88、28、34、41、94、11、76、7、45、31、46、49、9、82、17、79、1、25、40、67、47および85を用いた。

【0154】

90遺伝子第1組に関しては、遺伝子79、5、27、100、96、11、32、63、42、68、13、65、88、75、17、64、82、72、37、45、98、2、90、94、1、87、73、86、69、92、3、25、29、84、60、50、39、4、95、47、12、10、33、22、77、71、57、97、38、89、91、53、51、9、67、44、7、78、34、85、15、41、54、49、62、76、83、46、59、23、24、8、14、26、30、52、18、6、66、31、20、93、36、16、61、28、74、43、56および48を用いた。第2組では、遺伝子95、28、46、62、91、99、53、65、66、60、22、29、50、2、93、33、54、57、92、24、9、4、69、5、8、58、88、43、6、100、51、18、16、45、81、44、68、14、59、82、63、73、30、86、98、13、84、94、1、55、38、83、3、37、11、89、77、85、26、97、12、21、40、96、56、41、10、42、64、17、76、27、49、20、87、34、75、15、74、35、19、31、39、48、23、67、78、32、7および80を用いた。第3組では、遺伝子88、89、6、94、17、60、8、76、45、90、47、80、15、85、51、5、46、36、65、4、25、67、78、77、97、23、11、40、61、53、39、12、38、21、59、55、32、34、71、69、20、50、93、3、30、29、75、73、49、98、58、43、18、95、42、82、66、16、33、37、92、52、56、41、87、99、74、24、86、48、81、57、83、26、79、68、13、63、72、9、70、14、54、100、64、19、96、7、31および2を用いた。第4組では、遺伝子19、33、41、40、70、51、14、48、42、12、9

10

20

30

40

50

0、4、32、60、89、64、45、86、73、16、50、5、9、72、81、3、27、87、76、58、29、31、13、21、55、18、6、62、56、96、47、63、37、98、28、91、36、82、39、100、68、25、88、11、93、35、66、24、43、59、8、65、74、30、10、22、17、99、49、44、26、54、2、80、94、57、71、38、67、79、75、77、23、85、61、52、83、7、78および53を用いた。第5組では、遺伝子49、55、13、97、59、83、61、34、80、19、12、65、86、72、89、25、39、77、82、47、22、48、20、11、23、84、31、4、54、91、8、87、33、14、32、45、68、27、51、28、96、1、100、92、37、29、64、15、7、98、60、53、17、69、24、75、81、74、5、18、26、78、62、94、88、46、73、44、63、52、9、93、76、6、95、99、42、50、66、38、90、70、35、57、85、58、16、43、30および10を用いた。第6組では、遺伝子81、52、60、16、18、40、67、47、58、51、26、5、53、34、24、68、14、43、49、69、99、73、29、96、37、62、66、38、88、48、11、50、79、74、15、39、83、57、94、95、100、12、84、10、33、3、93、91、17、46、59、86、7、9、71、19、22、80、27、97、4、75、89、21、78、85、63、61、77、31、32、56、6、72、92、55、76、90、36、35、98、1、82、25、23、44、65、64、28および42を用いた。第7組では、遺伝子51、1、54、94、93、56、22、29、53、67、88、82、16、44、65、21、14、35、48、91、12、97、31、74、6、99、86、26、28、19、72、58、24、34、5、38、81、11、49、39、3、89、75、64、96、52、59、69、42、78、33、100、2、25、66、77、90、40、71、9、4、57、13、36、10、50、17、87、15、47、60、46、63、68、70、23、80、37、30、92、7、32、27、43、98、84、8、61、73および41を用いた。第8組では、遺伝子53、63、17、43、6、44、95、58、78、13、3、15、28、41、12、93、2、92、23、42、62、57、33、8、65、49、80、81、50、71、74、39、4、70、77、51、84、21、30、36、46、75、47、94、16、67、55、1、26、52、60、19、59、90、96、14、87、37、40、66、88、73、29、10、5、56、100、45、31、34、22、64、91、54、48、25、98、61、18、72、69、27、68、99、83、35、24、82、85および38を用いた。第9組では、遺伝子62、91、49、28、69、38、19、35、89、3、24、79、32、12、47、40、39、50、86、6、44、65、33、70、16、41、21、53、72、74、87、14、51、7、60、67、100、42、93、36、2、57、76、20、25、27、95、18、73、97、54、99、63、66、96、22、77、56、90、81、61、17、48、23、15、4、30、45、59、8、71、52、85、92、46、98、64、94、75、83、13、26、43、84、5、1、29、68、82および31を用いた。第10組では、遺伝子45、10、63、9、18、7、70、50、22、52、91、88、5、38、17、80、54、92、20、19、24、8、13、40、15、21、87、72、12、14、2、53、46、93、4、44、99、76、47、32、60、27、23、81、78、68、36、71、64、30、95、82、90、26、74、86、100、89、62、37、66、35、83、94、31、43、65、84、11、67、25、33、61、79、97、16、75、73、98、57、28、59、1、96、51、41、69、3、56および55を用いた。

【0155】

95遺伝子第1組に関しては、遺伝子35、64、32、25、20、69、88、42

10

20

30

40

50

、 97、6、23、86、98、93、16、44、53、51、91、21、70、73、31、81、74、14、29、66、4、87、11、94、52、95、56、63、18、8、78、100、62、99、39、89、17、50、71、10、90、65、84、83、60、48、22、5、92、13、15、24、27、37、57、33、38、82、3、9、30、1、34、7、40、68、67、58、28、47、46、19、12、43、41、61、76、96、72、36、75、54、45、80、49、79および55を用いた。第2組では、遺伝子58、44、39、62、1、19、61、33、84、36、91、21、53、30、63、35、92、45、11、87、10、82、96、64、8、32、42、78、69、59、24、72、48、66、15、27、49、75、40、47、57、52、31、95、97、94、26、5、93、34、60、81、88、29、23、67、76、6、98、37、74、43、100、20、18、12、13、51、41、54、14、2、68、99、3、38、70、77、50、4、17、22、9、83、71、85、25、79、46、86、7、73、16、65および28を用いた。第3組では、遺伝子15、4、25、94、92、77、78、70、17、52、36、23、44、98、39、99、59、50、75、16、82、48、18、90、10、72、8、34、9、19、1、57、93、46、54、69、32、21、81、91、28、38、68、3、41、47、87、63、24、13、84、5、65、67、74、62、85、12、53、30、73、51、2、80、29、26、83、43、55、86、88、89、35、66、31、96、100、58、60、14、6、61、49、22、20、27、7、64、37、45、97、95、40、71および11を用いた。第4組では、遺伝子21、78、42、23、84、10、64、36、48、26、79、71、72、39、49、56、44、20、47、82、63、1、91、2、8、40、96、18、68、9、57、28、100、89、60、75、70、73、25、15、46、85、86、97、32、94、65、90、74、98、16、45、3、6、31、77、41、11、12、35、95、93、53、50、30、61、81、92、80、54、13、38、58、14、52、22、76、83、5、17、37、69、66、87、19、88、51、34、59、99、24、33、27、4および62を用いた。第5組では、遺伝子29、34、28、58、89、1、73、30、92、76、68、33、38、8、49、3、42、9、40、36、43、81、97、59、7、79、54、15、11、61、18、82、100、41、52、23、31、13、57、66、65、27、72、44、16、69、39、26、2、55、71、80、86、77、12、25、14、50、88、22、93、51、75、64、47、62、96、10、35、5、67、60、32、84、94、48、56、90、95、83、21、6、37、91、46、70、24、87、85、17、98、99、45、19および63を用いた。第6組では、遺伝子36、34、46、2、5、77、91、59、61、29、9、85、52、16、17、60、51、95、69、58、57、23、82、33、18、45、43、49、90、1、94、93、47、37、35、63、27、96、32、15、25、86、55、24、26、71、48、7、28、79、11、44、76、3、68、88、62、73、54、39、22、13、75、19、66、98、70、10、83、100、42、31、38、4、92、78、99、97、56、21、20、6、72、40、65、67、53、30、8、14、84、50、12、80および81を用いた。第7組では、遺伝子26、7、14、64、91、50、8、48、23、29、34、28、9、20、74、97、27、63、25、66、60、43、92、61、58、46、68、49、21、98、2、41、52、1、51、77、53、69、36、93、62、55、17、38、31、40、76、54、71、5、99、83、82、78、42、15、24、70、84、100、73、10、59、33、96、4、56、3、94、75、90、13、32、65、89、79、19、30、11、87、37、95、12、6、88、80、18、47、81、72、44、16、

10

20

30

40

50

86、85および67を用いた。第8組では、遺伝子24、84、92、71、56、68、93、67、59、75、85、35、72、86、39、46、65、51、23、100、8、37、70、69、57、27、17、87、44、1、2、50、9、91、63、29、95、3、5、40、96、47、54、64、66、18、28、13、14、36、80、21、12、61、48、26、88、83、7、43、42、97、99、41、10、16、94、53、45、98、15、73、89、55、74、81、20、90、79、34、38、82、76、4、60、33、31、78、58、62、22、6、52、49および19を用いた。第9組では、遺伝子99、77、10、92、24、43、41、15、46、78、38、19、2、5、3、81、82、22、56、63、47、90、33、34、75、100、62、65、13、30、95、98、94、25、67、11、6、66、14、48、93、4、21、89、35、68、97、45、27、59、76、85、42、49、23、40、37、74、26、52、8、91、53、57、58、86、31、20、9、16、84、69、96、44、32、54、60、7、51、83、72、28、29、61、80、55、64、17、18、70、50、1、12、73および39を用いた。第10組では、遺伝子76、1、12、25、77、24、100、17、66、65、26、29、60、91、63、52、6、30、8、72、82、68、15、16、54、43、59、34、89、20、44、87、70、56、3、28、74、86、7、2、33、35、46、67、58、22、49、21、75、14、27、64、90、42、73、36、97、40、11、37、51、19、83、45、47、50、55、23、80、61、95、71、78、32、81、93、98、62、92、99、9、4、53、84、18、13、41、57、88、5、79、38、39、31および94を用いた。

【0156】

39の群からの腫瘍型の無作為選択を用いて、39腫瘍型のサブセットの分類を実施した。本明細書中に記載されるような遺伝子配列組の発現レベルを用いて、腫瘍型の無作為組合せを分類した。これらの実施例に記載されるような100、74および90遺伝子配列の組みの各々を有する異なる無作為組の腫瘍型を用いた。用いられる2~20腫瘍型の無作為組の代表的および非限定例を以下に示すが、この場合、39腫瘍型の組を1~39で示した。

【0157】

2腫瘍型に関して、第1組は型26および16を用いた。第2組は、型8および5を用いた。第3組は、型39および8を用いた。第4組は、型27および23を用いた。第5組は、型8および19を用いた。第6組は、12および21を用いた。第7組は、型30および15を用いた。第8組は、型30および5を用いた。第9組は、型18および22を用いた。第10組は、型27および26を用いた。

【0158】

4腫瘍型に関して、第1組は型20、35、15および7を用いた。第2組は、型36、1、28および19を用いた。第3組は、型13、4、12および21を用いた。第4組は、型12、33、14および28を用いた。第5組は、型6、28、5および37を用いた。第6組は、型5、25、36および15を用いた。第7組は、型12、26、21および19を用いた。第8組は、型19、3、20および17を用いた。第9組は、型18、10、8および9を用いた。第10組は、型28、20、2および22を用いた。

【0159】

6腫瘍型に関して、第1組は型27、3、10、39、11および20を用いた。第2組は、型33、10、20、32、13および19を用いた。第3組は、型31、27、18、39、8および16を用いた。第4組は、型25、28、10、12、7および39を用いた。第5組は、型14、13、28、24、30および36を用いた。第6組は、型9、24、8、17、36および26を用いた。第7組は、型20、1、34、26、6および19を用いた。第8組は、型12、13、3、17、34および22を用いた。第9組は、型7、1、17、13、20および34を用いた。第10組は、型5、11

10

20

30

40

50

、25、29、28および35を用いた。

【0160】

8腫瘍型に関して、第1組は型34、33、28、3、23、25、9および29を用いた。第2組は、型27、8、38、28、20、14、12および9を用いた。第3組は、型29、21、19、1、13、26、11および31を用いた。第4組は、型25、17、7、20、34、8、28および10を用いた。第5組は、型36、28、35、26、2、8、29および7を用いた。第6組は、型10、23、2、27、33、21、25および35を用いた。第7組は、型10、18、38、2、6、7、19および32を用いた。第8組は、型11、37、6、28、3、9、2および16を用いた。第9組は、型22、2、10、8、17、19および33を用いた。第10組は、型35、39、8、10、37、4、36および6を用いた。

10

【0161】

10腫瘍型に関して、第1組は型25、10、26、2、32、31、39、23、22および18を用いた。第2組は、型12、35、6、16、20、3、39、36、11および2を用いた。第3組は、型34、1、15、29、5、39、2、12、25および18を用いた。第4組は、型10、8、14、18、31、19、23、20、32および33を用いた。第5組は、型10、18、37、15、4、35、33、24、39および20を用いた。第6組は、型22、16、4、3、18、21、1、25、37および13を用いた。第7組は、型14、6、28、18、11、13、2、32、33および19を用いた。第8組は、型39、2、38、4、34、8、25、6、32および35を用いた。第9組は、型3、10、11、16、6、15、18、14、12および26を用いた。第10組は、型24、25、21、9、36、29、20、39、10および37を用いた。

20

【0162】

12腫瘍型に関して、第1組は型26、20、4、12、2、31、38、18、16、39、3および33を用いた。第2組は、型25、16、4、9、29、27、14、24、21、7、23および2を用いた。第3組は、型31、18、23、13、25、1、29、21、35、10、32および39を用いた。第4組は、型8、34、23、9、35、14、25、21、2、33、18および28を用いた。第5組は、型6、11、21、8、5、7、19、32、3、13、36および9を用いた。第6組は、型12、33、14、26、27、15、2、21、36、35、9および39を用いた。第7組は、型26、29、32、17、31、19、6、5、20、34、2および24を用いた。第8組は、型17、21、8、22、28、9、27、29、14、35、4および32を用いた。第9組は、型29、9、36、23、33、18、21、35、3、6、2および1を用いた。第10組は、型1、3、35、29、22、27、8、23、2、36、14および19を用いた。

30

【0163】

14腫瘍型に関して、第1組は型9、26、38、25、31、3、15、14、17、33、12、35、39および16を用いた。第2組は、型1、26、16、25、20、12、14、37、38、24、23、33、27および35を用いた。第3組は、型11、21、35、38、32、34、27、39、16、15、4、5、13および18を用いた。第4組は、型27、5、13、28、18、17、15、20、29、37、21、36、25および14を用いた。第5組は、型5、12、17、9、25、21、33、37、8、15、24、3、34および28を用いた。第6組は、型11、19、34、26、9、6、32、14、27、29、30、16、24および17を用いた。第7組は、型31、26、11、18、19、20、9、8、5、36、12、6、27および38を用いた。第8組は、型20、17、11、5、15、9、2、39、34、24、27、26、35および10を用いた。第9組は、型1、14、39、30、17、6、10、35、31、33、15、29、32および7を用いた。第10組は、型1、19、24、28、34、12、13、18、32、11、14、21、22および

40

50

25を用いた。

【0164】

16腫瘍型に関して、第1組は型27、15、8、12、6、20、26、19、25、2、37、38、7、39、4および33を用いた。第2組は、型17、18、28、5、6、31、25、13、8、20、37、36、35、9、23および27を用いた。第3組は、型23、37、34、14、16、27、32、33、21、38、4、30、24、22、17および25を用いた。第4組は、型7、37、38、21、34、31、32、25、10、36、19、11、6、26、18および35を用いた。第5組は、型9、32、12、24、20、13、38、21、39、23、36、18、37、22、5および3を用いた。第6組は、型14、21、5、17、6、20、18、35、22、10、3、23、13、2、34および26を用いた。第7組は、型1、8、19、6、9、39、28、18、13、31、14、16、37、12、3および25を用いた。第8組は、型32、36、28、38、9、33、25、4、11、19、18、13、8、12および3を用いた。第9組は、型9、14、10、5、28、32、23、6、39、3、17、8、19、1、31および12を用いた。第10組は、型4、34、11、6、38、19、7、20、23、3、25、37、26、1、15および12を用いた。

10

【0165】

18腫瘍型に関して、第1組は型15、24、39、35、7、30、16、13、20、3、26、4、12、10、34、25、21および28を用いた。第2組は、型21、23、29、11、10、13、19、13、28、4、20、17、24、30、12、39、34、31および9を用いた。第3組は、型7、17、27、6、30、8、22、2、32、26、21、14、4、38、1、35、16および28を用いた。第4組は、型17、13、20、33、10、3、16、22、1、38、2、9、28、5、6、19、12および11を用いた。第5組は、型4、35、21、25、18、17、8、14、31、30、9、1、2、23、36、29、32および37を用いた。第6組は、型17、34、2、18、19、15、16、13、4、24、5、35、6、22、28、37、38および1を用いた。第7組は、型34、26、12、25、27、3、17、7、2、32、9、36、21、19、22、8、20および29を用いた。第8組は、型12、34、38、25、17、22、14、39、10、7、31、2、3、11、29、30、16および24を用いた。第9組は、型13、26、27、14、5、10、8、7、16、30、37、4、6、35、28、1、36および20を用いた。第10組は、型15、2、17、23、26、28、36、38、12、6、19、37、20、14、9、39、11および21を用いた。

20

30

【0166】

20腫瘍型に関して、第1組は型25、13、21、15、37、20、12、28、9、10、26、22、14、24、16、7、39、34、33および4を用いた。第2組は、型20、17、10、27、19、28、5、1、23、21、38、7、13、22、32、31、9、4、3および24を用いた。第3組は、型17、13、7、20、11、38、34、3、15、12、5、39、9、10、4、35、27、6、21および33を用いた。第4組は、型6、13、17、26、1、7、33、5、10、32、3、23、35、4、14、28、12、38、8および27を用いた。第5組は、型10、23、9、38、5、29、12、27、25、6、7、26、37、31、24、36、19、15、16および11を用いた。第6組は、型30、24、21、11、23、25、8、9、7、31、27、5、14、29、1、19、16、12、22および17を用いた。第7組は、型26、13、23、19、22、11、25、21、33、20、6、17、2、10、31、34、27、37、7および9を用いた。第8組は、型30、1、38、7、31、37、11、25、6、19、28、33、17、29、10、27、16、3、14および15を用いた。第9組は、型15、19、26、24、5、33、11、2、13、18、31、22、32、20、23、6、10、2

40

50

5、36および3を用いた。第10組は、型24、25、21、29、14、18、31、2、20、39、23、9、38、12、6、32、22、26、33および7を用いた。

【0167】

実施例4：特定遺伝子組

74遺伝子の第一組および90遺伝子の第二組（2つの組は38成員を共通して有する）を、本発明の実行に用いた。2つの組対腫瘍型数の変化の性能を、図3に示す。

【0168】

74発現遺伝子配列の組の50～すべての成員の無作為サブセットを、実施例3に記載したものと同様の方法で評価した。さらにまた、74発現配列の50、55、60、65、70および全74の無作為組合せの発現レベルを、腫瘍型からのデータとともに用い、次にそれを用いて、2～全39型の範囲の試験無作為組の腫瘍試料（各々10回サンプリング）を予測した。その結果生じたデータを、図4および5に示す。

【0169】

74遺伝子配列の成員は1から74までで示される。本発明に用いられる代表的無作為組を以下に示す：

【0170】

50遺伝子第1組に関しては、遺伝子69、64、74、29、4、57、30、72、36、59、42、47、11、33、60、35、39、10、50、49、41、12、34、51、32、66、71、37、13、14、8、25、53、21、68、7、67、55、27、22、1、44、46、28、48、19、73、23、16および3を用いた。第2組では、遺伝子60、61、23、17、10、31、16、8、72、73、18、49、71、46、29、21、66、39、22、27、43、30、51、3、38、19、37、35、70、54、40、2、55、28、45、33、25、14、48、20、36、47、62、9、69、68、53、58、15および7を用いた。第3組では、遺伝子53、68、31、2、62、17、49、71、6、56、3、66、23、21、33、30、45、73、74、11、58、27、64、18、72、42、7、28、34、43、38、65、12、47、16、40、41、36、54、61、19、63、25、46、59、9、39、55、22および48を用いた。第4組では、遺伝子23、70、48、1、11、25、60、26、5、58、46、39、28、71、35、34、2、59、69、55、49、40、15、14、68、57、10、31、67、74、62、44、16、12、64、63、61、13、52、45、19、50、36、33、9、24、32、29、56および72を用いた。第5組では、遺伝子30、26、10、34、67、73、15、59、3、64、14、70、23、47、72、71、44、49、31、48、5、61、53、20、33、58、37、50、43、18、21、38、29、16、12、63、39、4、45、60、69、25、24、65、55、13、36、11、17および22を用いた。第6組では、遺伝子43、34、61、19、35、56、24、3、23、15、13、69、1、67、42、41、64、25、63、28、8、53、38、71、6、36、68、14、18、65、51、33、4、60、5、22、40、30、50、37、29、17、27、11、9、66、62、57、59および10を用いた。第7組では、遺伝子51、55、46、31、21、72、8、67、56、1、64、6、63、32、20、16、25、61、2、45、35、22、66、38、36、3、34、27、74、47、54、30、14、13、37、23、19、12、59、18、52、5、17、33、7、39、43、58、41および10を用いた。第8組では、遺伝子28、68、71、46、48、47、5、23、22、35、60、3、40、33、41、72、12、24、15、37、1、20、45、53、61、65、74、4、10、51、26、30、38、44、55、73、66、6、39、52、36、2、59、67、27、43、50、18、8および69を用いた。第9組では、遺伝子73、51、67、63、24、55、42、61、13

10

20

30

40

50

、29、23、64、49、53、19、2、43、11、15、31、58、40、38、46、44、4、27、41、28、69、8、26、5、68、37、70、25、62、22、52、1、57、54、34、16、71、9、65、14および30を用いた。第10組では、遺伝子9、13、46、2、62、47、50、36、58、23、55、31、6、40、32、27、35、33、39、1、22、19、65、16、52、72、30、3、12、7、74、21、54、20、41、10、28、37、24、53、69、11、14、67、25、71、15、42、18および73を用いた。

【0171】

55遺伝子第1組に関しては、遺伝子19、3、26、44、16、59、11、39、46、54、22、7、60、30、72、6、74、53、57、14、43、47、27、45、37、24、33、64、21、36、20、50、68、62、63、17、61、10、70、18、25、71、29、65、51、56、58、69、5、55、12、1、40、49および13を用いた。第2組では、遺伝子35、15、11、33、5、29、73、69、31*70*10*45、41、72、74、26、32、12、30、34、16、64、13、50、46、38、18、48、37、68、40、61、62、6、63、47、36、65、17、67、71、39、4、59、22、24、8、9、58、3、52、20、14、25および7を用いた。第3組では、遺伝子7、19、50、62、47、74、22、26、37、8、41、53、52、67、16、40、54、34、30、46、25、55、31、3、69、38、29、65、45、43、51、68、18、57、21、5、32、20、27、73、66、10、49、24、12、13、11、71、60、23、63、35、48、39および70を用いた。第4組では、遺伝子58、70、43、68、39、57、71、27、21、53、16、23、25、60、40、36、2、63、33、49、5、54、32、66、50、59、14、52、15、48、45、44、19、72、26、10、6、41、34、61、42、67、17、24、8、11、29、74、3、51、47、65、69、28および1を用いた。第5組では、遺伝子60、53、21、63、7、19、69、3、9、22、10、50、59、71、20、11、70、6、4、17、58、16、40、68、73、38、18、15、57、26、34、67、41、27、49、28、46、54、1、13、31、48、32、61、42、66、29、5、55、72、25、30、39、44および56を用いた。第6組では、遺伝子4、36、17、47、16、6、14、51、65、42、31、38、26、15、70、28、41、72、30、3、29、55、34、32、54、24、48、39、22、57、37、23、71、61、50、21、27、53、25、40、20、69、58、66、46、1、43、12、33、63、18、68、10、56および45を用いた。第7組では、遺伝子71、7、38、61、22、33、51、25、68、6、1、49、9、58、18、55、5、50、65、52、26、59、35、11、15、70、54、27、60、28、19、63、21、10、32、42、73、36、45、66、47、2、56、23、64、44、34、29、48、69、37、16、74、53および43を用いた。第8組では、遺伝子25、42、70、28、6、48、43、20、60、18、56、74、27、9、55、67、58、68、39、38、29、1、21、45、44、66、53、34、47、64、41、57、10、3、31、65、54、46、50、59、23、73、24、51、36、26、16、49、37、62、7、32、19、22および14を用いた。第9組では、遺伝子49、65、20、59、21、45、54、29、51、50、17、37、55、47、57、9、8、18、11、10、25、1、30、68、5、6、74、70、60、53、48、39、4、23、27、73、35、40、41、44、24、3、58、19、14、13、33、63、62、46、2、12、72、36および7を用いた。第10組では、遺伝子73、53、26、24、58、25、59、71、34、65、46、2、57、48、68、21、44、22、16

10

20

30

40

50

、70、60、8、66、45、14、27、43、37、20、36、72、18、56、4、7、6、23、15、74、1、9、50、5、35、40、32、12、38、69、33、61、62、10、47および39を用いた。

【0172】

60遺伝子第1組に関しては、遺伝子49、60、66、26、22、53、33、56、10、44、17、36、41、6、21、57、39、65、24、30、31、15、43、68、64、59、28、73、13、18、51、34、63、40、71、58、48、11、37、42、70、45、72、3、67、35、52、46、32、55、27、38、19、25、5、69、62、14、23および4を用いた。第2組では、遺伝子57、5、31、15、20、54、21、42、71、50、17、68、61、53、9、35、67、12、14、52、41、38、22、45、32、39、39、70、18、6、26、59、40、25、28、56、10、3、47、34、8、60、2、9、62、66、19、11、37、27、36、69、7、65、4、33、24、51、55、48および44を用いた。第3組では、遺伝子37、54、44、66、36、1、61、62、47、69、4、30、31、11、8、63、38、16、65、25、74、21、34、60、20、71、12、19、43、15、27、57、6、55、64、22、14、39、53、23、17、28、51、56、40、29、58、48、42、59、68、5、35、50、72、10、45、32、33および73を用いた。第4組では、遺伝子24、2、49、57、35、45、40、51、42、7、47、5、8、17、61、74、64、72、50、60、70、26、9、56、32、4、16、44、27、43、53、33、46、55、41、68、48、11、10、39、19、6、3、14、65、69、30、34、29、36、58、28、1、23、73、15、25、13、54および18を用いた。第5組では、遺伝子18、28、1、22、71、37、62、46、31、25、70、64、66、35、5、60、10、26、9、43、67、20、59、51、33、42、3、24、49、13、27、38、61、14、52、63、11、74、7、16、23、72、39、73、15、6、17、30、57、8、50、48、34、53、2、69、29、56、44および47を用いた。第6組では、遺伝子33、74、12、7、49、25、38、1、8、4、48、26、58、54、21、50、72、45、62、66、36、13、42、5、39、17、28、23、67、41、29、73、19、56、51、69、10、16、55、14、24、64、22、59、52、35、2、31、3、9、27、71、30、32、53、11、40、61、15および70を用いた。第7組では、遺伝子30、65、26、48、47、20、17、56、35、32、10、11、1、59、50、53、45、13、63、49、41、74、16、57、15、64、12、54、5、8、67、69、31、14、61、60、37、66、43、71、23、36、51、44、34、2、42、19、58、25、27、68、18、52、21、7、70、22、28および62を用いた。第8組では、遺伝子12、58、11、5、72、70、63、66、49、44、14、48、26、73、51、47、13、65、1、39、61、17、40、8、24、54、42、34、64、21、53、59、46、4、20、29、57、74、31、67、6、69、7、68、41、3、18、62、19、32、10、43、36、71、28、60、30、15、23および52を用いた。第9組では、遺伝子7、20、69、12、58、40、70、57、3、37、6、16、61、11、13、31、55、17、49、22、36、47、44、18、45、68、25、72、19、14、39、46、30、59、56、5、66、2、41、51、9、54、35、15、26、27、23、65、4、63、1、60、21、74、24、43、38、64、50および67を用いた。第10組では、遺伝子5、43、54、22、49、48、25、24、52、35、14、70、26、72、59、71、9、41、74、36、17、47、29、34、20、27、65、68、3、73、45、62、57、56、53、44、6、7、31、55、30、23、15、33、

10

20

30

40

50

38、42、10、60、66、8、1、64、19、16、12、61、63、51、18および2を用いた。

【0173】

65遺伝子第1組に関しては、遺伝子11、10、1、69、43、33、54、24、39、27、42、18、9、46、12、20、61、44、51、64、35、8、36、38、21、7、57、59、23、49、17、15、22、55、29、16、37、72、30、31、45、63、40、28、41、32、66、65、5、47、53、60、25、50、74、52、14、68、48、13、2、4、3、6および67を用いた。第2組では、遺伝子37、8、31、4、23、57、69、40、3、9、5、32、42、44、56、21、10、34、74、61、39、38、13、70、41、19、48、47、29、52、26、72、49、45、7、63、16、25、24、14、18、60、59、11、35、2、30、68、58、67、27、33、66、12、71、51、55、6、20、54、1、46、64、62および53を用いた。第3組では、遺伝子24、19、35、57、27、8、23、30、65、32、59、29、4、47、17、53、35、54、73、14、20、63、43、3、38、61、31、49、25、42、41、51、18、7、40、39、33、50、70、28、13、74、36、45、64、5、16、58、1、66、62、46、15、12、72、21、2、68、71、9、44、26、37、6および55を用いた。第4組では、遺伝子62、29、5、41、18、4、21、63、65、8、55、61、66、34、23、28、14、49、68、15、1、11、19、73、13、57、20、27、50、2、72、22、6、7、40、67、51、45、10、36、53、64、54、24、25、37、74、12、52、26、38、32、3、30、33、39、48、58、17、42、71、43、69、56および9を用いた。第5組では、遺伝子49、58、74、65、67、44、57、28、56、18、59、31、10、17、41、39、63、7、21、55、38、2、51、42、5、53、20、34、16、43、19、15、50、4、6、11、52、37、8、64、69、12、48、60、1、66、27、36、45、30、14、72、68、73、35、47、71、22、70、33、32、46、25、13および54を用いた。第6組では、遺伝子7、44、23、68、46、30、10、4、3、53、22、38、50、26、55、49、20、11、73、12、62、63、43、69、6、61、52、25、65、16、47、34、33、28、42、58、29、39、31、1、36、13、5、60、35、19、40、18、59、64、41、70、72、57、67、9、74、8、14、71、45、56、32、51および2を用いた。第7組では、遺伝子57、61、9、48、31、4、40、35、1、16、44、67、68、34、6、64、7、54、53、10、18、39、23、14、33、74、51、38、24、19、72、63、36、65、32、2、27、45、3、43、21、49、30、60、50、70、41、20、11、37、13、15、5、12、46、26、22、71、8、62、29、28、25、17および52を用いた。第8組では、遺伝子11、21、3、6、74、58、52、40、17、23、41、63、22、56、55、8、60、54、51、57、66、68、29、24、69、39、16、49、72、59、48、61、2、7、44、37、43、45、35、25、1、4、20、14、36、42、65、62、71、32、19、70、28、27、9、46、33、18、67、15、30、26、12、47および53を用いた。第9組では、遺伝子48、27、64、55、30、2、33、16、31、21、57、50、63、17、44、29、4、6、60、65、23、19、58、68、25、59、14、7、42、12、69、45、53、73、56、34、41、3、18、5、72、70、40、37、62、43、51、24、52、20、39、8、13、26、10、66、54、22、49、61、11、46、32、67および36を用いた。第10組では、遺伝子31、39、50、60、17、33、73、30、3、27、10、62、29、12、59、1、34

10

20

30

40

50

、 69、51、72、65、52、16、36、28、23、42、40、66、58、
48、46、38、74、20、55、21、49、63、2、70、7、26、53、
41、45、25、44、71、32、24、13、14、6、57、11、68、35
、 54、22、64、8、9、56および37を用いた。

【0174】

70遺伝子第1組に関しては、遺伝子72、74、31、73、52、16、32、24
、 14、66、59、28、54、1、11、12、34、57、5、67、25、42
、 62、71、68、69、48、7、18、20、47、19、53、2、4、15、
26、63、37、17、10、60、65、8、22、70、36、30、41、9、
21、35、49、38、33、56、46、27、45、44、39、43、29、5
0、61、40、23、64、55および3を用いた。第2組では、遺伝子45、32、
60、2、42、56、8、46、30、27、17、62、26、24、65、49、
16、70、3、47、50、4、40、28、1、36、22、59、48、9、57
、 5、72、23、13、44、67、14、12、34、21、41、71、39、6
6、25、69、19、15、6、68、29、52、43、64、58、54、11、
37、38、55、7、20、61、53、63、10、74、51および35を用いた
。第3組では、遺伝子66、71、40、62、60、51、61、5、19、15、3
4、13、18、8、28、59、35、54、2、55、29、22、41、37、4
5、64、48、7、73、27、30、69、63、23、25、42、1、24、1
4、38、4、70、53、3、36、12、74、68、26、57、33、17、6
7、72、52、58、46、39、43、56、65、10、44、11、20、47
、 50、9、21および49を用いた。第4組では、遺伝子73、26、33、40、7
1、50、62、59、10、39、64、68、3、1、44、9、72、57、43
、 37、24、65、48、6、11、23、36、19、7、31、67、69、38
、 29、16、35、63、21、46、15、47、28、2、5、52、70、14
、 22、56、45、17、4、25、66、13、55、20、30、32、54、5
1、49、58、74、42、53、61、34、12および60を用いた。第5組では
、 遺伝子7、1、24、70、26、35、68、71、74、33、5、20、49、
27、65、10、72、21、66、12、4、43、9、55、23、56、47、
31、42、59、61、45、67、13、63、58、17、54、28、3、64
、 53、39、36、30、40、37、16、41、11、52、14、62、8、4
6、25、44、69、29、48、51、22、73、57、18、15、19、38
、 6および50を用いた。第6組では、遺伝子41、36、1、27、9、51、4、3
8、8、25、73、5、7、22、68、30、6、33、65、70、21、26、
60、62、63、54、57、74、58、44、11、31、53、34、10、4
8、23、3、42、35、49、13、71、17、50、28、19、20、40、
64、56、43、69、59、39、66、72、46、32、2、14、47、52
、 45、15、37、12、16、24および67を用いた。第7組では、遺伝子39、
70、16、5、43、6、36、30、9、53、2、34、72、42、64、73
、 56、63、38、13、19、27、29、60、37、52、1、3、21、22
、 68、69、26、55、61、11、18、12、45、8、51、65、32、3
3、67、48、50、10、20、28、58、7、49、35、57、71、23、
17、24、62、59、54、15、40、14、41、47、46、44および4を
用いた。第8組では、遺伝子3、5、50、35、53、57、14、49、55、8、
25、22、71、60、13、19、12、32、26、44、15、39、17、3
1、61、23、66、68、4、6、7、41、24、40、58、67、46、70
、 45、64、51、69、18、62、47、52、11、30、73、28、33、
2、36、1、72、42、20、27、10、16、63、38、59、74、43、
9、56、34、21および65を用いた。第9組では、遺伝子18、49、70、46
、 29、9、52、53、64、28、37、27、7、57、44、19、72、61

10

20

30

40

50

、67、30、62、47、2、39、8、65、26、14、63、4、20、59、45、15、10、3、16、58、25、38、60、71、66、32、23、55、69、12、33、6、42、36、22、48、24、68、41、17、54、13、21、51、73、74、40、43、1、11、56および35を用いた。第10組では、遺伝子14、12、65、74、58、6、36、5、34、11、18、33、32、7、22、37、64、59、9、52、41、26、3、19、48、35、56、62、42、60、1、8、43、50、25、61、54、49、20、70、44、30、15、46、72、38、4、29、68、21、39、17、16、53、45、73、63、31、55、47、24、69、2、71、13、28、66、23、57および40を用いた。

10

【0175】

90発現遺伝子配列の組の50～すべての成員の無作為サブセットを用いて、同様の実験を実施した。さらにまた、90発現配列の50、55、60、65、70および全90の無作為組合せの発現レベル（各組合せを10回サンプリング）を、腫瘍型からのデータとともに用い、次にそれを用いて、2～全39型の範囲の試験無作為組の腫瘍試料（各々10回サンプリング）を予測した。その結果生じたデータを、図6および7に示す。

【0176】

90遺伝子配列の成員は1から90までで示される。本発明に用いられる代表的無作為組を以下に示す：

【0177】

50遺伝子第1組に関しては、遺伝子89、30、62、23、31、20、53、25、15、38、11、22、68、44、58、7、14、61、67、32、18、71、9、54、46、3、57、50、59、79、48、90、82、64、39、21、60、37、47、10、52、77、33、45、35、83、16、69、74および27を用いた。第2組では、遺伝子25、17、64、82、23、5、77、48、72、63、34、60、61、35、58、19、56、83、8、13、38、89、59、62、88、71、11、29、31、68、65、67、78、44、27、81、24、1、18、55、85、46、41、14、84、26、16、21、12および69を用いた。第3組では、遺伝子24、39、35、15、49、44、28、58、20、3、88、23、54、31、33、37、62、25、87、75、17、41、21、19、38、85、86、74、8、12、77、30、27、43、76、73、9、14、6、63、64、81、26、66、2、56、34、60、57および61を用いた。第4組では、遺伝子40、71、55、63、2、13、38、58、26、18、76、74、17、67、69、4、9、20、21、10、35、70、49、37、12、77、61、60、15、7、36、89、33、59、78、39、82、16、64、28、6、66、52、5、44、73、34、75、31および29を用いた。第5組では、遺伝子16、37、57、18、29、66、54、6、44、70、20、65、5、61、72、83、85、58、87、73、23、76、25、68、49、24、79、89、55、75、47、19、33、39、21、63、84、32、77、40、12、11、42、50、1、9、78、3、74および7を用いた。第6組では、遺伝子42、29、74、68、27、54、15、63、30、51、78、56、82、66、80、79、90、64、22、44、71、2、89、39、46、52、36、32、84、6、59、9、38、4、55、19、7、60、49、23、73、5、11、50、70、34、61、81、67および28を用いた。第7組では、遺伝子31、27、24、75、7、46、40、60、51、37、87、28、67、62、50、66、61、63、49、1、39、74、81、4、52、22、79、45、12、41、15、90、26、33、78、48、83、10、53、73、6、19、71、59、68、56、64、13、32および30を用いた。第8組では、遺伝子88、57、5、4、1、43、12、32、66、81、90、19、51、18、55、9、29、75、11、73、23、61

20

30

40

50

、6、79、69、60、13、62、8、71、2、52、67、59、87、33、80、21、14、89、39、65、56、38、47、31、84、25、45および41を用いた。第9組では、遺伝子60、45、51、32、49、2、44、66、83、50、87、1、90、28、42、85、13、40、70、82、79、89、64、63、27、52、10、86、77、15、56、8、33、53、38、46、67、19、68、29、48、21、34、61、18、55、25、35、39および80を用いた。第10組では、遺伝子80、39、23、76、87、33、30、88、85、89、24、47、44、43、48、55、14、73、22、19、67、1、42、51、60、12、9、6、75、17、40、25、28、74、38、66、5、50、8、37、15、29、21、11、35、31、13、36、52および18を用いた。

10

【0178】

55遺伝子第1組に関しては、遺伝子86、47、80、15、74、20、79、35、14、49、41、2、48、30、81、65、5、24、51、10、31、68、7、21、28、37、38、4、18、23、44、77、42、19、61、27、75、67、36、22、26、50、32、58、71、57、76、1、66、72、33、6、34、59および13を用いた。第2組では、遺伝子73、88、39、52、87、78、84、1、42、69、62、58、10、51、38、14、77、49、36、35、34、15、65、60、20、17、61、2、59、22、81、11、19、41、5、29、12、43、7、4、64、40、74、48、72、54、68、86、66、6、67、89、21、16および9を用いた。第3組では、遺伝子28、89、35、86、49、56、69、18、15、27、13、6、51、77、8、80、16、78、43、29、37、20、9、31、32、67、48、65、82、62、76、25、54、41、90、47、2、71、87、84、57、74、61、59、85、75、10、66、46、73、24、44、14、4および7を用いた。第4組では、遺伝子48、76、17、62、65、87、19、24、83、29、55、12、68、82、73、18、20、10、81、53、33、56、34、5、60、46、16、25、2、42、6、49、4、45、88、32、77、8、1、71、3、27、72、59、79、64、11、80、57、61、75、39、23、52および37を用いた。第5組では、遺伝子54、77、74、76、81、17、25、57、29、36、55、75、66、15、2、41、37、59、12、45、4、9、69、18、49、22、42、62、10、52、48、31、44、19、79、50、40、32、89、87、11、5、73、20、80、35、70、53、83、72、88、47、84、39および65を用いた。第6組では、遺伝子86、43、75、90、32、85、38、54、87、42、73、55、27、34、11、14、65、82、77、21、26、46、83、10、15、22、66、20、67、72、35、68、3、53、44、50、70、40、30、31、84、81、62、51、80、79、59、57、88、69、2、64、23、28および16を用いた。第7組では、遺伝子76、15、53、8、89、52、20、3、47、83、45、31、80、82、4、57、65、41、29、77、46、60、24、33、70、37、12、66、42、61、63、86、30、11、40、27、39、56、9、49、35、22、10、48、18、68、58、62、34、85、84、26、43、81および38を用いた。第8組では、遺伝子3、46、11、89、63、61、26、69、47、82、27、39、52、2、70、6、41、14、36、30、65、74、28、34、42、79、59、4、72、37、66、50、45、23、73、71、10、19、78、62、20、5、56、25、75、38、13、86、88、22、32、58、60、1および51を用いた。第9組では、遺伝子16、61、85、3、42、24、55、4、9、22、28、31、53、74、25、52、10、49、2、21、30、78、54、26、38、87、35、37、45、84、83、57、64、65、68、50、1

20

30

40

50

、34、75、67、60、5、7、58、59、76、27、77、44、32、6、11、48、56および15を用いた。第10組では、遺伝子72、86、46、5、3、29、54、66、20、44、41、47、14、65、83、56、43、26、49、48、69、24、45、27、73、11、40、22、78、2、39、15、31、35、77、61、9、52、37、1、89、79、60、18、50、17、88、80、57、71、12、53、36、58および42を用いた。

【0179】

60遺伝子第1組に関しては、遺伝子75、54、79、78、4、48、36、29、28、32、82、38、21、8、80、46、47、57、76、50、18、68、85、13、61、65、71、56、45、58、84、25、72、43、7、77、74、69、86、31、19、63、35、83、70、3、62、90、52、87、44、41、66、12、23、59、1、10、49および67を用いた。第2組では、遺伝子6、50、10、38、29、59、60、12、74、14、65、61、54、2、89、68、9、62、20、81、70、67、66、52、45、58、43、31、86、79、82、1、42、88、85、22、87、84、24、21、5、39、25、51、40、63、49、7、35、36、71、90、47、15、56、23、83、34、76および19を用いた。第3組では、遺伝子17、68、41、53、15、58、90、21、10、61、72、44、22、8、32、47、55、48、45、3、5、7、1、4、24、49、75、54、39、57、19、70、79、66、6、60、51、56、46、14、85、80、36、31、37、86、42、84、87、23、2、81、11、50、40、52、13、65、62および76を用いた。第4組では、遺伝子54、24、50、11、77、63、84、71、16、51、78、83、10、28、31、29、43、14、30、61、81、58、4、48、64、37、18、39、1、67、45、40、80、79、8、55、36、2、32、25、21、46、73、38、34、52、49、65、13、66、6、76、20、85、15、44、60、69、86および88を用いた。第5組では、遺伝子89、22、12、82、28、14、87、8、79、48、69、84、66、43、88、13、9、50、75、71、20、36、5、54、80、62、4、23、24、60、19、10、63、81、68、30、32、52、56、37、15、83、16、90、26、44、78、39、61、59、45、74、58、86、35、33、47、57、18および42を用いた。第6組では、遺伝子41、38、76、54、12、29、66、35、68、80、64、57、46、25、27、49、86、36、20、5、16、19、69、59、48、4、10、70、17、60、50、63、18、33、65、39、23、82、51、55、8、28、53、84、67、22、71、77、13、9、42、21、62、31、78、11、89、45、52および74を用いた。第7組では、遺伝子84、12、17、10、33、56、50、61、74、21、78、11、37、36、3、5、30、43、47、54、27、32、77、51、42、4、76、71、83、46、57、73、87、24、90、8、72、29、35、66、28、70、22、39、65、85、1、82、40、89、80、58、52、38、59、86、69、13、16および14を用いた。第8組では、遺伝子71、3、44、6、16、69、34、20、56、72、5、68、9、52、49、58、79、76、2、59、7、73、51、74、19、88、60、30、61、13、89、50、31、40、81、10、21、54、45、77、67、36、46、1、43、83、55、12、80、28、41、86、47、39、53、17、78、63、87および48を用いた。第9組では、遺伝子47、30、10、11、39、23、41、29、21、36、45、49、69、1、24、66、57、12、56、22、71、9、89、52、83、28、80、37、72、67、76、87、82、5、88、4、3、68、58、64、62、46、74、7、20、15、48、53、54、63、19、13、43、32、51、31、33、27、35および40を用いた。第10組では、

10

20

30

40

50

遺伝子75、29、27、66、15、47、14、3、12、80、31、32、41、17、74、7、57、59、64、25、13、77、33、43、81、55、48、68、30、54、69、88、62、86、67、37、20、8、42、19、70、24、49、73、23、10、1、85、89、44、58、2、11、63、76、5、53、83、50および9を用いた。

【0180】

65遺伝子第1組に関しては、遺伝子55、36、14、26、67、60、28、31、46、85、16、10、17、45、73、87、7、72、90、4、84、34、78、19、71、54、29、43、76、12、35、61、49、57、89、20、50、47、86、88、59、75、15、8、5、3、32、81、74、23、41、13、33、63、77、22、9、38、64、69、80、25、1、18および30を用いた。第2組では、遺伝子32、81、5、65、79、12、52、83、2、39、19、37、44、66、63、72、56、60、3、22、70、64、9、67、15、8、50、48、71、82、76、14、28、18、25、11、29、58、35、31、10、69、38、90、80、74、53、75、4、77、89、55、57、59、51、42、41、68、23、84、45、40、20、85および61を用いた。第3組では、遺伝子33、52、22、67、7、36、40、6、56、29、48、41、28、68、83、90、51、70、60、24、87、88、18、58、73、1、17、8、26、89、38、4、10、47、75、72、50、13、23、66、20、30、12、43、46、15、16、5、55、31、63、32、53、69、39、71、42、62、57、34、44、14、25、64および80を用いた。第4組では、遺伝子30、45、74、3、13、63、76、27、46、11、51、2、20、78、66、65、43、7、69、40、28、19、25、52、26、34、49、44、60、59、38、48、85、87、18、82、15、42、24、67、61、71、70、35、68、79、47、83、80、84、31、32、9、77、72、62、8、55、54、1、58、16、53、89および90を用いた。第5組では、遺伝子14、55、53、45、32、63、49、15、10、11、47、52、3、13、71、68、85、34、66、64、83、78、28、21、30、54、29、88、59、73、26、84、50、77、65、82、20、86、19、57、62、25、43、27、8、6、87、38、51、61、56、2、18、46、44、80、9、31、36、76、1、7、33、48および58を用いた。第6組では、遺伝子66、44、18、85、54、28、80、65、25、1、88、72、74、46、76、71、24、51、47、31、21、60、83、32、3、63、64、69、52、27、2、38、34、10、12、35、77、33、29、56、67、40、30、22、49、5、7、43、17、13、81、20、79、14、48、73、53、90、70、59、19、16、8、36および23を用いた。第7組では、遺伝子89、37、48、32、75、46、90、2、66、44、55、17、9、59、68、83、24、53、19、67、74、35、72、4、13、76、15、62、63、28、51、26、39、20、18、45、36、78、41、84、87、11、80、12、81、3、50、86、6、61、73、31、27、88、42、71、33、43、60、30、69、34、21、49および70を用いた。第8組では、遺伝子84、73、14、23、36、47、31、61、57、50、78、53、90、68、37、39、75、4、10、80、35、32、85、18、81、29、66、76、54、41、62、30、58、49、33、64、45、87、25、79、20、69、42、17、88、24、2、34、16、28、86、15、7、82、1、60、11、48、89、22、77、74、72、6および43を用いた。第9組では、遺伝子1、74、39、48、44、47、3、8、80、54、16、41、76、9、85、86、49、70、52、89、19、66、43、17、15、63、29、53、42、32、30、4、36、7、77、2、84、87、28、6

10

20

30

40

50

7、20、56、65、31、12、25、40、10、73、6、83、64、50、
 13、22、58、45、21、57、60、72、82、26、33および35を用い
 た。第10組では、遺伝子18、31、52、70、48、76、57、66、10、1
 4、60、30、67、45、35、51、1、79、46、71、3、42、33、8
 5、4、61、2、63、87、50、36、37、90、80、24、6、77、28
 、21、88、17、82、83、49、75、54、25、5、7、73、59、29
 、69、47、65、19、15、56、9、55、58、40、20、89および74
 を用いた。

【0181】

70遺伝子第1組に関しては、遺伝子79、50、38、63、74、71、66、4、
 33、1、69、88、85、18、27、77、70、65、14、40、64、29
 、59、6、3、9、84、22、62、60、30、7、11、13、45、57、3
 5、72、15、75、39、36、10、53、67、80、83、31、5、25、
 90、89、58、23、56、2、16、41、76、47、26、43、17、55
 、82、87、24、12、48および81を用いた。第2組では、遺伝子6、66、6
 8、83、77、81、21、88、18、60、50、17、13、61、14、25
 、39、76、75、78、89、37、87、59、55、90、9、5、12、10
 、43、29、51、31、46、58、49、24、52、28、64、42、8、1
 1、67、84、70、19、41、45、71、16、33、23、34、30、86
 、69、4、57、47、80、20、82、2、1、56、65、62および48を用
 いた。第3組では、遺伝子72、87、89、53、56、17、84、60、45、6
 1、62、76、13、37、20、21、2、23、3、57、83、90、82、4
 9、24、59、9、48、32、33、47、42、78、88、65、52、79、
 41、34、19、74、66、43、27、36、63、81、44、40、80、3
 1、86、12、29、77、67、14、71、68、1、35、16、10、30、
 6、22、75、55、85および4を用いた。第4組では、遺伝子70、81、71、
 17、8、59、6、15、52、74、23、9、19、14、82、86、27、7
 3、66、38、22、41、88、76、47、58、56、11、55、64、44
 、84、62、21、35、80、36、28、12、13、4、1、75、60、5、
 87、89、2、50、46、25、85、37、90、78、34、24、18、45
 、79、77、30、32、51、57、67、83、68、54および29を用いた。
 第5組では、遺伝子70、23、22、30、85、48、21、32、86、84、7
 8、87、64、40、4、34、67、19、25、7、55、42、65、53、4
 9、83、50、80、62、16、37、77、71、54、28、27、29、18
 、13、57、79、56、15、36、5、24、3、1、75、90、73、47、
 51、88、38、58、66、81、35、76、43、46、82、68、10、1
 4、8、41、39および59を用いた。第6組では、遺伝子88、3、40、60、2
 4、43、62、85、58、53、39、56、59、81、71、63、25、16
 、22、14、10、72、89、90、84、5、33、12、45、57、70、3
 8、32、19、44、46、2、64、8、49、42、27、37、29、13、6
 、28、7、77、41、17、50、31、69、26、83、23、73、80、5
 1、61、76、82、18、15、78、67、54、36および65を用いた。第7
 組では、遺伝子35、52、48、42、65、38、61、79、23、20、12、
 8、53、57、22、54、69、9、56、43、5、66、86、49、81、1
 9、40、45、85、60、10、50、55、11、15、73、13、2、29、
 59、78、67、18、80、84、39、87、90、58、46、17、32、7
 、62、14、34、27、6、83、70、51、26、68、21、82、77、4
 4、47、24および37を用いた。第8組では、遺伝子40、55、22、47、86
 、19、62、51、25、59、8、65、48、79、1、66、17、70、32
 、49、23、61、85、28、36、54、20、39、83、73、50、4、8

10

20

30

40

50

1、27、41、63、15、80、87、7、46、33、9、68、56、77、14、75、82、74、12、37、16、84、72、30、2、38、13、57、76、5、64、45、89、58、29、10、78および90を用いた。第9組では、遺伝子84、16、21、81、89、60、79、30、47、69、83、85、75、52、49、72、86、3、9、59、18、55、17、82、14、23、38、24、87、65、77、80、66、19、41、53、1、34、27、56、40、67、32、20、37、70、36、15、22、8、29、48、58、45、25、71、7、4、73、10、12、2、42、90、63、43、51、6、54および78を用いた。第10組では、遺伝子19、51、29、22、66、13、32、89、62、45、65、35、24、73、55、47、67、76、69、26、37、64、53、10、15、34、79、2、56、30、3、20、78、31、75、46、27、52、6、86、16、9、54、87、58、33、61、11、43、40、74、60、50、25、80、72、83、57、38、1、70、5、7、77、85、59、88、63、14および84を用いた。

10

【0182】

75遺伝子第1組に関しては、遺伝子87、17、52、44、57、53、78、37、2、71、9、68、6、63、50、58、13、26、16、60、67、3、32、21、79、12、77、73、24、35、80、47、29、40、30、84、39、90、11、81、75、76、89、66、86、42、34、64、54、7、41、56、62、55、46、28、5、25、27、83、19、20、49、69、85、33、18、23、74、1、10、43、22、8および45を用いた。第2組では、遺伝子75、33、52、86、24、50、70、10、17、90、28、46、48、77、47、61、12、4、83、27、45、88、35、36、22、68、73、31、57、69、65、64、15、9、54、39、14、20、67、79、44、38、78、23、84、37、66、5、11、18、41、13、21、49、16、76、1、29、53、40、42、63、25、56、6、82、71、85、89、80、34、51、60、30および58を用いた。第3組では、遺伝子39、82、36、31、52、84、30、83、49、1、44、10、87、78、77、18、79、9、73、69、75、45、14、16、56、40、58、15、32、34、42、60、19、63、47、41、68、13、61、90、89、5、46、57、8、37、66、43、21、17、11、72、74、4、33、53、12、65、50、2、81、24、62、6、23、25、88、51、67、64、7、80、54、22および3を用いた。第4組では、遺伝子63、2、5、52、10、62、75、4、6、51、29、54、49、55、36、37、77、46、44、79、11、59、38、14、65、43、48、35、86、78、73、72、57、8、16、58、56、82、60、42、80、13、9、90、53、66、21、67、88、89、45、22、71、31、84、74、15、23、26、3、68、1、39、7、50、41、40、81、87、34、18、12、70、47および25を用いた。第5組では、遺伝子62、82、46、89、81、43、57、69、9、19、18、16、80、63、72、2、54、86、44、53、31、5、1、61、20、37、58、32、28、47、34、6、41、68、15、90、85、13、23、10、4、70、76、33、11、51、35、88、67、84、8、24、66、65、26、59、40、79、64、42、45、22、17、87、30、12、27、14、39、56、38、71、52、36および60を用いた。第6組では、遺伝子16、85、19、39、64、76、44、15、50、73、27、36、6、62、54、46、58、68、28、13、14、21、86、47、71、87、18、5、67、1、65、78、12、66、43、82、38、23、75、24、49、57、17、10、29、72、22、89、90、26、42、45、2、33、41、9、8、7、69、31、30、79、80、84、55、35、20、70、83、48、88、60、25、74および63を用

20

30

40

50

いた。第7組では、遺伝子24、66、86、48、63、51、74、37、2、82、77、22、72、21、11、90、80、55、76、68、34、42、29、62、46、39、56、31、47、28、16、38、44、52、1、43、14、20、64、83、78、58、12、18、84、67、75、85、36、25、50、49、40、33、23、45、41、73、88、59、17、32、70、13、60、57、3、7、54、4、8、53、26、15および69を用いた。第8組では、遺伝子80、38、59、41、85、44、12、22、39、17、52、24、32、62、18、8、78、74、9、66、76、14、3、16、40、28、48、58、54、29、43、5、81、77、86、23、75、82、34、7、51、64、4、6、72、61、37、84、45、33、71、19、67、88、1、35、47、83、25、49、11、42、50、70、2、46、15、26、27、68、57、65、13、53および90を用いた。第9組では、遺伝子4、66、28、44、20、34、12、85、6、17、88、8、39、65、22、19、10、48、63、23、33、13、47、81、79、89、64、53、87、11、46、74、14、70、37、62、30、7、71、76、50、59、77、51、15、68、55、72、83、82、78、54、25、21、27、41、69、9、58、3、31、75、84、26、86、49、18、42、61、45、16、2、24、80および73を用いた。第10組では、遺伝子78、47、32、30、46、6、2、64、11、27、85、22、79、63、80、39、90、65、71、72、21、26、58、15、16、23、81、1、44、43、40、55、13、19、25、83、41、18、53、68、37、20、49、69、33、61、38、28、60、45、17、82、24、4、86、89、36、51、84、31、14、88、59、76、48、5、35、75、74、7、67、62、52、56および54を用いた。

10

20

【0183】

80遺伝子第1組に関しては、遺伝子29、80、5、50、63、3、1、55、38、48、58、30、86、82、83、6、23、2、41、60、54、69、15、34、64、10、27、70、28、44、8、68、56、14、36、17、73、13、88、42、72、59、67、71、26、53、37、24、79、62、52、74、4、40、47、19、78、11、76、31、90、12、87、89、75、66、81、16、49、65、57、84、46、20および21を用いた。第2組では、遺伝子15、21、70、5、79、85、84、53、69、33、28、14、75、76、58、48、13、45、51、88、25、74、39、71、64、9、60、44、78、7、8、3、32、89、73、1、4、29、41、17、46、57、72、20、86、47、49、87、55、19、37、27、80、62、54、18、52、67、63、77、65、24、31、26、83、2、22、90、50、12、16、35、11、10および56を用いた。第3組では、遺伝子41、4、59、73、29、22、60、45、70、10、64、21、81、36、52、67、54、38、65、90、27、87、28、7、74、43、56、75、9、35、42、20、72、47、14、63、18、68、23、69、8、50、89、3、11、82、39、80、46、16、53、58、25、79、49、76、37、30、78、83、2、84、57、88、6、32、12、71、15、55、48、34、62、61および13を用いた。第4組では、遺伝子23、31、53、90、3、40、34、6、1、83、9、60、56、50、44、85、51、35、43、80、65、46、38、88、17、54、87、10、45、42、75、68、63、58、36、64、67、77、21、47、30、59、14、49、70、66、72、74、27、61、19、81、20、25、33、57、62、76、55、78、84、16、69、37、79、29、39、32、15、5、2、12、71、11および73を用いた。第5組では、遺伝子29、71、21、60、43、78、55、61、51、90、10、37、35、53、28、62、15、

30

40

50

1、31、67、48、36、75、27、63、87、24、32、54、79、16、70、64、40、47、41、17、38、3、45、81、68、72、56、77、8、13、34、57、26、73、14、6、82、4、58、89、30、7、74、69、88、20、5、46、2、11、49、50、23、33、42、83、52および86を用いた。第6組では、遺伝子39、54、30、24、80、10、21、7、14、69、38、83、52、65、46、42、66、36、61、16、50、33、2、73、13、81、48、8、6、41、12、25、43、79、35、26、89、75、60、67、82、45、20、90、68、77、58、34、18、47、22、84、4、57、32、5、19、59、86、74、1、31、62、85、29、53、88、28、40、37、63、15、64、49および55を用いた。第7組では、遺伝子21、68、81、50、36、6、80、76、90、74、12、79、34、53、1、4、5、41、56、47、15、63、11、14、7、78、57、65、73、20、8、64、84、30、3、13、52、49、27、86、60、72、62、29、75、40、32、2、82、33、10、24、51、17、46、38、19、37、28、69、61、85、88、22、48、89、18、25、71、58、31、35、26、55および44を用いた。第8組では、遺伝子30、64、67、79、52、71、13、3、22、8、75、41、65、21、60、36、49、84、33、29、57、86、15、12、85、63、6、20、66、53、51、90、87、55、11、32、31、61、78、58、42、48、5、1、17、50、70、76、25、45、2、73、28、14、89、56、39、44、7、74、16、72、35、19、47、27、43、83、68、26、18、37、69、54および23を用いた。第9組では、遺伝子79、85、48、29、23、31、62、37、5、33、3、19、53、9、36、18、58、17、81、46、8、35、66、87、14、30、74、77、21、40、75、43、42、15、39、70、60、13、10、2、72、44、45、38、4、25、84、68、50、24、7、27、82、55、80、32、89、57、6、69、83、28、56、22、16、1、41、63、26、78、12、59、64、61および11を用いた。第10組では、遺伝子45、9、24、85、68、80、73、17、56、7、8、5、69、58、37、44、21、29、50、15、53、25、40、88、36、32、59、75、49、35、43、67、83、31、51、28、60、77、30、74、22、41、42、64、61、23、90、13、33、11、16、20、46、66、6、87、39、47、65、3、82、10、72、34、18、1、38、57、79、71、26、27、19、48および76を用いた。

【0184】

85遺伝子第1組に関しては、遺伝子62、19、38、77、64、49、14、16、47、73、28、3、54、78、70、12、75、35、15、40、21、60、58、86、83、33、66、59、44、45、56、9、5、81、72、68、27、37、71、52、48、36、79、6、41、74、22、46、2、20、34、13、55、53、10、88、57、61、4、39、24、85、76、87、65、25、23、90、32、26、80、63、89、82および7を用いた。第2組では、遺伝子72、30、36、64、47、57、67、20、58、1、6、61、71、32、42、53、87、65、25、17、9、60、83、12、51、8、37、75、59、89、85、22、44、19、63、7、62、13、81、41、79、43、49、4、34、68、88、74、28、31、10、39、11、55、15、5、69、50、66、18、77、46、76、33、3、35、38、14、40、86、54、23、24、48および78を用いた。第3組では、遺伝子5、67、57、18、12、42、43、71、50、19、26、51、52、32、74、88、46、2、9、77、30、58、69、81、35、87、90、34、22、15、84、44、8、3、47、60、55、66、33、20、86、

10

20

30

40

50

39、16、37、85、73、4、13、56、27、65、76、49、54、75、31、68、82、23、62、7、53、78、36、64、40、45、6、70、17、79、10、21、48および89を用いた。第4組では、遺伝子67、47、68、38、50、82、54、56、64、49、63、14、22、7、25、12、57、85、88、5、28、23、77、44、80、89、83、20、81、73、11、17、76、75、32、34、55、62、21、6、30、10、71、39、36、74、42、60、43、8、59、58、65、3、61、72、70、79、16、13、18、19、45、4、84、1、87、26、46、40、37、78、15、69および41を用いた。第5組では、遺伝子82、42、35、86、14、37、39、30、41、60、44、9、12、34、50、68、5、29、46、19、11、28、48、3、20、77、67、57、88、55、32、78、51、71、47、63、6、10、45、70、8、81、18、43、69、79、21、13、66、59、33、1、31、74、36、2、24、54、23、85、72、73、80、64、84、7、38、87、58、75、22、65、15、53および52を用いた。第6組では、遺伝子55、2、11、72、4、85、43、18、46、27、80、69、9、31、39、5、81、22、32、3、36、17、83、37、90、38、87、44、56、66、13、6、28、77、54、79、41、78、47、29、8、21、63、64、73、48、14、34、82、70、30、58、84、24、26、68、1、65、60、42、33、20、7、75、12、57、59、16、74、88、23、49、50、40および71を用いた。第7組では、遺伝子18、40、66、35、20、85、12、19、86、26、36、89、84、88、74、15、33、75、50、16、49、32、38、31、2、27、87、68、69、53、60、79、7、21、63、17、90、30、29、11、56、25、58、62、48、8、45、9、72、64、28、76、3、78、46、1、10、34、43、83、5、52、14、65、51、41、22、44、61、24、70、54、59、77および13を用いた。第8組では、遺伝子35、40、80、57、23、28、9、83、13、47、82、36、86、44、90、55、30、22、12、42、38、49、45、8、87、17、52、3、33、15、32、21、76、58、7、53、20、67、19、29、85、68、71、39、24、25、84、4、6、75、63、73、5、18、31、48、65、41、60、37、88、72、1、46、79、16、78、10、77、34、66、56、61、70および2を用いた。第9組では、遺伝子51、59、73、9、79、21、39、67、71、68、28、65、85、30、41、61、29、8、16、78、34、1、77、90、45、33、60、89、49、56、43、62、83、6、11、18、50、66、47、19、4、22、13、27、86、26、20、17、52、10、70、54、42、53、24、76、81、75、38、64、74、36、48、32、82、44、37、57、72、35、7、14、15、3および23を用いた。第10組では、遺伝子18、85、61、1、52、87、42、13、88、66、46、57、50、36、75、39、14、27、54、20、53、10、4、30、37、43、79、80、40、84、76、45、60、74、12、31、15、44、48、3、56、11、68、19、86、72、6、9、21、70、34、83、89、5、69、64、22、24、63、65、55、8、41、28、2、16、35、77、26、47、90、49、59、23および17を用いた。

【0185】

実施例5：PCRベースの検出

上記のように、PCR、例えば定量的PCRの使用により、遺伝子発現の確定または測定を実施し得る。ヒトゲノム中の50またはそれより多い発現配列の発現の検出は、本発明のこのような実施形態に用いられ得る。さらに、74の組、90の組または2つの組合せ組（2つの組の間で共通の38遺伝子配列の存在が存在するとすれば、合計126の遺伝子配列を有

10

20

30

40

50

する)中の50またはそれより多い遺伝子配列の発現レベルも用いられ得る。本発明は、そのすべてが74の組または90の組のいずれかに存在する87遺伝子配列(あるいはその50またはそれより多い配列)の、上記のような、発現レベルを測定するための定量的PCRの使用を意図する。87遺伝子配列のうち、60は74の組中に存在し、そして63は90の組中に存在する。87遺伝子配列の識別名/寄託番号は、A A 456140、A A 745593、A A 765597、A A 782845、A A 865917、A A 946776、A A 993639、A B 038160、A F 104032、A F 133587、A F 301598、A F 332224、A I 041545、A I 147926、A I 309080、A I 341378、A I 457360、A I 620495、A I 632869、A I 683181、A I 685931、A I 802118、A I 804745、A I 952953、A I 985118、A J 000388、A K 025181、A K 027147、A K 054605、A L 023657、A L 039118、A L 110274、A L 157475、A W 118445、A W 194680、A W 291189、A W 298545、A W 445220、A W 473119、A Y 033998、B C 000045、B C 001293、B C 001504、B C 001639、B C 002551、B C 004331、B C 004453、B C 005364、B C 006537、B C 006811、B C 006819、B C 008764、B C 008765、B C 009084、B C 009237、B C 010626、B C 011949、B C 012926、B C 013117、B C 015754、B C 017586、B E 552004、B E 962007、B F 224381、B F 437393、B F 446419、B F 592799、B I 493248、H 05388、H 07885、H 09748、M 95585、N 64339、N M_000065、N M_001337、N M_003914、N M_004062、N M_004063、N M_004496、N M_006115、N M_019894、N M_033229、R 15881、R 45389、R 61469、X 69699およびX 96757である。

10

【 0 1 8 6 】

本発明の実行におけるこれらの配列の50~全部の使用は、本明細書中に記載されるような参照遺伝子配列に関して測定された発現レベルの使用を包含する。いくつかの実施形態では、参照遺伝子配列は、本明細書中に開示される8つのうちの1つまたはそれ以上である。本発明は、本発明のPCRまたはQPCRベースの実施形態においてA F 308803、A L 137727、B C 003043、B C 006091およびB C 016680により同定される1つまたは複数の参照配列の使用を意図する。もちろん、これらの参照配列の5つすべても用い得る。

20

【 0 1 8 7 】

特許、特許出願および出版物を含めて本明細書中に引用される参考文献はすべて、前に特定の援用されたか否かにかかわらず、それらの記載内容が参照により本明細書中で援用される。

【 0 1 8 8 】

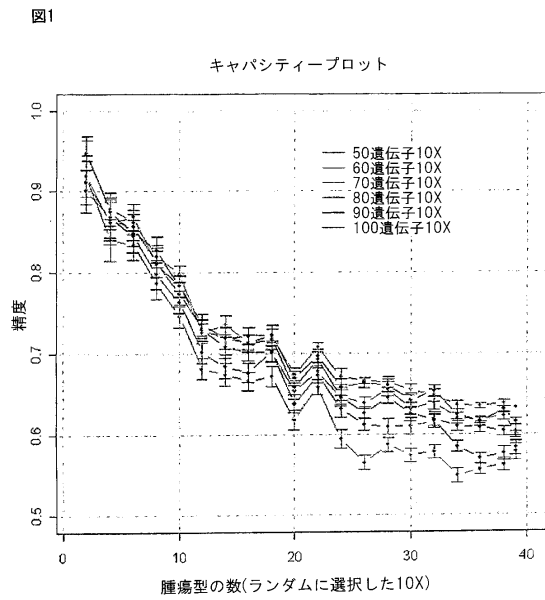
本発明を詳しく説明してきたが、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、そして過度の実験なしに、広範な等価のパラメーター、濃度および条件内で本発明は実施され得る、と当業者に理解される。

30

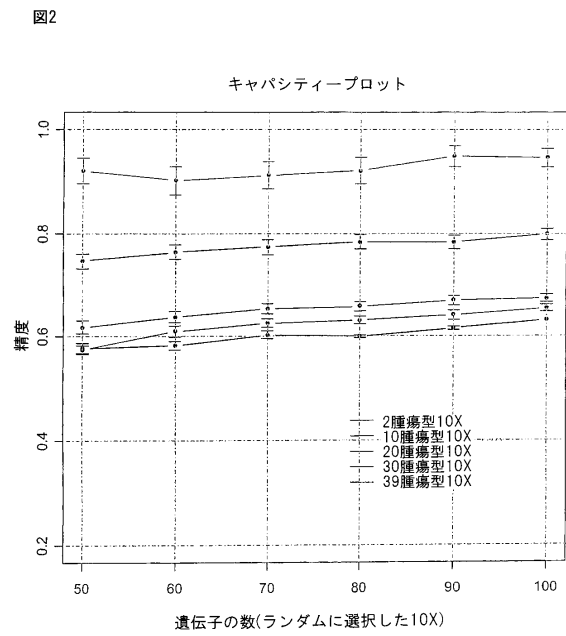
【 0 1 8 9 】

本発明を、その特定の実施形態に関連して記載してきたが、さらなる修正が可能である、と理解される。本出願は、概して、本発明の原則に従って、そして本発明が関する当該技術分野内で既知のまたは通例の実行内であるような、ならびに本明細書中で上記した本質的特長に適用され得るような本発明の開示からの逸脱を含めて、本発明の任意の変更、使用または適応を網羅するよう意図される。

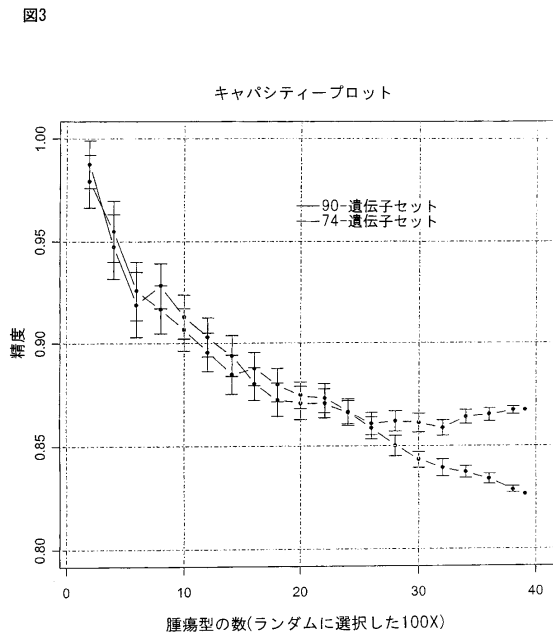
【 図 1 】



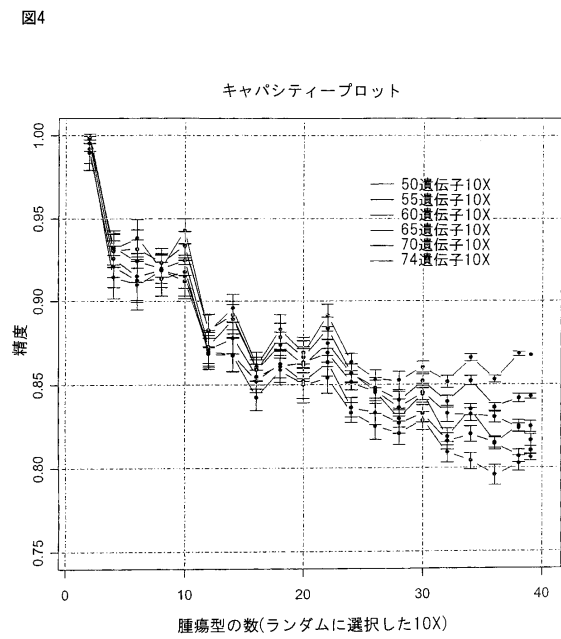
【 図 2 】



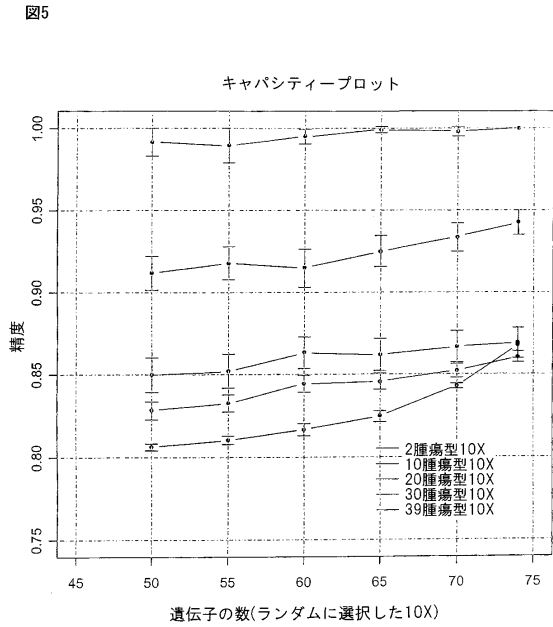
【 図 3 】



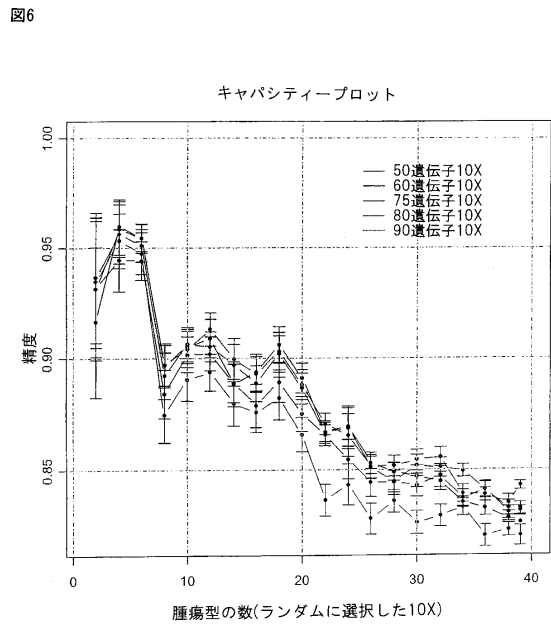
【 図 4 】



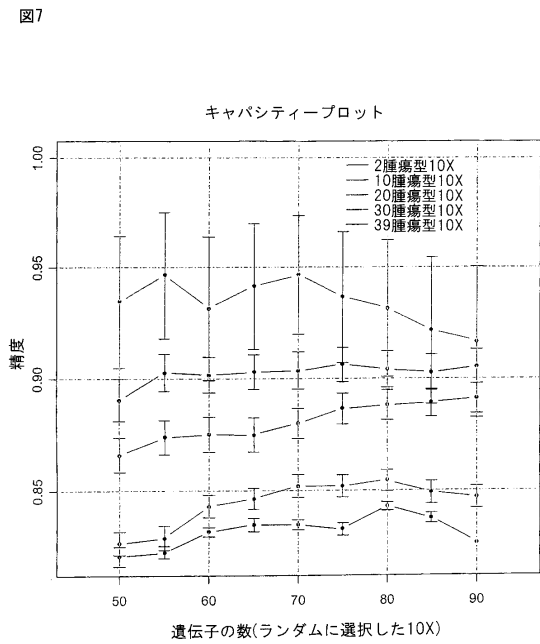
【 図 5 】



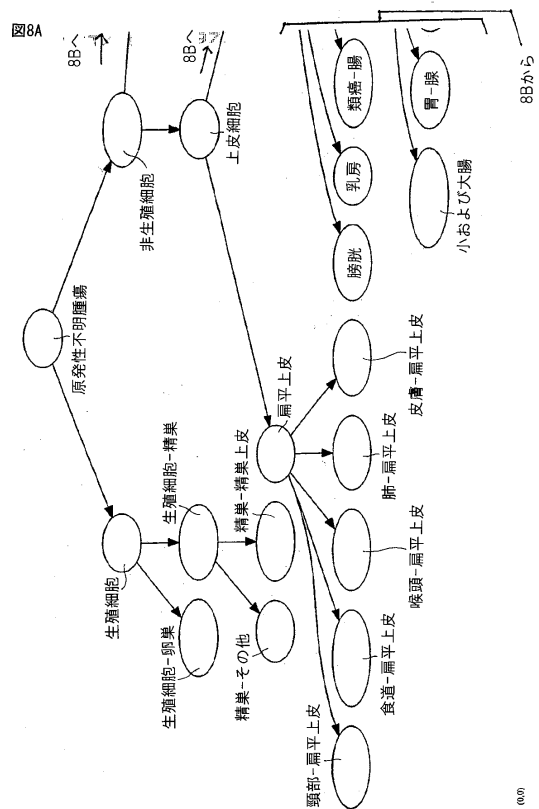
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 A 】



【配列表】

0005878904000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 アーランダー, マーク ジー .
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94063, レッドウッド シティ, バイア アイランド ロ
ード 750, アパートメント 100
- (72)発明者 マ, シャオ - ジュン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 92130, サンディエゴ, カレ マー ドゥ アルモニア
4482

審査官 柴原 直司

- (56)参考文献 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2001), 98, [26], p.15149-15154

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00 - 15/90

C12Q 1/68

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

PubMed