

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-521215

(P2009-521215A)

(43) 公表日 平成21年6月4日(2009.6.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B 0 2 9
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B 0 6 3
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-547140 (P2008-547140)	(71) 出願人	504350120 パシフィック エッジ バイオテクノロジー ー リミティド ニュージーランド国、ダニディン、モレー ・ブレイス 481、オタゴ・ハウス、8 ティーエイチ・フロアー、シー/オー・デ ロイト
(86) (22) 出願日	平成18年12月22日 (2006.12.22)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月25日 (2008.8.25)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/NZ2006/000343	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 国際公開番号	W02007/073220	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成19年6月28日 (2007.6.28)		
(31) 優先権主張番号	544432		
(32) 優先日	平成17年12月23日 (2005.12.23)		
(33) 優先権主張国	ニュージーランド (NZ)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸癌の予後予測

(57) 【要約】

本発明は予後サインに関し、癌患者、特に大腸癌の予後を判定するための組成物および方法に関する。具体的には、本発明は遺伝マーカーのサインに基づく、癌、例えば大腸癌の予後の予測のための遺伝マーカーの使用に関する。種々の側面において、本発明は癌患者の長期生存の可能性を予測する方法、癌患者の用法・用量を定める方法、癌患者の治療モダリティを作成する方法に関し、とりわけこれらの方法を実施するためのキットおよび装置に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

CRCの進行を判定する予後サインであって、表1および2から選択される2以上の遺伝子を含む前記予後サイン。

【請求項 2】

表3、4または表9のいずれか1つの中のサインのいずれか1つから選択される、請求項1記載のサイン。

【請求項 3】

CRCの予後を判定する装置であって、その上に1以上の位置を有し、各位置はその上に2以上のオリゴヌクレオチドを有し、各オリゴヌクレオチドは表1および2からの遺伝子の群から選択される基板を含む前記装置。

10

【請求項 4】

前記2以上のオリゴヌクレオチドが表3、4または表9のいずれか1つから選択される予後サインである、請求項3記載の装置。

【請求項 5】

患者におけるCRCの予後を判定する方法であって、

(i)患者からのCRC腫瘍サンプルにおいて表1および2からの2以上の遺伝子を含む予後サインの発現量を測定し、

(ii)再発および非再発腫瘍サンプルにおける予測サインの発現量に予測方法を適用することにより確立される予測モデルを適用し、

20

(iii)予後を明らかにする

ステップを含む前記方法。

【請求項 6】

サインが表3、4または表9のいずれか1つから選択される、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記予測方法が線形モデル、サポートベクターマシン、ニューラルネットワーク、決定木と回帰木、アンサンブル学習法、判別分析、最近傍法、ベイジアンネットワーク、独立成分分析からなる群から選択される、請求項5記載の方法。

【請求項 8】

各遺伝子のmRNAの発現量を検出することにより予後サインの発現量を測定するステップが行われる、請求項5~7のいずれか1つに記載の方法。

30

【請求項 9】

各遺伝子のcDNAの発現量を検出することにより予後サインの発現量を測定するステップが行われる、請求項5~7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 10】

予後サインの発現量を測定するステップが前記cDNAの少なくとも一部に相補的なヌクレオチドを用いて行われる、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

予後サインの発現量を測定するステップが順方向プライマーおよび逆方向プライマーを用いるqPCR法を用いて行われる、請求項8記載の方法。

40

【請求項 12】

予後サインの発現量を測定するステップが請求項3または請求項4記載の装置を用いて行われる、請求項8記載の方法。

【請求項 13】

予後サインの発現量を測定するステップが各マーカーのタンパク質の発現量を検出することにより行われる、請求項5~7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 14】

予後サインの発現量を測定するステップが各マーカーのペプチドの発現量を検出することにより行われる、請求項5~7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 15】

50

前記の検出するステップが各マーカーに対する抗体を用いて行われる、請求項12または請求項13記載の方法。

【請求項16】

前記の検出するステップがサンドイッチイムノアッセイ法を用いて行われる、請求項12~14のいずれか1つに記載の方法。

【請求項17】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項12~15のいずれか1つに記載の方法。

【請求項18】

前記抗体がポリクローナル抗血清である、請求項12~15のいずれか1つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本出願は、2005年12月23日に出願されたニュージーランド仮特許出願第544432号(その全体が本願に参照として組み込まれる)に基づく優先権を主張する。

【0002】

技術分野

本発明は、患者における癌、特に結腸直腸癌(colorectal cancer)の予後を判定する方法および組成物に関する。具体的には、本発明は、予後サイン(prognostic signature)に基づいて癌、例えば結腸直腸癌の予後を判定する遺伝マーカーの使用に関する。

20

【0003】

背景技術

結腸直腸癌(colorectal cancer, CRC)は先進国において最もよく見られる癌の1つであり、その発生率は増加し続けている。良性ポリープから腺腫、癌への結腸直腸癌の進行はよく研究されているが(1)、転移の移行および樹立に影響する分子イベントはあまりよく理解されていない。現在のところ、CRCの予後および治療は、診断時および一次外科手術時の疾患の臨床病理学的ステージに左右される。残念なことに、疾患ステージ単独では各患者のアウトカムの正確な予測はできない。もし患者アウトカムがより正確に予測できれば、再発を運命付けられた過少治療患者または外科手術単独で助けられる過剰治療患者に治療を合わせることができる。

30

【0004】

CRCの臨床アウトカムを予測するマーカーを同定するために、多くの試みがなされてきた。最近まで、大部分の研究は単一のタンパク質または遺伝子変異に焦点が合わされていたが、予後情報に関しては限られた成功しか得られなかった(2)。マイクロアレイ技術により、癌アウトカムと関連する分類子(classifier)またはサイン(signature)と呼ばれる遺伝子セットの同定が可能となる。このアプローチはCRCを含む種々の癌に応用されてきたが(3~5)、方法論的な問題および独立した検証の欠如によりこれらの所見に疑問が投げかけられている(6,7)。さらにまた、異なるアレイプラットフォームおよび方法(8)を用い、異なる研究者により同定されたものに良い一致は見られないことから、アウトカムを予測する分類子/サインの能力についての疑いが生じた

40

【0005】

結腸直腸癌の予後を判定するためのさらなるツールが求められている。本発明は、癌の予後および治療を助けるための、癌の予後マーカー、具体的には結腸直腸癌の予後マーカーに基づくさらなる方法、組成物、キットおよび装置を提供する。

【0006】

発明の概要

特定の実施形態において、再発および非再発結腸直腸腫瘍において発現量が異なると同定された1セットのマーカー遺伝子が提供される。この遺伝子セットは、患者における結腸直腸腫瘍の進行を予測することができる2以上のマーカーを含む予後サインを作成するために使用されることができる。

50

【0007】

腫瘍が再発性であるか否かに応じて、個々のマーカーは発現量が異なる場合がある。マーカーを組み合わせることで予後サインを作成し、単一遺伝子アッセイよりもより一層効果的な個々の検定を提供することにより、予測の正確度を高めることができる。同様に、予測モデルを作成するために、技術、例えば統計、機械学習、人工知能およびデータマイニングなどの予後サインへの適用もまた提供される。ついで、他の実施形態において、予後を判定するために、患者の腫瘍における特定の予後サインのマーカーの発現量 (expression level) を予測モデルに適用することができる。

【0008】

特定の実施形態において、マーカーの発現量は、マイクロアレイ法、定量ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)またはイムノアッセイを用いて明らかにできる。

10

【0009】

本発明は、その特定の実施形態を参照し、かつその図面を参照して詳細に説明される。

【0010】

発明の詳細な説明
定義

本発明の実施形態を詳細に説明する前に、本明細書に用いる用語の定義を提供することは有益であろう。

【0011】

用語“マーカー”は、生物学的現象の存在に定量的または定性的に関連する分子のことを言う。“マーカー”の例は、現象の基礎をなすメカニズムに直接または間接に関連するか否かにかかわらず、ポリヌクレオチド、例えば遺伝子もしくは遺伝子フラグメント、RNAもしくはRNAフラグメントなど;またはポリペプチド、例えばペプチド、オリゴペプチド、タンパク質もしくはタンパク質フラグメントなどを含む遺伝子産物;または任意の関連する代謝物、副生成物、または任意の他の識別分子、例えば抗体または抗体フラグメントなどを含む。本発明のマーカーは、本明細書に記載のヌクレオチド配列(例えば、GenBank配列)、特に、完全長配列、任意のコード配列、任意のフラグメントまたはそれらの任意の補体および上記で定義したそれらの任意の測定可能なマーカーを含む。

20

【0012】

用語“CCPM”または“結腸直腸癌の予後マーカー”または“CCPMファミリーメンバー”は、特定の予後、例えば、癌の再発の可能性が高いことまたは低いことと関連する、発現の変化した本明細書記載のマーカーのことを言うが、結腸直腸癌の予後に関連するとして従来知られている分子を除くことができる。用語CCPMは、このマーカーが結腸直腸腫瘍にのみ特異的であることを必要としないことが理解されるべきである。むしろ、CCPMの発現は、悪性腫瘍を含む他のタイプの腫瘍に変更される場合がある。

30

【0013】

用語“予後サイン”、“サイン”などは、分析されるとき、一緒になってセットとして、イベント、例えば結腸直腸癌の予後アウトカムの判定または予測を可能にする2以上のマーカー1セット、例えばCCPMのことを言う。2以上のマーカーを含むサインの使用により、個々の変動の効果は減殺され、よりロバストな予測が可能となる。本明細書において、限定するものではないが、CCPMの例を表1、2、5および9に示し、一方、限定するものではないが、予後サインの例を表3、4、8A、8Bおよび9に示す。本発明に関連して、特定のセット(例えば任意のサイン)において記載した“少なくとも1つ”、“少なくとも2つ”、“少なくとも5つ”のマーカーに言及するときは、記載されたマーカーのいずれか1つまたはありとあらゆる組み合わせを意味する。

40

【0014】

用語“予測方法”は、予測モデルを規定するために使用することができる、統計、機械学習、人工知能およびデータマイニングの分野からの多岐にわたる方法を包含するものとして定義される。これらは発明の詳細な説明のセクションでさらに詳しく説明される。

【0015】

50

用語“予測モデル”は、収集データに予測方法を適用することにより得られる特定の数学モデルのことを言う。本明細書に記載の実施例において、このようなデータセットは、各サンプルのクラス(再発または非再発)が既知の、再発および非再発結腸直腸癌患者から採取した組織サンプルにおける遺伝子活性の測定値からなる。このようなモデルは、(1)再発未知状態のサンプルを再発または非再発の1つに分類するか、または(2)未知サンプル中の遺伝子の特定の群の、mRNAの発現量または発現産物の測定に基づいて、未知サンプルが再発である可能性を示す確率予測をする(すなわち確率として説明される割合または百分率のいずれかを作成する)ために使用できる。どのようにこれらの遺伝子特異的測定値を組み合わせて分類および確率予測を作成するかの正確な詳細は、モデルを構築するために用いられる予測方法の特定のメカニズムによって左右される。

10

【0016】

予測モデルの効果を説明するために用いるとき、“感度”、“特異度”(または“選択性”)および“分類率”は以下の意味を有する。“感度”は、陽性であると(モデルにより)同じく予測された真陽性サンプルの割合を意味する。CRC再発試験において、それはモデルにより再発であると予測された再発腫瘍の割合である。“特異度”または“選択性”は、(モデルにより)同様に陰性であると予測された真陰性サンプルの割合を意味する。CRC再発試験において、これはモデルにより非再発であると予測された非再発サンプルの割合と等しい。“分類率”は、予測モデルにより正しく分類された全サンプルの割合(陽性、陰性を問わず)である。

20

【0017】

本明細書において、“抗体”および類似の用語は、免疫グロブリン分子、すなわち抗原に特異的に結合する(免疫反応する)抗原結合部位を含有する分子および免疫グロブリン(Ig)分子の免疫学的に活性な部分のことを言う。これらは、限定するものではないが、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、一本鎖、Fc、Fab、Fab'およびFab₂フラグメントならびにFab発現ライブラリーを含む。抗体分子は、IgG、IgM、IgA、IgEおよびIgDクラスにいずれかと関連し、分子中に存在するH鎖の性質により互いに異なる。抗体分子はまた、IgG1、IgG2などのサブクラスを含む。L鎖は鎖または鎖であることができる。本明細書において抗体に言及するときは、すべてのクラス、サブクラスおよびタイプが含まれる。同様に、2以上の供給源、例えば、マウスまたはヒト配列に特異的なキメラ抗体、例えば、モノクローナル抗体またはそのフラグメントもまた含まれる。さらにラクダ抗体、サメ抗体またはナノボディも含まれる。

30

【0018】

用語“癌”および“癌性”は、通常、異常なまたは無秩序な細胞増殖で特徴付けられる哺乳動物における生理状態をいうかまたは説明する。癌および癌の病理は、例えば、転移、隣接する細胞の正常な機能への妨害、異常な濃度のサイトカインまたは他の分泌産物の放出、炎症または免疫学的反応の抑制、新生物、前癌状態、悪性腫瘍、周辺または遠隔の組織または臓器、例えばリンパ節などの浸潤などに関連する場合がある。具体的には結腸直腸癌、例えば腸(例えば、大腸)、肛門および直腸癌が含まれる。

【0019】

用語“結腸直腸癌”は、結腸、直腸および/または肛門の癌、特に腺癌を含み、また、癌腫(例えば、扁平排泄腔癌)、メラノーマ、リンパ腫および肉腫を含むこともできる。類表皮癌(非角化型扁平上皮細胞癌または類基底細胞癌)もまた含まれる。この癌は、特定のタイプのポリープまたは他の病変、例えば、管状腺腫、腺管絨毛腺腫(例えば絨毛腺ポリープ)、絨毛腺腫(例えば乳頭状腺腫)(腺癌の有り無しで)、過形成ポリープ、過誤腫、若年性ポリープ、ポリープ状癌、偽ポリープ、脂肪腫または平滑筋腫と関連する場合がある。この癌は、家族性大腸ポリポーシスおよび関連状態、例えばGardner症候群またはPeutz-Jeghers症候群と関連する場合がある。この癌は、例えば、慢性瘻、照射を受けた肛門皮膚、白斑症、性病性リンパ肉芽腫、Bowen病(上皮内癌)、尖圭コンジローマまたはヒトパピローマウイルスと関連する可能性がある。他の側面において、この癌は、基底細胞癌、乳房外パジェット病、総排泄腔癌または悪性メラノーマと関連する可能性がある。

40

50

【0020】

用語“発現量の異なる”、“示差発現”および同様な語句は、対照被験者(例えば、対照サンプル)におけるその発現に対して、状態、具体的には癌、例えば結腸直腸癌を有する被験者(例えば、検定サンプル)において、高レベルまたは低レベルにその発現が活性化されている遺伝子マーカーのことを言う。この用語はまた、同じ状態での異なるステージにおけるその発現が高レベルまたは低レベルに活性化されているマーカー；再発もしくは非再発疾患におけるマーカー；または増殖が高レベルもしくは低レベルである細胞におけるマーカーを含む。発現量の異なるマーカーは、ポリヌクレオチドレベルまたはポリペプチドレベルにおいて活性化または抑制されている場合もあり、あるいは選択的スプライシングを受けて異なるポリペプチド産物を生じる場合もある。このような差異は、例えば、mRNAレベル、ポリペプチドの表面発現、分泌または他の部分の変化により明らかにすることができる。

10

【0021】

示差発現は、2以上のマーカー(例えば、遺伝子またはその遺伝子産物)間の発現の比較；または2以上のマーカー(例えば、遺伝子またはその遺伝子産物)間の発現の比率の比較；または正常人と病気の被験者間で異なる、同じマーカーにおける異なるプロセッシングを受けた2つの産物(例えば、転写産物またはポリペプチド)の比較；または同一疾患における種々のステージ間の比較；増殖が高レベルおよび低レベルである細胞間の比較；または正常組織と病変組織、具体的には癌または結腸直腸癌との間の比較を含むことができる。示差発現は、例えば、正常細胞および罹患細胞の間で、または種々の疾患イベントまたは疾患ステージを経験した細胞の間で、または種々のレベルの増殖を示す細胞の間での、遺伝子またはその発現産物の一過性または細胞発現パターンにおける定量的および定性的差異の両方を含む。

20

【0022】

用語“発現”は、ポリヌクレオチドおよびポリペプチドの産生、特に、遺伝子または遺伝子の部分からのRNA(例えばmRNA)の産生を含み、RNAまたは遺伝子もしくは遺伝子の部分によりコードされるポリペプチドの産生および発現に伴って検出される物質の出現を含む。例えば、複合体の形成、例えばポリペプチド-ポリペプチド相互作用、ポリペプチド-ヌクレオチド相互作用などによるものは、用語“発現”の範囲内に含まれる。他の例には、結合リガンドの結合、例えばハイブリダイゼーションプローブまたは抗体の、遺伝子または他のポリヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド、ポリペプチドまたはタンパク質フラグメントへの結合および結合リガンドの可視化がある。このように、マイクロアレイ、ハイブリダイゼーションプロット、例えばノーザンプロット、イムノプロット、例えばウェスタンプロットもしくはビーズアレイ上のスポットまたはPCR分析の強度は、基礎をなす生物分子の“発現”という用語の範囲内に含まれる。

30

【0023】

用語“発現閾値”および“定義された発現閾値”は同義で使用され、当該マーカーの量のことを言い、その範囲を超える場合、癌の再発を伴わない患者の生存期間の予測マーカーとしてポリヌクレオチドまたはポリペプチドが役に立つ。閾値は確立された予測モデルに左右され、以下の実施例に記載の臨床研究から実験的に導かれる。用いられる予測モデルに応じて、最大感度または最大特異度または最小誤差(最大分類率)を得るために発現閾値を設定することができる。例えば、最小誤差を得るためにより高い閾値を設定することができるが、これはより低い感度をもたらす恐れがある。従って、任意の所定の予測モデルに関して、一般に最大感度が得られる一方で最小誤差率が得られる発現閾値を設定するために臨床研究が用いられる。任意の状況に対する発現閾値の測定は、十分に当業者の知識の範囲内である。

40

【0024】

本明細書において、用語“長期生存”は、外科手術または他の治療後の、少なくとも5年、より好ましくは少なくとも8年、最も好ましくは少なくとも10年の生存のことを言うために用いられる。

50

【 0 0 2 5 】

用語“マイクロアレイ”は、捕捉剤、好ましくは基板上のポリヌクレオチド(例えばプローブ)またはポリペプチドの規則正しいまたは不規則な配列のことを言う。例えば、Microarray Analysis, M. Schena, John Wiley & Sons, 2002; Microarray Biochip Technology, M. Schena, ed., Eaton Publishing, 2000; Guide to Analysis of DNA Microarray Data, S. Knudsen, John Wiley & Sons, 2004;およびProtein Microarray Technology, D. Kambhampati, ed., John Wiley & Sons, 2004 を参照のこと。

【 0 0 2 6 】

用語“オリゴヌクレオチド”は、限定するものではないが、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本鎖または二本鎖リボヌクレオチド、RNA:DNAハイブリッドおよび二本鎖DNAを含むポリヌクレオチド、通常はプローブまたはプライマーのことを言う。オリゴヌクレオチド、例えば一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチドは、多くの場合化学的方法、例えば市販されている自動オリゴヌクレオチド合成装置または、in vitro発現系、組換え技術および細胞および生物内での発現を含む種々の他の方法により合成される。

【 0 0 2 7 】

用語“ポリヌクレオチド”は、単数形または複数形で用いられる場合、一般に、未修飾RNAもしくはDNAまたは修飾RNAもしくはDNAであることができる任意のポリリボヌクレオチドまたはポリデオキシリボヌクレオチドのことを言う。このものは、限定するものではないが、一本鎖および二本鎖DNA、一本鎖および二本鎖領域を含むDNA、一本鎖および二本鎖RNA、および一本鎖および二本鎖領域を含むRNA、一本鎖もしくはより一般的には二本鎖または一本鎖および二本鎖領域であることができるDNAおよびRNAを含むハイブリッド分子を含む。同様に、RNAもしくはDNAまたはRNAおよびDNAの両方を含む三本鎖領域も含まれる。具体的には、mRNA、cDNAおよびゲノムDNAならびにそれらの任意のフラグメントが含まれる。この用語はトリチウム化塩基などの1以上の修飾塩基またはイノシンなどの異常塩基を含有するDNAおよびRNAを含む。本発明のポリヌクレオチドは、コード配列もしくは非コード配列またはセンス配列もしくは非センス配列を含むことができる。本明細書において“ポリヌクレオチド”または類似の用語のそれぞれに言及するとき、その完全長配列ばかりでなくその任意のフラグメント、誘導体またはバリエーションも含まれることは理解されるであろう。

【 0 0 2 8 】

本明細書において、“ポリペプチド”は、オリゴペプチド、ペプチドもしくはタンパク質配列またはそれらのフラグメントのことをいい、また、天然に存在する組換え分子、合成分子または半合成分子のことという。本明細書において天然に存在するタンパク質分子のアミノ酸配列のことをいうために“ポリペプチド”を記載する場合、“ポリペプチド”および類似の用語は、そのアミノ酸配列が完全長分子に対して完全天然アミノ酸配列に限定されることを意味するものではない。本明細書において、“ポリペプチド”または類似の用語のそれぞれに言及するとき、その完全長配列ばかりでなくその任意のフラグメント、誘導体またはバリエーションも含まれることは理解されるであろう。

【 0 0 2 9 】

用語“予後”は、医療アウトカム、例えば悪いまたは良いアウトカムの予測(例えば、長期生存の可能性)のことを言う。負の予後すなわち悪いアウトカムは、再発、疾患進行(例えば、腫瘍増殖もしくは転移または薬剤耐性)または死亡率の予測を含む。正の予後すなわち良いアウトカムは、疾患寛解(例えば、無病状態)、改善(例えば、腫瘍退縮)または安定化の予測を含む。

【 0 0 3 0 】

用語“増殖”は、細胞サイズまたは細胞数の増加をもたらすプロセスのことをいい、腫瘍増殖、細胞増殖、血管新生、神経分布および転移の1以上を含むことができる。

【 0 0 3 1 】

用語“qPCR”または“QPCR”は、例えば、PCR Technique: Quantitative PCR, J.W. Larrrick, ed., Eaton Publishing, 1997, and A-Z of Quantitative PCR, S. Bustin, ed.,

10

20

30

40

50

IUL Press, 2004 に記載されているような定量ポリメラーゼ連鎖反応のことを言う。

【 0 0 3 2 】

用語“腫瘍”は、悪性であれ良性であれ、また、すべての前癌および癌の細胞および組織について、すべての腫瘍細胞の成長および増殖のことを言う。

【 0 0 3 3 】

ハイブリダイゼーション反応の“ストリンジェンシー”は、当業者により容易に決定され、一般にプローブの長さ、洗浄温度、および塩濃度に左右される経験的計算値である。一般に、適切なアニーリングのためには、プローブが長いほど高い温度を必要とし、プローブが短いほど低い温度を必要とする。相補鎖がその融解温度以下の環境に存在する場合、ハイブリダイゼーションは、一般に変性DNAの再アニールする能力によって左右される。プローブとハイブリダイズできる配列との望ましい相同性の程度が高いほど、使用できる相対温度は高くなる。結果として、相対温度が高いほど反応条件はよりストリンジェントになる傾向があるが、より低い温度ではより抑えられる。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーのさらなる詳細および説明は、例えばAusubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience Publishers, (1995) において見いだされる。

10

【 0 0 3 4 】

本明細書で定義する“ストリンジェント条件”または“高ストリンジェンシー条件”は、通常、(1)洗浄のために、低イオン強度および高温、例えば50℃で0.015M塩化ナトリウム/0.0015Mクエン酸ナトリウム/0.1%ドデシル硫酸ナトリウムを用いる；(2)ハイブリダイゼーション中にホルムアミドなどの変性剤、例えば、42℃で0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%Ficoll/0.1%ポリビニルピロリドン/750mM塩化ナトリウム、75mMクエン酸ナトリウムを含むpH6.5の50mMリン酸ナトリウム緩衝液を含む50%(v/v)ホルムアミドを用いる；または(3)42℃で50%ホルムアミド、5X SSC(0.75M NaCl, 0.075Mクエン酸ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH6.8)、0.1%ピロリン酸ナトリウム、5X Denhardt's溶液、超音波処理サケ精子DNA(50 µg/ml)、0.1%SDSおよび10%デキストラン硫酸を用い、42℃で0.2X SSC(塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム)、55℃で50%ホルムアミドにより洗浄し、ついで55℃でEDTAを含有する0.1X SSCを含む高ストリンジェンシー洗浄を行う。

20

【 0 0 3 5 】

“中程度のストリンジェント条件”は、Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989 に記載されているような条件と特定でき、洗浄液の使用および前述の条件よりも低ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件(例えば、温度、イオン強度および%SDS)を含む。中程度のストリンジェント条件の例は、20%ホルムアミド、5X SSC(150mM NaCl, 15mMクエン酸三ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH7.6)、5X Denhardt's溶液、10%デキストラン硫酸および20mg/ml変性し断片化したサケ精子DNAを含む溶液中、37℃で終夜インキュベートし、ついで約37~50℃で1X SSCによりフィルターを洗浄することである。当業者は、必要に応じてプローブの長さなどの要素を考慮して温度、イオン強度などを調節する方法を認めるであろう。

30

【 0 0 3 6 】

本発明の実施には、特記しない限り分子生物学(組換え技術を含む)、微生物学、細胞生物学および生化学の慣用法が用いられるが、これらは当該分野の技術の範囲内である。このような技術は以下の文献で十分に説明されている(例えば、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition, Sambrook et al., 1989; *Oligonucleotide Synthesis*, M.J. Gait, ed., 1984; *Animal Cell Culture*, R.I. Freshney, ed., 1987; *Methods in Enzymology*, Academic Press, Inc.; *Handbook of Experimental Immunology*, 4th edition, D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987; *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*, J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987; *Current Protocols in Molecular Biology*, F.M. Ausubel et al., eds., 1987; and *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, Mullis et al., eds., 1994)。

40

【 0 0 3 7 】

50

本発明の実施形態の説明

結腸直腸癌において、予後マーカーとは一致しない結果が報告されている。本発明は、より確かな結果に到達し、結腸直腸癌における特定の予後サインの予後的役割を判定するためのマイクロアレイの使用を開示する。本明細書に示すマイクロアレイベースの研究は、結腸直腸癌における特定の予後サインが予後と関連していることを示している。従って、本発明は、癌の再発のハイリスク患者または回復の可能性の高い患者を同定するために使用できる。

【0038】

本発明は、疾患の予後、例えば、結腸直腸腫瘍を含む腫瘍の再発の可能性の判定のためのマーカーを提供する。本発明の方法を用いることにより、多くのマーカーが結腸直腸癌の予後に関連し、疾患のアウトカムを予測するために使用できることが見いだされた。結腸直腸腫瘍の種々のステージの患者から採取したサンプルのマイクロアレイ分析により、マーカーの発現の特定のパターンが癌の予後に関連しているという驚くべき発見が導き出された。その結果、本発明は、再発結腸直腸癌と非再発結腸直腸癌において発現量の異なる、表1および表2に概略を記載した1セットの遺伝子を提供する。表1および表2に概略を記載した遺伝子は、1セットの結腸直腸癌の予後マーカー(CCPM)を提供する。

10

【0039】

特定の結腸直腸癌の予後マーカー(CCPM)、例えば、免疫反応に関連するマーカーの減少は、特定の予後を示している。このことは、特に結腸直腸癌に関して、標準治療後の癌の再発の可能性の増大を含む場合がある。逆に、他のCCPMの増加は特定の予後を示している。このことは、特に結腸直腸癌に関して、癌の再発の疾患進行または可能性の増大を含む場合がある。発現の減少または増加は、例えば、検定サンプル、例えば患者の腫瘍サンプルを対照サンプル、例えば既知の予後と関連するサンプルと比較することにより測定できる。特に、非再発癌患者(単数または複数)由来の1以上のサンプルは、対照サンプルとして使用できる。

20

【0040】

例えば、予後を得るために、患者のサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における発現量を既知のアウトカムを有する患者由来のサンプルと比較することができる。患者のサンプルが良いアウトカム(再発なし)を有するサンプルに匹敵する1以上のCCPMの発現の増加または減少を示す場合、正の予後すなわち再発は起こりそうもないことが推測される。患者のサンプルが悪いアウトカム(再発)を有するサンプルに匹敵する1以上のCCPMの発現を示す場合、正の予後すなわち腫瘍の再発が起こりそうであることが推測される。

30

【0041】

さらなる例として、患者のサンプル(例えば、腫瘍サンプル)由来の2以上のCCPMを含む予後サインの発現量を再発/非再発癌のサンプルと比較することができる。患者のサンプルが非再発癌のサンプルと比較してCCPMの発現の増加または減少を示す、および/または再発癌のサンプルに匹敵する発現を示す場合、負の予後が推測される。患者のサンプルが非再発癌のサンプルに匹敵するCCPMの発現および/または再発癌のサンプルよりも低いまたは高い発現を示す場合、正の予後が推測される。

40

【0042】

1つのアプローチとして、予測モデルを作成するために、一団のマーカー、例えば表1および表2に概略を記載した一団のCCPMに予測方法を適用することができる。このことは、2以上のCCPMを含む予後サインの作成を含む。

【0043】

従って、表1および表2に開示されたCCPMは、癌の予後を判定し、その腫瘍に特異的な用法・用量または治療法を確立する予測サインを作成するためのマーカーの有用なセットを提供する。特に、正の予後は、標準的または侵襲性の低い治療オプションに従うことを患者が決定するために用いることができる。負の予後は、治療を終わらせるかまたは高侵襲性治療もしくは実験治療に従うことを患者が決定するために用いることができる。加えて、予後マーカー(例えば、CCPM)の発現への治療の影響に基づいて、患者は治療を選択する

50

ことができる。

【0044】

CCPMの量は、任意の適切な技術を用い、腫瘍組織、腫瘍に隣接する組織、リンパ節サンプル、血液サンプル、血清サンプル、尿サンプルまたは大便サンプルにおいて検出でき、限定するものではないが、マーカーに対して作られたオリゴヌクレオチドプローブ、定量PCRまたは抗体を含むことができる。予測サインの形の複数個のCCPMの発現の存在および量を分析し、予後サイン(例えば、表3、4、8A、8Bおよび9に記載されている)を構築することにより、予後の感度および正確度は高まる。従って、癌の予後を判定するために本発明記載の複数マーカーを使用することができる。

【0045】

本発明は、セットのマーカーのアッセイのための保管されたパラフィン包埋生検材料の使用を含み、従って最も広く利用可能なタイプの生検材料と適合する。これはまた、腫瘍組織採取の多くの異なる方法、例えばコア生検または針吸引による方法と適合する。特定の側面において、RNAが患者の、固定ワックス包埋癌組織サンプルから単離される。当該技術分野で公知の任意の技術、例えばコア生検組織または針吸引細胞により単離を行うことができる。

【0046】

一側面において、本発明は、予後、例えば、癌の再発を伴わない癌患者の長期生存の可能性を予測する方法であって、サンプル中の他のRNA転写産物またはそれらの産物の発現量に対して正規化した、患者から得たサンプル中の1以上の予後マーカーもしくはそれらの発現産物の発現量またはRNA転写産物またはそれらの発現産物の参照セットの発現量を測定することを含む前記方法に関する。特定の側面において、予後マーカーは表1、2、または5に列挙した1以上のマーカーであり、あるいは予後マーカーは表1、2および5に列挙したマーカー由来の予後サインまたは表3、4、8A、8Bもしくは9に列挙した予後サインの1以上として含まれる。

【0047】

さらなる側面において、予後マーカーまたはそれらの発現産物の発現量は、例えば表1、2または5に列挙したマーカー、表1、2および5に列挙したマーカー由来の予後サインに関して、例えば、表3、4、8A、8Bまたは9に列挙した予後サインに関して測定される。他の側面において、本方法は、例えば表1、2もしくは5に列挙したマーカー、または表1、2および5に列挙したマーカー由来の予後サインに関する、例えば、表3、4、8A、8Bもしくは9に列挙した予後サインに関する、予後マーカーもしくはそれらの発現産物一式の発現の測定を含む。

さらなる側面において、本発明は、例えば、表1、2および5に列挙したマーカーまたは表1、2および5に列挙したマーカー由来の予後サイン、例えば、表3、4、8A、8Bおよび9に列挙した予後サインに関する、2以上のマーカーにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むアレイ(例えば、マイクロアレイ)に関する。具体的な側面において、本アレイは、表1、2および5に列挙したマーカー由来の予後サイン、例えば表3、4、8A、8Bまたは9に列挙した予後サインにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む。他の特定の側面において、本アレイは、一式のマーカー、例えば、表1、2もしくは5に列挙したマーカー、または、例えば、表3、4、8A、8Bもしくは9に列挙した予後サインにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む。

【0048】

これらのアレイに関して、ポリヌクレオチドはcDNAまたはオリゴヌクレオチドであることができる、それらがディスプレイされる固体表面は、例えばガラスであることができる。該ポリヌクレオチドは、本明細書に記載のマーカーの1以上、例えば、完全長配列、任意のコード配列、任意のフラグメントまたはそれらの任意の補体にハイブリダイズすることができる。具体的な側面において、1以上のCCPMの増加または減少は、例えば癌の再発などによる長期生存の可能性の減少を示し、または1以上のCCPMの発現量の増加または減少は、癌の再発を伴わない長期生存の可能性の増加を示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

【 表 1 - 1 】

表1:結腸直腸癌予測マーカー
 (BRB Array Toolにより確認された、統計的に有意な示差発現(P<0.05)を示す
 Affymetrix製GeneChipプローブに対応する)

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
ME2	210154_at, 210153_s_at, 209397_at	NM_002396	リンコ酸酵素2,NAD(+)- 依存性ミトコンリア	Hs.233119	M55905, BC000147	0.74
STAT1	AFFX- HUMISGF3 A/ M97935_MA _at, AFFX- HUMISGF3 A/ M97935_MB _at, AFFX- HUMISGF3 A/ M97935_3_at, 200887_s_at, AFFX- HUMISGF3 A/	NM_007315, NM_139266	シグナルトランスデューサーおよび 転写活性化因子1,91kDa	Hs.470943	NM_007315, BC002704	0.58

10

20

30

【 0 0 5 0 】

【表 1 - 2】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
	M97935_5_at 209969_s_at					
CXCL10	204533_at	NM_001565	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド10	Hs.413924	NM_001565	0.29
FAS	215719_x_at, 216252_x_at, 204780_s_at, 204781_s_at	NM_000043, NM_152871, NM_152872, NM_152873, NM_152874, NM_152875, NM_152876, NM_152877	Fas(TNF受容体スーパー ファミリー、メンバー6)	Hs.244139	X83493, Z70519, AA164751, NM_000043	0.68
SFRS2	200753_x_at, 214882_s_at, 200754_x_at	NM_003016	スプライシング因子、アルギニン /セリンリッチ2	Hs.73965	BE866585, BG254869, NM_003016	0.82
GUF1	218884_s_at	NM_021927	GUF1GTPアーゼホモログ (S.cerevisiae)	Hs.546419	NM_021927	0.71
CXCL9	203915_at	NM_002416	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド9	Hs.77367	NM_002416	0.33
TYMS	202589_at	NM_001071	チミシル酸合成酵素	Hs.369762	NM_001071	0.53
SEC10L1	218748_s_at	NM_006544	SEC10様I(S.cerevisiae)	Hs.365863	NM_006544	0.76
PLK4	204887_s_at	NM_014264	polo様キナーゼ4 (ショウジョウバエ)	Hs.172052	NM_014264	0.64
MAP2K4	203265_s_at	NM_003010	マイトジェン活性化プロテイン キナーゼキナーゼ4	Hs.514681	AA810268	0.76
EIF4E	201435_s_at, 201436_at	NM_001968	真核生物翻訳開始因子 4E	IIs.249718	AW268640, AI742789	0.69
TLK1	210379_s_at	NM_012290	tousled様キナーゼ1	Hs.470586	AF162666	0.59
CXCL11	210163_at, 211122_s_at	NM_005409	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド11	Hs.518814	AF030514.A F002985	0.15
PSME2	201762_s_at	NM_002818	プロテアソーム(プロサム、マクロ ペイン)活性化剤サブユニット2 (PA28β)	Hs.434081, Hs.512410	NM_002818	0.68
hCAP-D3	212789_at	NM_015261	non-SMCコンテンションII 複合体、サブユニットD3	Hs.438550	AI796581	0.83
MPP5	219321_at	NM_022474	膜タンパク質、ハルミル化5 (MAGUK p55サブファミリー メンバー5)	Hs.509699	NM_022474	0.74
DJ.GAP4	202570_s_at	NM_014902, NM_183006	discs.large(ショウジョウバエ) ホモログ関連タンパク質4	Hs.249600	BF346592	1.3

10

20

30

40

【表 1 - 3】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
WARS	200628_s_at, 200629_at	NM_004184, NM_173701, NM_213645, NM_213646	トリプトファンtRNA 合成酵素	Hs.497599	M61715, NM_004184	0.66
ARF6	203312_x_at	NM_001663	ADPリホシル化因子6	Hs.525330	NM_001663	0.77
PBK	219148_at	NM_018492	PDZ結合キナーゼ	Hs.104741	NM_018492	0.41
GMFB	202543_s_at	NM_004124	グリア増殖因子β	Hs.151413	BC005359	0.66
NDUFA9	208969_at	NM_005002	NADH脱水素酵素 (ユビキノン)1αサブコンプレックス, 9.39kDa	Hs.75227	AF050641	0.77
CDC40	203377_s_at	NM_015891	細胞分裂周期40ホモログ (酵母)	Hs.428147	NM_015891	0.8
WHSC1	209053_s_at, 209054_s_at, 209052_s_at	NM_007331, NM_014919, NM_133330, NM_133331, NM_133332, NM_133333, NM_133334, NM_133335, NM_133336	Wolf-Hirschhorn症候群 候補1	Hs.113876	BF793789, AF083389, BF111870	0.75
C1QBP	208910_s_at, 214214_s_at	NM_001212	補体成分1,q 副成分結合 タンパク質	Hs.555866	L04636, AU151801	0.71
RBM25	212031_at	NM_021239	RNA結合モチーフタンパク質25	Hs.531106	AV757384	0.83
SLC25A11	209003_at, 207088_s_at	NM_003562	溶質キャリアーファミリー25 (ミトコンドリアキャリアー, オキソケルタレートキャリアー), メンバー11	Hs.184877	AF070548, NM_003562	0.83
TK1	202338_at	NM_003258	チミンキナーゼ1,可溶性	Hs.515122	NM_003258	0.73
ETNK1	222262_s_at, 219017_at	NM_018638	イタノールアミンキナーゼ1	Hs.240056	AL137750, NM_018638	0.66
KLHL24	221985_at	NM_017644	kelch様24(ショウジョウバエ)	Hs.407709	AW006750	1.4
AK2	212175_s_at, 205996_s_at, 212174_at	NM_001625, NM_013411	アデニル酸キナーゼ2	Hs.470907	AL513611, NM_013411, W02312	0.8
HNRPD	221481_x_at, 209330_s_at, 200073_s_at	NM_0010038, 10_NM_00213 8, NM_031369, NM_031370	不均一核リボ核タンパク質D (AU-rich element RNA 結合タンパク質1,37kDa)	Hs.480073	D55672, D55674, M94630	0.8

10

20

30

40

【表 1 - 4】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
GTPBP3	213835_x_at	NM_032620, NM_133644	GTP結合タンパク質3 (ミトコンドリア)	Hs.334885	AL524262	0.87
PSAT1	220892_s_at	NM_021154, NM_058179	ホスホセリンアミルトランスフェラーゼ1	Hs.494261	NM_021154	0.54
APIGI	203350_at	NM_0010300 07,NM_00112 8	アダプター関連タンパク質 複合体1, γ 1サブユニット	Hs.461253	NM_001128	0.89
SMCHD1	212577_at		染色体構造維持 flexible hingeドメイン含有1	Hs.8118	AA868754	0.74
SLC4A4	210738_s_at, 203908_at, 211494_s_at, 210739_x_at	NM_003759	溶質キャリアファミリー4, 炭酸水素ナトリウムトランス ポーター,メンバー4	Hs.5462	AF011390, NM_003759, AF157492, AF069510	0.7
RBMS3	206767_at	NM_0010037 92,NM_00100 3793,NM_014 483	RNA結合モチーフ,一本鎖 相互作用タンパク質	Hs.221436	NM_014483	1.2
LARP4	214155_s_at	NM_052879, NM_199188, NM_199190	Laリボスクレオタンパク質ドメイン ファミリー,メンバー4	Hs.26613	AI743740	0.66
FANCA	203805_s_at	NM_000135, NM_0010181 12	Fanconi貧血症,相補群A	Hs.284153	AW083279	0.78
SOS1	212780_at	NM_005633	son of sevenlessホモログ1 (シウジエウバエ)	Hs.278733	AA700167	0.84
IF120	210312_s_at	NM_174887	毛内輸送20ホモログ (Chlamydomonas)	Hs.4187	BC002640	1.2
NUP210	212316_at, 220035_at, 213947_s_at	NM_024923	スクレオホリン210kDa	Hs.475525	AA502912, NM_024923, AI867102	0.78
IRF8	204057_at	NM_002163	インターフェロン制御因子8	Hs.137427	AI073984	0.75
SGPPI	221268_s_at	NM_030791	スフィンゴシン-1-リン酸ホスファター ゼ1	Hs.24678	NM_030791	0.76
MAD2L1	203362_s_at	NM_002358	MAD2有糸分裂停止欠陥様 1(酵母)	Hs.509523, Hs.533185	NM_002358	0.7
PAICS	201013_s_at, 201014_s_at	NM_006452	ホスホリホシルアミノイミダゾール カルボキシラーゼ,ホスホリホシル アミノイミダゾールスクシノカルボキ サミド合成酵素	Hs.518774	AA902652, NM_006452	0.71
RPS2	217466_x_at	NM_002952	リボソームタンパク質S2	Hs.356366, Hs.381079, Hs.498569, Hs.506997, Hs.556270	I.48784	0.83

10

20

30

40

【表 1 - 5】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
TMED5	202195_s_at	NM_016040	膜貫通emp24タンパク質輸送 ドメイン含有5	Hs.482873	NM_016040	0.86
GTSE1	204317_at, 204318_s_at	NM_016426	G-2およびS期発現1	Hs.386189, Hs.475140	BF305380, NM_016426	0.8
DCK	203302_at	NM_000788	デオキシチジンキナーゼ	Hs.709	NM_000788	0.77
DKFZp762E13 12	218726_at	NM_018410	仮想タンパク質 DKFZp762E1312	Hs.532968	NM_018410	0.81
BAZ1A	217986_s_at	NM_013448, NM_182648	亜鉛フィンガードメインに隣接 するプロモドメイン,1A	Hs.509140	NM_013448	0.8
HIP2	202346_at	NM_005339	ハンチン共役タンパク質2	Hs.50308	NM_005339	0.78
HNRPA3P1	206809_s_at		不均一核リボ核タンパク質A3 偽遺伝子1	Hs.524276	NM_005758	0.83
CDC42BPA	214464_at	NM_003607, NM_014826	CDC42結合プロテインキナーゼ α(DMPK様)	Hs.35433	NM_003607	1.4
P15RS	218209_s_at	NM_018170	仮想タンパク質 FLJ10656	Hs.464912	NM_018170	0.79
FLJ10534TSR 1	218156_s_at	NM_018128	TSR1, 20S rRNA 集積ホモログ (S.cerevisiae)	Hs.388170	NM_018128	0.75
RRM1	201476_s_at	NM_001033	リボヌクレオチレクターセM1 ポリヘプチド	Hs.383396	AI692974	0.76
USP4	202682_s_at	NM_003363, NM_199443	ユビキチン特異的ヘプチターセ4 (癌原遺伝子)	Hs.77500	NM_003363	1.2
ZNF304	207753_at	NM_020657	亜鉛フィンガードタンパク質304	Hs.287374	NM_020657	1.3
CA2	209301_at	NM_000067	炭酸脱水酵素II	Hs.155097	M36532	0.25
LOC92249	212957_s_at		仮想タンパク質 LOC92249	Hs.31532	AU154785	1.1
MARCH5	218582_at	NM_017824	膜結合型リングフィンガー (G3HC4)5	Hs.549165	NM_017824	0.81
TRMT5	221952_x_at	NM_020810	TRM5 tRNA メチルトランスフェラーセ5ホモログ (S.cerevisiae)	Hs.380159	AB037814	0.81
PRDX3	201619_at	NM_006793, NM_014098	ペルオキシレドキシニン3	Hs.523302	NM_006793	0.73
RAP1GDS1	217457_s_at	NM_021159	RAP1,GTP-GDP解離刺激 剤1	Hs.132858	X63465	0.82

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

【表 1 - 6】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
NUMB	209073_s_at	NM_001005743,NM_001005744,NM_001005745,NM_003744	numbホモログ(ショウジョウバエ)	Hs.509909	AF015040	0.82
KIF2	203087_s_at	NM_004520	キネシンH鎖メンバー2	Hs.533222	NM_004520	0.72
ACADSB	205355_at	NM_001609	アシル補酵素A脱水素酵素、短鎖/分枝鎖	Hs.81934	NM_001609	0.87
IBRDC3	213038_at	NM_153341	IBRトメイン含有3	Hs.546478	AL031602	0.88
TES	202719_s_at	NM_015641, NM_152829	精巣由来トランスクリプト(3LIMドメイン)	Hs.533391	BC001451	1.3
YDD19	37079_at		YDD19タンパク質	Hs.525826	U82319	0.92
GZMB	210164_at	NM_004131	グランザイムB(グランザイム2、細胞障害性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ1)	Hs.1051	J03189	0.66
LAP3	217933_s_at	NM_015907	ロイシンアミノヘプチダーゼ3	Hs.479264	NM_015907	0.67
C17orf25	209092_s_at	NM_016080	染色体17オープンリーディングフレーム25	Hs.279061	AF061730	0.72
ZNF345	207236_at	NM_003419	亜鉛フィンガータンパク質345	Hs.362324	NM_003419	1.1
KITLG	207029_at, 211124_s_at	NM_000899, NM_003994	KITリガンド	Hs.1048	NM_000899, AF119835	0.75
CAMSAP1L1	212765_at	NM_203459	カルモジュリン制御スペクトリン関連タンパク質1様1	Hs.23585	AB029001	1.3
YTHDC2	205835_s_at, 205836_s_at	NM_022828	YTHドメイン含有2	Hs.231942	AW975818, NM_022828	0.84
RAB1F	204477_at	NM_002871	RAB共役因子	Hs.90875	U74324	1.2
SERBP1	217725_x_at	NM_001018067,NM_001018068,NM_001018069,NM_015640	SERPINE1 mRNA結合タンパク質1	Hs.369448, Hs.519284, Hs.530412	NM_015640	0.81
KPNB1	208975_s_at	NM_002265	カリオフィリン(インホルチン)β1	Hs.532793	L38951	0.74
BRIP1	221703_at	NM_032043	BRCA1共役タンパク質C末端ヘリカーゼ1	Hs.532799	AF360549	0.86
IRF1	202531_at	NM_002198	インターフェロン制御因子1	Hs.436061	NM_002198	0.62
TIPIN	219258_at	NM_017858	TIMELESS共役タンパク質	Hs.426696	NM_017858	0.73
SPFH1	202444_s_at	NM_006459	SPFHドメインファミリーメンバー1	Hs.150087	NM_006459	0.76
SFPQ	201586_s_at	NM_005066	スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ(ホリビリミン/トラクト結合タンパク質関連)	Hs.355934	NM_005066	0.83

10

20

30

40

【表 1 - 7】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
MGAT2	211061_s_at	NM_001015883,NM_002408	マンノシル(α -1,6-)-グリコプロテイン β -1,2-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	Hs.93338	BC006390	0.79
MCCC2	209624_s_at	NM_022132	メチルクロニル補酵素Aカルホキシラーゼ2(β)	Hs.167531	AB050049	0.6
DDAH2	215537_x_at, 214909_s_at	NM_013974	ジメチルアルキニンジメチルアミノヒトローゼ2	Hs.247362	AJ012008,A K026191	1.2
NP	201695_s_at	NM_000270	ヌクレオチドホスホリラーゼ	Hs.75514	NM_000270	0.79
CHEK1	205393_s_at, 205394_at	NM_001274	CHK1チェックポイントホモログ(S.pombe)	Hs.24529	NM_001274	0.7
MYO1B	212365_at	NM_012223	ミオン1B	Hs.439620	BF215996	0.85
ATP5A1	213738_s_at	NM_001001935,NM_001001937,NM_004046	ATPシンターゼ,H+輸送,ミコンドリアF1複合体, α サブユニット,アイソフォーム1,心筋	Hs.298280, Hs.551998	AI587323	0.82
IL2RB	205291_at	NM_000878	インターロイキン2受容体, β	Hs.474787	NM_000878	0.73
RPL39	217665_at	NM_001000	リボソームタンパク質L39(RPL39)	Hs.558387	AA420614	1.3
CD59	212463_at	NM_000611, NM_203329, NM_203330, NM_203331	CD59抗原p18-20(モノクローナル抗体16.3A5,EJ16,EJ30,EL32およびG344により同定された抗原)	Hs.278573	BE379006	1.5
AMD1	201196_s_at	NM_001033059,NM_001634	アデノシルメチオニルカルホキシラーゼ1	Hs.159118	M21154	0.74
GGA2	210658_s_at	NM_015044, NM_138640	ゴルジ関連, γ アダプチンear含有,ARF結合タンパク質2	Hs.460336	BC000284	0.82
MCM6	201930_at	NM_005915	MCM6ミニクロソーム維持欠陥6(MIS5ホモログ,S.pombe)(S.cerevisiae)	Hs.444118	NM_005915	0.75
SCC-112	213983_s_at, 212138_at	NM_015200	SCC-112タンパク質	Hs.331431	AW991219, AK021757	0.8
BCL7C	219072_at	NM_004765	B-細胞CLL/リンパ腫7C	Hs.303197	NM_004765	1.2
HMGN2	208668_x_at	NM_005517	高移動性群ヌクレオソーム結合ドメイン2	Hs.181163	BC003689	0.9
RBBP4	210371_s_at, 217301_x_at	NM_005610	網膜芽細胞腫結合タンパク質4	Hs.555890	BC003092,X 71810	0.8
KIAA0090	212396_s_at	NM_015047	KIAA0090	Hs.439200	AI143233	0.81
SYNPO	202796_at	NM_007286	シナプトポテイン	Hs.435228	NM_007286	1.2
GPR161	214104_at	NM_007369, NM_153832	G-タンパク質共役型受容体161	Hs.271809	AI703188	1.5

10

20

30

40

【表 1 - 8】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
TMEM113	215509_s_at	NM_025222	膜貫通タンパク質113	Hs.194110	AL137654	0.72
SMC2L1	204240_s_at	NM_006444	SMC2染色体構造維持2様1 (酵母)	Hs.119023	NM_006444	0.65
CCNA2	203418_at	NM_001237	サイクリンA2	Hs.85137	NM_001237	0.6
VAPB	202549_at	NM_004738	VAMP(ベシクル関連膜タンパク 質)関連タンパク質BおよびC	Hs.182625	AK025720	1.2
EXOSC9	213226_at	NM_005033	エキソーム成分9	Hs.91728	AI346350	0.73
TRIM25	206911_at	NM_005082	トリパータイトモチーフ含有25	Hs.528952, Hs.551516	NM_005082	0.88
SCY1.2	221220_s_at	NM_017988	SCY1様2(S.cerevisiae)	Hs.506481	NM_017988	0.85
RYK	214172_x_at	NM_0010058 61,NM_00295 8	RYK受容体様チロシンキナーゼ	Hs.245869	BG032035	1.2
MTHFD1	202309_at	NM_005956	メチレンテトラヒドロ葉酸脱水素 酵素(NADP+依存性)1, メチレンテトラヒドロ葉酸シクロヒド ラーゼ,ホルミルテトラヒドロ葉酸 合成酵素	Hs.435974	NM_005956	0.74
RUNX1	211180_x_at	NM_0010018 90,NM_00175 4	ラン関連転写因子1(急性 骨髄性白血病1.aml1癌 遺伝子)	Hs.149261, Hs.278446	D89788	1.1
KPNA2	201088_at, 211762_s_at	NM_002266	カリオフェリン α 2(RAGコホート1, インホルテイン α 1)	Hs.159557, Hs.252712	NM_002266, BC005978	0.77
PSME1	200814_at	NM_006263, NM_176783	プロテアソーム(プロソム,マクロヘイ ン)活性化剤サブユニット1(PA 28 α)	Hs.75348	NM_006263	0.76
TACC3	218308_at	NM_006342	微小管関連タンパク質タンパク 質3	Hs.104019	NM_006342	0.78
FEN1	204768_s_at	NM_004111	フラップエンドヌクレアーゼ1	Hs.409065	NM_004111	0.73
GTF3C4	219198_at	NM_012204	基本転写因子IIIC,ホリペプチ ド4.90kDa	Hs.549088	NM_012204	0.87
GEMIN4	217099_s_at	NM_015721	gem(核オルガネラ)関連タンパク 質4	Hs.499620	AF258545	0.76
CTSS	202902_s_at	NM_004079	カテプシンS	Hs.181301	NM_004079	0.74
MCM2	202107_s_at	NM_004526	MCM2ミニクロソーム維持欠陥 2,ミチン(S.cerevisiae)	Hs.477481	NM_004526	0.71
GPHN	220773_s_at	NM_0010242 18,NM_02080	ゲフィリン	Hs.208765	NM_020806	0.67

10

20

30

40

【表 1 - 9】

遺伝子シンボル	Affymetrix プロ-7ID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
		6				
NUP50	218295_s_at	NM_007172, NM_153645, NM_153684	ヌクレオホリン50kDa	Hs.475103	NM_007172	0.78
RANBP2L1	210676_x_at	NM_005054, NM_032260	RAN結合タンパク質2様1	Hs.469630	U64675	0.83
NR5A2	208337_s_at	NM_003822, NM_205860	核内受容体サブファミリー5.群A, メンバー2	Hs.33446	NM_003822	0.77
PGD	201118_at	NM_002631	ホスホグルコン酸脱水素酵素	Hs.464071	NM_002631	0.75
FUT4	209892_at,20 9893_s_at	NM_002033	フコシルトランスフェラーゼ4(α (1,3) フコシルトランスフェラーゼ,骨髄球 特異的)	Hs.390420	AF305083,M 58596	0.78
RAB6A	201048_x_at	NM_002869, NM_198896	RAB6A,メンバー-RAS癌遺伝子 ファミリー	Hs.503222, Hs.535586	NM_002869	0.81
CCNT2	204645_at	NM_001241, NM_058241	サイクリン2	Hs.292754	NM_001241	0.87
TFRC	207332_s_at	NM_003234	トランスフェリン受容体(p90, CD71)	Hs.529618	NM_003234	0.63
BIRC5	202095_s_at	NM_0010122 70,NM_00101 2271,NM_001 168	バキュロウイルスIAP反復-含有 5(サイハイピン)	Hs.514527	NM_001168	0.7
PGGT1B	206288_at	NM_005023	タンパク質ケラリンケラニルトランス フェラーゼタイプ1, β サブユニット	Hs.254006	NM_005023	0.8
USP14	201672_s_at	NM_005151	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 14(tRNA-グアニトランスクリ プターゼ)	Hs.464416	NM_005151	0.81
PURA	204020_at	NM_005859	プリンリッチ要素結合タンパク質 A	Hs.443121	BF739943	1.2
LMAN1	203293_s_at, 203294_s_at	NM_005570	レクチン,マンノース結合,1	Hs.465295	NM_005570, U09716	0.82
WDR45L	209076_s_at	NM_019613	WDR45様	Hs.201390	BC000974	0.82
SGCD	213543_at	NM_000337, NM_172244	サルコグリカン, δ (35kDa)スト ロフィン関連グリコタンパク質	Hs.387207	AA570453	1.2
LRP8	205282_at	NM_0010180 54,NM_00463 1, NM_017522, NM_033300	低密度リポタンパク質受容体 関連タンパク質8,アポリポタン パク質e受容体	Hs.444637	NM_004631	0.78
ITGA4	205885_s_at	NM_000885	インテグリン, α 4(抗原CD49D, VLA-4受容体の α 4サブ ユニット)	Hs.555880	L12002	0.74

10

20

30

40

【表 1 - 10】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
BUB3	201458_s_at	NM_001007793,NM_004725	ヘンゾイミダゾール3ホモログにより出芽が抑制されないBUB3(酵母)	Hs.418533	NM_004725	0.79
KIF18A	221258_s_at	NM_031217	キネシンファミリーメンバー18A	Hs.301052	NM_031217	0.83
FKBP9	212169_at	NM_007270	FK506結合タンパク質9, 63kDa	Hs.103934	AL050187	1.2
ATF6	217550_at	NM_007348	活性型転写因子6	Hs.492740	AA576497	1.4
TNFRSF11A	207037_at	NM_003839	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11a,NFKB活性化剤	Hs.204044	NM_003839	0.68
KIAA0841	213054_at		KIAA0841	Hs.7426	AA845355	0.9
TGFB2	209909_s_at	NM_003238	トランスフォーミング増殖因子 β 2	Hs.133379	M19154	1.1
ITGB5	201125_s_at, 201124_at, 214021_x_at	NM_002213	インテグリン β 5	Hs.13155	NM_002213, AI.048423,A I335208	1.2
RABGEF1	218310_at	NM_014504	RABGアニンスクレオチド交換因子(GEF)1	Hs.530053	NM_014504	1.2
PBX1	205253_at,212148_at	NM_002585	pre-B細胞白血病転写因子1	Hs.493096	NM_002585, AL049381	1.2
ZNF148	203318_s_at	NM_021964	亜鉛フィンガータンパク質148 (pHZ-52)	Hs.380334	NM_021964	1.2
ZWINT	204026_s_at	NM_001005413,NM_001005414,NM_007057, NM_032997	ZW10インタラクター	Hs.42650	NM_007057	0.66
ZDHHC3	213675_at	NM_016598	亜鉛フィンガー,DHHCタイプ含有3	Hs.61430	W61005	1.3
CDCA8	221520_s_at	NM_018101	細胞分裂周期関連8	Hs.524571	BC001651	0.76
CUTL1	214743_at	NM_001913, NM_181500, NM_181552	cut様1,CCAAT置換タンパク質(ショウジョウバエ)	Hs.438974	BE046521	1.3
C18orf9	219311_at	NM_024899	染色体18オプリーディングフレーム9	Hs.236940	NM_024899	0.73
TXNDC	209476_at	NM_030755	チオレドキシンドメイン含有	Hs.125221	AL080080	0.75
POLE2	205909_at	NM_002692	ポリメラーゼ(DNA指向性), ϵ 2 (p59サブユニット)	Hs.162777	NM_002692	0.73
SPCS3	218817_at	NM_021928	シグナルペプチダーゼ複合体サブユニット3ホモログ (S.cerevisiae)	Hs.42194	NM_021928	0.7
CAND1	208839_s_at	NM_018448	クリン関連および	Hs.546407	AL136810	0.84

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
			neddylation-dissociated1			
U2AF2	218381_s_at	NM_001012478,NM_007279	U2(RNU2)核内低分子RNA 補助因子2	Hs.528007	NM_007279	0.83
WDHD1	204728_s_at	NM_001008396,NM_007086	WD反復およびHMG-ボックス DNA結合タンパク質1	Hs.385998	NM_007086	0.73
HEM1	209734_at	NM_005337	造血タンパク質1	Hs.182014	BC001604	0.9
RABEP1	214552_s_at	NM_004703	ラバブチン,RAB GTPアーゼ 結合エフェクタータンパク質1	Hs.551518	AF098638	0.84
SYDE1	44702_at	NM_033025	シナプス異常1,Rho GTPアーゼ, ホモログ1(C.elegans)	Hs.528701	R77097	1.1
WFDC1	219478_at	NM_021197	WAP4ジスルフィドコアドメイン1	Hs.36688	NM_021197	1.2
TBX2	40560_at	NM_005994	T-ボックス2	Hs.531085	U28049	1.1
GART	210005_at	NM_000819, NM_175085	ホスホリボシルグリシニアミドホルミル トランスフェラーゼ,ホスホリボシル グリシニアミド合成酵素,ホスホリボ シルアミノイミダゾール合成酵素	Hs.473648	D32051	0.84
H2AFZ	213911_s_at, 200853_at	NM_002106	H2Aヒストンファミリー,メンバーZ	Hs.119192	BF718636, NM_002106	0.8
CD7	214551_s_at	NM_006137	CD7抗原(p41)	Hs.36972	NM_006137	0.8
ELOVL6	210868_s_at	NM_024090	ELOVLファミリーメンバー6,長鎖 脂肪酸の伸長(FEN1/Elo2, SUR4/Elo3様,酵母)	Hs.412939	BC001305	0.81
CACNB3	34726_at	NM_000725	カルシウムチャンネル,電位依存性 β3サブユニット	Hs.250712	U07139	1.2
TAP1	202307_s_at	NM_000593	輸送体1,ATP結合カセット, サブファミリー-B(MDR/TAP)	Hs.352018	NM_000593	0.68
NUP98	210793_s_at	NM_005387, NM_016320, NM_139131, NM_139132	ヌクレオポリン98kDa	Hs.524750	U41815	0.75
CHAF1A	214426_x_at, 203976_s_at	NM_005483	クロマチンアセンブリー因子1, サブユニットA(p150)	Hs.79018	BF062223, NM_005483	0.83
EPAS1	200878_at	NM_001430	内皮PASドメインタンパク質1	Hs.468410	AF052094	1.3
RNGTT	204207_s_at	NM_003800	RNAグアニルトランスフェラーゼ および5'-ホスファターゼ	Hs.127219	AB012142	0.8

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
KLF7	204334_at	NM_003709	Kruppel様因子7 (ユビキタス)	Hs.471221	AA488672	1.1
C4orf16	219023_at	NM_018569	染色体4オプソニン-デイング フレーム16	Hs.435991	NM_018569	0.77
YBX2	219704_at	NM_015982	Yボックス結合タンパク質2	Hs.380691	NM_015982	0.75
IVD	216958_s_at	NM_002225	イソレチル補酵素A脱水素 酵素	Hs.513646	AK022777	0.81
PEG3	209242_at	NM_006210	父親性発現3	Hs.201776	AI.042588	1.2
FBXL14	213145_at	NM_152441	F-ボックスおよびロイシン-リッチ 反復タンパク質14	Hs.367956	BF001666	0.83
TMEPA1	217875_s_at	NM_020182, NM_199169, NM_199170, NM_199171	膜貫通前立腺アンδροゲン 誘発性RNA	Hs.517155	NM_020182	1.4
RNF138	218738_s_at	NM_016271, NM_198128	リングフィンガータンパク質138	Hs.302408, Hs.501040	NM_016271	0.82
DNM1L	203105_s_at	NM_005690, NM_012062, NM_012063	ダイナミン1様	Hs.550499	NM_012062	0.87
LHCGR	215306_at	NM_000233	黄体形成ホルモン/絨毛性 ゴナドトロピン受容体	Hs.468490	AL049443	1.3
SOCS6	214462_at, 206020_at	NM_004232	サイトカインシグナル伝達6の サブレッサー(SOCS6)	Hs.591068	NM_004232, NM_016387	0.85
CEP350	213956_at	NM_014810	中心体タンパク質350kDa	Hs.413045	AW299294	1.3
PTGER3	210374_x_at, 210831_s_at	NM_000957, NM_198712, NM_198713, NM_198714, NM_198715, NM_198716, NM_198717, NM_198718, NM_198719, NM_198720	プロスタグランジンE受容体3 (サブタイプEP3)	Hs.445000	D38300, L27489	1.1
M11S1	200723_s_at	NM_005898, NM_203364	膜成分 染色体11, 表面マーカー1	Hs.471818	NM_005898	0.9
RFC5	203210_s_at	NM_007370, NM_181578	複製因子C(活性化剤1) 5,36.5kDa	Hs.506989	NM_007370	0.79
INDO	210029_at	NM_002164	インドールアミンピロール2,3ジオ キシゲナーゼ	Hs.840	M34455	0.74
KIAA0286	212619_at	NM_015257	NA	Hs.533787	AW205215	0.77
MOBK1B	201298_s_at	NM_018221	MOB1,Mpsワニンインターキナー ゼ活性化剤様1B(酵母)	Hs.196437	BC003398	0.84

10

20

30

40

【表 1 - 13】

遺伝子シンボル	Affymetrix プロブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差(再 発 /非再発)
FLJ20273	218035_s_at	NM_019027	RNA-結合タンパク質	Hs.518727	NM_019027	0.73
HADHSC	211569_s_at	NM_005327	L-3-ヒドロキシアシル補酵素A 脱水素酵素,短鎖	Hs.438289	AF001903	0.62
SSPN	204964_s_at	NM_005086	サルコスタン(Kras癌遺伝子 関連遺伝子)	Hs.183428	NM_005086	1.6
AP2B1	200615_s_at	NM_0010300 06,NM_00128 2	アダプター関連タンパク質複合 体2,β1サブユニット	Hs.514819	AL567295	0.77
EIF4A1	201530_x_at, 214805_at	NM_001416	真核生物翻訳開始因子4A, アイソフォーム1	Hs.129673	NM_001416, U79273	0.79
DEPDC1	220295_x_at	NM_017779	DEPドメイン含有1	Hs.445098	NM_017779	0.66
AGPAT5	218096_at	NM_018361	1-アシルグリセロール-3-ホスフェ ートO-アシルトランスフェラーゼ5(リゾ ホスファチジン酸アシルトランスフェ ラーゼ,ε)	Hs.490899	NM_018361	0.68
HNRKPDL	201993_x_at	NM_005463, NM_031372	不均一核リボ核タンパク質D様	Hs.527105	NM_005463	0.86
GBP1	202270_at	NM_002053	グアニレート結合タンパク質1, インターフェロン誘発性,67kDa	Hs.62661, Hs.443527	NM_002053	0.61
AMIGO2	222108_at	NM_181847	Ig様ドメイン2を有する接着分 子	Hs.121520	AC004010	1.6
XPO7	208459_s_at	NM_015024	核外輸送因子7	Hs.172685	NM_015024	0.78
PAWR	204005_s_at	NM_002583	PRKC,アホトシス,WT1,調節 剤	Hs.406074	NM_002583	0.71
NARS	200027_at	NM_004539	アスパラキニールtRNA合成酵素	Hs.465224	NM_004539	0.84
CENPA	204962_s_at	NM_001809	セントロメアタンパク質A,17kDa	Hs.1594	NM_001809	0.69
KIF15	219306_at	NM_020242	キネシンファミリーメンバー15	Hs.307529	NM_020242	0.78
ZNF518	204291_at	NM_014803	亜鉛フィンガータンパク質518	Hs.147895	NM_014803	0.88
LPP	202821_s_at	NM_005578	脂肪腫における好ましい translocation partnerを 含有するLIMドメイン	Hs.444362	AL044018	1.3
BRRN1	212949_at	NM_015341	barrenホモログ(ショウジョウバエ)	Hs.308045	D38553	0.76
C5orf4	48031_r_at	NM_016348, NM_032385	染色体5オープンリーディングフレ ーム4	Hs.519694	H93077	1.2
UBAP1	46270_at	NM_016525	ユビキチン関連タンパク質1	Hs.268963	AL039447	1.1
SH3GLB1	209090_s_at	NM_016009	SH3ドメインGRB2様イントフィ リンB1	Hs.136309	AL049597	1.2
CDKN1C	213182_x_at	NM_000076	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1C(p57,Kip2)	Hs.106070	R78668	1.4
MCM10	220651_s_at	NM_018518, NM_182751	MCM10ミクロソーム維持欠 陥10(S.cerevisiae)	Hs.198363	NM_018518	0.74
KIAA0265	209254_at	NM_014997	KIAA0265タンパク質	Hs.520710	AI808625	1.2

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

遺伝子シンボル	Affymetrix プロブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
BUB1	209642_at	NM_004336	ベンゾイミダゾール1ホモログで 出芽を抑制しないBUB1 (酵母)	Hs.469649	AF043294	0.68
LGALS3BP	200923_at	NM_005567	レクチンカラクトシト結合,可溶性, 3結合タンパク質	Hs.514535	NM_005567	0.8
NCAPD2	201774_s_at	NM_014865	non-SMCコンテンシン複合体, サブユニットD2	Hs.5719	AK022511	0.73
CD86	205686_s_at	NM_006889, NM_175862	CD86抗原(CD28抗原リガンド, B7-2抗原)	Hs.171182	NM_006889	0.88
C16orf30	219315_s_at	NM_024600	染色体16オープンリーディングフ レーム30	Hs.459652	NM_024600	1.2
RBBP8	203344_s_at	NM_002894, NM_203291, NM_203292	網膜芽細胞腫結合タンパク質 8	Hs.546282	NM_002894	0.79
FEM1C	213341_at	NM_020177	fem-1ホモログ(c(C.elegans))	Hs.47367	AI862658	0.82
NUP160	214962_s_at	NM_015231	ヌクレオホリン160kDa	Hs.372099	AK026236	0.84
VAMP4	213480_at	NM_003762, NM_201994	ベシクル関連膜タンパク質4	Hs.6651	AF052100	1.1
C9orf76	218979_at	NM_024945	染色体9オープンリーディングフレ ーム76	Hs.284137	NM_024945	0.8
DHX15	201386_s_at	NM_001358	DEAH(Asp-Glu-Ala-His) ボックスホリヘプチド15	Hs.5683	AF279891	0.83
RIG	221127_s_at		制御in神経膠腫	Hs.292156	NM_006394	1.2
HBPI	209102_s_at	NM_012257	HMG-ボックス転写因子1	Hs.162032	AF019214	1.2
ABCE1	201873_s_at, 201872_s_at	NM_002940	ATP結合カセットサブファミリーE (OABP)メンバー1	Hs.12013	NM_002940, AI002002	0.79
PPA2	220741_s_at	NM_006903, NM_176866, NM_176867, NM_176869	ピロホスファターゼ(無機)2	Hs.480452	NM_006903	0.81
CPD	201942_s_at	NM_001304	カルホキシペプチターゼD	Hs.446079	D85390	0.68
KIAA0828	215672_s_at	NM_015328	アデニルホモシチナーゼ3	Hs.195058	AK025372	0.73
K-ALPHA-1	211058_x_at	NM_006082	αチューブリン	Hs.524390	BC006379	0.85
RNMT	202684_s_at	NM_003799	RNA(グアニン7-)メチルトランス フェラーゼ	Hs.8086	AB020966	0.9
MIS12	221559_s_at	NM_024039	MIS12ホモログ(酵母)	Hs.267194	BC000229	0.8
AURKB	209464_at	NM_004217	オーロキナーゼB	Hs.442658	AB011446	0.71
FAM64A	221591_s_at	NM_019013	配列類似性64を有する ファミリーメンバーA	Hs.404323	BC005004	0.8
TAP2	204770_at	NM_000544, NM_018833	輸送体2,ATP結合カセット, サブファミリーB(MDR/TAP)	Hs.502	NM_000544	0.82

10

20

30

40

【表 1 - 15】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
PCDHGC3	205717_x_at	NM_002588, NM_032402, NM_032403	protocadherin γ サブファミリー C,3	Hs.368160	NM_002588	1.2
AVEN	219366_at	NM_020371	アポトーシス,カスパーゼ活性化阻 害剤	Hs.555966	NM_020371	1.1
HMGB2	208808_s_at	NM_002129	高移動性群ボックス2	Hs.434953	BC000903	0.76
CDC2	203214_x_at	NM_001786, NM_033379	細胞分裂周期2,G1からS およびG2からM	Hs.334562	NM_001786	0.72
RIF1	214700_x_at	NM_018151	RAP1 共役因子ホモログ(酵母)	Hs.536537	AK000323	0.84
TCF7L2	216511_s_at	NM_030756	転写因子7様2(T細胞特異 的,HMG-ボックス)	Hs.501080	AJ270770	0.8
KIF11	204444_at	NM_004523	キネシンファミリーメンバー-11	Hs.8878	NM_004523	0.68
TTC19	217964_at	NM_017775	テトラリコヘプチド反復ドメイン 19	Hs.462316	NM_017775	0.67
MDS032	221706_s_at	NM_018467	特徴不明の造血幹/前駆 細胞タンパク質MDS032	Hs.16187	BC006005	1.2
PSMA3	201532_at	NM_002788, NM_152132	プロテアソーム(プロサム,マクロヘ イン)サブユニット, α タイプ3	Hs.531089	NM_002788	0.76
PDGFA	205463_s_at		血小板由来増殖因子 α ホリ ペプチド	Hs.376032, Hs.521331	NM_002607	1.3
GTF2H2	221540_x_at	NM_001515	基本転写因子III,ホリペプチ ド2,44kDa	Hs.191356, Hs.398348	AF078847	0.86
CXCL13	205242_at	NM_006419	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガ ンド13(B-細胞化学誘引物質)	Hs.100431	NM_006419	0.36
FOXM1	202580_x_at	NM_021953, NM_202002, NM_202003	forkheadボックスM1	Hs.239	NM_021953	0.7
YARS	212048_s_at	NM_003680	チロシル-tRNA合成酵素	Hs.213264	AW245400	0.87
SE57-1	220180_at	NM_025214	coiled-coilドメイン含有68	Hs.120790	NM_025214	0.77
CLCA4	220026_at	NM_012128	クロリドチャンネル,カルシウム活性 化,ファミリーメンバー4	Hs.546343	NM_012128	0.64
MCAM	211340_s_at	NM_006500	マノーマ細胞接着分子	Hs.511397	M28882	1.2
PBXIP1	214177_s_at	NM_020524	pre-B-細胞白血病転写因 子共役タンパク質1	Hs.505806	AJ935162	1.2
PPM1D	204566_at	NM_003620	タンパク質ホスファターゼ1D	Hs.286073	NM_003620	0.88

10

20

30

40

【表 1 - 16】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Other Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
			マグネシウム-依存性, δ アイソフォーム			
FLJ22471	218175_at	NM_025140	NA	Hs.114111	NM_025140	1.2
ZBTB20	205383_s_at	NM_015642	亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有20	Hs.122417	NM_015642	1.4
RRM2	209773_s_at	NM_001034	リボヌクレオチルシクターゼM2 ホリペプチド	Hs.226390	BC001886	0.69

10

【 0 0 6 5 】

【表 2 - 1】

表2:NZサインからの22遺伝子の発現と相関する発現を示すマーカー

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
CC15	1405_i_at, 204655_at	NM_002985	ケモカイン(C-Cモチーブリガンド)5	Hs.514821	M21121, NM_002985	0.69
SFRS10	200893_at	NM_004593	スプライシング因子,アルギニン /セリンリッチ10(トランスフォーマー-2 ホモログ,ショウジョウバエ)	Hs.533122	NM_004593	0.96
HLA-E	200904_at	NM_005516	主要組織適合性複合体, クラスI,E	Hs.381008	X56841	1
K-ALPHA-1	201090_x_at	NM_006082	α チューブリン	Hs.524390	NM_006082	0.87
PSMA5	201274_at	NM_002790	プロテアソーム(プロソム,マクロペイン) サブユニット, α タイプ5	Hs.485246	NM_002790	0.95
TOP2A	201292_at	NM_001067	トポイソメラーゼ(DNA)II α 170kDa	Hs.156346	A1.561834	0.77
EBNA1BP2	201323_at	NM_006824	EBNA1結合タンパク質2	Hs.346868	NM_006824	0.98
SNRPC	201342_at	NM_003093	核内低分子リボヌクレオタンパク 質ポリペプチドC	Hs.1063	NM_003093	1
UBE2L6	201649_at	NM_004223, NM_198183	ユビキチン複合体酵素E2L6	Hs.425777	NM_004223	0.75
LAPTM5	201720_s_at	NM_006762	リソソーム関連マルチスハン膜タン パク質5	Hs.371021	A1589086	0.89
CTSL	202087_s_at	NM_001912,	カタプシリン	Hs.418123	NM_001912	0.97

10

20

30

【 0 0 6 6 】

【表 2 - 2】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
		NM_145918				
GBP1	202269_x_at	NM_002053	グアニレート結合タンパク質1,インターフェロン誘発性,67kDa	Hs.62661, Hs.443527	BC002666	0.69
TNFAIP2	202510_s_at	NM_006291	腫瘍壊死因子, α -誘発性タンパク質2	Hs.525607	NM_006291	0.91
CCNB2	202705_at	NM_004701	サイクリンB2	Hs.194698	NM_004701	0.83
GBP2	202748_at	NM_004120	グアニレート結合タンパク質2,インターフェロン誘発性	Hs.386567	NM_004120	0.87
CDC20	202870_s_at	NM_001255	CDC20細胞分裂周期20ホモログ(<i>S.cerevisiae</i>)	Hs.524947	NM_001255	0.78
HAT1	203138_at	NM_001033085, NM_003642	ヒストンアセチルトランスフェラーゼ1	Hs.470611	NM_003642	0.95
SPAG5	203145_at	NM_006461	精子関連抗原5	Hs.514033	NM_006461	0.87
RFC5	203209_at	NM_007370, NM_181578	複製因子C(活性化剤1)5,36.5kDa	Hs.506989	BC001866	0.79
MYCBP	203360_s_at	NM_012333	c-myc結合タンパク質	Hs.370040	D50692	1
BUB1B	203755_at	NM_001211	ヘンゾイミダゾール1ホモログ β により出芽を抑制されないBUB1(酵母)	Hs.36708	NM_001211	0.85
SLA	203761_at	NM_006748	Src様アダプター	Hs.75367	NM_006748	0.97
VRK1	203856_at	NM_003384	ワクニア関連キナーゼ1	Hs.422662	NM_003384	0.72
PIK3CD	203879_at	NM_005026	ホスホイノシトール-3-キナーゼ,触媒, δ ホリペプチド	Hs.518451	U86453	0.99
HLA-DMB	203932_at	NM_002118	主要組織適合性複合体,クラスII,DM β	Hs.1162	NM_002118	0.82
TRIP13	204033_at	NM_004237	甲状腺ホルモン受容体インタクター13	Hs.436187	NM_004237	0.78
RARRES3	204070_at	NM_004585	レチノイン酸受容体レスポンダー(タザロテン誘発性)3	Hs.17466	NM_004585	0.96
CKS2	204170_s_at	NM_001827	CDC28プロテインキナーゼ制御サブユニット2	Hs.83758	NM_001827	0.8
APOBEC3G	204205_at	NM_021822	Aホリホタンパク質B mRNA編集酵素,触媒性ホリペプチド様3G	Hs.474853	NM_021822	0.74
PSMB9	204279_at	NM_002800, NM_148954	プロテアソーム(プロサム,マクロヘイン)サブユニット, β タイプ,9(巨大な多機能ペプチダーゼ2)	Hs.381081	NM_002800	0.63
FUSIP1	204299_at	NM_054016	FUS共役タンパク質(セリン/アルキニンリッチ)1	Hs.3530	NM_021993	0.9
SELL	204563_at	NM_000655	セレクトリン(リンハ球	Hs.82848	NM_000655	0.88

10

20

30

40

【表 2 - 3】

遺伝子シンボル	Affymetrix プロブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
			接着分子1)			
DKK1	204602_at	NM_012242	dickkopfホモログ1 (Xenopus Laevis)	Hs.40499	NM_012242	0.95
KIF23	204709_s_at	NM_004856, NM_138555	キネシンファミリーメンバー23	Hs.270845	NM_004856	0.9
TTK	204822_at	NM_003318	TTKプロテインキナーゼ	Hs.169840	NM_003318	0.8
ECGF1	204858_s_at	NM_001953	内皮細胞増殖因子1 (血小板由来)	Hs.546251	NM_001953	0.85
LCP2	205269_at, 205270_s_at	NM_005565	リンパ球細胞質タンパク質2 (76kDaのSH2ドメイン含有白血球タンパク質)	Hs.304475	AI123251,N M_005565	0.91
BTN2A2	205298_s_at	NM_006995, NM_181531	ブチロフィリンサブファミリー2, メンバーA2	Hs.373938	W58757	0.94
BMP5	205431_s_at	NM_021073	骨形成タンパク質5	Hs.296648	NM_021073	0.9
GZMA	205488_at	NM_006144	グランザイムA(グランザイム1,細胞 毒性T-リンパ球-関連セリン エステラーゼ3)	Hs.90708	NM_006144	0.68
SMURF2	205596_s_at	NM_022739	SMAD特異的E3ユビキチンタン パク質リガーゼ2	Hs.515011	AY014180	1
CD8A	205758_at	NM_001768, NM_171827	CD8抗原.αホリペプチド (p32)	Hs.85258	AW006735	0.78
CD2	205831_at	NM_001767	CD2抗原(p50).ヒツジ赤血球 受容体	Hs.523500	NM_001767	0.87
JAK2	205842_s_at	NM_004972	ヤヌスキナーゼ2(αタンパク質チロ シンキナーゼ)	Hs.434374	AF001362	0.86
UBD	205890_s_at	NM_006398	ユビキチンD	Hs.44532	NM_006398	0.41
ADHIC	206262_at	NM_000669	アルコール脱水素酵素1C (クラスI),γホリペプチド	Hs.2523	NM_000669	0.33
AIM2	206513_at	NM_004833	メノーマ2に不存在	Hs.281898	NM_004833	0.91
SI	206664_at	NM_001041	スクラーゼ-インソルターゼ(α-グル コシターゼ)	Hs.429596	NM_001041	0.39
NAT2	206797_at	NM_000015	N-アセチルトランスフェラーゼ2(ア リールアミンN-アセチルトランスフ ェラーゼ)	Hs.2	NM_000015	0.82
SP110	208012_x_at	NM_004509, NM_004510, NM_080424	SP110核小体タンパク質	Hs.145150	NM_004509	0.95
PRDX1	208680_at	NM_002574, NM_181696, NM_181697	ペルオキシレドキシニン1	Hs.180909	I.19184	1
PSMA6	208805_at	NM_002791	プロテアソーム(プロソム,マクロヘ イン)サブユニット,αタイプ6	Hs.446260	BC002979	0.87

10

20

30

40

【表 2 - 4】

遺伝子シンボル	Affymetrix プロブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
IFI16	208966_x_at	NM_005531	インターフェロン, γ 誘発性タンパク質16	Hs.380250	AF208043	1.2
PPIG	208995_s_at	NM_004792	ヘパチジアルブリンイソメラーゼG (シクロフィリンG)	Hs.470544	U40763	0.98
KIF2C	209408_at, 211519_s_at	NM_006845	キネシンファミリーメンバー2C	Hs.69360	U63743, AY026505	0.75
APOL1	209546_s_at	NM_003661, NM_145343, NM_145344	アポリポタンパク質L1	Hs.114309	AF323540	0.98
CD74	209619_at	NM_001025158, NM_001025159, NM_004355	CD74抗原(主要組織適合性複合体の非変異ホリヘパチト, クラスII抗原-関連)	Hs.436568	K01144	0.76
HMMR	209709_s_at	NM_012484, NM_012485	ヒアルロン酸媒介運動性受容体 (RHAMM)	Hs.72550	U29343	0.84
CDKN3	209714_s_at	NM_005192	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3 (CDK2-関連二重特異性ホスファターゼ)	Hs.84113	AF213033	0.71
BUB3	209974_s_at	NM_001007793, NM_004725	ヘンゾイミダゾール3ホモログにより出芽が抑制されないBUB3 (酵母)	Hs.418533	AF047473	0.84
SOCS1	210001_s_at	NM_003745	サイトカインシグナル伝達1のサブ レッサ	Hs.50640	AB005043	0.93
CD3Z	210031_at	NM_000734, NM_198053	CD3Z抗原, とホリヘパチト (TIT3複合体)	Hs.156445	J04132	0.87
CACYBP	210691_s_at	NM_001007214, NM_014412	カルサイクリン結合タンパク質	Hs.508524	AF275803	0.97
HLA-DRA	210982_s_at	NM_019111	主要組織適合性複合体, クラスII, DR α	Hs.520048	M60333	0.74
NEK2	211080_s_at	NM_002497	NIMA(有糸分裂遺伝子a にはない)関連キナーゼ2	Hs.153704	Z25425	0.77
NF2	211091_s_at	NM_000268, NM_016418, NM_181825, NM_181826, NM_181827, NM_181828, NM_181829, NM_181830, NM_181831, NM_181832, NM_181833, NM_181834, NM_181835	ニューロフィブロミン2(両側性聴 神経腫)	Hs.187898	AF122828	0.96
FYB	211795_s_at	NM_001465, NM_199335	FYN結合タンパク質(FYB- 120/130)	Hs.370503	AF198052	0.83

10

20

30

40

【表 2 - 5】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
HLA-DPA1	211991_s_at	NM_033554	主要組織適合性複合体, クラスII.DP α 1	Hs.347270	M27487	0.75
PTPRC	212587_s_at, 212588_at	NM_002838, NM_080921, NM_080922, NM_080923	タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプC	Hs.192039	AI809341,Y 00062	0.77
SP3	213168_at	NM_0010173 71,NM_00311 1	Sp3転写因子	Hs.531587	AU145005	0.98
ITGAL	213475_s_at	NM_002209	インテグリン, α L(抗原CD11A (p180),リンパ球機能関連抗 原1, α ホリヘプト)	Hs.174103	AC002310	0.85
RAC2	213603_s_at	NM_002872	ras関連C3ホウチヌストキシン基 質2(rhoファミリー,低分子量 GTP結合タンパク質Rac2)	Hs.517601	BE138888	0.92
DNA2L	213647_at		DNA2DNA複製ヘリカーゼ2様 (酵母)	Hs.532446	D42046	0.87
TRAF3IP3	213888_s_at	NM_025228	TRAF3共役タンパク質3	Hs.147434	AL022398	0.86
NKG7	213915_at	NM_005601	ナチュラルキラー細胞群7配列	Hs.10306	NM_005601	0.72
SFRS7	214141_x_at	NM_0010316 84,NM_00627 6	スプライシング因子,アルギニン /セリンリッチ7,35kDa	Hs.309090	BF033354	0.88
ZG16	214142_at	NM_152338	チモ-ケン顆粒タンパク質16	Hs.184507	AI732905	0.18
PRF1	214617_at	NM_005041	パーフォリン1(孔形成タンパク質)	Hs.2200	AI445650	0.81
CCNB1	214710_s_at	NM_031966	サイクリンB1	Hs.23960	BE407516	0.63
KIAA0907	214995_s_at	NM_014949	KIAA0907	Hs.24656	BF508948	0.82
GTSE1	215942_s_at	NM_016426	G-2およびS期が発現された 1	Hs.386189, Hs.475140	BF973178	0.86
HIMGB3	216548_x_at	NM_005342	高移動性群ボックス3	Hs.19114	AL049709	0.97
HLA-DMA	217478_s_at	NM_006120	主要組織適合性複合体, クラスII.DM α	Hs.351279	X76775	0.8
C20orf45	217851_s_at	NM_016045	染色体20オープンリーディング フレーム45	Hs.3945	NM_016045	1.1
MRPL42	217919_s_at	NM_014050, NM_172177, NM_172178	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L42	Hs.199579	BE782148	0.79
NUSAP1	218039_at, 219978_s_at	NM_016359, NM_018454	核小体および紡錘体関連 タンパク質1	Hs.511093	NM_016359, NM_018454	0.92
TMEM48	218073_s_at	NM_018087	膜貫通タンパク質48	Hs.476525	NM_018087	0.71

10

20

30

40

【表 2 - 6】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
DHX40	218277_s_at	NM_024612	DEAH(Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド40	Hs.29403	NM_024612	1.1
NFS1	218455_at	NM_021100, NM_181679	NFS1窒素固定1 (S.cerevisiae)	Hs.194692	NM_021100	1
C10orf3	218542_at	NM_018131	染色体10オープンリーディング フレーム3	Hs.14559	NM_018131	0.77
NCAPG	218663_at	NM_022346	non-SMCコンデンシン複合体, サブユニットG	Hs.446201, Hs.479270	NM_022346	0.73
FBXO5	218875_s_at	NM_012177	F-ボックスタンパク質	Hs.520506	NM_012177	0.89
SLAMF8	219385_at	NM_020125	SLAMファミリーメンバー8	Hs.438683	NM_020125	0.94
CENPN	219555_s_at	NM_018455	セントロメアタンパク質N	Hs.283532	NM_018455	0.81
ATP13A3	219558_at		ATPアーゼタイプ13A3	Hs.529609	NM_024524	0.75
ECT2	219787_s_at	NM_018098	上皮細胞形質転換配列2 癌遺伝子	Hs.518299	NM_018098	0.75
ASPM	219918_s_at	NM_018136	asp(異常紡錘体)様,小頭症 関連(ショウジョウバエ)	Hs.121028	NM_018123	0.89
ZC3H1AV1	220104_at	NM_020119, NM_024625	亜鉛フィンガー-CCCH-タイプ, 抗ウイルス1	Hs.133512	NM_020119	0.93
CLEC2D	220132_s_at	NM_0010044 19,NM_00100 4420,NM_013 269	C-タイプレクチンスーパーファミリー2, メンバーD	Hs.268326	NM_013269	0.91
MS4A12	220834_at	NM_017716	膜貫通4ドメイン,サブファミリーA, メンバー12	Hs.272789	NM_017716	0.5
C1orf112	220840_s_at	NM_018186	膜貫通4ドメイン,サブファミリー A,メンバー12	Hs.443551	NM_018186	0.96
TPRT	220865_s_at	NM_014317	トランスプレリルトランスフェラーゼ	Hs.555924	NM_014317	0.92
APOL3	221087_s_at	NM_014349, NM_030644, NM_145639, NM_145640, NM_145641, NM_145642	アポリポタンパク質L3	Hs.474737	NM_014349	0.84
C14orf156	221434_s_at	NM_031210	アポリポタンパク質L3	Hs.324521	NM_031210	0.9
YTHDF3	221749_at	NM_152758	YTHドメインファミリー,メンバー3	Hs.491861	AU157915	0.95
LOC146909	222039_at		仮想タンパク質LOC146909	Hs.135094	AA292789	0.83
TRAFD1	35254_at	NM_006700	TRAFタイプ亜鉛フィンガー	Hs.5148	AB007447	0.98

10

20

30

40

【表 2 - 7】

遺伝子シンボル	Affymetrix プローブID	Refseq Access.	遺伝子名	Unigene Access.	Genbank Access.	発現差 (再発 /非再発)
			ドメイン含有1			
ESPL1	38158_at	NM_012291	紡錘体極様1 (S.cerevisiae)	Hs.153479	D79987	0.87
BTN3A3	38241_at	NM_006994, NM_197974	ブチロフィリンサブファミリー-3, メンバーA3	Hs.167741	U90548	0.9

10

【0072】

予後マーカー検出への一般的アプローチ

限定するものではないが、以下のアプローチは、CCPMファミリーメンバーを含む増殖マーカーを検出するために用いることができる方法である (CCPMに選択的なオリゴヌクレオチドプローブを用いるマイクロアレイアプローチ; CCPMに特異的なプライマーおよびプローブを用いる、腫瘍サンプルに対するリアルタイムqPCR; CCPMに特異的なプライマーおよびプローブを用いる、リンパ節、血液、血清、大便または尿サンプルに対するリアルタイムqPCR; 酵素免疫測定法 (ELISA); 抗マーカー抗体を用いる免疫組織化学; およびコンピュータを用いるアレイまたはqPCRデータの分析)。

20

【0073】

他の有用な方法は、ノーザンブロット法および *in situ* ハイブリダイゼーション (Parker and Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106: 247-283 (1999)); RNアーゼプロテクション法 アッセイ (Hod, *BioTechniques* 13: 852-854 (1992)); 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR; Weis et al., *Trends in Genetics* 8: 263-264 (1992)); 遺伝子発現の連続分析 (SAGE; Velculescu et al., *Science* 270: 484-487 (1995); and Velculescu et al., *Cell* 88: 243-51 (1997)), MassARRAY 技術 (Sequenom, San Diego, CA) および大規模並列サイン配列決定による遺伝子発現解析 (MPSS; Brenner et al., *Nature Biotechnology* 18: 630-634 (2000)) を含む。あるいはまた、二本鎖DNA、二本鎖RNAならびにDNA-RNA二本鎖複合体もしくはDNA-ポリペプチド二本鎖複合体を含む特定の複合体を認識することができる抗体を使用することもできる。

30

【0074】

例えば、腫瘍組織と非腫瘍組織におけるマーカーの発現量の比較; 再発腫瘍と非再発腫瘍において測定されるマーカーの発現量の比較; 転移を有する腫瘍と転移を有さない腫瘍において測定されるマーカーの発現量の比較; ステージの異なる腫瘍において測定されるマーカーの発現量の比較; または異なる増殖レベルにある細胞において測定されるマーカーの発現量の比較により、一次データを収集し倍率変化 (fold change) 分析を行うことができる。この分析に基づいて負または正の予後が判定される。腫瘍マーカー発現のさらなる分析には、予後を判定するために、既知の結腸直腸腫瘍の発現プロフィールと、発現の増加または減少を示しているマーカーをマッチさせることを含む。

40

【0075】

発現の増加を結論付けるための閾値は、特定のマーカーばかりでなく適用される特定の予測モデルにも左右される。一般に、閾値は、最低の誤差率で最大の感度および選択性を達成するように設定されるが、特定の臨床場面のためには変化が望ましい場合がある。望ましい閾値は、任意の予測モデルの統計的ばらつきを考慮に入れて十分なサイズの母集団を分析することにより決定でき、予測モデルを作成するために使用されるサンプルのサイズから算出される。同じことが発現の減少を結論付けるための閾値の測定に適用される。

50

本発明の範囲から逸脱することなしに、発現の増加または減少が起こったことを結論付けるための閾値を確立するための他の閾値または方法を選択することができる。

【0076】

予測モデルが、その出力として数値、例えばスコア、見込み値または確率を呈示することもまた可能である。この例において、予測モデルによって呈示される結果に閾値を適用することが可能であり、この場合、発現値の閾値を設定するために使用される原理と同様な原理が適用される。

【0077】

ひとたび腫瘍サンプルにおける予測サインの発現量または予測モデルの出力が得られれば、次に癌再発の可能性を判定することができる。

10

【0078】

同定されたマーカーから、1以上のCCPMを含む予後サインは、1以上のマーカーの発現量を開示された予後サインと比較することにより、癌の予後を判定するために使用できる。腫瘍サンプル中のCCPMの1以上の発現と開示された予後サインとを比較することにより、癌再発の可能性を判定できる。予後を明らかにするための予後サインの発現量の比較は、前述のように予測モデルを適用することにより行うことができる。

【0079】

癌再発の可能性を判定することは、医師にとって大きな価値のあることである。再発の可能性が高いということは、長期または高投与量の治療を加える必要があるということであり、患者は癌の再発の徴候に関してより厳密にモニターされる必要があることを意味する。正確な予後はまた患者にとってメリットである。正確な予後により、患者のみならず患者の配偶者、家族および友人が、治療に関する決定ならびに患者の前途および生活様式の変化に関する決定をすることも可能になる。従って、本発明はまた、示差発現サインを有する腫瘍サンプル中のマーカーの発現をマッチさせることにより明らかにされる予後に基づく特定の癌の用法・用量を定める方法を提供する。

20

【0080】

マーカーの選択または予後サインの作成は、本明細書において表1、2もしくは5に開示されたCCPMまたは表3、4、8A、8Bおよび9に開示された予後サインに限定されるべきではなく、開示されたサインからの1以上のCCPMの使用を含むことができ、あるいは開示されたマーカーのリストから選択されるCCPMを用いて新規サインを明らかにすることができることは明らかであろう。任意のサインの必要条件は、医師が用法・用量を定めるのを支援するために、十分な正確度を持って再発の可能性を予測することである。

30

【0081】

逆転写PCR(RT-PCR)

上記の技術の中で、最も感度のよく、最も柔軟性のある定量方法はRT-PCRであり、正常組織および腫瘍組織において、薬物治療の有り無しで種々のサンプルの母集団におけるRNA濃度を比較し、発現パターンを特徴付け、密接に関連したRNAを識別し、RNA構造を分析するために用いることができる。

【0082】

RT-PCRのためには、第1ステップは標的サンプルからのRNAの単離である。出発材料は、通常、それぞれヒトの腫瘍または腫瘍細胞株および対応する正常組織または細胞株から単離される全RNAである。RNAは、種々のサンプル、例えば、乳房、肺、結腸(例えば、大腸または小腸)、結腸直腸、胃、食道、肛門、直腸、前立腺、脳、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、胸腺、精巣、卵巣、子宮などの組織に由来する腫瘍サンプル(原発腫瘍または腫瘍細胞株)と健常人ドナー由来のプールされたサンプルとから単離することができる。RNA源が腫瘍の場合、RNAは、例えば、冷凍または保管されたパラフィン包埋固定(例えば、ホルマリオン固定)組織サンプルから抽出できる。

40

RT-PCRによる遺伝子発現プロファイリングの第1ステップは、RNAテンプレートのcDNAへの逆転写であり、PCR反応でのその指数関数的増幅がそれに続く。最も一般に用いられる2つの逆転写酵素は、トリ骨髄芽球症ウイルス(avian myeloblastosis virus)逆転写酵素(A

50

MV-RT)およびMoloneyマウス白血病ウイルス逆転写酵素(MMLV-RT)である。逆転写ステップは、通常、発現プロファイリングの環境および目的に応じて、特定のプライマー、ランダムヘキサマーまたはオリゴdTプライマーをプライマーとして用いる。例えば、製造業者の使用説明書に従い、GeneAmp RNA PCRキット(Perkin Elmer, CA, USA)を用いて、抽出されたRNAを逆転写させることができる。ついで、その後のPCR反応において、作成されたcDNAをテンプレートとして使用できる。

【 0 0 8 3 】

PCRステップには種々の熱安定性DNA依存性DNAポリメラーゼを使用することができるが、通常、5'-3'ヌクレアーゼ活性を有し、3'-5'校正エンドヌクレアーゼ活性を欠くTaq DNAポリメラーゼが用いられる。このように、TaqMan(q)PCRには、通常、その標的アンプリコンに結合するハイブリダイゼーションプローブを加水分解するためのTaqまたはTthポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性を用いるが、同等の5'ヌクレアーゼ活性を有する任意の酵素を用いることもできる。

10

【 0 0 8 4 】

PCR反応に特有のアンプリコンを作成するために2つのオリゴヌクレオチドプライマーが使用される。2つのPCRプライマー間に位置するヌクレオチド配列を検出するために、第3のオリゴヌクレオチドまたはプローブが設計される。このプローブはTaq DNAポリメラーゼ酵素により伸長されず、レポーター蛍光色素およびクエンチャー蛍光色素により標識されている。2つの色素がプローブ上で互いに近接して位置するとき、レポーター色素からの任意のレーザー誘起発光は消光色素により消光される。増幅反応の間、Taq DNAポリメラーゼ酵素は、テンプレートに依存した様式でプローブを切断する。得られるプローブフラグメントは溶液中に分離され、放出されたレポーター色素からのシグナルは、第2の蛍光発色団の消光効果からの制約を受けない。合成される各新規分子から1分子のレポーター色素が遊離され、消光を受けないレポーター色素の検出により、データの定量的解釈の根拠が示される。

20

【 0 0 8 5 】

TaqMan RT-PCRは、市販装置、例えば、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)または Lightcycler (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany)を用いて行うことができる。好ましい実施形態において、5'ヌクレアーゼ処理は、リアルタイム定量PCR装置、例えばABI PRISM 7700tam Sequence Detection Systemで行われる。このシステムは、サーモサイクラー、レーザー、電荷結合素子(CCD)、カメラおよびコンピュータからなる。このシステムは、サーモサイクラー上の96-ウェルフォーマットでサンプルを増幅する。増幅中、96ウェルにすべてに対して光ファイバーケーブルを介してリアルタイムでレーザー誘起蛍光シグナルを収集し、CCDで検出する。このシステムは、装置を運転し、データを分析するためのソフトウェアを含む。

30

【 0 0 8 6 】

5'ヌクレアーゼアッセイデータは、最初に、Ctすなわち閾値サイクルで表現される。上記のように、蛍光値は各サイクル中に記録され、増幅反応においてその時点までに増幅された産物の量を表す。蛍光シグナルが統計的に有意であると最初に記録された時点が閾値サイクルである。

40

【 0 0 8 7 】

誤差およびサンプル間の変動の影響を最小にするために、RT-PCRは通例内部標準を用いて行われる。理想的な内部標準は、種々の組織間で一定レベルで発現され、実験処理により影響を受けない。遺伝子発現パターンを正規化するために最も頻繁に使用されるRNAは、ハウスキーピング遺伝子であるグリセロアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)および-アクチンに対するmRNAである。

【 0 0 8 8 】

リアルタイム定量PCR(qPCR)

より最近のRT-PCR技術の変法はリアルタイム定量PCRであり、これは二重標識蛍光プロ

50

ープ(すなわち、TaqManプローブ)によりPCR産物の蓄積を測定する。リアルタイムPCRは定量競合PCRおよび定量比較PCRの両方に適合する。前者は、正規化のために、各標的配列に対する内部競合物質を用い、後者はRT-PCRのためにサンプル内に含まれる正規化遺伝子またはハウスキーピング遺伝子を用いる。さらなる詳細は、例えば、Held et al., *Genome Research* 6: 986-994 (1996) により提供されている。

【0089】

RNA源として固定パラフィン包埋組織を用いて発現量を測定できる。本発明の一側面によれば、PCRプライマーおよびプローブは、増幅される遺伝子内に存在するイントロン配列に基づいて設計される。この実施形態において、プライマー/プローブ設計における第1ステップは、遺伝子内のイントロン配列の描写である。このことは、公に入手可能なソフトウェア、例えばKent, W. J. (*Genome Res.* 12 (4): 656-64 (2002)) により開発されたDNA BLAT ソフトウェアまたはBLASTソフトウェアおよびそのバージョンにより行うことができる。その次のステップはPCRプライマーおよびプローブ設計の確立された方法に従う。

10

【0090】

プライマーおよびプローブを設計するとき、非特異的シグナルを回避するために、イントロン内の反復配列をマスクすることが有用である。このことは、Baylor College of Medicineを介してオンラインで入手できる、Repeat Maskerプログラムを用いて容易に達成できるが、このプログラムにより反復配列のライブラリーについてDNA配列がスクリーニングされ、反復配列がマスクされたクエリー配列が戻される。ついでこのマスクされた配列を、任意の市販または他に公に入手可能プライマー/プローブ設計パッケージ、例えば、Primer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen and Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers in: Krawetz S, Misener S (eds) *Bioinformatics Methods* および *Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, pp 365-386) を用いてプライマーおよびプローブ配列を設計するために用いることができる。

20

【0091】

PCRプライマーの設計において、考慮される最も重要な要素は、プライマーの長さ、融解温度(T_m)およびG/C含量、特異性、相補プライマー配列ならびに3'末端配列を含む。一般に、最適のPCRプライマーは、通常長さが17~30塩基であり、G+C塩基を約20~80%、例えば約50~60%含む。50~80、例えば、約50~70の融解温度が通常好ましい。PCRプライマーおよびプローブ設計についてのさらなる指針については、例えば、Dieffenbach, C. W. et al., *General Concepts for PCR Primer Design* in: *PCR Primer, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, pp. 133-155; Innis and Gelfand, *Optimization of PCRs* in: *PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications*, CRC Press, London, 1994, pp. 5-11; およびPlasterer, T. N. *Primerselect: Primer and probe design*. *Methods Mol. Biol.* 70: 520-527 (1997) を参照されたい(その全体の開示は参照により本願に組み込まれる)。

30

【0092】

マイクロアレイ分析

示差発現は、マイクロアレイ技術を用いて同定または確認することもできる。従って、CCPMの発現プロフィールは、マイクロアレイ技術を用い、新鮮腫瘍組織またはパラフィン包埋腫瘍組織のいずれかにおいて測定することができる。この方法において、関心のあるポリヌクレオチド配列(cDNAsおよびオリゴヌクレオチドを含む)をマイクロチップ基板上にプレーティングまたはアレイ化する。ついで、アレイ化された配列(すなわち、捕捉プローブ)は、関心のある細胞または組織由来の特定のポリヌクレオチド(すなわち、標的)とハイブリダイズされる。RT-PCR法におけると同様に、RNA源は通常、ヒト腫瘍または腫瘍細胞株および対応する正常組織または細胞株から単離された全RNAである。このように、種々の原発腫瘍または腫瘍細胞株からRNAを単離することができる。RNA源が原発腫瘍の場合、例えば、日常の臨床においてルーチンに調製され保存される、冷凍または保管され

40

50

たホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織サンプルおよび固定(例えば、ホルマリン固定)組織サンプルからRNAを抽出することができる。

【0093】

マイクロアレイ技術の特定の実施形態において、cDNAクローンのPCR増幅インサートが基板に塗布される。この基板は、1、2、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50または75ヌクレオチド配列までを含むことができる。他の側面において、この基板は少なくとも10,000ヌクレオチド配列を含むことができる。マイクロチップ上に固定化したマイクロアレイ化された配列は、ストリンジェント条件下でのハイブリダイゼーションに適している。他の実施形態として、マイクロアレイの標的は、長さが少なくとも50、100、200、400、500、1000または2000塩基であることができ、あるいは、長さが50~100、100~200、1000~500、100~1000、100~2000または500~5000塩基であることができる。さらなる実施形態として、マイクロアレイの捕捉プローブは、長さが少なくとも10、15、20、25、50、75、80または100塩基であり、あるいは長さが10~15、10~20、10~25、10~50、10~75、10~80または20~80塩基である。

10

20

30

40

50

【0094】

関心のある組織から抽出したRNAの逆転写による蛍光ヌクレオチドの取り込みにより蛍光標識されたcDNAプローブを作成することができる。チップ塗布された標識cDNAプローブは、アレイ上のDNAの各スポットに特異的にハイブリダイズする。ストリンジェントな洗浄により、非特異的に結合したプローブを除去した後、共焦点レーザー顕微鏡により、または他の検出法、例えばCCDカメラによりチップをスキャンする。アレイ化された各要素のハイブリダイゼーションの定量により、対応するmRNA存在量の評価が可能になる。2つのRNA源から作成された2重蛍光を用いて別々に標識されたcDNAプローブはペアでアレイにハイブリダイズされる。このようにして、特定の遺伝子のそれぞれに対応する2つの供給源由来の転写産物の相対存在量が同時に測定される。実施例4において、このための代表的なプロトコルを詳細に説明する。

【0095】

小型スケールのハイブリダイゼーションにより、多数の遺伝子の発現パターンの便利で迅速な評価が可能になる。このような方法は、細胞1つあたり数コピーで発現される稀少な転写産物を検出するために必要な感度を有し、発現量における少なくともおおよそ2倍の差異を再現性よく検出することが示されている(Schena et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (2): 106-149 (1996))。マイクロアレイ分析は、市販装置により、製造業者のプロトコルに従って、例えばAffymetrix GenChip 技術、Illumina マイクロアレイ技術またはIncyteのマイクロアレイ技術を用いて行うことができる。遺伝子発現の大規模分析のためのマイクロアレイ法の開発により、種々の腫瘍タイプにおける癌分類およびアウトカム予測の分子マーカーを体系的に調査することが可能になる。

【0096】

RNAの単離、精製および増幅

mRNA 抽出のための一般法は当該分野で公知であり、Ausubel et al., Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997) を含む分子生物学の標準的教科書に開示されている。パラフィン包埋組織からのRNAの抽出方法は、例えば、Rupp and Locker, Lab Invest. 56: A67 (1987)および De Sandres et al., BioTechniques 18: 42044 (1995) に開示されている。特に、RNAの単離は、商業製造業者、たとえばQiagenからの精製キット、緩衝液セットおよびプロテアーゼを用い、製造業者の使用説明書に従って行うことができる。例えば、培養中の細胞からの全RNAは、Qiagen RNeasyミニカラムを用いて単離することができる。他の市販RNA単離キットには、MasterPure Complete DNA and RNA Purification Kit (EPICENTRE (D, Madison, WI)およびParaffin Block RNA Isolation Kit (Ambion, Inc.)が含まれる。組織サンプルからの全RNAは、RNA Stat-60 (Tel-Test)を用いて単離できる。腫瘍から調製されたRNAは、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心分離により単離できる。

【0097】

mRNAの単離、精製、プライマー伸長法および増幅を含む、RNA源として固定パラフィン包埋組織を用いる遺伝子発現のプロファイリングのための代表的プロトコルのステップは、種々の公表された学術雑誌記事の中で示されている(例えば: T. E. Godfrey et al. J. Molec. Diagnostics 2: 84-91 (2000); K. Specht et al., Am. J. Pathol. 158: 419-29 (2001))。簡潔に言えば、約10 μ mの厚さのパラフィン包埋腫瘍組織サンプルの切片を切り出すことにより代表的プロセスは開始される。次いで、RNAが抽出され、タンパク質およびDNAが除去される。RNA濃度の分析後、必要に応じてRNAの修復および/または増幅ステップを含むことができ、遺伝子特異的プロモーターを用いてRNAが逆転写され、ついでRT-PCRが行われる。最後に、試験された腫瘍サンプルにおいて同定された特徴的な遺伝子発現パターンに基づいて、患者が利用できる最良の治療オプション(単数または複数)を同定するためにデータが分析される。

10

【0098】

免疫組織化学およびプロテオミクス

免疫組織化学法はまた、本発明の増殖マーカーの発現量を検出するのに適している。従って、抗体または抗血清、好ましくはポリクローナル抗血清、最も好ましくは各マーカーに特異的なモノクローナル抗体が発現を検出するために使用される。抗体は、例えば、放射性標識、蛍光標識、ハプテン標識(例えばビオチン)または酵素(例えば西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ)で、抗体自身を直接標識することにより検出できる。あるいは、非標識一次抗体は、一次抗体に特異的な抗血清、ポリクローナル抗血清またはモノクローナル抗体を含む標識二次抗体と共に用いられる。免疫組織化学のプロトコルおよびキットは該分野で公知であり、市販されている。

20

【0099】

プロテオミクスは、特定の時点においてサンプル(例えば、組織、生物または細胞培養)中に存在するポリペプチドを分析するために使用できる。特に、プロテオミクス技術は、サンプル中のポリペプチド発現の全体的な変化を評価するために使用することができる(発現プロテオミクスとも呼ばれる)。プロテオミクス分析は、通常:(1)2-Dゲル電気泳動(2-D PAGE)によるサンプル中の個々のポリペプチドの分離;(2)例えば、質量分析法またはN末端配列決定による、ゲルから回収される個々のポリペプチドの同定、および(3)バイオインフォマティクスを用いるデータの分析を含む。プロテオミクス法は、遺伝子発現プロファイリングの他の方法の捕捉として価値があり、本発明の増殖マーカーの産物を検出するために、単独で、あるいは他の方法と組み合わせて使用できる。

30

【0100】

ひとたび腫瘍サンプルにおける1以上の予後マーカーの発現量が評価されれば、ついで癌再発の可能性を判定できる。本発明者らは、患者データセットにおいて、再発結腸直腸癌と比較して非再発結腸直腸癌において発現量の異なる多くのマーカーを同定した。これらのマーカーを、以下の実施例における表1、2および9に示す。

【0101】

発現量の異なる遺伝子の選択

遺伝子の選択への初期のアプローチは、単に2つの対象群間の所定の遺伝子の“変化倍率”を調べることにより有意に関与していると思なした。このアプローチは、最もめざましく変化していると考えられる遺伝子に焦点をあてているが、分散(またはノイズレベル)が極めて高い場合(マイクロアレイ実験において多く経験されるように)、偶然だけでしばしば見せかけの大きな変化倍率が生じうることは、基本的な統計学を考慮すれば理解できる。

40

【0102】

本明細書に記載されているようなマイクロアレイ実験は、通常、何千もの遺伝子の同時測定を含む。2群(例えば再発および非再発腫瘍)間で特定の遺伝子の発現量を比較する場合、代表的な有意性検定(例えばt検定)は適切ではない。これはなぜかと言えば、何千もの実験の集合(この場合、各遺伝子は1つの“実験”を構成する)において、少なくとも1つの実験が単なる偶然により通常の有意性の基準に合格する確立は本質的に1であるからで

50

ある。有意性検定において、通常、“帰無仮説”が正しい確立が算出される。2群を比較する場合、その帰無仮説は、2群間で差異が無いということである。統計的検定により、帰無仮説の確率が一定の閾値(通例0.05または0.01)未満であることが呈示される場合、帰無仮説を棄却することができ、2群は有意に異なるという仮説を受容することができる。明らかに、このような検定において、単なる偶然による帰無仮説の棄却は、20分の1(または100分の1)と期待できる。有意性についてのt検定または他の同様な統計的検定の使用は、あまりにも多くの偽陽性(または第1種の過誤)を生じるために、マイクロアレイに関しては役に立たない。

【0103】

このタイプの場合、同時に複数の仮説を検定するとき、代表的な多重比較法、例えばBonferroni法(43)が用いられる。しかしながら、このような検定は大部分のマイクロアレイ実験に関してはあまりにも保守的であるため、あまりにも多い擬陰性(第2種の過誤)が生じる。

【0104】

より最近のアプローチは、所定の検定が有意である確率を用いようと試みるのを排除し、第1種の過誤の期待比率(または過誤発見率;47)が抑制される実験のサブセットを選択するための手段を確立している。本研究に用いてきたのはこのアプローチであり、種々のインプリメンテーション、すなわち、BRB Array Tools (48)およびBioconductor(統計環境Rを用いる;10,39)のlimma(11,42)パッケージにより提供される方法を用いた。

【0105】

データマイニングの一般的方法: 予後サインの作成

データマイニングは、(通例)大容量のデータ(データセット)からの“情報”(すなわち“技術情報”)または予測能力の抽出を説明するために用いられる用語である。本研究において、予後サインを作成するためにこのアプローチを用いる。本研究において、“技術情報”は遺伝子発現の測定値(すなわち“サイン”)の所定のセットから予後を正確に予測する能力をいう(本セクションにおいて一般に説明し、実施例のセクションにおいてさらに詳細に説明する)。

【0106】

本研究において用いられた方法に用いられる特定の詳細は実施例17~20において説明されている。しかしながら、データマイニング法(実施例において記載されているものとして記載されているものの両方の方法)のいずれかの適用は、この一般プロトコルに従うことができる。

【0107】

データマイニング(49)および関連情報の機械学習(40)は、1以上の適切なコンピュータソフトウェアパッケージ(以下を参照のこと)の使用を含む複雑で反復性の計算タスクである。一方では、正確な方法に従う限り、データマイニング技術をうまく利用するために、各技術の背景にある理論の複雑さに完全に精通している必要のないソフトウェアの使用は有利である。不都合な点は、データマイニングの適用が多くの場合“ブラックボックス”(データを入れると答えが出る)と見なし得ることである。このブラックボックスが目的を達成する方法は多くの場合エンドユーザーから隠されており(これは、記載した技術の多くに当てはまる)、多くの場合、データマイニングのために選択される統計的方法に影響を与える恐れがある。例えば、ニューラルネットワークおよびサポートベクターマシンは、特に複雑なインプリメンテーションを用いるため、エンドユーザーにとって結論を呈示するために使用する“規定”を引き出すのが大変困難になっている。他方では、k最近傍法および線形判別分析は、使用者に隠されていない大変透明な意思決定プロセスを用いる。

【0108】

データマイニングに用いられるアプローチには2つのタイプ(教師付きおよび教師なしアプローチ)がある。教師付きアプローチにおいて、データに関連付けられている情報は、既知の、例えばカテゴリーデータ(例えば再発に対する非再発腫瘍)である。必要なものは

、入力変数に観察された応答(例えば再発に対する非再発)を関連付ける能力である。教師なしアプローチにおいて、データセット内のクラスは前もって知らされず、データセット内のクラスまたは構造を見いだすことを試みるためにデータマイニング法が用いられる。

【0109】

本実施例においては教師付きアプローチを用い、かつここで詳細に説明するが、任意の他の技術を使用できることは明らかであろう。

【0110】

全体のプロトコルは、以下のステップを含む。

データ表示。これは、選択されたデータマイニング技術に対して最もうまく連動すると思われる形態にデータを変換することを含む。調査されるデータが遺伝子発現の相対量を示す本研究の場合のように、データが数値で表される場合、このことは大変容易である。データが広いダイナミックレンジ(すなわち大きな桁数)にわたるとき、多くの場合データの対数が採用される。データが、異なる研究者による異なる日にちでの異なるサンプルの多くの測定値を含む場合、系統誤差を最小化することを確実にするために特定の注意を払わなければならない。系統誤差(すなわちプロトコル差、機械差、作業者差および他の定量化可能な要素から生じる誤差)の最小化は、ここでは“正規化”と呼ぶプロセスである。

10

【0111】

特徴選択。通常、データセットは、日常的に測定するのに実際的なものよりは多くのデータ要素を含み、さらに、予測モデルを作成するのに必要な情報を提供しない多くの要素を含む。データセットを記述する予測モデルの実際の能力は、データセットの全次元の一定のサブセットに由来する。これらの次元は、データセットの最も重要な成分(特徴)である。マイクロアレイデータに関連して言えば、データセットの次元は個々の遺伝子である。本明細書において、特徴選択は最も“発現量の異なる”遺伝子を見いだすことを含む。より一般的な意味において、特徴選択は、一定の統計的有意差検定を合格する群、すなわち、調査される群の1つまたは他において一貫して高いかまたは低い特定の変数の量を含む。ある場合には、特徴は最も大きい分散を示す変数(または次元)である。特徴選択の適用は、予測モデルの作成に用いられる方法とは完全に無関係であり、望ましい結果を得るための多くの実験を含む。本発明において、有意な遺伝子および初期の成功モデル(NZ分類子)と関連した遺伝子の選択は特徴選択を必要とする。加えて、データ処理の方法(例えば主成分分析)をデータセットに適用することができる。

20

30

【0112】

訓練。ひとたびデータセットのクラス(例えば再発/非再発)および特徴が確立され、データマイニングの入力として許容される形態でデータが示されれば、減少したデータセット(特徴により記載された)が選択された予測モデルに適用される。このモデルの入力は、通例、関連した出力情報(クラスラベルまたは応答)を有する多次元数値入力(ベクトルとして知られる)の形態を有する。訓練プロセスにおいて、逐次的に(ニューラルネットワークなどの技術において)または全体として(線形モデル、線形判別分析、サポートベクターマシンなどの回帰のある種の形態に適用する技術において)、選択されたデータが予測モデルに入力される。場合によっては(例えばk最近傍法)、データセット(または特徴選択後に得られるデータセットのサブセット)は、それ自身がモデルである。先に述べたように、そのモデルのパラメータが、最も好結果が得られやすいとして分析専門家により前もって決定された種々のソフトウェアパッケージの使用により、詳細な数学的計算の最小限の理解で有効なモデルを確立できる。

40

【0113】

検証。これはデータマイニングプロトコルの主要な成分であり、これの間違った適用により、しばしば誤りが生じる。予測モデルの結果を検定するためには、特徴選択および訓練は別として、データセットの部分は除外されるべきである。さらにまた、モデルの特徴選択および訓練を実施するために検証の結果を用いれば、現実の状況に適用される前にモデルを検定するためのさらなる検証セットが得られる。もしこのプロセスに厳密に従われなければ、このモデルは現実の状況に適用できないと思われる。検証の方法は以下にさら

50

に詳細に説明される。

【0114】

アプリケーション。ひとたびモデルが構築され、検証されたら、エンドユーザーが利用しやすいようにパッケージされなければならない。このことは、多くの場合、情報技術スタッフによる、モデルが埋め込まれた表計算アプリケーションのある形態のインプリメンテーション、統計ソフトウェアパッケージのスクリプト作成またはハードコード化されたアプリケーションへのモデルのリファクタリングを含む。

【0115】

よく用いられるソフトウェアパッケージの例には以下がある：

複数のベンダーから入手できる表計算プラグイン

統計環境R

市販のパッケージ(MatLab、S-plus、SAS、SPSS、STATA)

Octave(MatLabクローン)などのフリーなオープンソースソフトウェア

市販のクローズソース設定に予測モデルをインプリメントするために使用できる多種多様なC++ライブラリー。

【0116】

データマイニング法の例

本方法は、データマイニングプロセスのステップ(上記)を最初に行い、ついで適切な既知のソフトウェアパッケージを適用することにより行うことができる。データマイニングプロセスのさらなる説明については、多くのすばらしく良く書かれたテキスト中に詳細に説明されている(49)。

【0117】

線形モデル(49、50)：データは線形回帰モデルの入力として処理され、クラスラベルまたは応答変数が出力である。クラスラベルまたは他のカテゴリーデータは数値(通例整数)に変換されなければならない。一般化線形モデルにおいて、クラスラベルまたは応答変数はそれ自体入力データに線形の関係にはないが、“リンク関数”の使用により変換される。ロジスティック回帰は一般化線形モデルの最もよく見られる形態である。

【0118】

線形判別分析(49、51、52)。データが線形分離可能(すなわちデータの群またはクラスが、閾値の n 次元拡張である超平面により分離されうる)な場合、この技術を適用できる。群間分散が最大化され、群内分散が最小化されるようにクラスを選別するために変数の組み合わせが用いられる。これの副産物は分類規則の形成である。未知クラスのサンプルへのこの規則の適用により、そのサンプルに関してクラスへの帰属の予測または分類をすることが可能となる。マイクロアレイ分析に一般的に用いられる最短収縮重心などの線形判別分析の変形がある。

【0119】

サポートベクターマシン(53)：加重変数に関してクラス間の分離を最大にするモデルを決定するために、一群の重みと共に一群の変数を用いる。このモデルをサンプルへ適用することにより、そのサンプルについてのクラスへの帰属の分類または予測が作成される。

【0120】

ニューラルネットワーク(52)：ノードのネットワークへの入力としてデータが処理されるが、これは見かけ上生物ニューロンと類似し、これはすべてのノードからの入力をそれらが結合されているノードに適用し、入力を出力に変換する。通常、ニューラルネットワークは、複数に結合した入力ノードからの入力を単一の出力に変換する“掛けて足す”アルゴリズムを用いる。ノードへの入力特定の閾値を越えない限り、ノードは必ずしも出力を生じなくてもよい。各ノードは、いくつかの他のノードからの出力をその入力として有し、最終出力ノードは通例カテゴリー変数に関連付けられている。ノードの数およびノードのトポロジーは無限に近く変化でき、このことにより、他の方法では分類することができない極めてノイズの多いデータを分類する能力が提供される。最もよく見られるニューラルネットワークのインプリメンテーションは多層パーセプトロンである。

10

20

30

40

50

【0121】

決定木と回帰木(54):これらにおいて、サンプルのクラスを決定するために段階的に従うことができる規則の層別を規定するために変数が用いられる。代表的なプロセスにおいては、特定クラスの出力または識別することができないという特定のステートメントを導く1セットの規則が作成される。決定木の例には、次のようなアルゴリズムのインプリメンテーションがある。

【0122】

【化1】

```

if gene A > x and gene Y > x and gene Z = z
then
    class A
else if geneA = q
    then
    class B

```

10

【0123】

最近傍法(51、52)。距離関数により定義された近さを用いて、サンプル(未知のクラス)とその周囲のサンプル(既知のクラス)を比較することにより予測または分類が行われる。多くの異なる距離関数を定義することが可能である。一般的に用いられる距離関数は、ユークリッド距離(三角測量に置けるようなピタゴラスの距離をn次元に拡張したもの)、種々の形態の相関関係(ピアソンの相関係数を含む)である。ユークリッド距離(例えばマハラノビス距離)が適用できるように、相互に連結されないデータポイントを有意義な距離メトリックによりユークリッド空間に変換する変換関数もある。距離メトリックは極めて複雑な場合があるが、k最近傍法の基本的な前提は単純であり、本質的に"未知入力に最も類似するk-データベクトルを見だし、それらがどのクラスに相当するかを見だし、未知入力がどのクラスであるかについて投票せよ"というリストートメントである。

20

30

【0124】

他の方法:

ベイジアンネットワーク。一群の変数をそれらの同時確立分布と共に表すために有向非巡回グラフが用いられ、次いでそれは、サンプルのクラスへの帰属確率を決定するために用いられる。

独立成分分析(独立信号(例えば、クラスへの帰属)が一群の変数から(成分へ)分離されている)。次いで、これらの成分を、サンプルのクラスへの帰属の分類または予測を作成するために使用できる。

アンサンプル学習法(サンプルのクラスへの帰属の同時分類または同時予測を作成するために一群の予測方法が組み合わされている)。

40

【0125】

試すことのできる、これらの方法の多くの変形が存在し(49)、多くの新規な方法が絶えず定義され、開発されている。許容される結果を得るために、これらの方法のいずれか1つを適用することができることは明らかであろう。すべての結果が総合的検証スキームを用いて検定されることを確実にすることにより、過剰適合を避けるための特別な注意を払うことが必要である。

【0126】

検証

記載された予測方法のいずれかの適用は、訓練および交差検証(43,55)の両方を行った後にその方法を新規データセット(臨床試験からのデータなど)に適用できる。訓練は、検

50

定されるクラス(この場合再発および非再発腫瘍)にわたって層別化されるように、関心のあるデータセットのサブセット(この場合結腸直腸腫瘍からの遺伝子発現の測定値)を選ぶことを含む。この訓練セットは、予測モデル(上記で定義された)を作成するために使用され、それはデータの残りの部分で検定される(検定セット)。

【0127】

検定セットにおいて選りすぐれた能力を得るために予測モデルのパラメータを変えることは可能である。しかしながら、このことは、予測モデルが訓練データセットには効果を発揮するが、任意の外部データセットには効果を発揮しない過剰適合として知られる状況が生じる恐れがある。

【0128】

これを回避するために、検証のプロセスが行われる。通常適用される2つの主要な検証のタイプがある。第1の検証(ホールドアウト検証)は、データセットを3つの群(検定、訓練および検証)に分割することを含む。検定セット(検証セットではない)への適用中に任意のパラメータ調整または他の精密化が起こるように、検証セットは訓練プロセスに何も入力を有さない。第2の主要なタイプは交差検証であり、これは下記のいくつかの異なる方法で適用される。

【0129】

交差検証の2つの主なサブタイプ:K分割交差検証(K-fold cross-validation)および1つを除外する交差検証(leave-one-out cross-validation)が存在する。

【0130】

K分割交差検証:データセットはK個の副サンプルに分割され、各副サンプルは元と比較しておおよそ同じ割合のクラス群を有する。検証の各ラウンドにおいて、K個の副サンプルの1つを除外し、データセットの残りの部分を用いて訓練を行う。そのラウンドに関する訓練の効果は、除外された群の分類がどれくらい正確かにより評価される。この処理がK回繰り返され、全体的な効果は予測されたクラスと既知のクラスとの比較により確かめられる。

【0131】

1つを除外する交差検証:K分割交差検証の一般的に用いられる変形であって、この場合、 $K=n$ (n はサンプル数)である。

【0132】

予後の予測モデルを構築するために、CCPMの組み合わせ(例えば前述の表1および2における組み合わせ)を使用することができる。

【0133】

予後サイン

サイン由来の1以上の予測モデルの適用により、これらのマーカーの1以上を含む予後サインを患者のアウトカムを決定するために使用することができる。特に、臨床医または研究者は、サインにおける1以上のマーカーの示差発現(例えば、発現の増加または減少)を測定し、予測モデルを適用し、それによって、負の予後、例えば、患者の疾患再発の可能性、あるいは正の予後(寛解継続)の可能性を予測することができる。

【0134】

1セットの予後サインが作成された。第1の例において、2つのデータセット(ドイツ人の結腸直腸癌サンプルを含むマイクロアレイ実験セットおよびニュージーランド人のサンプルを含むマイクロアレイ実験セット(実施例6において説明する))間の予測能力の相互比較により作成される2つのサインがある。第2の例において、ドイツ人のデータセットのみに基づく有効なサインに関する徹底的な統計調査が行われた(実施例17で説明する)。

【0135】

以下の実施例6に記載されているように、ドイツ人からの1セットの結腸直腸サンプルから、19遺伝子を含む予後サインが確立された(表4)。同様に、ニュージーランドにおける患者からの結腸直腸腫瘍のサンプルから、22遺伝子を含む他の予後サインが確立された(表3)。患者サンプル(例えば腫瘍サンプル)を入手し、サンプル中の1以上のマーカーの発

10

20

30

40

50

現量を示差発現プロフィールにマッチさせることにより、癌再発の可能性を判定できる。

【 0 1 3 6 】

【 表 3 】

表3:ニュージラント人の予後サイン

WDR44	WD反復ドメイン44	0.81	Hs.98510	NM_019045
RBMS1	rna結合モチーフ一本鎖相互作用タンパク質1.アイソフォームd	1.27	Hs.470412	NM_016836
SACM1L	Ras-GTPアーゼ活性化タンパク質SH3ドメイン結合タンパク質2	0.84	Hs.156509	NM_014016
SOAT1	ステロイド-アシルトランスフェラーゼアシナル補酵素a:コレステロールアシルトランスフェラーゼ1	1.21	Hs.496383	NM_003101
PBK	pdz結合キナーゼ	0.76	Hs.104741	NM_018492
G3BP2	ras-gtpase活性化タンパク質sh3ドメイン結合タンパク質2	0.86	Hs.303676	NM_012297
ZBTB20	亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有20	1.2	Hs.477166	NM_015642
ZNF410	亜鉛フィンガータンパク質410	0.84	Hs.270869	NM_021188
COMMD2	COMMDドメイン含有2	1.09	Hs.591315	NM_016094
PSMC1	プロテアソーム(プロサム,マクロペイン)26sサブユニット,ATPアーゼ,1	0.79	Hs.356654	NM_002802
COX10	COX10ホモログ,シクロムcオキシダーゼアセンブリータンパク質,ヘムA:フェルネシトランスフェラーゼ(酵母)	0.9	Hs.462278	NM_001303
GTF3C5	基本転写因子iiic,ホリハフチド5(63kd)	0.84	Hs.495417	NM_012087
HMMR	ヒアルロン酸媒介運動性受容体(rhamm)	0.78	Hs.72550	NM_012485
UBE2L3	ユビキチン複合酵素e2l3	0.83	Hs.108104	NM_003347
GNAS	gnas複合遺伝子座	1.26	Hs.125898	NM_000516
PPP2R2A	タンパク質ホスファターゼ2(以前は2a),調節サブユニットb(pr52), α アイソフォーム	0.91	Hs.146339	NM_002717
RNASE2	リボヌクレアーゼ, rnase aファミリー-2(肝臓,イオン好性誘発神経毒)	0.83	Hs.728	NM_002934
SCOC	short coiled-coilタンパク質	0.78	Hs.480815	NM_032547
PSMD9	プロテアソーム(プロサム,マクロペイン)26sサブユニット,non-ATPアーゼ,9	0.89	Hs.131151	NM_002813
EIF3S7	真核生物翻訳開始因子3,サブユニット7(と,66/67kd)	0.85	Hs.55682	NM_003753
ATP2B4	ATPアーゼ,Ca ⁺⁺ 輸送,細胞膜4	1.11	Hs.343522	NM_001001396 NM_001684
ABCC9	ATP結合カセット,サブファミリー-c,メンバー-9,アイソフォームsur2a- δ -14	0.9	Hs.446050	NM_020298

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

50

【表 4 - 1】

表4:ドイツ人の予後サイン

遺伝子記号	遺伝子名	発現差 (再発/非再発)	UniGene Cluster	GenBankAcc.No.
CXCL10	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10	0.87	Hs.413924	NM_001565
FAS	FAS(TNF受容体スーパーファミリー、 メンバー6)	0.9	Hs.244139	NM_000043 NM_152871 NM_152872 NM_152873 NM_152874 NM_152875 NM_152876 NM_152877
CXCL9	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド9	0.87	Hs.77367	NM_002416
TLK1	tousled様キナーゼ1	0.91	Hs.470586	NM_012290
CXCL11	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド11	0.75	Hs.518814	NM_005409
PBK	T-LAK細胞起源のプロテインキナーゼ	0.86	Hs.104741	NM_018492
PSAT1	ホスホセリンアミトランスフェラーゼ1	0.91	Hs.494261	NM_021154
MAD2L1	MAD2mitotic arrest deficient- like1(酵母)	0.89	Hs.533185	NM_002358
CA2	炭酸脱水酵素II	0.84	Hs.155097	NM_000067
GZMB	グランザイムB(グランザイム2,細胞毒性 T-リンパ球-関連セリンエステラーゼ1)	0.9	Hs.1051	NM_004131
SLC4A4	溶質キャリアファミリー4,炭酸水素 ナトリウムコトランスポーター,メンバー4	0.86	Hs.5462	NM_003759
DLG7	discs.largeホモログ7(ショウジョウバエ)	0.89	Hs.77695	NM_014750
TNFRSF11A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー	0.9	Hs.204044	NM_003839

10

20

30

【 0 1 3 8 】

【表 4 - 2】

遺伝子記号	遺伝子名	発現差 (再発/非再発)	UniGene Cluster	GenBankAcc.No.
	メンバー11a,NFKBの活性化剤			
KITLG	KITリガンド	0.91	Hs.1048	NM_000899
INDO	インドールアミンピロール2,3ジオキシゲ ナーゼ	0.91	Hs.840	NM_002164
GBP1	グアニレート結合タンパク質1,インターフェロ ン誘発性,67kDa	0.9	Hs.62661	NM_002053
CXCL13	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド13 (B-細胞化学誘引物質)	0.86	Hs.100431	NM_006419
CLCA4	クロリドチャンネル,カルシウム活性化, ファミリーメンバー4	0.84	Hs.546343	NM_012128
PCP4	Purkinje細胞タンパク質4	1.14	Hs.80296	NM_006198

10

20

【 0 1 3 9 】

【表5】

表5:免疫反応遺伝子

遺伝子記号	遺伝子名	発現差 (再発/非再発)	UniGene Cluster	GenBankAcc.No.
CXCL9	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド9	0.87	Hs.77367	NM_002416
CXCL10	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10	0.87	Hs.413924	NM_001565
CXCL11	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド11	0.75	Hs.518814	AF030514
CXCL13	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド13 (B-細胞化学誘引物質)	0.86	Hs.100431	NM_006419
PBK	T-LAK細胞由来87プロテインキナーゼ	0.86	Hs.104741	NM_018492
INDO	インドールアミンピロロール2,3ジオキシフェ ナーゼ	0.91	Hs.840	M34455
GBP1	グアニレート結合タンパク質1,インターフェロ ン誘発性,67kDa	0.9	Hs.62661	NM_002053
GZMB	グランザイムB(グランザイム2,細胞毒性 T-リンパ球-関連セリンエステラーゼ1)	0.9	Hs.1051	J03189
KITLG	KITリガンド	0.91	Hs.1048	NM_000899
TNFRSF11A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー11a,NFKBの活性化剤	0.9	Hs.204044	NM_003839
FAS	FAS(TNF受容体スーパーファミリー, メンバー6)	0.9	IIs.244139	Z70519

10

20

30

【0140】

特定の側面において、本発明は:(a)癌のサンプルを調製し;(b)前記サンプルにおけるCCPMファミリーメンバーの発現量を検出し;(c)癌の予後を判定することを含む、癌の予後を判定する方法を提供する。一側面において、癌は結腸直腸癌である。

【0141】

他の側面において、本発明はCCPMのmRNAの発現量を検出するステップを含む。他の側面において、本発明は、CCPMのポリペプチドの発現量を検出するステップを含む。よりさらなる側面において、本発明は、CCPMのペプチドの量を検出するステップを含む。さらに他の側面において、本発明は前記サンプルにおける2以上のCCPMファミリーメンバーの発現量を検出することを含む。他の側面において、CCPMは免疫反応と関連する遺伝子である。他の側面において、CCPMは、表3、4、8A、8Bまたは9に示されているマーカーから選択される。よりさらなる側面において、CCPMは、表3、4、8A、8Bまたは9に示されているサインから選択されるサインに含まれる。

40

【0142】

他の側面において、本発明は、WDR44、RBMS1、SACM1L、SOAT1、PBK、G3BP2、ZBTB20、ZNF410、COMMD2、PSMC1、COX10、GTF3C5、HMMR、UBE2L3、GNAS、PPP2R2A、RNASE2、SCOC P SMD9、EIF3S7、ATP2B4およびABCC9の発現量を検出することを含む。他の側面において、本発明は、CXCL10、FAS、CXCL0、TLK1、CXCL11、PBK、PSAT1、MAD2L1、CA2、GZMB、SLC4A4、DLG7、TNFRSF11A、KITLG、INDO、GBP1、CXCL13、CLCA4およびPCP4の発現量を検出する

50

ことを含む。

【0143】

よりさらなる側面において、本発明は:(a)癌のサンプルを調製し;(b)前記サンプルにおけるCCPMファミリーメンバーの発現量を検出し;(c)CCPMファミリーメンバーの発現量に基づいて癌の予後を判定し;(d)予後に従って用法・用量を定めることを含む、癌の用法・用量を定める方法を含む。

【0144】

よりさらなる側面において、本発明はCCPMを検出する装置であって、その上にCCPM捕捉試薬を有する基板;および前記基板と関連する検出器であって、前記捕捉試薬と関連するCCPMを検出することができる前記検出器を含む前記装置を含む。さらなる側面は、基板、CCPM捕捉試薬および使用説明書を含む、癌を検出するキットを含む。本発明のよりさらなる側面は、qPCRを用いてCCPMを検出する方法であって、前記CCPMに特異的な順方向プライマー;前記CCPMに特異的な逆方向プライマー;PCR試薬;反応バイアル;および使用説明書を含む前記方法を含む。

【0145】

本発明のさらなる側面は、CCPMポリペプチドまたはペプチドの存在を検出するキットであって、前記CCPMポリペプチドまたはペプチドの捕捉試薬を有する基板;前記CCPMポリペプチドまたはペプチドに特異的な抗体;前記CCPMポリペプチドまたはペプチドに結合する抗体を標識できる試薬;および使用説明書を含む前記キットを含む。

【0146】

よりさらなる側面において、本発明は、結腸直腸癌の予後を判定する方法であって、結腸直腸癌が疑われる患者から腫瘍サンプルを調製し;ELISA法を用いてCCPMポリペプチドの存在を測定するステップを含む前記方法を含む。本発明の特定の側面において、本発明のCCPMは、表1、2、5または9に示されているマーカーから選択される。よりさらなる側面において、CCPMは表3、4、8A、8Bまたは10に示されているサインから選択される予後サインに含まれる。

【0147】

実施例

本明細書に記載の実施例は、本発明の実施形態を例示することを目的とするものである。他の実施形態、方法および分析のタイプは分子診断の分野の当業者には公知であり、本明細書において詳細に記述する必要はない。当業界の範囲の他の実施形態は、本発明の一部と考えられる。

【0148】

実施例1:患者および方法

本研究に2つの患者コホート(1つのセットはニュージーランド人(NZ)からのセットであり、もう1つはドイツ人(DE)からのセットである)を含めた。NZ患者は、すべての疾患ステージを含めた前向きコホート研究の一部であり、一方DEサンプルは腫瘍バンクから選択された。臨床情報は表6に示し、図1に実験計画の概略を示す。

【0149】

実施例2:腫瘍サンプル

1995年~2000年にDunedin HospitalおよびAuckland Hospitalで外科手術を受けた患者から、149名のNZ患者からの原発結腸直腸腫瘍サンプルを得た。腫瘍サンプルは液体窒素で瞬間凍結した。一人の病理学者(H-S Y)がすべての外科サンプルの検査を行い、平均85%が腫瘍細胞を有していたと判断した。149名のCRC患者のうち、12名が診察時に転移性疾患を有していた。最低限の5年経過観察後には、35名が再発疾患を発症し、102名が無病であった。

【0150】

1995年~2001年にSurgical Department of the Technical University of Munichで外科手術を受けた患者から、DE患者からの原発結腸直腸腫瘍サンプルを得た。外科手術からすぐに液体窒素で瞬間凍結したバンク保存腫瘍から55個の結腸直腸癌サンプルを選択した

。ステージIの癌患者11名およびステージIIの癌患者44からサンプルを得た。最小限の5年経過観察後には、患者29名が無再発であり、患者26名が疾患再発を経験していた。腫瘍含有量は70~100%であり、平均87%であった。

【 0 1 5 1 】

【表 6】

表6:ニュージーランド人およびドイツ人の結腸直腸腫瘍臨床的特徴

1.持続的疾患

10

ニュージーランド人のデータ		
	再発なし	再発
患者数	102	47
年齢	68.5 (SD: 15.1)	69.8 (SD: 8.7)
性別		
男性	48 (47%)	22 (47%)
女性	54 (53%)	25 (53%)
腫瘍部位		
右結腸	41(40%)	18(38%)
左結腸	12(12%)	4(9%)
S字結腸	31(30%)	17(36%)
直腸	18(18%)	8(17%)
腫瘍ステージ		
ステージI	16	0
ステージII	61	13
ステージIII	25	22
ステージIV	0	12 ¹
経過観察中央値 期間/再発なし期間中央値 (月数)	72(範囲: 60-80)	15(範囲: 0-59)
ドイツ人のデータ		
	再発なし	再発
患者数	29	26
年齢	64.3 (SD: 12.8)	61.8 (SD:10.7)
性別		
男性	17 (59%)	16 (62%)
女性	12 (41%)	10 (38%)
腫瘍部位		
右結腸	8 (28%)	4 (15%)
左結腸	7 (24%)	5 (19%)
S字結腸	6 (21%)	7 (27%)
直腸	8 (28%)	10 (38%)
腫瘍ステージ		
ステージI	5	6
ステージII	24	20
経過観察中央値 期間/再発なし期間中央値 (月数)	83.1(範囲: 64-99)	27.4(範囲: 3-60)

20

30

40

【 0 1 5 2 】

実施例3:RNA抽出および標的標識

50

NZ腫瘍:腫瘍をホモジナイズし、Tri-Reagent(ニュージーランド・オークランドのProgenz社)を用いてRNAを抽出した。次いでこのRNAをRNeasyミニカラム(オーストラリア・ビクトリアのQiagen社)を用いてさらに精製した。間接アミノ-アリルcDNA標識プロトコルを用い、Cy5dUTPによりRNA10 μ gを標識した。Cy3dUTPで、異なる12の細胞株からの対照RNAを標識した。製造業者のプロトコルに従って、QiaQuick PCR精製キット(オーストラリア・ビクトリアのQiagen社)を用いて蛍光標識cDNAを精製した。

【0153】

DE腫瘍:腫瘍をホモジナイズし、RNeasy Mini Kit(ドイツ・ヒルデンのQiagen社)を用いてRNAを単離した。以前記述(9)されたようにcRNAの調製を行い、RNeasy Column(ドイツ・ヒルデンのQiagen社)で精製し、水55 μ lで溶出した。cRNA15 μ gを95 $^{\circ}$ Cで35分間解離させ、オリゴ-dT-T7プライマー(ドイツ・ケルンのEurogentec社)を用いて二本鎖cDNAを合成し、Promega RiboMax T7-キット(ウィスコンシン州マディソンのPromega社)およびBiotin-NTP labelling mix(ドイツ・ドーセンハイムのLoxo社)を用いて転写した。

10

【0154】

実施例4:マイクロアレイ実験

NZ腫瘍:エポキシコートスライド上にプリントしたMWG Human30K Arrayオリゴヌクレオチドを用いて、標識標的cDNAのハイブリダイゼーションを行った。スライドを1%BSAでブロックし、プレハイブリダイゼーション緩衝液中、42 $^{\circ}$ Cで少なくとも12時間ハイブリダイゼーションを行い、続いて高ストリンジェンシー洗浄を行った。GenePix Microarray Scannerでスライドをスキャンし、GenePix Pro4.1Microarray Acquisition and Analysis Software(カリフォルニア州のAxon社)を用いてデータを分析した。

20

【0155】

DE腫瘍:cRNAをB2-controlオリゴヌクレオチド(カリフォルニア州サンタクララのAffymetrix社)、eukaryotic hybridization control(カリフォルニア州サンタクララのAffymetrix社)、ニシン精子(ウィスコンシン州マディソンのPromega社)、緩衝液およびBSAと混合して最終容量300 μ lにし、1つのマイクロアレイチップ(カリフォルニア州サンタクララのAffymetrix社)に45 $^{\circ}$ Cで16時間ハイブリダイズさせた。製造業者のプロトコルに従って、Affymetrix Fluidics Stationを用いて、洗浄ステップおよび、ストレプトアビジン(ドイツ・マンハイムのRoche社)、ビオチン化ヤギ抗ストレプトアビジン抗体(ドイツ・ハイデルベルクのServa社)、ヤギIgG(ドイツTaufkirchenのSigma社)およびストレプトアビジン-フィコエリスリン(オランダ・ライデンのMolecular Probes社)を用いるインキュベーションを行った。ついでこのアレイをHP-アルゴンイオン共焦点レーザー顕微鏡を用いてスキャンし、Affymetrix(登録商標)Microarray Suite5.0Softwareを用いてデジタル画像データを加工した。

30

【0156】

実施例5:データ前処理

NZデータ:データ前処理および正規化は計算環境R(10)で行った。各アレイの各チャンネルからのフォアグラウンド強度に \log_2 変換を適用した。Bioconductor解析ツールセット(12)からのlimmaパッケージ(11)によるプリントチップloss正規化を行うために、アレイベースで各スポットからのデータを用いた。ついで、全アレイの対数強度比分布を標準化するためにスケール正規化(13)を用いた。事後正規化クラスター分析により、データ中に存在する遺伝子に特異的なプリント運転(print-run)効果の存在が明らかとなった。各遺伝子のデータからのプリント運転効果を見積もり除去するために、分散分析(ANOVA)正規化を用いた。サンプル149個の内46個については、反復アレイデータが得られた。全データセットのクラスター分析により、2連のアレイが互いよくまとまりに分類されることが示され、このアレイプラットフォームの内部一貫性が示唆された。低い強度の遺伝子、反復試験間の大きな差異(2連試験間の \log_2 の差の平均が0.5より大きい)および未知タンパク質はデータセットから除いた。最初の正規化処理後に、10,318遺伝子からなるサブセットをさらなる分析用に選択した。

40

【0157】

50

DEデータ:すべてのAffymetrix U133A GeneChipsは、異常特性、すなわち異常に低いかまたは高いダイナミックレンジ、高い完全一致飽和、高いピクセルノイズ、グリッドの心狂いの問題および低い平均信号対雑音比を有するスキャンを除去する品質管理に合格した。バックグラウンド補正および正規化は計算環境R(10、40)で行った。Bioconductor affyパッケージで提供されているロバストマルチアレイ平均関数(robust multi-array average function)(14)を用いて、プローブ量データ(celファイル)からバックグラウンドを補正し正規化した発現測定値を得た。

【0158】

実施例6: 予後サインおよび交差検証

BRB Array-Tools パッケージ (ハイパーテキスト・トランスファー・プロトコル://linus.nci.nih.gov/BRB-ArrayTools.html)を用いてデータ分析を行った。ランダム分散モデルt検定を用いて遺伝子選択を行った。DEデータにおいて、有意性閾値0.001を用いたとき、遺伝子318個が発現量の異なるとして見いだされた。発現量の異なる遺伝子の大部分が比較的小さな発現変化を示したので、2つのクラス間の平均平均 \log_2 変化倍率が1.1より大きいことを必要とする条件を、DEデータの遺伝子選択プロセスに加えた。NZおよびDEデータセットのそれぞれにおいて1つを除外する交差検証(L00CV)を用いて、遺伝子に基づく予後サインを作成した。過剰適合の問題を避けるために、各L00CV反復の間に遺伝子選択およびサイン構築の両方を行った。L00CV後に、正確に予測されたサンプルの一部により予測率を算出した。未知サンプルに関して最も優れた予測を行うことができる遺伝子セットを見いだすために、6つの分類方法:化合物共変動分類子(compound covariate classifier)(CCP)、対角線形判別分析(diagonal linear discriminant analysis)(DLD)、3-最近傍法(3-NN)、1-最近傍法(1-NN)、最短重心(nearest centroid)(NC)およびサポートベクターマシン(SVM)と共にランダム分散モデルを用いる種々のt検定閾値を調査する。

【0159】

NZおよびDE予後サインの妥当性を確立するために、DEデータセットを用いてNZサインを検証し、逆もまた同様にして、逆検証を行った。NZ遺伝子を検定するために、DEデータにおける、NZサインからの遺伝子22個に関連するプローブを同定し、これらのプローブのみに基づいて、DEサンプルのサインの能力を評価するためにL00CVを用いた。同様に、DEサインにおける遺伝子19個に関連するプローブがNZデータにおいて同定され、NZサンプルのサインの能力を評価するためにL00CVを用いた。すべての遺伝子が各L00CV反復において用いられることを確実にするために、いずれの場合も有意性閾値0.999を用いた。プラットフォーム間の差異(特に、対数比データに対する対数強度データ)は、データセットにわたって予測規則を直接適用することは可能ではないことを意味した。この結果は、用いられる予測規則ではなく、遺伝子セットのみが新規サンプルに対して一般化できるということである。L00CVの予測結果の有意性は、サンプルのクラスラベルを置換し、置換データが、非置換データに関して得られるものよりも高いL00CV予測率をもたらす回数の割合を見いだすことにより算出した。すべての順列解析には2000の置換を関連させたが、小さなP値により予測結果が偶然によるものではないことが示唆された。

【0160】

実施例7: 生存分析

計算環境R内の生存パッケージを用いて、打ち切りデータのカプラン・マイヤー生存分析を行った。生存期間は、術後“無病生存期間”と定義した。各分析に関して生存曲線を構築し、当該の2群の曲線間の有意差の存在を評価するためにロジランク検定(15)を用いた。NZおよびDEデータセットの両方について打ち切りを考慮した。無病生存期間データに関しては、右側打ち切りは、死または5年未満に生じた最終臨床経過観察の結果としての非再発患者に関して生じうる。epitoolsパッケージRを用いてオッズ比および信頼区間を求めた。

【0161】

実施例8: ケモカインリガンドと共発現するマーカーの同定

非再発群において、予測変数中に4つのケモカインの少なくとも1つが出現し、0.75を超

10

20

30

40

50

えるピアソンの相関係数を有しているDEデータ中の遺伝子をオントロジー分析のために選択した。DAVID(ハイパーテキスト・トランスファー・プロトコル://apps1.niaid.nih.gov/david/)を用いてオントロジーを構築した。

【0162】

実施例9: 結果および分析

CRCの疾患再発を予測するためのロバストな予後サインを同定するために、NZおよびDEからのサンプルの2つの独立したセットを用いて、5年以上の臨床経過観察を有する異なるシリーズの原発腫瘍からアレイ発現データセットを作成した。正規化後、予後サインを作成するための同じ統計的手法を用いて各データセットを分析し、ついでそれを交互の一連の患者で検証した。このように、NZのデータセットでDEの予後サインを検証し、DEのデータセットでNZの予後サインを検証した。

10

【0163】

実施例10: 発現量の異なるマーカーの網羅的同定

DEデータセット: 再発サンプルおよび非再発サンプル間で平均強度に統計的に有意な差異を示しているプローブを検出するために、BRB Array Toolsのクラス比較処理を用いた。データセット中の各プローブのP値を作成するために、RVM(ランダム分散モデル)を再度用いた。この第2ラウンドにおいて、任意の有意性閾値0.05を用いて、2つのサンプルクラス間で発現量が有意に異なる、全部で325個のプローブが見いだされた。この遺伝子選択には変化倍率閾値は適用せず、実施例6で用いた閾値0.001の代わりに有意性のカットオフ値0.05を用いた。この低ストリンジェントな閾値($p=0.001$ の代わりに $p=0.05$)の目的は、第2ラウンドのサインの構築のためのより多数の遺伝子を提唱するためにあった(実施例17を参照のこと)。これらのプローブは、270個の独特の遺伝子(表1および表2)に相当する。

20

【0164】

明らかに、有意性検定(ランダム分散モデル)は以下を含む: プールされた分散の推定値がF分布としてすべての遺伝子にわたって分散構造を表すことにより得られたという条件下で、標準の2標本t検定(45)のものと同一である各遺伝子の検定統計量を作成し、ついで、この分布のパラメータaおよびb(経験尤度関数の最大化により得られる)を用いて以下のプールされた分散の推定値を作成する(次頁参照)

【0165】

【数1】

30

$$s^2 = \frac{(n-2)s_{pooled}^2 + 2b^{-1}}{(n-2) + 2a}$$

【0166】

(式中、 S^2 はプールされた分散の新規推定値であり、 S^2_{pooled} はプールされた分散(45)の標準推定値であり、 n はサンプル数であり、 a および b はF分布(46)のパラメータである)。作成されたt統計量に基づいて、 $n-2+2a$ の自由度を有するt分布を各遺伝子のp値を得るために使用した。多重仮説検定にあわせて適合させるために、BenjaminiおよびHochbergのFalse Discovery Rate controlling procedure(7)を、各遺伝子の適合されたP値を作成するために用いた。その適合されたp値が0.05未満の場合、遺伝子は有意な示差発現を受けていると見なした。

40

【0167】

実施例11: 相関マーカーの同定

予後予測変数として使用できるさらなる遺伝子を同定するために、R統計処理ソフトウェアパッケージを用いて相関分析を行った。この分析により、少なくとも0.8のピアソンの相関係数(40、44、45)を有する167個のプローブが明らかになった。これらのプローブの中で、325個の発現量が有意に異なるプローブのセット中に51個はすでに存在し、残り

50

の116個が有意でないと報告された(FDRの閾値0.05すなわち“誤り発見率”(47)調節処理、RVMすなわちランダム分散モデルを用いて)。これらの116個のプローブは111個の別個の遺伝子に相当する(表2)。

【0168】

実施例12: 予後サインの構築

オリゴヌクレオチドプリントマイクロアレイを用いてNZデータセットを作成した。最も高いLOOCV予測率を与える遺伝子選択閾値0.0008を用いるサポートベクターマシン(SVM)で、異なる6つのサインが構築され、22-遺伝子サインが作成された(予測率77%、感度53%、特異度88%; $p=0.002$ 、表7、8Aおよび8B)。表8Aおよび8Bに関して、遺伝子名はそれぞれ表3および4に記載されている。

【0169】

【表7】

表7: 予後サインの構築

ドイツ人のデータで検定した22遺伝子NZサイン					
データセット	予測率	感度	特異度	P値*	オッズ比
NZデータ(訓練;SVM)	0.77 (0.66, 0.86) [§]	0.53 (0.33, 0.73)	0.88 (0.77, 0.95)	0.002	8.4 (3.5, 21.4)
ドイツ人のデータでは見当たらないNZデータ引く4遺伝子をNZデータセットから除いた(訓練;SVM)	0.72	0.38	0.87	0.011	
ドイツ人のデータ(検定;SVM)	0.71 (0.51, 0.86)	0.62 (0.32, 0.86)	0.79 (0.52, 0.95)	0.002	5.9 (1.6, 24.5)
NZデータで検定した19遺伝子のドイツ人のサイン					
データセット	予測率	感度	特異度	P値*	オッズ比
ドイツ人のデータ(訓練;3-NN)	0.84 (0.65, 0.95)	0.85	0.83	<0.0001	24.1 (5.3, 144.7)
NZデータではみられないドイツ人のデータ引く5遺伝子をドイツ人のデータセットから除いた(訓練;3-NN)	0.67	0.65	0.66	0.046	
NZデータ(検定;3-NN)	0.67 (0.55, 0.78)	0.42 (0.22, 0.64)	0.78 (0.65, 0.89)	0.045	2.6 (1.2, 6.0)

SVM: サポートベクターマシンサイン; 3-NN: 3-最近傍法サイン

§ 95%信頼区間

*P値クラスラルの2,000置換から算出した

【0170】

10

20

30

【表 8 A】

表8A:NZ予後サイン
ニュージーランド人の22遺伝子予後サイン

p値	遺伝子シンボル	GenBankAcc.No.	分析の時点でドイツ人のデータには見られなかった遺伝子
2.30E-05	WDR44	NM_019045	*
3.30E-05	RBMS1	NM_016836	
4.60E-05	SACM1L	NM_014016	
6.80E-05	SOAT1	NM_003101	
7.90E-05	PBK	NM_018492	
0.00014	G3BP2	NM_012297	
0.000163	ZBTB20	NM_015642	
0.000214	ZNF410	NM_021188	*
0.00022	COMMD2	NM_016094	*
0.000293	PSMC1	NM_002802	
0.000321	COX10	NM_001303	
0.000334	GTF3C5	NM_012087	
0.000367	HMMR	NM_012485	
0.000405	UBE2L3	NM_003347	
0.000417	GNAS	NM_000516	
0.000467	PPP2R2A	NM_002717	
0.000493	RNASE2	NM_002934	
0.000532	SCOC	NM_032547	*
0.000578	PSMD9	NM_002813	
0.000593	EIF3S7	NM_003753	
0.000649	ATP2B4	NM_001001396 NM_001684	
0.000737	ABCC9	NM_020298	

10

20

30

【 0 1 7 1 】

【表 8 B】

表8B:DE予後サイン
ドイツ人の19遺伝子予後サイン

p値	遺伝子シンボル	GenBankAcc.No.	分析の時点でニュージーランド人のデータには見られなかった遺伝子
3.00E-06	CXCL10	NM_001565	
4.00E-06	FAS	NM_000043 NM_152871 NM_152872 NM_152873 NM_152874 NM_152875 NM_152876 NM_152877	
8.00E-06	CXCL9	NM_002416	*
1.20E-05	TLK1	NM_012290	
1.30E-05	CXCL11	NM_005409	
2.10E-05	PBK	NM_018492	
4.20E-05	PSAT1	NM_021154	
7.60E-05	MAD2L1	NM_002358	
9.80E-05	CA2	NM_000067	
0.000128	GZMB	NM_004131	*
0.000177	SLC4A4	NM_003759	
0.000215	DLG7	NM_014750	*
0.000376	TNFRSF11A	NM_003839	
0.00038	KITLG	NM_000899	
0.000579	INDO	NM_002164	
0.000634	GBP1	NM_002053	
0.000919	CXCL13	NM_006419	*
0.000942	CLCA4	NM_012128	*
0.001636	PCP4	NM_006198	

NZ患者において、NZサインは、疾患再発のオッズ比8.4(95%CI3.5~21.4)を有する

【 0 1 7 2 】

Affymetrixアレイを用いてDEデータセットを作成し、19遺伝子(22プローブ)および3-最近傍法(3-NN)サインを得た(選択閾値0.002、 \log_2 変化倍率 >1.1 、分類率84%、感度85%、特異度83%、 $p<0.0001$ 、表3、4、7)。DEサインは、DE患者における再発のオッズ比24.1を有していた(95%CI5.3~144.7)。 Kaplan-Meier分析を用いた結果、NZおよびDE患者における無病生存期間は、再発すると予測されたまたは再発しないと予測された無病生存期間に関して有意に異なっていた(NZサイン、 $p<0.0001$ 、図2A; DEサイン、 $p<0.0001$ 、図2B)。

【 0 1 7 3 】

実施例13: NZおよびDE予後サインの外部検証

NZサインを検証するために、22個の遺伝子を用いて、LOOCVによりDEデータセット中のSVMサインを構築した。予測率71%が達成され、これは非常に有意であった($p=0.002$; 表7)。NZサインを用いた、DE患者における再発のオッズ比は5.9であった(95%CI1.6~24.5)。NZ患者77%からDE患者71%への予測率の低下(表7)は、NZサインからの4つの遺伝子がDEデータに存在しないことによるものであると、我々は推定している。NZサインによって再発する

と予測されたDE患者の無病生存期間は、再発しないと予測された患者の無病生存期間よりも有意に短かった($p=0.0049$ 、図2C)。

【0174】

ついで19個の遺伝子を用いてDEサインを検証し、LOOCVによりNZデータセットにおける3-NNサインを構築した。予測率67%は、この場合もやはり有意であり($p=0.046$;表7)、DEサインの妥当性が確認された。DEサインを用いたNZ患者における再発のオッズ比は2.6であった(95%CI1.2~6.0)。予測率の低下は、NZデータセットには存在しないDEサインからの5つの遺伝子によるものであったと我々は考える。DEデータセットからこれら5つの遺伝子を除くとLOOCV予測率が84%から67%へ低下したことにより、このことは確認された(表7)。DEサインによって再発すると予測されたNZ患者の無病生存期間は、再発しないと予測された患者の無病生存期間よりも有意に短かった($p=0.029$;図2D)。

10

【0175】

実施例14:NZおよびDE予後サインと現在のステージ分類との比較

再発すると予測された患者と再発しないと予測された患者間の無病生存期間の有意差は、同じ臨床病理ステージ内でも観察された(図3)。疾患ステージによって患者予測が層別化された場合、ステージII($p=0.0013$ 、図3A)、およびステージIIIサブグループの両方で再発する可能性の高い患者をNZサインは同定することができた($p=0.0295$ 、図3A)。DEサインがNZデータセットに適用された場合、このことは低い程度に反映され、差異はステージIIの患者にのみ観察された($p=0.0491$ 、図3B)。この場合も同様に、DEサインの適中精度の低下は、LOOCV予測率を低下させたNZデータからの5つの遺伝子の不存在によるものと推定された。

20

【0176】

実施例15:CRC疾患進行に関連しているサイン中の遺伝子

G3BP2(16)、RBMS1(17)、HMMR(18)、UBE2L3(19)、GNAS(20)、RNASE2(21)およびABCC9(22)を含むNZサイン中の多くの遺伝子(表3)は、すべて癌の進行に関与していると報告されているが、一方でRBMS1(23)、EIF3S7(24)およびGTF3C5(25)は転写または翻訳に関与している。PBKは、有糸分裂(26)のプロセスに関与しているプロテインキナーゼであり、NZおよびDEサインに共通した唯一の遺伝子である。4つのケモカインリガンド(CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13;(27))、PBK(28)、INDO(29)、GBP1(30)、GZMB(31)、KITLG(32)および腫瘍壊死因子ファミリーの2つの受容体(TNFRSF11A、FAS;33)を含む、DEサイン(表4)中の19個の遺伝子のうちの11個は免疫反応に関与している。

30

【0177】

DEデータにおける4つのケモカインリガンドの少なくとも1つを含む86個の遺伝子は、中程度に相関していることが見いだされた(ピアソンの相関係数 >0.75)。オントロジー分析により、これらの65個の遺伝子のうち39個が免疫反応のカテゴリにあることが見いだされた($p<10^{-26}$)。CRC再発の判定における宿主の免疫反応の主要な役割をこの結果は示唆している。

【0178】

実施例16:NZおよびDE予後サインの議論

結腸直腸癌の現行の予後を改善するために、異なる2つの予後サインを使用できることが示された。

40

【0179】

DEサインに関しては、ステージI/IIサンプルはステージIIIアウトカムを予測するために使用できることは驚くべきことであり、予期せぬことであった。再発疾患に関連する多くの遺伝子は免疫反応に関係していることもまた驚くべきことであった。免疫反応は種々の癌の進行に重要な役割を有し、CRC患者におけるT-リンパ球の浸潤は良好な予後の指標である(36~38)。再発患者において、11個の免疫反応(表5)遺伝子の全部がダウンレギュレートされており、これは既知の生物メカニズムに基づいて予期されぬことであろう。

【0180】

これらの結果をさらに確認するために、さらなる分析を4つのケモカイン遺伝子を選択

50

した。ケモカインリガンドは免疫系の活性を反映し白血球の動員を仲介するばかりでなく、走化性、細胞接着および運動性ならびに血管新生に關与している(36)。免疫反応遺伝子の役割を調査するために、ケモカインリガンドと共発現された86個の遺伝子が同定された。これらの遺伝子のほぼ半分は“免疫反応”カテゴリー内のGene Ontology分類を有し、再発プロセスにおけるこれらの遺伝子の主な役割が免疫反応のモジュレーションであることが示唆された。さらにまた、CD4+およびCD8+T細胞抗原(CD8A、CD3、PRF1、TRA@、TRB@)または機能的に關連する抗原、例えば、主要組織適合分子、インターフェロンガンマ誘発性タンパク質およびIL2RBが共発現遺伝子リスト中に見いだされた。腫瘍特異的CD4+T細胞およびCD8+T細胞の活性化により、マウス結腸直腸癌モデルにおいて腫瘍拒絶をもたらすことが示されている(37)。総合的に、リンパ球は原発腫瘍からの細胞の進展の最小化に關与する腫瘍特異的の宿主反応の一部を形成していることをこれらの所見は示唆している。

10

【0181】

実施例17:さらなる予後サインの選択

前述の2つの予後サインの能力は、2つのデータセット間の交差検証に關して優れていた。前述に加えて、他のデータセットの予後もまた予測する一連のサインを開発するために、純粋に統計的なアプローチを用いてさらなる研究を行った。これらの研究のさらなる目的の1つは、マイクロアレイデータを正規化するために使用する方法(ロバストマルチアレイ平均)が遺伝子の選択に不適当な影響を發揮しないことを確実にすることであった。

【0182】

図4に種々の長さのサインから得られた分類率を示す。分類率は、正しい再発予測の割合(全予測の百分率として表現される)、すなわち、正しく分類されたサンプルの割合である。11分割交差検証を用いて分類率を判定した。この交差検証に關して、ランダムに選択された層別サンプル(すなわち全データセットと同じ割合の再発に対する非再発腫瘍)を、遺伝子中の遺伝子選択およびモデル構築(残りの50サンプルの訓練セットを用いて)の前に検証セットとして除去した。ついで1つの検証セットそれぞれにおいて55個のサンプルすべてが出現するように交差検証をさらに10回繰り返した。この11分割交差検証プロセスを10回反復試験として繰り返し、結果を図4および図5にプロットした。示された分類率をブートストラップによるバイアス補正(43)を用いて補正して、他のデータセットに適用されるサインの期待分類率が得られる。この分析から、短めのサインが最も優れた分類率を生じることが確かめられた。加えて、分類子中に最も頻繁に出現する遺伝子の分析は、識別能力は大部分2つの遺伝子(FASおよびME2)の効果によったということを示している。このことは、データセットから2つの遺伝子FASおよびME2を除いたサインの効果を示す図5により最も明快に説明される。

20

30

【0183】

正規化の特徴選択への影響は、腫瘍のもともとのセットの1000個の層別副サンプルから遺伝子リストを作成し、各回にデータセットから5サンプル(すなわちサンプルの総数の1/11)を除去して、徹底的に調査した(これは事実上11分割交差検証を行うのと同じである)。“トップ-n(top-n)”遺伝子リスト(すなわち、トップ10、トップ20、トップ100およびトップ325)において出現した各遺伝子の回数の得点をつけた。この値を“トップカウント(top count)”と名付けた。3つの異なる正規化法(40)(図6)、および3つの異なるフィルタリング統計を用いてトップカウントを作成した(図7)。用いた正規化スキームおよびフィルタリング統計(41、42)間のトップカウントにおいてかなりな相関があった。従って、正規化および特徴選択の方法は重要ではあったが、データを前処理する方法とは独立して多くの遺伝子が遺伝子リスト中に出現した。サイン構築に使用するために遺伝子を選択する正規化法の選択は最小限の影響しか示さなかった。すべての正規化法および統計にわたって大勢を判断されたトップカウントは、再発および非再発腫瘍間の遺伝子発現差異のロバストな測定値であることが見いだされた。

40

【0184】

無作為抽出により、遺伝子リスト(表1および表2を参照のこと)からの遺伝子を用いてサインを作成した。より大きな“トップカウント”を有する遺伝子が選択される可能性が高

50

いようにサンプルの作成に重みをつけた。2個から55個のAffymetrixプローブを用いて一連のサインを作成した。分類子の3つの方法:k=1のときのk最近傍法;k=3のときのk最近傍法;および線形カーネル関数を用いるサポートベクターマシンを用い、>80%の分類率中央値を示す場合に、1つを除外する交差検証を用いてサインを選択した。

【0185】

新規データセットの予後を予測する能力に関しては、平均して、より長い予後サインは短めのサインよりも好ましかった(図4および図5)。遺伝子FASおよびME2は同様に重要であった(上記で説明した)。以下の表9に示す候補サインを選択するために、FASおよびME2のどちらも含まない短いサインの効果が弱いという事実に加えてこれらの2つの事実を用いた。>80%分類率中央値を示す場合(分類子の3つの方法:k=1のときのk最近傍法;k=3のときのk最近傍法;および線形カーネル関数を用いるサポートベクターマシンを用いて)、1つを除外する交差検証を用いてサインを選択した(無作為に作成したサインのプールから)。

10

【0186】

加えて、平均して、より長いサイン(>10遺伝子/サイン)は性能が優れる傾向があるので、我々は30以上のプローブ/サインを有するサインのプールから20以上の遺伝子/サインを有するサインを選択した。図4および5に示した結果に基づいて他のデータセットに適用するとき、これらのサイン(表10)は、おおよそ70%の分類率で機能すると予想される。このようにして作成されたすべてのサインはME2を含み、かつ1つを除く全てがFASを含んでいることが見いだされ、このことは予後の予測を提供する上でのこれらの遺伝子の重要性によるということができる。このアプローチをインハウスのデータセットに用いて得られた高い分類率は、実施例12に記載されたセットよりも優れた機能を発揮すると予想されるこれらのサインが他のデータセットにも言えることを必ずしも意味するものではないことに注意した。むしろ、少なくとも前記サインと同様に他のデータセットに適用されると予想される一連のサインを作成することを目的とした。予後サインを含むマーカーは表9に示されている。

20

【0187】

【表9-1】

表9:さらなる予後サイン(ただし、再発の予測に関しては、SVM=サポートベクターマシン、3NN=3最近傍法、1NN=1最近傍法、Sens=感度、Spec=特異度である)

30

サイン番号	サイン遺伝子(遺伝子シンボルで)	SVM		3NN		1NN	
		Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec
1	WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, MAD2L1, CXCL10, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, BRRN1, ATP5A1, FAS, FLJ13220, PBK, BRIP1	81%	86%	73%	90%	77%	83%
2	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL10, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, FAS, FLJ13220, PBK, PSAT1, STAT1	77%	86%	85%	79%	81%	86%
3	WARS, SFRS2, PRDX3, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL10, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, FAS, RBBP4, HNRPD, BRIP1, STAT1	85%	86%	92%	76%	85%	79%
4	WARS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TES, DCK,	81%	79%	77%	69%	77%	79%

40

50

【 0 1 8 8 】

【 表 9 - 2 】

		SVM		3NN		INN	
	CDC40, CXCL10, PLK4, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ13220, HNRPD, KLHL24, STAT1						
5	HNRPD, WARS, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, KLHL24, STAT1	88%	83%	88%	83%	88%	76%
6	HNRPD, WARS, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, PLK4, KITLG, NDUFA9, ME2, CXCL11, SLC4A4, AK2, FAS, AGPAT5, FLJ13220, PBK, ETNK1	73%	83%	81%	79%	65%	66%
7	WARS, EIF4E, PRDX3, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, FAS, CHEK1, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, CDC42BPA, FLJ13220, HNRPD, STAT1	88%	90%	88%	90%	85%	86%
8	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, TLK1, RBM25, BRRN1, FAS, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	77%	86%	85%	79%	77%	79%
9	HNRPD, WARS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, IRF8, CXCL10, FAS, CHEK1, KITLG, WHSC1, CA2, ME2, TLK1, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, BRIP1, STAT1	69%	79%	85%	83%	77%	79%
10	HNRPD, EPAS1, EIF4E, PRDX3, DLGAP4, TES, CTSS, DCK, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, C17orf25, CA2, ME2, RBM25, AK2, SEC10L1, FLJ13220, TRMT5, STAT1	85%	79%	85%	79%	77%	72%
11	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, RABIF, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, FAS, AGPAT5, SEC10L1, PBK, STAT1	85%	83%	92%	76%	85%	76%
12	HNRPD, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, IRF8, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, RBM25, NUP210, SOCS6, DDAH2, FAS, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, KLHL24, STAT1	88%	79%	92%	69%	92%	83%
13	WARS, EPAS1, STAT1, MTHFD2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL10, FAS, KITLG, NDUFA9, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, RBBP4, PBK, PSAT1, HNRPD	88%	90%	88%	76%	77%	69%
14	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, TYMS, CXCL9, FAS, CHEK1, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, SFRS2, DDAH2, AGPAT5, HNRPD, BRIP1, ETNK1	85%	83%	92%	76%	92%	79%
15	SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, MCM6, TK1, GMFB, TYMS, TES, CTSS, ARF6, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, ME2,	81%	83%	81%	83%	77%	79%

10

20

30

40

【 0 1 8 9 】

50

【表 9 - 3】

		SVM		3NN		1NN	
	IFT20, SLC4A4, CXCL11, RBM25, PSAT1, HNRPD, TRMT5, STAT1						
16	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, ME2, IFT20, SLC4A4, CXCL11, RBM25, DDAH2, FAS, HNRPD, BRIPI, STAT1	92%	93%	81%	83%	81%	83%
17	WARS, EIF4E, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, KPNB1, SLC25A11, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, DDAH2, SEC10L1, ETNK1, STAT1	92%	90%	85%	79%	81%	76%
18	HNRPD, WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, ARF6, CXCL10, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, STAT1	81%	79%	85%	90%	81%	93%
19	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PSME2, TYMS, USP4, DCK, ARF6, CXCL9, RABIF, CXCL10, C1QBP, SLC25A11, ME2, IFT20, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, SOCS6, FAS, ETNK1	96%	86%	73%	76%	73%	66%
20	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, TES, ARF6, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, SLC25A11, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, ATP5A1, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, STAT1	77%	79%	73%	83%	81%	86%
21	WARS, PSME2, GMFB, DLGAP4, USP4, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, PLK4, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, SOCS6, FAS, AGPAT5, SEC10L1, KLHL24, STAT1	77%	72%	85%	83%	85%	79%
22	WARS, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, CXCL9, CXCL10, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, C17orf25, HNRPD, ME2, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, FAS, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, TRMT5, STAT1	77%	79%	77%	76%	81%	72%
23	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, RBM25, MARCH5, SEC10L1, BRIPI	85%	83%	92%	90%	85%	76%
24	WARS, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, CTSS, LMAN1, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, C17orf25, ME2, FUT4, SLC4A4, RBM25, AK2, FAS, MARCH5, PBK, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	83%	77%	69%	81%	69%
25	WARS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL9, CXCL10, TRIM25, NDUFA9, CA2, ME2, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, SOCS6, DDAH2, FAS, MARCH5, PBK, STAT1	81%	83%	77%	83%	81%	72%
26	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL10, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11,	81%	83%	92%	86%	81%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 4】

		SVM		3NN		INN	
	WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, FAS, SEC10L1, FLJ13220, STAT1						
27	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, CA2, ME2, GZMB, TLK1, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, FAS, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, STAT1	85%	90%	85%	86%	81%	79%
28	HNRPD, WARS, EPAS1, MTHFD2, PSME2, TK1, TYMS, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, FLJ10534, SEC10L1, PBK, ETNK1, STAT1	88%	86%	81%	86%	81%	76%
29	EIF4E, PRDX3, PSME2, DLGAP4, CTSS, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, SLC25A11, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, AK2, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, PBK, HNRPD, STAT1	88%	86%	88%	76%	77%	69%
30	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, NDUFA9, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, RBBP4, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	79%	81%	79%	65%	69%
31	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, CXCL9, TRIM25, SLC25A11, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, FLJ10534, HNRPD, TRMT5, STAT1	85%	83%	92%	76%	92%	72%
32	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, DCK, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, NDUFA9, ME2, CXCL11, RBM25, ATP5A1, PBK, ETNK1, STAT1	85%	79%	77%	83%	77%	72%
33	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, RBM25, SOCS6, AGPAT5, HNRPD, STAT1	73%	79%	92%	90%	88%	79%
34	HNRPD, WARS, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, RABIF, CXCL10, TRIM25, KITLG, C1QBP, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, ME2, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, SEC10L1, ETNK1, STAT1	85%	86%	92%	90%	81%	86%
35	HNRPD, WARS, SFRS2, SFPQ, MTHFD2, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CDC40, C1QBP, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, FAS, SEC10L1, FLJ13220, ETNK1, STAT1	81%	83%	85%	79%	73%	79%
36	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, LMAN1, ARF6, MAD2L1, GTSE1, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, WHSC1, ME2, FUT4, IFT20, RBM25, AGPAT5, HNRPD, STAT1	85%	83%	85%	90%	88%	90%
37	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, CXCL11, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, FAS,	73%	79%	92%	83%	85%	86%

10

20

30

40

【表 9 - 5】

		SVM		3NN		1NN	
	SEC10L1, PSAT1, HNRPD, KLHL24, STAT1						
38	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, DCK, CDC40, RABIF, CXCL10, HNRPA3P1, CIQBP, C17orf25, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, FAS, FLJ13220, HNRPD, KLHL24, STAT1	85%	86%	77%	90%	85%	90%
39	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, SLC4A4, CXCL10, SLC25A11, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, SEC10L1, TRMT5, STAT1	88%	83%	88%	79%	85%	72%
40	SFRS2, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, ME2, CXCL11, RBM25, AGPAT5, FLJ13220, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1	85%	93%	88%	83%	81%	69%
41	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, TK1, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, ME2, IFT20, SLC4A4, RBM25, NUP210, BAZ1A, SEC10L1, TRMT5, KLHL24, STAT1	85%	83%	96%	79%	92%	72%
42	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, PSME2, DLGAP4, TYMS, CTSS, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, ME2, SLC4A4, RBM25, SOCS6, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, STAT1	81%	79%	85%	83%	92%	69%
43	WARS, EPAS1, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, CXCL9, CXCL10, SLC25A11, CIQBP, WHSC1, ME2, GZMB, RBM25, SFRS2, FAS, AGPAT5, SEC10L1, PSAT1, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	83%	88%	62%	92%	72%
44	WARS, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL10, FAS, PLK4, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, NUP210, BAZ1A, MARCH5, PSAT1, TRMT5, STAT1	85%	86%	96%	79%	81%	83%
45	WARS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TYMS, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, CIQBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, RBM25, AK2, CDC42BPA, AGPAT5, DKFZp762E1312, HNRPD, STAT1	88%	90%	85%	79%	88%	66%
46	WARS, SFRS2, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, CDC42BPA, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, ETNK1, STAT1	81%	79%	81%	79%	77%	72%
47	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, ATP5A1, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	83%	88%	86%	88%	69%
48	WARS, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2,	77%	83%	81%	79%	73%	69%

10

20

30

40

【表 9 - 6】

		SVM		3NN		INN	
	PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, STAT1						
49	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, ARF6, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, FAS, MARCH5, KLHL24, STAT1	77%	83%	77%	79%	81%	83%
50	WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, ME2, SLC4A4, AK2, CAMSAP1L1, FAS, BAZ1A, MARCH5, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1	81%	79%	85%	83%	77%	66%
51	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, ARF6, CXCL9, CXCL10, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, FAS, RBBP4, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	79%	85%	79%	85%	72%
52	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, SFRS2, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, PSAT1, HNRPD	77%	83%	81%	86%	69%	76%
53	HNRPD, WARS, SFRS2, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, GTSE1, FAS, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, SEC10L1, BRIP1, KLHL24, STAT1	88%	83%	92%	79%	92%	72%
54	HNRPD, WARS, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, SLC25A11, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, SFRS2, SEC10L1, STAT1	77%	79%	85%	83%	85%	79%
55	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, NDUFA9, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, CDC42BPA, FLJ10534, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5	88%	90%	88%	76%	88%	79%
56	SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, FLJ10534, SEC10L1, HNRPD, KLHL24, STAT1	85%	79%	85%	79%	81%	86%

10

20

30

40

【表 9 - 7】

		SVM		3NN		INN	
57	SFRS2, PAICS, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, TRIM25, NDUFA9, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, ATP5A1, FAS, PBK, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	81%	86%	85%	79%	85%	83%
58	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, NUP210, SOCS6, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, KLHL24, ETNK1	81%	76%	92%	79%	88%	72%
59	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, BRRN1, AGPAT5, MARCH5, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	81%	79%	88%	86%	85%	83%
60	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, TLK1, CXCL11, RBM25, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, FLJ13220, PSAT1, STAT1	92%	79%	77%	86%	69%	76%
61	WARS, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, STAT1	77%	83%	85%	72%	85%	69%
62	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1	85%	76%	88%	83%	77%	69%
63	WARS, EIF4E, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, MAD2L1, CXCL10, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, SOCS6, FAS, FLJ10534, FLJ13220, PBK, BRIP1, ETNK1, STAT1	81%	83%	65%	83%	73%	72%
64	WARS, SFRS2, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CXCL9, IRF8, RAB1F, CXCL10, CHEK1, NDUFA9, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, FAS, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, TRMT5, KLHL24, STAT1	69%	79%	73%	83%	85%	83%
65	HNRPD, WARS, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, CTSS, LMAN1, ARF6, CDC40,	85%	72%	88%	79%	77%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 8】

		SVM		3NN		INN	
	SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, FUT4, GZMB, IFT20, RBM25, CAMSAP1L1, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1						
66	IINRPD, WARS, SFRS2, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, IRF8, RABIF, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, CIQBP, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, NUP210, ATP5A1, DDAH2, FAS, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	81%	76%	96%	69%	81%	66%
67	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, DCK, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, CAMSAP1L1, FAS, AGPAT5, FLJ13220, PBK, HNRPD, ETNK1	77%	83%	92%	79%	77%	69%
68	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, TYMS, TES, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, NUP210, hCAP-D3, SOCS6, FAS, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, STAT1	77%	76%	88%	79%	92%	79%
69	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, BRRN1, MARCH5, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	81%	83%	92%	72%	77%	79%
70	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, USP4, TES, LMAN1, CDC40, CXCL9, TRF8, CXCL10, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, FAS, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	79%	85%	83%	85%	79%
71	HNRPD, WARS, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, CIQBP, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, BAZ1A, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	86%	88%	76%	81%	72%
72	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, TYMS, USP4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, IFT20, RBBP4, SLC4A4, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, FLJ10534, MARCH5, IINRPD, TRMT5, STAT1	81%	83%	85%	86%	88%	83%
73	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, ARF6, CXCL9, CXCL10, CHEK1, TRIM25, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, ME2, SLC4A4, RBM25, AK2, SFRS2, DDAH2, FAS, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	73%	79%	81%	79%	77%	76%
74	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2,	92%	86%	81%	83%	88%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 9】

		SVM		3NN		1NN	
	DLGAP4, TYMS, USP4, TES, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, BRRN1, ATP5A1, FAS, AGPAT5, PBK, HNRPD, ETNK1, STAT1						
75	HNRPD, WARS, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, CDC40, GTSE1, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, DDAH2, MARCH5, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1	85%	86%	88%	79%	85%	76%
76	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, IRF8, GTSE1, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, NUP210, ATP5A1, CDC42BPA, SFRS2, FAS, MARCH5, SEC10L1, BRIP1, STAT1	85%	83%	88%	86%	85%	83%
77	HNRPD, WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, SLC4A4, CXCL10, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, TLK1, RBM25, CDC42BPA, SFRS2, FAS, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, TRMT5, STAT1	96%	83%	92%	83%	88%	79%
78	WARS, SFRS2, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, GZMB, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, FAS, FLJ10534, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24	81%	83%	92%	76%	85%	76%
79	HNRPD, WARS, SFRS2, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, RBM25, SOCS6, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	81%	72%	88%	79%	88%	69%
80	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, HNRPD, ME2, CXCL11, RBBP4, RBM25, AK2, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, KLHL24, STAT1	85%	86%	81%	69%	69%	69%
81	EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, IFT20, RBM25, NUP210, CDC42BPA, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	79%	85%	76%	81%	66%
82	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES,	81%	90%	85%	76%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 10】

		SVM		3NN		1NN	
	LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, AGPAT5, DKFZp762E1312, FLJ13220, PBK						
83	SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, LMAN1, ARF6, CDC40, IRF8, CXCL10, CHEK1, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, NUP210, FAS, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24	65%	79%	77%	83%	77%	79%
84	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, MAD2L1, CXCL10, TRIM25, KITLG, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, IFT20, CXCL11, RBM25, FAS, AGPAT5, MARCH5, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	85%	83%	88%	76%	73%	72%
85	HNRPD, SFRS2, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, USP4, CTSS, ARF6, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, RBBP4, CXCL11, RBM25, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5	88%	76%	92%	76%	81%	69%
86	WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, ATP5A1, SFRS2, FAS, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	85%	76%	81%	83%	81%	76%
87	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, AK2, NUP210, BRRN1, ATP5A1, SFRS2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, PSAT1, BRIP1, KLHL24	73%	79%	88%	83%	69%	72%
88	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, CHEK1, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, ETNK1	73%	83%	85%	79%	81%	72%
89	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, USP4, CTSS, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, RBBP4, RBM25, ATP5A1, SOCS6, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24	77%	76%	88%	79%	85%	66%
90	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10,	77%	79%	88%	76%	88%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

		SVM		3NN		INN	
	PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, AK2, SOCS6, DDAH2, FAS, RBBP4, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1						
91	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBBP4, RBM25, CAMSAP1L1, SEC10L1, PBK, PSAT1, KLHL24	69%	83%	81%	79%	77%	76%
92	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5	77%	83%	92%	83%	77%	66%
93	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, DCK, MAD2L1, CDC40, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, CDC42BPA, DDAH2, RBBP4, MARCH5, DKFZp762E1312, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1	73%	83%	77%	79%	77%	76%
94	HNRPD, WARS, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, SLC4A4, SFRS2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, PBK, BRIP1	88%	83%	85%	76%	85%	69%
95	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, DCK, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, DDAH2, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24	73%	79%	85%	83%	85%	79%
96	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBM25, NUP210, SOCS6, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, ETNK1	85%	86%	92%	76%	77%	69%
97	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, IFT20, TLK1,	92%	90%	88%	76%	77%	66%

10

20

30

40

【表 9 - 1 2】

		SVM		3NN		1NN	
	CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, TRMT5, KLHL24						
98	HNRPD, WARS, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, NUP210, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	73%	76%	92%	83%	81%	83%
99	WARS, EPAS1, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, ATP5A1, CDC42BPA, SFRS2, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	86%	92%	72%	77%	69%
100	HNRPD, WARS, SFRS2, PAICS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	77%	79%	88%	83%	88%	76%
101	HNRPD, WARS, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, ARF6, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, CAMSAP1L1, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, KLHL24, ETNK1	73%	83%	88%	86%	85%	76%
102	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, BAZ1A, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1	85%	86%	81%	83%	85%	79%
103	WARS, SFRS2, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, RBBP4, MARCH5, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	81%	86%	85%	76%	77%	76%
104	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, IFT20,	85%	86%	88%	72%	77%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 1 3】

		SVM		3NN		INN	
	SLC4A4, CXCL11, RBM25, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1						
105	WARS, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, BRRN1, SFRS2, DDAH2, RBBP4, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	88%	86%	81%	83%	81%	83%
106	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, FAS, MARCH5, DKFZp762B1312, SEC10L1, PBK, STAT1	81%	90%	85%	83%	81%	76%
107	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	85%	83%	81%	86%	81%	72%
108	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, SFRS2, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, PBK, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	81%	83%	85%	69%	73%	79%
109	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, DCK, CDC40, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, KLHL24, STAT1	77%	79%	88%	79%	77%	72%
110	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, ATP5A1, SOCS6, AGPAT5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24	73%	79%	85%	83%	88%	83%
111	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB,	81%	90%	88%	83%	77%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 1 4】

		SVM		3NN		1NN	
	TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1						
112	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, TRIM25, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, DDAH2, FAS, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	96%	90%	81%	76%	77%	76%
113	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1	65%	76%	88%	76%	85%	83%
114	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CXCL10, FAS, PLK4, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1	81%	76%	81%	79%	85%	62%
115	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPO, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, DCK, ARF6, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, KITLG, NDUFA9, KPNB1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, DDAH2, FAS, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1	81%	86%	81%	76%	81%	79%
116	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, DDAH2, MARCH5, FLJ13220, PBK, PSAT1, TRMT5, ETNK1, STAT1	81%	79%	73%	90%	73%	69%
117	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPO, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, ATP5A1, RBBP4, AGPAT5, PSAT1, HNRPD, KLHL24, STAT1	92%	90%	88%	79%	81%	72%
118	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, DLGAP4, TYMS, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, SFRS2, BAZ1A,	77%	90%	88%	76%	73%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 15】

		SVM		3NN		1NN	
	SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1						
119	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, CHEK1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	76%	92%	83%	92%	76%
120	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, DCK, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, hCAP-D3, ATP5A1, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1	81%	86%	88%	83%	85%	72%
121	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, hCAP-D3, DDAH2, FAS, BAZ1A, FLJ10534, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	85%	90%	88%	90%	85%	76%
122	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	69%	76%	77%	86%	69%	69%
123	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	73%	83%	85%	76%	81%	79%
124	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	76%	92%	76%	85%	72%
125	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, MAD2L1, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, HNRPD,	85%	86%	92%	86%	88%	83%

10

20

30

40

【表 9 - 1 6】

		SVM		3NN		1NN	
	ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, BRRN1, FAS, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24						
126	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, BRRN1, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1	77%	83%	88%	86%	85%	72%
127	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, FUT4, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP11.1, BRRN1, ATP5A1, SFRS2, FAS, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, TRMT5, KLHL24, STAT1	73%	83%	73%	90%	73%	86%
128	HNRPD, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, SOCS6, DDAH2, RBBP4, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, BRIP1, ETNK1, STAT1	69%	83%	77%	83%	85%	76%
129	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, RBM25, NUP210, CDC42BPA, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1	73%	76%	92%	79%	85%	72%
130	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, CA2, ME2, CXCL11, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, AGPAT5, FLJ10534, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, STAT1	85%	83%	92%	72%	88%	76%
131	WARS, SFRS2, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, SOCS6, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, PBK, BRIP1, STAT1	85%	83%	92%	86%	88%	79%
132	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11,	77%	83%	88%	76%	85%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 17】

		SVM		3NN		1NN	
	GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, FAS, RBBP4, BAZ1A, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, STAT1						
133	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, RAB1F, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, RBBP4, TLK1, RBM25, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1	77%	83%	88%	76%	85%	79%
134	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, IRF8, GTSE1, CXCL10, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, FAS, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, STAT1	81%	86%	77%	93%	81%	79%
135	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, DDAH2, FLJ10534, PBK, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1	77%	90%	88%	72%	85%	79%
136	WARS, SFRS2, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, PBK, BRIP1, KLHL24	81%	79%	85%	79%	81%	69%
137	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	85%	83%	81%	83%	73%	72%
138	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, ARF6, CXCL9, IRF8, CXCL10, CHEK1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, PBK, PSAT1, HNRPD, TRMT5, KLHL24	73%	76%	85%	83%	81%	76%
139	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4,	85%	76%	85%	79%	77%	69%

10

20

30

40

【表 9 - 1 8】

		SVM		3NN		1NN	
	TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, ATP5A1, FAS, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, TRMT5, ETNK1, STAT1						
140	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, AGPAT5, FLJ10534, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	90%	85%	79%	81%	72%
141	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, hCAP-D3, BRRN1, FAS, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1	85%	83%	88%	83%	73%	79%
142	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, PLK4, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, SOCS6, CDC42BPA, FAS, RBBP4, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, STAT1	77%	83%	81%	83%	85%	79%
143	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, DDAH2, FAS, RBBP4, AGPAT5, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24	73%	72%	88%	79%	92%	76%
144	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, hCAP-D3, FLJ10534, DKFZp762E1312, FLJ13220, HNRPD, STAT1	73%	79%	85%	79%	69%	76%
145	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, TRIM25, C1QBP, KPNB1, SLC25A11, C17orf25, ME2, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, DDAH2, FAS, MARCH5, STAT1	77%	79%	81%	86%	81%	83%
146	WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL9, CXCL10, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, SLC4A4,	81%	79%	88%	79%	85%	69%

10

20

30

40

【表 9 - 19】

		SVM		3NN		INN	
	RBM25, hCAP-D3, SOCS6, CDC42BPA, FAS						
147	HNRPD, WARS, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, TLK1, CXCL11, RBM25, ATP5A1, SFRS2, FAS, MARCH5, SEC10L1, PBK, TRMT5, STAT1	88%	83%	92%	83%	85%	83%
148	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, SEC10L1, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1	73%	83%	88%	79%	85%	72%
149	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL10, HNRPA3P1, NDUFA9, C17orf25, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, DDAH2, FAS, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1	77%	79%	85%	76%	88%	79%
150	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, FLJ10534, SEC10L1, BRIP1, TRMT5, STAT1	85%	83%	88%	86%	85%	79%
151	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, DCK, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, AK2, CDC42BPA, SEC10L1, FLJ13220, KLHL24, STAT1	100%	97%	85%	86%	81%	72%
152	WARS, STAT1, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, ME2, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, FAS, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PSAT1, HNRPD, TRMT5	85%	90%	81%	86%	65%	86%
153	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, C1QBP, SLC25A11, CA2, ME2, FUT4, IFT20, SLC4A4, RBM25, SFRS2, DDAH2, PBK, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1	69%	86%	85%	86%	88%	79%
154	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, FUT4, IFT20, hCAP-D3, SOCS6, DDAH2, FAS, BAZ1A, PBK, KLHL24	88%	83%	81%	83%	85%	72%
155	SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, TYMS, TES, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, TLK1, RBM25, CDC42BPA, FAS, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	92%	83%	88%	83%	77%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 2 0】

		SVM		3NN		1NN	
156	WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, SLC25A11, ME2, FUT4, RBM25, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24	81%	83%	88%	79%	92%	79%
157	HNRPD, WARS, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, BRIP1, STAT1	92%	86%	85%	69%	85%	69%
158	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, TRIM25, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, NUP210, FAS, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, STAT1	69%	83%	92%	86%	88%	83%
159	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ13220, BRIP1, KLHL24, STAT1	77%	76%	88%	79%	85%	66%
160	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, NDUFA9, C17orf25, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, FAS, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, STAT1	77%	76%	77%	83%	77%	79%
161	EIF4E, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, KLHL24, STAT1	92%	86%	85%	79%	88%	72%
162	HNRPD, WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, CXCL10, C1QBP, SLC25A11, C17orf25, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, CDC42BPA, FAS, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1	81%	79%	85%	72%	85%	76%
163	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, DCK, CDC40, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, RBBP4, SLC4A4, RBM25, FAS, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, TRMT5, STAT1	69%	86%	81%	83%	81%	79%
164	HNRPD, WARS, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, GTSE1, CXCL10, CHEK1, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBBP4, RBM25, AK2, BRRN1, FAS, AGPAT5, MARCH5, PBK, BRIP1, STAT1	81%	83%	92%	79%	81%	83%
165	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, CXCL9, CXCL10, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9,	73%	83%	88%	79%	88%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 2 1】

		SVM		3NN		INN	
	KPNB1, WHSC1, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1						
166	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, TES, CDC40, IRF8, RABIF, CXCL10, PLK4, TRIM25, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, FAS, RBBP4, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1	73%	76%	81%	83%	77%	76%
167	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, DDAI2, SEC10L1, FLJ13220, PBK, KLHL24, STAT1	88%	93%	85%	76%	88%	72%
168	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, NDUFA9, WHSC1, HNRPD, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, NUP210, hCAP-D3, SEC10L1, PSAT1, KLHL24, STAT1	73%	79%	81%	86%	85%	76%
169	SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, KITLG, C1QBP, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, FAS, HNRPD, BRIP1, STAT1	73%	79%	85%	86%	88%	76%
170	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, AK2, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, TRMT5, STAT1	85%	83%	88%	83%	77%	76%
171	SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, GBP1, GMFB, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, BRRN1, ATP5A1, RBBP4, HNRPD, BRIP1, STAT1	88%	86%	85%	86%	77%	79%
172	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, SLC4A4, CXCL10, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, ATP5A1, FAS, RBBP4, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	79%	96%	86%	88%	83%
173	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, TES, LMAN1, DCK, CXCL9, CXCL10, KITLG, KPNB1, SLC25A11, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1	77%	79%	77%	86%	73%	86%
174	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, SLC25A11, NDUFA9, CA2, ME2, CXCL11, RBBP4, RBM25, NUP210, FAS, SEC10L1, PBK, STAT1	85%	79%	88%	83%	85%	86%
175	HNRPD, WARS, EPAS1, PRDX3, MTHFD2,	85%	90%	88%	83%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 2 2】

		SVM		3NN		1NN	
	PSME2, DLGAP4, TYMS, CDC40, IRF8, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, CA2, ME2, GZMB, IFT20, SLC4A4, AK2, NUP210, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, STAT1						
176	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, RBBP4, SLC4A4, CXCL11, RBM25, ATP5A1, DDAH2, BAZ1A, PBK, BRIP1, STAT1	81%	79%	88%	76%	88%	79%
177	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, PSME2, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, CDC40, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, GZMB, IFT20, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, BRIP1, KLHL24	96%	93%	92%	76%	88%	76%
178	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, TYMS, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, CA2, ME2, IFT20, RBM25, AK2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, STAT1	85%	83%	88%	79%	88%	72%
179	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, DKFZp762E1312, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	85%	86%	88%	76%	81%	76%
180	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CXCL9, IRF8, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, CDC42BPA, SFRS2, FAS, PSAT1	92%	90%	88%	79%	73%	76%
181	WARS, EIF4E, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, FAS, PLK4, C1QBP, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, RBBP4, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	79%	81%	79%	85%	76%
182	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, CA2, HNRPD, ME2, RBBP4, SLC4A4, RBM25, BRRN1, FAS, BAZ1A, BRIP1, STAT1	88%	83%	85%	83%	77%	86%
183	HNRPD, WARS, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, DDAH2, FAS, ETNK1, STAT1	88%	90%	81%	86%	81%	79%
184	HNRPD, WARS, PAICS, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, CXCL9, CXCL10, KIF1LG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, NUP210, ATP5A1, CDC42BPA, FAS, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, STAT1	73%	83%	77%	69%	69%	69%
185	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, DCK, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4,	81%	86%	81%	86%	73%	83%

10

20

30

40

【表 9 - 2 3】

		SVM		3NN		1NN	
	TRIM25, KITLG, SLC25A11, WHSC1, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, NUP210, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1						
186	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, TYMS, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, SOCS6, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1	85%	79%	85%	79%	73%	76%
187	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, STAT1	77%	83%	85%	79%	81%	79%
188	HNRPD, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, hCAP-D3, DDAH2, RBBP4, PBK, BRIP1, STAT1	77%	86%	85%	83%	85%	76%
189	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, NUP210, CDC42BPA, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24, STAT1	77%	79%	96%	79%	85%	72%
190	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, DDAH2, FLJ10534, SEC10L1, BRIP1, STAT1	92%	79%	85%	83%	69%	79%
191	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, SOCS6, CDC42BPA, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, TRMT5, STAT1	77%	83%	85%	76%	85%	79%
192	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, FAS, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5	73%	86%	85%	83%	85%	83%

10

20

30

40

【表 9 - 2 4】

		SVM		3NN		1NN	
193	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, SOCS6, BAZ1A, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1	77%	76%	85%	83%	81%	72%
194	SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, CDC42BPA, MARCH5, FLJ13220, HNRPD, STAT1	77%	83%	85%	83%	81%	76%
195	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, ARF6, CDC40, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, RBBP4, TLK1, SLC4A4, CXCL11, RBM25, ATP5A1, AGPAT5, FLJ10534, FLJ13220, ETNK1, STAT1	81%	86%	88%	76%	85%	79%
196	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, RBBP4, RBM25, AK2, CDC42BPA, MARCH5, TRMT5, KLHL24	88%	83%	88%	79%	88%	72%
197	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, CDC42BPA, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK	77%	79%	85%	79%	88%	79%
198	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, RABIF, CXCL10, PLK4, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, FAS, AGPAT5, PSAT1, HNRPD, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	90%	77%	83%	77%	66%
199	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, CA2, ME2, GZMB, RBBP4, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, SOCS6, AGPAT5, SEC10L1, PBK, STAT1	92%	90%	96%	76%	85%	76%
200	SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, IFT20, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, AGPAT5, DKFZp762E1312, PBK, PSAT1, HNRPD, TRMT5, ETNK1, STAT1	81%	86%	88%	79%	73%	72%
201	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E,	88%	93%	88%	76%	85%	66%

10

20

30

40

【表 9 - 2 5】

		SVM		3NN		INN	
	MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, IFT20, SLC4A4, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, BRRN1, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1						
202	WARS, SFRS2, STAT1, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, SLC25A11, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, RBBP4, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, KLHL24, ETNK1	85%	86%	92%	76%	73%	72%
203	WARS, SFRS2, STAT1, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, NUP210, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24	92%	86%	85%	76%	69%	69%
204	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, ARF6, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, GZMB, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, ETNK1, STAT1	85%	83%	85%	76%	81%	72%
205	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, DDAH2, PSAT1, KLHL24, STAT1	96%	86%	81%	79%	85%	72%
206	WARS, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	81%	83%	88%	90%	77%	79%
207	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, SEC10L1, PBK, BRIP1, STAT1	85%	90%	96%	79%	85%	79%
208	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, NUP210, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312,	77%	79%	81%	83%	73%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 2 6】

		SVM		3NN		1NN	
	FLJ13220, PBK, BRIPI, TRMT5, ETNK1						
209	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, SOCS6, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, STAT1	85%	86%	88%	79%	85%	76%
210	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, DLGAP4, TYMS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, BRRN1, SOCS6, FAS, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24	77%	79%	85%	86%	81%	79%
211	WARS, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, MAD2L1, CDC40, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, C17orf25, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, SOCS6, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIPI, ETNK1, STAT1	77%	79%	85%	76%	81%	72%
212	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, GBPI, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, RBBP4, SLC4A4, RBM25, NUP210, DDAH2, PBK, KLHL24, ETNK1	81%	83%	85%	76%	77%	79%
213	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, CDC42BPA, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIPI, KLHL24, ETNK1	100%	90%	92%	72%	85%	79%
214	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, SLC25A11, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, AK2, BRRN1, SOCS6, CDC42BPA, SFRS2, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, BRIPI, TRMT5, KLHL24, STAT1	81%	79%	85%	79%	85%	72%
215	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, BRRN1, CDC42BPA, FAS, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIPI, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	86%	88%	72%	81%	72%
216	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10,	73%	83%	88%	79%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 27】

		SVM		3NN		INN	
	FAS, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, BAZ1A, AGPAT5, DKFZp762E1312, PBK, BRIP1						
217	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, SOCS6, DDAH2, FAS, FLJ13220, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	86%	81%	79%	77%	76%
218	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, PAICS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, AK2, ATP5A1, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, KLHL24	81%	83%	85%	83%	88%	76%
219	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1	81%	79%	85%	79%	88%	76%
220	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, USP4, TES, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, DDAH2, BAZ1A, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	73%	79%	85%	79%	85%	83%
221	HNRPD, EPAS1, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, ATP5A1, DDAH2, RBBP4, SEC10L1, PBK, BRIP1, ETNK1	81%	83%	88%	83%	85%	86%
222	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, ARF6, CXCL9, IRF8, GTSE1, RAB1F, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	88%	86%	92%	72%	81%	72%
223	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, ATP5A1, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5	85%	83%	88%	76%	81%	83%
224	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS,	85%	79%	92%	76%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 2 8】

		SVM		3NN		1NN	
	USP4, TES, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, CDC42BPA, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1						
225	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, PBK, BRIP1, TRMT5, STAT1	81%	79%	88%	76%	88%	79%
226	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, SLC4A4, CXCL11, RBM25, BRRN1, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	77%	79%	77%	86%	73%	69%
227	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, PRDX3, PSME2, GBP1, TK1, DLGAP4, TYMS, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, RBM25, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, STAT1	81%	90%	92%	76%	88%	69%
228	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, PBK, HNRPD, KLHL24	77%	83%	88%	76%	88%	76%
229	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, CXCL9, IRF8, RABIF, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, RBM25, SOCS6, DDAH2, MARCH5, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	85%	86%	85%	72%	85%	76%
230	WARS, SFRS2, STAT1, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24	73%	83%	81%	76%	69%	66%
231	SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, CXCL9, IRF8, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, CDC42BPA, FAS, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, TRMT5, STAT1	73%	76%	92%	72%	77%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 2 9】

		SVM		3NN		INN	
232	HNRPD, WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, CHEK1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, NUP210, CAMSAP1L1, BRRN1, FAS, RBBP4, BAZ1A, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, KLHL24, STAT1	73%	79%	88%	86%	81%	83%
233	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	79%	92%	76%	88%	76%
234	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, SLC25A11, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, NUP210, BRRN1, ATP5A1, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5	85%	90%	92%	79%	77%	83%
235	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, KPMB1, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1	81%	90%	92%	76%	85%	69%
236	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPMB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, ATP5A1, DDAH2, FAS, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	81%	83%	88%	72%	81%	76%
237	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, ARF6, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPMB1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, RBM25, AK2, ATP5A1, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, ETNK1, STAT1	77%	83%	92%	83%	81%	76%
238	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11,	85%	86%	88%	86%	85%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 3 0】

		SVM		3NN		1NN	
	CIQBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, TLK1, CXCL11, RBM25, BRRN1, DDAH2, FAS, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, STAT1						
239	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, SOCS6, DDAH2, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, STAT1	69%	79%	88%	83%	81%	76%
240	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, GZMB, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, hCAP-D3, BRRN1, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, FLJ10534, SEC10L1, BRIP1, KLHL24, ETNK1	81%	83%	96%	69%	81%	76%
241	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, SOCS6, CDC42BPA, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	73%	79%	88%	83%	92%	79%
242	WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, DCK, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	81%	83%	85%	79%	81%	69%
243	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, hCAP-D3, BRRN1, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	85%	83%	92%	79%	77%	72%
244	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, PBK,	81%	83%	88%	79%	81%	69%

10

20

30

40

【表 9 - 3 1】

		SVM		3NN		INN	
ETNK1							
245	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, CAMSAP1L1, hCAP-D3, CDC42BPA, FAS, MARCH5, SEC10L1, PBK, ETNK1, STAT1	77%	86%	88%	76%	77%	76%
246	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1	77%	83%	92%	79%	81%	79%
247	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, PLK4, KITLG, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	83%	85%	79%	85%	72%
248	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, CDC40, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, GZMB, IFT20, RBBP4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, BRRN1, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PSAT1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	86%	88%	76%	81%	69%
249	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, SOCS6, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, KLHL24, ETNK1, STAT1	92%	97%	88%	76%	85%	79%
250	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, STAT1	92%	90%	92%	76%	85%	79%
251	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4,	77%	90%	92%	76%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 3 2】

		SVM		3NN		INN	
	TYMS, LMAN1, ARF6, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, ATP5A1, SOCS6, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, BRIP1, TRMT5						
252	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, CDC40, SLC4A4, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, NUP210, BRRN1, ATP5A1, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	65%	83%	77%	90%	73%	76%
253	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBBP4, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, ATP5A1, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	73%	83%	85%	79%	81%	76%
254	HNRPD, WARS, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, ARF6, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, NUP210, hCAP-D3, SFRS2, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, KLHL24, STAT1	77%	76%	92%	86%	88%	79%
255	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, DDAH2, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1	81%	79%	85%	79%	85%	76%
256	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, TLK1, RBM25, NUP210, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24	77%	83%	85%	79%	81%	83%
257	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, TLK1, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534,	73%	86%	88%	83%	77%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 3 3】

		SVM		3NN		1NN	
	MARCH5, DKFZp762E1312, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1						
258	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, SOCS6, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1	77%	83%	73%	86%	73%	76%
259	HNRPD, WARS, EPAS1, PAICS, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, TLK1, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, ETNK1, STAT1	85%	93%	92%	72%	77%	72%
260	HNRPD, WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, SOCS6, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, ETNK1, STAT1	77%	79%	85%	76%	85%	69%
261	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, SOCS6, DDAH2, BAZ1A, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, ETNK1	85%	83%	88%	72%	77%	76%
262	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, SOCS6, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	79%	85%	79%	85%	76%
263	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, TRMT5, KLHL24	81%	83%	88%	79%	81%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 3 4】

		SVM		3NN		1NN	
264	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, STAT1	88%	86%	88%	83%	85%	79%
265	HNRPD, WARS, EPAS1, PAICS, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1	92%	90%	85%	76%	69%	76%
266	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, ATP5A1, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	77%	86%	88%	76%	85%	79%
267	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, NUP210, SOCS6, CDC42BPA, SFRS2, RBBP4, BAZ1A, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, KLHL24, STAT1	85%	83%	85%	79%	81%	76%
268	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CDC40, SLC4A4, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, STAT1	88%	93%	92%	76%	81%	72%
269	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, HNRPA3P1, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, CDC42BPA, FAS, RBBP4, BAZ1A, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, KLHL24, ETNK1, STAT1	81%	79%	92%	76%	81%	69%
270	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1,	88%	86%	88%	79%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 3 5】

		SVM		3NN		INN	
	HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1						
271	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, PLK4, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, GZMB, RBM25, AK2, ATP5A1, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	77%	69%	92%	79%	81%	69%
272	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, FUT4, IFT20, RBBP4, TLK1, CXCL11, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	73%	83%	92%	83%	85%	76%
273	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, CXCL9, IRF8, RAB1F, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, TLK1, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	88%	83%	85%	83%	77%	79%
274	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, NUP210, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1	81%	86%	88%	83%	85%	76%
275	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, DDAH2, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1	73%	86%	77%	83%	69%	79%
276	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, RBBP4, TLK1, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5	85%	79%	88%	79%	81%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 3 6】

		SVM		3NN		1NN	
277	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, RBM25, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, FAS, AGPAT5, MARCH5, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1	81%	83%	88%	76%	77%	69%
278	WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, SFRS2, DDAH2, AGPAT5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24	77%	72%	88%	83%	77%	79%
279	HNRPD, WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, DCK, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, DDAH2, RBBP4, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24	77%	86%	92%	76%	77%	76%
280	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, LMAN1, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, C1QBP, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, GZMB, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1	81%	79%	92%	79%	85%	72%
281	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, hCAP-D3, CDC42BPA, FAS, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, ETNK1	85%	79%	77%	86%	73%	76%
282	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, TLK1, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, STAT1	77%	83%	88%	83%	88%	86%
283	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, IFT20, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2,	81%	83%	85%	76%	85%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 3 7】

		SVM		3NN		1NN	
	BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1						
284	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1	81%	76%	88%	79%	85%	72%
285	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, SOCS6, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, HNRPD, TRMT5	85%	86%	92%	76%	81%	72%
286	WARS, EPAS1, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, SOCS6, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5	73%	76%	81%	79%	73%	66%
287	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, KPMB1, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, PBK, TRMT5, ETNK1, STAT1	88%	90%	88%	79%	77%	79%
288	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, SOCS6, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, DKFZp762E1312, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, ETNK1	81%	90%	85%	76%	85%	69%
289	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, RAB1F, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24	77%	86%	83%	83%	73%	69%
290	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2,	85%	83%	85%	83%	81%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 3 8】

		SVM		3NN		1NN	
	PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1						
291	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, TLK1, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, DDAH2, MARCH5, DKFZp762E1312, PBK, BRIP1, KLHL24	85%	86%	92%	79%	85%	86%
292	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, UBD, GTSE1, MYO1B, TMED5, RBBP8	81%	83%	85%	72%	69%	76%
293	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, CAMSAP1L1, ATP5A1, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, STAT1, FLJ22471, LAPTM5, DEPDC1, INDO, YDD19	81%	79%	77%	79%	69%	72%
294	WARS, SFRS2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, TLK1, SLC4A4, CXCL11, AK2, hCAP-D3, DDAH2, FAS, AGPAT5, FLJ10534, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1, IVD	73%	79%	88%	79%	85%	76%
295	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, IFT20, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, TACC3, IL2RB, AK2	85%	86%	85%	76%	73%	76%
296	HNRPD, WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBBP4, RBM25, AK2, DDAH2, FAS, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1,	81%	86%	92%	86%	85%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 3 9】

		SVM		3NN		INN	
	TRMT5, KLHL24, STAT1, FEM1C, ITGB5						
297	WARS, EIF4E, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, SLC4A4, CXCL10, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, ATP5A1, SOCS6, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, HNRPD, STAT1, LMAN1, LOC92249, NFS1	77%	79%	73%	86%	81%	86%
298	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, DCK, MAD2L1, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, DDAH2, RBBP4, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, ETNK1, STAT1, ZWINT, ZG16, TPRT, PURA	81%	76%	81%	72%	77%	76%
299	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, NDUFA9, WHSC1, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, AGPAT5, FLJ13220, KLHL24, SLAMF8, PBX1, CAP350	85%	79%	81%	69%	77%	72%
300	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, ARF6, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, BRRN1, ATP5A1, SFRS2, DDAH2, RBBP4, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, KLHL24, ETNK1, FLJ20273, VAPB, LARP4, CD74, BTN2A2	77%	79%	85%	76%	85%	79%
301	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, RBBP4, RBM25, CAMSAP1L1, BRRN1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, H2AFZ, PGGT1B	81%	76%	88%	69%	77%	69%
302	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, SLC4A4, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, SFRS2, TRMT5, KLHL24, STAT1, FKBP9	85%	86%	88%	83%	81%	79%
303	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, DLGAP4, TYMS, TES, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, RBBP4, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1, CHAF1A, ITGB5, HNRPD1	77%	79%	88%	79%	81%	76%
304	HNRPD, WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, TK1,	81%	79%	81%	83%	81%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 4 0】

		SVM		3NN		1NN	
	GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, BAZ1A, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIPI, KLHL24, STAT1, RBM28						
305	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, KPNB1, ME2, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, FAS, RBBP4, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, KLHL24, STAT1, PSME1, BUB3, SOCS6	77%	83%	77%	83%	88%	79%
306	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, ARF6, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBM25, CAMSAP1L1, SOCS6, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIPI, KLHL24, ETNK1, RPS2, CHAFIA, LGALS3BP	73%	79%	85%	79%	81%	76%
307	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, DDAH2, FAS, STAT1, CDCA8, HMGB3	85%	93%	85%	83%	81%	83%
308	WARS, MTHFD2, PSME2, GBP1, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, CHEK1, KITLG, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, ATP5A1, FAS, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1, ECGF1	81%	76%	81%	83%	77%	69%
309	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBBP4, RBM25, AK2, NUP210, BRRN1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, TRMT5, ETNK1, STAT1, SELL, GART	81%	83%	88%	76%	73%	76%
310	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPO, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, ARF6, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, BRIPI, KLHL24, ETNK1, WFDC1, YTHDF3, K-ALPHA-1, PAWR	73%	72%	85%	83%	69%	72%
311	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2,	81%	83%	88%	83%	73%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 4 1】

		SVM		3NN		INN	
	FUT4, CXCL11, IFT20, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, FAS, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, SMC2L1, IRF1						
312	WARS, EPAS1, STAT1, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CXCL9, IRF8, CXCL10, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, SOCS6, FAS, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, PSAT1, BRIP1, ETNK1, LPP, PPM1D, LAP3, TXNDC	73%	79%	81%	79%	77%	76%
313	WARS, EIF4E, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CXCL10, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, C17orf25, CA2, ME2, RBBP4, SLC4A4, RBM25, FAS, SEC10L1, PBK, HNRPD, ETNK1, STAT1, KIAA0828, SPCS3, NARS	77%	76%	85%	79%	77%	83%
314	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, CDC42BPA, FLJ10534, MARCI15, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, NUP160, HLA-E	81%	76%	85%	79%	81%	79%
315	WARS, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, CXCL10, CHEK1, HNRPA3P1, CIQBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, SFRS2, FAS, MARCH5, FLJ13220, KLHL24, ETNK1, STAT1, SOCS1	73%	79%	85%	83%	77%	72%
316	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, USP4, DCK, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11, CIQBP, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, DDAH2, SEC10L1, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24, STAT1, PPA2, GTSE1, TNFRSF11A, RYK	81%	83%	81%	79%	85%	76%
317	WARS, SFRS2, EPAS1, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, CHEK1, SLC25A11, CIQBP, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, FAS, RBBP4, FLJ10534, MARCH5, HNRPD, STAT1, KIF2C, HAT1	77%	90%	85%	79%	85%	83%
318	WARS, EIF4E, PRDX3, PSME2, GBP1, TYMS, LMAN1, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, NDUFA9, CA2, ME2, RBBP4, TLK1, CXCL11, SLC4A4, BRRN1, PBK, HNRPD, STAT1, TGFB2	69%	83%	77%	86%	81%	83%
319	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, LMAN1, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, PLK4, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBM25, NUP210, CAMSAP1L1, ATP5A1, FAS, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, PBK, PSAT1, HNRPD, STAT1, HLA-	92%	90%	88%	79%	73%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 4 2】

		SVM		3NN		1NN	
	DMB						
320	SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, CA2, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, STAT1, RIF1, SCC-112, U2AF2	73%	86%	73%	76%	81%	79%
321	HNRPD, WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, BRRN1, SFRS2, DDAH2, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, CD8A, GTF2H2, C14orf156, BIRC5	77%	83%	81%	79%	81%	76%
322	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, CA2, ME2, RBBP4, SLC4A4, RBM25, NUP210, hCAP-D3, SOCS6, BAZ1A, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, MAX, HADHSC	77%	79%	81%	83%	88%	76%
323	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, TRIM25, SLC25A11, CIQBP, NDUFA9, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, BRRN1, ATP5A1, DDAH2, FAS, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, ETNK1, STAT1, AP1G1	88%	83%	88%	76%	85%	79%
324	WARS, STAT1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, ARF6, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, CIQBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, BRRN1, ATP5A1, SOCS6, RBBP4, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, ETNK1, MIS12, RBMS3, RUNX1, TTC19	73%	76%	81%	83%	85%	86%
325	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, NDUFA9, SLC25A11, CA2, ME2, GZMB, CXCL11, hCAP-D3, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, ETNK1, STAT1, JAK2, RNGTT	85%	76%	92%	76%	85%	76%
326	WARS, PAICS, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, ARF6, CDC40, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, CIQBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, CDC42BPA, AGPAT5, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, STAT1, CDC2, ATP13A3, ZC3HAV1, FANCA	73%	76%	81%	79%	77%	66%
327	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, TYMS, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11,	77%	79%	85%	79%	69%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 4 3】

		SVM		3NN		INN	
	WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, RBM25, NUP210, BAZ1A, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, SGPP1, CLCA4, FOXM1						
328	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, KLHL24, ETNK1, MCAM, BUB3, YTHDC2, APOL6, NUP210	88%	83%	85%	79%	81%	76%
329	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, SOCS6, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, CACNB3, BUB1B, ESPL1, H2AFZ	88%	86%	85%	76%	77%	72%
330	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, USP4, CXCL9, CXCL10, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, C17orf25, ME2, CXCL11, RBBP4, hCAP-D3, ATP5A1, FAS, AGPAT5, FLJ10534, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1, LHCGR	77%	79%	73%	79%	65%	69%
331	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, DLGAP4, TYMS, CTSS, CDC40, SLC4A4, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, ME2, FUT4, RBBP4, TLK1, RBM25, AK2, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, ETNK1, STAT1, C18orf9, C10orf3, AURKB, IFI16, PTPRC	69%	72%	73%	86%	81%	76%
332	HNRPD, WARS, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, TYMS, CTSS, CXCL9, FAS, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, SFRS2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, AK2	77%	83%	88%	76%	77%	72%
333	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, BAZ1A, AGPAT5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1, TOP2A, NUSAP1, USP14, PRF1, SCYL2	88%	86%	85%	66%	65%	79%
334	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CXCL10, FAS, WHSC1, C17orf25, ME2, IFT20, TLK1, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, HNRPD, ETNK1, STAT1, HLA-DRA, POLE2, PAICS, NUP210	88%	93%	88%	86%	73%	83%

10

20

30

40

【表 9 - 4 4】

		SVM		3NN		1NN	
335	HNRPD, WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CDC40, CXCL9, PLK4, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, FAS, FLJ10534, DKFZp762E1312, SEC10L1, ETNK1, STAT1, WDHD1	81%	83%	92%	79%	88%	83%
336	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, MAD2L1, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, BAZ1A, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, CUTL1, FAM64A	77%	86%	85%	76%	81%	76%
337	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, CDC40, CXCL9, IRF8, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, FAS, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, TRMT5, STAT1, TM6P1, ZNF304, KLF7	77%	79%	92%	69%	92%	79%
338	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RAB1F, CXCL10, FAS, CHEK1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, GZMB, RBBP4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, MCM10, HLA-DMA, RABEP1, YARS, P15RS	81%	93%	92%	79%	81%	72%
339	WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, MAD2L1, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, KPNB1, WHSC1, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, AGPAT5, KLHL24, CDKN1C, RFC5, FEN1, TERC	73%	79%	77%	79%	69%	83%
340	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1, SPFH1, SP3, CDC20, RAP1GDS1, M11S1	73%	79%	85%	83%	81%	72%
341	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, ARF6, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, HNRPD, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1, AVEN, HLA-DPA1, CD59	96%	90%	81%	72%	73%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 4 5】

		SVM		3NN		INN	
342	WARS, SFRS2, EPAS1, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, SLC4A4, GTSE1, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, STAT1, MPP5, EIF4A1, TRIP13, APOL3	81%	83%	92%	79%	85%	79%
343	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, SOCS6, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1, GPR161, SCGD	69%	79%	85%	83%	88%	76%
344	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL10, FAS, CHEK1, KITLG, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, GZMB, CXCL11, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, MARCH5, KLHL24, ETNK1, STAT1, ADH1C, WHSC1, HIP2	77%	86%	92%	79%	88%	86%
345	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, ARF6, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, GZMB, IFT20, CXCL11, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, BRRN1, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, XPO7, TRAFD1, YTHDC2, RNF138	81%	86%	88%	83%	88%	72%
346	WARS, SFRS2, EPAS1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, NUP210, BRRN1, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, PSAT1, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1, ACADSB, AMIGO2, CCL5, KIAA0286	81%	83%	85%	76%	81%	72%
347	SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, SLC25A11, KPNB1, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, CDC42BPA, BAZ1A, FLJ10534, FLJ13220, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1, PSMB9, HBP1, CPD, AIM2	81%	83%	92%	79%	85%	79%
348	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, MCM6, GMFB, DLGAP4, CDC40, CXCL10, CHEK1, KPNB1, CA2, ME2, RBBP4, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, FAS, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, STAT1, TTK, YBX2, BCL7C, SI	73%	86%	73%	86%	73%	79%
349	WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CTSS, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11,	88%	79%	96%	69%	88%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 4 6】

		SVM		3NN		INN	
	KPNBI, C17orf25, ME2, GZMB, SLC4A4, NUP210, hCAP-D3, HNRPD, TRMT5, KLHL24, PRO2730						
350	EPAS1, EIF4E, PRDX3, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, SLC4A4, CXCL10, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, RBM25, CAMSAP1L1, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, MCM2, GGA2, SPAG5, VRK1, EBNA1BP2	73%	83%	92%	79%	81%	76%
351	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, CHEK1, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, C17orf25, CA2, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, CDC42BPA, AGPAT5, MARCH5, HNRPD, KLHL24, STAT1, MYCBP, GBP1, ITGA4, PBXIP1, CENPA	85%	76%	88%	83%	88%	76%
352	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, GZMB, CXCL11, BRRN1, SOCS6, CDC42BPA, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, ETNK1, STAT1, PPIG, NUP98, FUSIP1, SH3GLB1	77%	79%	92%	76%	77%	76%
353	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK, CDC40, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, ME2, GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, DDAH2, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, HNRPD, KLHL24, ETNK1, STAT1, C5orf4, KIF23, SSPN	85%	83%	88%	79%	73%	72%
354	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, SFPQ, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, IFT20, RBBP4, CXCL11, RBM25, NUP210, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, PBK, KLHL24, MAP2K4, UBE2L6	85%	83%	92%	83%	81%	76%
355	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, MCM6, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, C1QBP, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, SEC10L1, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1, DNA2L, TAP2, SYNPO	88%	90%	73%	79%	73%	76%
356	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, SFRS2, FAS, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1, EXOSC9, KIF15, FBXL14, ABCE1	69%	83%	85%	83%	81%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 4 7】

		SVM		3NN		INN	
357	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, STAT1, CCL5, FLJ20516, BUB1, MRPL42	85%	86%	88%	79%	81%	72%
358	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBBP4, RBM25, AK2, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, ETNK1, STAT1, GZMA, EIF4A1, PSMA3, CD2, CCNB1	77%	83%	85%	79%	81%	69%
359	WARS, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, AGPAT5, FLJ13220, PSAT1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1, RRM1, CXCL13, NKG7, MGAT2, LCP2	77%	79%	81%	76%	77%	66%
360	HNRPD, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, CXCL10, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, KLHL24, C1orf112, TCF7L2, RARRES3, SERBP1, TBX2	88%	90%	85%	79%	73%	76%
361	HNRPD, WARS, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, ARF6, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, RBM25, AK2, NUP210, hCAP-D3, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, SEC10L1, PBK, KLHL24, STAT1, PTGER3, hCAP-G	81%	83%	88%	76%	77%	69%
362	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, SFPQ, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, CTSS, LMAN1, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, FAS, FLJ10534, SEC10L1, PSAT1, KLHL24, NUP50, MCCC2, RABGEF1	81%	90%	85%	79%	77%	83%
363	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, SLC25A11, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, RBBP4, BAZ1A, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, HNRPD, ETNK1, STAT1, PSMA6, ZNF345, UBAP1	92%	90%	77%	83%	69%	72%
364	WARS, EPAS1, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, TYMS, TES, LMAN1, SLC4A4,	77%	86%	88%	76%	85%	76%

10

20

30

40

【表 9 - 4 8】

		SVM		3NN		INN	
	CXCL9, RABIF, FAS, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, WHSC1, ME2, CDC42BPA, FLJ10534, SEC10L1, PBK, STAT1, ZBTB20, NAT2						
365	WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, DDAH2, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, ETNK1, STAT1, HMMR, CTSL	85%	86%	85%	76%	81%	69%
366	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, IFT20, CXCL11, SLC4A4, RBM25, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, FLJ13220, PBK, HNRPD, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1, PBX1, ZDHHC3, CLEC2D	88%	83%	85%	72%	69%	76%
367	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, ARF6, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, T1K1, SLC4A4, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, DDAH2, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1, NEK2, KIAA0841, RNMT, C4orf16	73%	83%	85%	83%	73%	66%
368	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, FUT4, RBBP4, CXCL11, RBM25, NUP210, SOCS6, CDC42BPA, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, APOL1, PDGFA, FBXO5, CACYBP, ABCE1	73%	83%	81%	79%	81%	72%
369	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, PLK4, SLC25A11, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, IFT20, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, CDC42BPA, DDAH2, FAS, BAZ1A, AGPAT5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, BMP5, ETNK1, PTGER3, VAMP4, CCNB2	88%	86%	81%	83%	81%	79%
370	WARS, EPAS1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, CA2, ME2, CXCL11, RBBP4, TLK1, RBM25, AK2, BRRN1, SFRS2, BAZ1A, AGPAT5, FLJ13220, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1, TAP1, LCP2, ITGAL, CCNT2, FYB	81%	79%	81%	79%	81%	76%
371	HNRPD, WARS, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, DCK,	88%	79%	85%	79%	73%	72%

10

20

30

40

【表 9 - 4 9】

		SVM		3NN		1NN	
	ARF6, CXCL9, CXCL10, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, ME2, IFT20, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, CDC42BPA, SFRS2, FAS, BAZ1A, AGPAT5, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, NEIL3, PCDHGC3, NUSAP1						
372	SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, SLC4A4, RBM25, AK2, CDC42BPA, DDAH2, BAZ1A, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, KLHL24, ETNK1, STAT1, TNFAIP2	77%	79%	81%	83%	85%	79%
373	WARS, STAT1, EIF4E, SFPQ, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, ARF6, CDC40, SLC4A4, CXCL9, RAB1F, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, TLK1, RBM25, AK2, FLJ10534, FLJ13220, IINRPD, BRIP1, GEMIN4, PTPRC	85%	86%	92%	79%	81%	72%
374	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CTSS, DCK, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, CXCL11, RBM25, AK2, hCAP-D3, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1, APOBEC3G, KIF11, GBP2, RAB6A, ITGB5	77%	90%	81%	76%	85%	76%
375	WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, MAD2L1, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, BRRN1, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, HNRPD, STAT1, AP2B1, KIF2, K-ALPHA-1, GPHN	73%	72%	85%	90%	81%	83%
376	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, CXCL9, IRF8, RAB1F, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, RBBP4, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, KIF18A, KIF2C, NF2, DLG7, PSMA5	77%	83%	77%	86%	73%	86%
377	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, ATP5A1, DDAH2, AGPAT5, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, SLC4A4, CD7, DNMI1, RPL39, CDKN3	81%	90%	85%	90%	88%	72%
378	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E,	85%	90%	85%	72%	73%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 5 0】

		SVM		3NN		INN	
	PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, MAD2L1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, RBBP4, TLK1, RBM25, AK2, ATP5A1, AGPAT5, KLHL24, ETNK1, CD3Z, DHX15, MTHFD1						
379	WARS, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, DCK, SLC4A4, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, TRIM25, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, HNRPD, ME2, CXCL11, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, CDC42BPA, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, ATF6, RRM2, KPNA2	81%	83%	77%	83%	77%	79%
380	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, DLGAP4, TYMS, LMAN1, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, KITLG, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, BTN3A3	73%	83%	81%	86%	69%	72%
381	WARS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, CDC40, CXCL9, CXCL10, FAS, KITLG, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, RBM25, AK2, ATP5A1, SEC10L1, PBK, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1, CHEK1, C20orf45, CKS2	85%	83%	92%	86%	85%	76%
382	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, ARF6, MAD2L1, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, CHEK1, HNRPA3P1, KITLG, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, ME2, FUT4, CXCL11, IFT20, SLC4A4, RBM25, ATP5A1, CDC42BPA, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, ETNK1, STAT1, HMGN2, SFRS10	92%	90%	81%	79%	73%	76%
383	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, RABIF, CXCL10, FAS, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, RBM25, SFRS2, DDAH2, RBBP4, AGPAT5, FLJ13220, PBK, ETNK1, STAT1, TMEM48	85%	83%	88%	76%	81%	72%
384	WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, SFPQ, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, SLC4A4, CXCL9, RABIF, CXCL10, FAS, KPNB1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, CAMSAP1L1, KLHL24, STAT1, TRAF3IP3, SOS1	88%	90%	88%	83%	81%	76%
385	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, RABIF, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, TRIM25, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, CA2, ME2, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, AK2, BRRN1, ATP5A1, DDAH2,	85%	86%	88%	79%	73%	79%

10

20

30

40

【表 9 - 5 1】

		SVM		3NN		1NN	
	AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, PSAT1, HNRPD, BRIP1, KLHL24, STAT1, C16orf30						
386	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, WHSC1, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, RBM25, CAMSAP1L1, ATP5A1, DDAH2, FLJ10534, MARCH5, DKFZp762E1312, SEC10L1, PBK, TRMT5, STAT1, PGD, ZNF148	69%	76%	69%	86%	81%	86%
387	HNRPD, WARS, EPAS1, PRDX3, MTHFD2, PSME2, TK1, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, LMAN1, CXCL9, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, ME2, RBBP4, TLK1, SLC4A4, NUP210, SFRS2, SEC10L1, ETNK1, STAT1, SNRPC, RAC2	73%	86%	88%	83%	81%	83%
388	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, LMAN1, CDC40, CXCL10, NDUFA9, KPNB1, SLC25A11, ME2, CXCL11, SLC4A4, RBM25, NUP210, hCAP-D3, FAS, RBBP4, ETNK1, STAT1, DHX40, KIAA0090	73%	79%	73%	86%	77%	83%
389	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, LMAN1, ARF6, CXCL10, FAS, PLK4, TRIM25, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, ME2, CXCL11, GZMB, TLK1, SLC4A4, RBM25, hCAP-D3, ATP5A1, CDC42BPA, DDAH2, AGPAT5, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, SLA	85%	86%	88%	76%	81%	83%
390	WARS, EPAS1, EIF4E, PRDX3, TK1, GMFB, DLGAP4, USP4, CXCL9, CXCL10, FAS, CHIEK1, KITLG, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, ME2, IFT20, RBM25, HNRPD, BRIP1, ETNK1, STAT1, MASA, SYDE1, C9orf76, ZNF518	88%	86%	81%	83%	81%	86%
391	WARS, SFRS2, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, CXCL9, RABIF, CXCL10, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, ME2, RBBP4, CXCL11, RBM25, SOCS6, FAS, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, HNRPD, BRIP1, STAT1, KIAA0265, CCNA2, LRP8, CNAP1	85%	79%	92%	79%	88%	76%
392	HNRPD, WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, USP4, CTSS, ARF6, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, TRIM25, C1QBP, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, ATP5A1, SOCS6, CDC42BPA, FAS, RBBP4, BAZ1A, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, BRIP1, KLHL24, STAT1, GTPBP3, MOBK1B, MDS032, WDR45L	85%	90%	88%	79%	85%	69%
393	HNRPD, WARS, SFRS2, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, FAS, PLK4, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNB1, C17orf25, ME2, IFT20, RBBP4, TLK1, SLC4A4, CXCL11, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, CDC42BPA, SEC10L1,	81%	79%	77%	86%	69%	66%

10

20

30

40

【表 9 - 5 2】

		SVM		3NN		1NN	
	FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, FLJ20641, PIK3CD						
394	WARS, SFRS2, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, MAD2L1, CDC40, CXCL9, IRF8, CXCL10, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, SLC4A4, RBM25, AK2, FAS, SEC10L1, KLHL24, STAT1, KIAA0907	81%	90%	85%	79%	85%	72%
395	WARS, SFRS2, EPAS1, PAICS, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, DLGAP4, TYMS, TES, DCK, CDC40, SLC4A4, IRF8, CXCL10, PLK4, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, WHSC1, CA2, ME2, FUT4, GZMB, TLK1, CXCL11, RBM25, hCAP-D3, FAS, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PSAT1, HNRPD, BRIP1, STAT1, NUMB, HMGB2	85%	86%	85%	72%	69%	76%
396	WARS, EIF4E, MTHFD2, GMFB, DLGAP4, CTSS, CDC40, CXCL10, FAS, HNRPA3P1, C1QBP, NDUFA9, SLC25A11, HNRPD, ME2, FUT4, CXCL11, RBM25, ATP5A1, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, BRIP1, STAT1, KPNA2, IBRDC3, RIG, NP	81%	83%	81%	90%	73%	79%
397	WARS, EPAS1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, DCK, CDC40, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, TRIM25, KITLG, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNA1, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, GZMB, RBM25, AK2, NUP210, ATP5A1, DDAH2, FLJ10534, MARCH5, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, TRMT5, KLHL24, ETNK1, STAT1, SFRS7, SMURF2, SCC-112	81%	83%	92%	76%	73%	76%
398	WARS, SFRS2, PRDX3, PSME2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, MAD2L1, CXCL9, GTSE1, CXCL10, PLK4, TRIM25, C1QBP, NDUFA9, KPNA1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, GZMB, IFT20, SLC4A4, RBM25, AK2, hCAP-D3, ATP5A1, FAS, MARCH5, PBK, HNRPD, ETNK1, STAT1, HEM1, DKK1, PRDX1, ELOVL6, CD86	92%	97%	88%	76%	81%	79%
399	HNRPD, WARS, SFRS2, EPAS1, EIF4E, PRDX3, MTHFD2, PSME2, MCM6, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, LMAN1, CDC40, SLC4A4, CXCL9, GTSE1, CXCL10, FAS, PLK4, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, KPNA1, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, IFT20, RBM25, BRRN1, CDC42BPA, RBBP4, AGPAT5, MARCH5, SEC10L1, PBK, TRMT5, KLHL24, STAT1, PEG3, ASPM, NR5A2	85%	79%	88%	79%	88%	76%
400	WARS, SFRS2, PAICS, EIF4E, SFPO, PRDX3, MTHFD2, PSME2, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, LMAN1, DCK, MAD2L1, CXCL9, IRF8, CXCL10, PLK4, KITLG, C1QBP, NDUFA9, KPNA1, SLC25A11, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, ATP5A1, FAS, RBBP4, BAZ1A, FLJ10534, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, AMD1	65%	79%	92%	86%	85%	76%

10

20

30

40

【表9 - 53】

		SVM		3NN		INN	
401	HNRPD, WARS, EIF4E, MTHFD2, PSME2, GBP1, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, TES, MAD2L1, CXCL9, CXCL10, FAS, TRIM25, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, CXCL11, TLK1, SLC4A4, RBM25, BRRN1, DDAH2, MARCH5, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, STAT1, LOC146909, ECT2, BM039, GTF3C4	85%	79%	85%	86%	81%	76%
402	WARS, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, USP4, CTSS, DCK, ARF6, CDC40, CXCL9, CXCL10, PLK4, HNRPA3P1, TRIM25, KITLG, SLC25A11, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, HNRPD, ME2, CXCL11, IFT20, TLK1, SLC4A4, RBM25, AK2, CAMSAP1L1, ATP5A1, SOCS6, SFRS2, DDAH2, FAS, RBBP4, MARCH5, SEC10L1, FLJ13220, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, MS4A12, SMCHD1, RANBP2L1, SP110, SE57-1	81%	79%	88%	79%	81%	79%
403	WARS, SFRS2, EPAS1, STAT1, EIF4E, MTHFD2, PSME2, MCM6, TK1, GMFB, DLGAP4, TYMS, TES, CDC40, SLC4A4, CXCL9, IRF8, GTSE1, CXCL10, FAS, CHEK1, SLC25A11, C1QBP, NDUFA9, WHSC1, C17orf25, CA2, ME2, FUT4, TLK1, RBM25, CAMSAP1L1, hCAP-D3, DDAH2, RBBP4, FLJ10534, PBK, PSAT1, BRIP1, KLHL24, ETNK1, CAND1	73%	86%	81%	83%	69%	79%

10

20

【0240】

実施例20: 予測方法の特定の用途

本明細書に記載の遺伝子サインの選択において、サインを特徴付けるために2つの異なる統計的手法を用いた(k最近傍法およびサポートベクターマシン)。これらの方法は、packages class(ref)およびe1071(ref)によりR統計処理ソフトウェアシステム(ref)にパッケージとして提供されている。本文書に記載されたサインを以下のように検定した。いずれの場合も、所定のサインに関する予測モデル作成するために用いたデータは、再発および非再発サンプルの両方にわたって、そのサインを含む遺伝子に対応するプローブの遺伝子発現値(Affymetrixのアレイデータからの未処理正規化強度)であった。

k最近傍法に関しては、我々はk=1およびk=3のときの1つを除外する交差検証を用いて、表9に記載された感度(陽性の割合、すなわち再発、正しく分類されたサンプル)および特異度(陰性サンプルの割合、すなわち正しく分類された非再発サンプル)を得た。

以下のサポートベクターマシンパラメータを用いて1つを除外する交差検証による感度と特異度データを作成するためにこのデータセットを用いた(線形カーネルを用いてサポートベクターマシンモデルを作成し、使用したすべての他のパラメータには、e1071パッケージのsvm関数から得たデフォルト値を用いた)。

【0241】

サインを含む遺伝子は、それ自体発現量が有意に異なるプローブのリストおよびNZ22遺伝子サインからの遺伝子と相関することが見いだされた遺伝子のリストから得られた遺伝子であることに注意されたい。場合によっては、1つの遺伝子について、2以上の有意な(または相関した)プローブが存在した。これらの場合、予測モデルは、その遺伝子に関するすべての有意なプローブ(すなわち有意なプローブリスト中のもの、表1参照)にわたって強度データの中央値を用いた。

【0242】

30

40

50

参考文献

【 0 2 4 3 】

1. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Richard Boland C. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;104:2035-47.
2. Anwar S, Frayling IM, Scott NA, Carlson GL. Systematic review of genetic influences on the prognosis of colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1275-91.
3. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-71. 10
4. Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:3526-35.
5. Barrier A, Lemoine A, Boelle PY, et al. Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling. *Oncogene* 2005;24:6155-64.
6. Simon R. Roadmap for developing and validating therapeutically relevant genomic classifiers. *J Clin Oncol* 2005;23:7332-41. 20
7. Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005;365:488-92.
8. Marshall E. Getting the noise out of gene arrays. *Science* 2004;306:630-31.
9. Birkenkamp-Demtroder K, Christensen LL, Olesen SH, et al. Gene expression in colorectal cancer. *Cancer Res* 2002;62:4352-63.
10. Ihaka R, Gentleman R. R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 1996;5:299-314. 30

11. Smyth GK. Linear models and empirical Bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology* 2004;3:Article 3.
12. Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, et al. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol* 2004;5:R80. 10
13. Smyth GK, Speed TP. Normalization of cDNA microarray data. In: Carter D, ed. *METHODS: Selecting Candidate Genes from DNA Array Screens: Application to Neuroscience*. Vol. 31; 2003:265-73.
14. Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, et al. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics* 2003;4:249-64.
15. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* 1982;69:553-66. 20
16. Barnes CJ, Li F, Mandal M, Yang Z, Sahin AA, Kumar R. Heregulin induces expression, ATPase activity, and nuclear localization of G3BP, a Ras signaling component, in human breast tumors. *Cancer Res* 2002;62:1251-55.
17. Niki T, Izumi S, Saegusa Y, et al. MSSP promotes ras/myc cooperative cell transforming activity by binding to c-Myc. *Genes Cells* 2000;5:127-41.
18. Rein DT, Roehrig K, Schondorf T, et al. Expression of the hyaluronan receptor RHAMM in endometrial carcinomas suggests a role in tumor progression and metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:161-64. 30
19. Fernandez P, Carretero J, Medina PP, et al. Distinctive gene expression of human lung adenocarcinomas carrying LKB1 mutations. *Oncogene* 2004;23:5084-91.
20. Frey UH, Eisenhardt A, Lummen G, et al. The T393C polymorphism of the G alpha s gene (GNAS1) is a novel prognostic marker in bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:871-77.
21. Niini T, Vettenranta K, Hollmen J, et al. Expression of myeloid-specific genes in childhood acute lymphoblastic leukemia - a cDNA array study. *Leukemia* 2002;16:2213-21. 40
22. Yasui K, Mihara S, Zhao C, et al. Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Res* 2004;64:1403-10.

23. Nomura J, Matsumoto K, Iguchi-Ariga SM, Ariga H. Positive regulation of Fas gene expression by MSSP and abrogation of Fas-mediated apoptosis induction in MSSP-deficient mice. *Exp Cell Res* 2005;305:324-32.
24. Mayeur GL, Fraser CS, Peiretti F, Block KL, Hershey JW. Characterization of eIF3k: a newly discovered subunit of mammalian translation initiation factor eIF3. *Eur J Biochem* 2003;270:4133-39.
25. Hsieh YJ, Wang Z, Kovelman R, Roeder RG. Cloning and characterization of two evolutionarily conserved subunits (TFIIIC102 and TFIIIC63) of human TFIIIC and their involvement in functional interactions with TFIIIB and RNA polymerase III. *Mol Cell Biol* 1999;19:4944-52. 10
26. Matsumoto S, Abe Y, Fujibuchi T, et al. Characterization of a MAPKK-like protein kinase TOPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325:997-1004.
27. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol* 2003;13:224-30.
28. Abe Y, Matsumoto S, Kito K, Ueda N. Cloning and expression of a novel MAPKK-like protein kinase, lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase, specifically expressed in the testis and activated lymphoid cells. *J Biol Chem* 2000;275:21525-31. 20
29. Logan GJ, Smyth CM, Earl JW, et al. HeLa cells cocultured with peripheral blood lymphocytes acquire an immuno-inhibitory phenotype through up-regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase activity. *Immunology* 2002;105:478-87.
30. Lubcsedcr-Martellato C, Guenzi E, Jorg A, et al. Guanylate-binding protein-1 expression is selectively induced by inflammatory cytokines and is an activation marker of endothelial cells during inflammatory diseases. *Am J Pathol* 2002;161:1749-59. 30
31. Phillips SM, Banerjea A, Feakins R, Li SR, Bustin SA, Dorudi S. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer with microsatellite instability are activated and cytotoxic. *Br J Surg* 2004;91:469-75.
32. Oliveira SH, Taub DD, Nagel J, et al. Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. *Blood* 2002;100:4291-97. 40
33. Xanthoulea S, Pasparakis M, Kousteni S, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases. *J Exp Med* 2004;200:367-76.

34. Brennan DJ, O'Brien SL, Fagan A, et al. Application of DNA microarray technology in determining breast cancer prognosis and therapeutic response. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:1069-83.
35. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumor T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;92:651-54. 10
36. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.
37. Miyazaki M, Nakatsura T, Yokomine K, et al. DNA vaccination of HSP105 leads to tumor rejection of colorectal cancer and melanoma in mice through activation of both CD4 T cells and CD8 T cells. *Cancer Sci* 2005;96:695-705.
38. Ein-Dor L, Kela I, Getz G, Givol D, Domany E. Outcome signature genes in breast cancer: is there a unique set? *Bioinformatics* 2005;21:171-78. 20
39. Becker RA, Chambers, JM and Wilks AR *The New S Language*. Wadsworth & Brooks/Cole 1988.
40. Gentleman R., Carey VJ, Huber W., Irizarry RA, Dudoit S. *Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor*. Springer 2005.
41. Bauer DF. Constructing confidence sets using rank statistics. *Journal of the American Statistical Association* 1972;67:687-690. 30
42. Lönnstedt I. and Speed TP. Replicated microarray data. *Statistica Sinica* 2002;12:31-46.
43. Efron, B. and Tibshirani, R. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall. 2005
44. Harraway J. *Introductory Statistical Methods and the Analysis of Variance*. University of Otago Press 1993.
45. McCabe GP, Moore DS *Introduction to the Practice of Statistics* W.H. Freeman & Co. 2005 40
46. Casella G, Berger RL *Statistical Inference* Wadsworth 2001
47. McLaughlan GJ, Do K, Ambroise C *Analyzing Microarray Gene Expression Data (Wiley Series in Probability and Statistics)* 2004

48. Wright GW, Simon RM A random variance model for detection of differential gene expression in small microarray experiments. *Bioinformatics* 2003;19:2448-2455
49. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J *The Elements of Statistical Learning Data Mining, Inference and Prediction* Springer 2003
50. Neter J, Kutner MH, Wasserman W, Nachtsheim CJ, *Applied Linear Statistical Models* McGraw-Hill/Irwin 1996 10
51. Venables, WN, Ripley, BD *Modern Applied Statistics with S*. 4th ed.. Springer 2002.
52. Ripley, B. D. *Pattern Recognition and Neural Networks* Cambridge University Press 1996
53. Cristianini N, Shawe-Taylor J *An Introduction to Support Vector Machines (and other kernel-based learning methods)* Cambridge University Press 2000
54. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA *Classification and Regression Trees* Chapman & Hall/CRC 1984. 20
55. Good, PI *Resampling Methods: A Practical Guide to Data Analysis* Birkhauser 1999

【 0 2 4 4 】

記述中に既知の相当語句を有する整数または成分に言及するとき、このような相当語句はあたかも個別に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。

【 0 2 4 5 】

例証として可能な実施形態を参照して本発明を記載してきたが、本発明の範囲を逸脱することなく改良および/または修飾を実行することができることは明らかであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 4 6 】

【 図 1 】 149名のニュージーランド人(NZ)および55名のドイツ人(DE)の結腸直腸癌(CRC)サンプルから予後サインを作成する方法を示すフローチャートである。ニュージーランド人のRNAサンプルをオリゴヌクレオチドスポットアレイにハイブリダイズさせ、1つを除外する交差検証(LOOCV)を用いて22遺伝子サインを作成し、ついで55個のサンプルのDEデータセットを用いるLOOCVにより独立して検証した。ドイツ人のRNAサンプルをAffymetrixアレイにハイブリダイズさせ、LOOCVを用いて19遺伝子サインを作成し、ついでNZデータセットを用いるLOOCVにより独立して検証した。 40

【 図 2 】 腫瘍再発のリスクが高いまたは低いと予測された患者の無病生存期間のカプランマイヤー分析(a、NZ患者からの149個の腫瘍に基づくNZ22遺伝子サインを用いて;b、DE患者からの55個の腫瘍に基づくDE19遺伝子サインを用いて;c、DE患者からの55個の腫瘍に基づいて検証したNZ予後サイン;d、NZ患者からの149個の腫瘍に基づいて検証したDE予後サイン)を示す図である。ログランク検定を用いてP値を算出した。

【 図 3 】 腫瘍再発のリスクが高いまたは低いと予測された患者の無病生存期間のカプランマイヤー分析(a、ステージIIおよびステージIII疾患を有するNZ患者に基づく22遺伝子NZサインを用いて;b、ステージIIおよびステージIII疾患を有するNZ患者に基づく19遺伝子DEサインを用いて)を示す図である。 50

【図4】結腸直腸癌の予後の長さを変えるサインの予測値を示す図である。11分割交差検証の10回反復試験によってこれらのサインが導かれた。11分割検証の各試験は種々の点線で示し、反復試験の平均値は太線で示す。交差検証の各分割において、クラス間の変化倍率が <1.1 の場合、遺伝子を除去した(その特定の分割において、残りのサンプルは除去されない)。次いで改良されたt統計量を用いて遺伝子に順位をつけ、各分割に関して異なる遺伝子セットを得、各分割に関してトップn-遺伝子($n=2\sim 200$)を用いて分類子を構築した。従って11分割交差検証の各試験の各分割に関して遺伝子は異なる場合がある。図4(A):遺伝子/サイン数に対する感度(正しく分類された再発腫瘍の割合)。図4(B):遺伝子/サイン数に対する特異度(正しく分類された非再発腫瘍の割合)。図4(C):遺伝子/サイン数に対する分類率(正しく分類された腫瘍の割合)。統計学者により用いられる命名法は次とおりである:IはステージIまたはステージII結腸直腸癌(進行なし)のことを言い、IVはステージIV転移への最終進行のことを言う。

10

【図5】図4の実験の反復において、2つの遺伝子FASおよびME2をデータセットから除いた場合の、結腸直腸癌の予後サインの予測値の低下を示す図である。図5(A):遺伝子/サイン数に対する感度(正しく分類された再発腫瘍の割合)。図5(B):遺伝子/サイン数に対する特異度(正しく分類された非再発腫瘍の割合)。図5(C):遺伝子/サイン数に対する分類率(正しく分類された腫瘍の割合)。

【図6】実施例17に従ってR統計処理ソフトウェアパッケージ(10,39)を用いて作成した3つの異なる正規化法を用いた、“トップカウント”(実施例17に記載されているように“トップ-n”遺伝子リスト、すなわち、すなわち、トップ10、トップ20、トップ100およびトップ325において出現した各遺伝子の回数)のペアチャートを示す図である。Beckerらは、S言語(RはS言語に基礎をおいている;参考文献39を参照のこと)に関する彼らの論文の中で“ペア”チャートを記載している。方法を比較するために、地図上の距離図表の距離を読み取ると同様に、これらの2つの方法間の散布図を得るために、対角線上で定義される列と行を用いる。

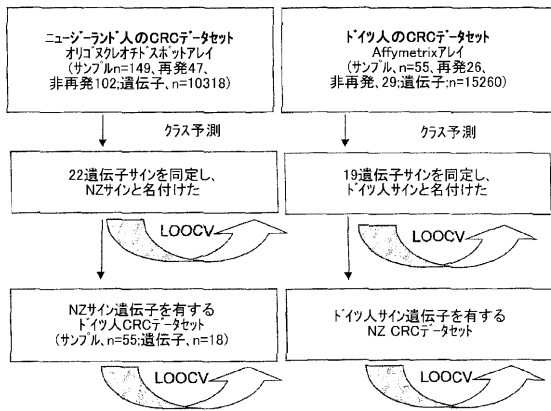
20

【図7】3つの異なるフィルタリング統計:(a)2試料Wilcoxon検定(41)、(b)t検定(擬陽性として出現する低分散遺伝子の影響を排除するために分母に特別補正率を用いて改良された)、および(c)Bioconductor(12,40)の“limma”(10,40,42)パッケージにより提供される経験的ベイズを用いて、“トップカウント”(実施例17に記載されているように“トップ-n”遺伝子リスト、すなわち、すなわち、トップ10、トップ20、トップ100およびトップ325において出現した各遺伝子の回数)のペアチャート(39)を示す図である。

30

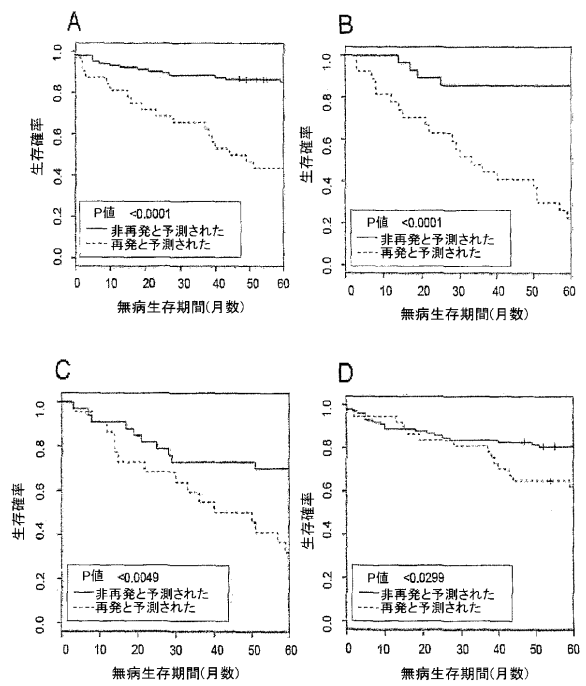
【 図 1 】

FIG. 1



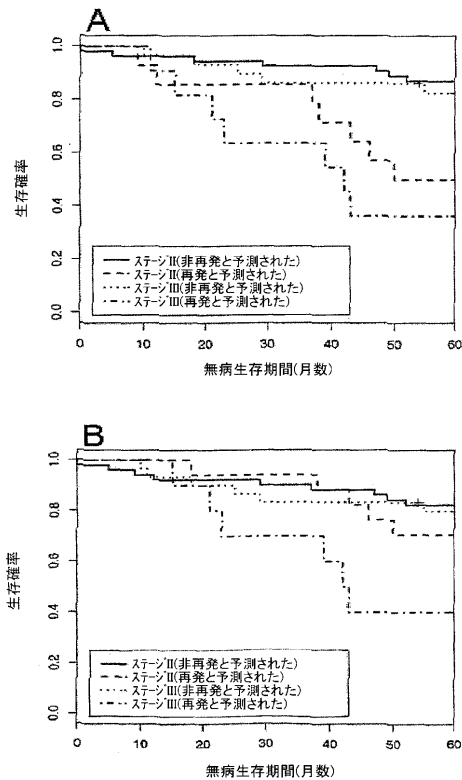
【 図 2 】

FIG. 2



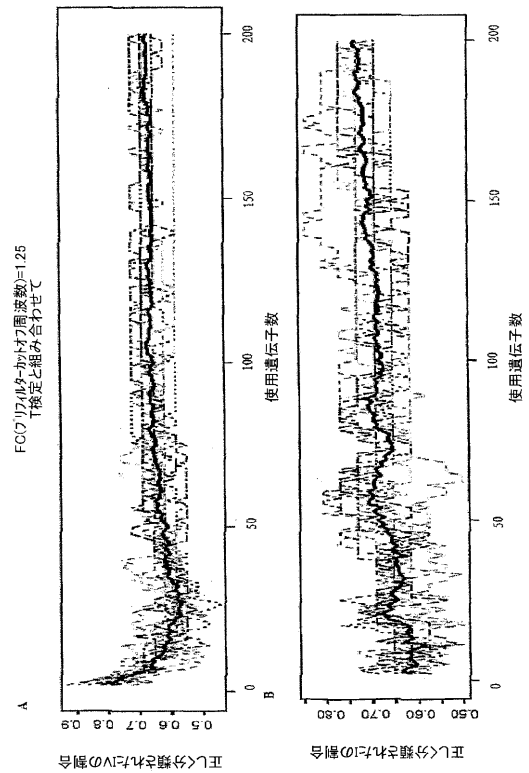
【 図 3 】

FIG. 3



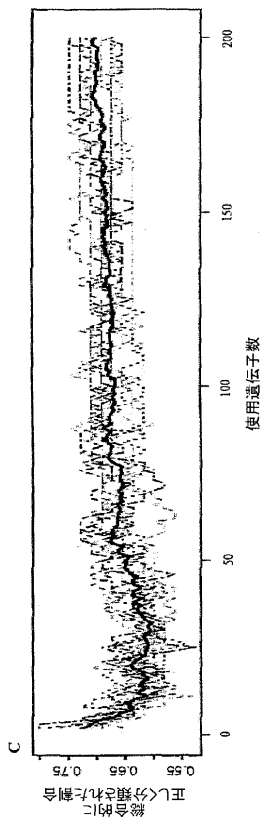
【 図 4 - 1 】

FIG. 4



【 図 4 - 2 】

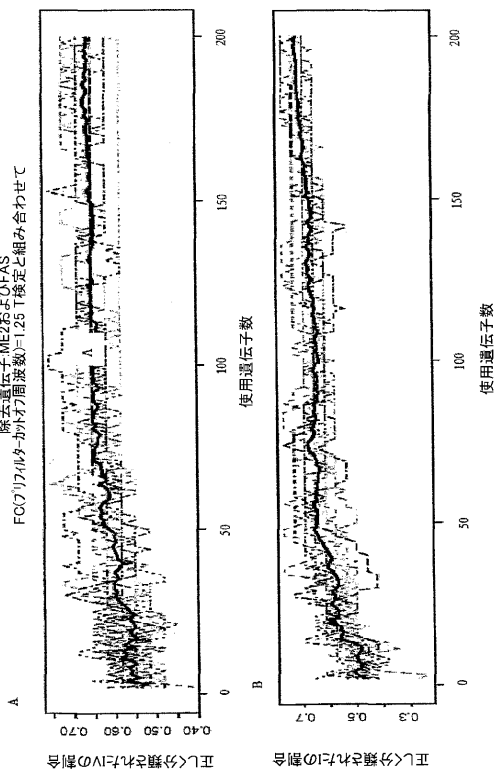
FIG. 4 (continued)



【 図 5 - 1 】

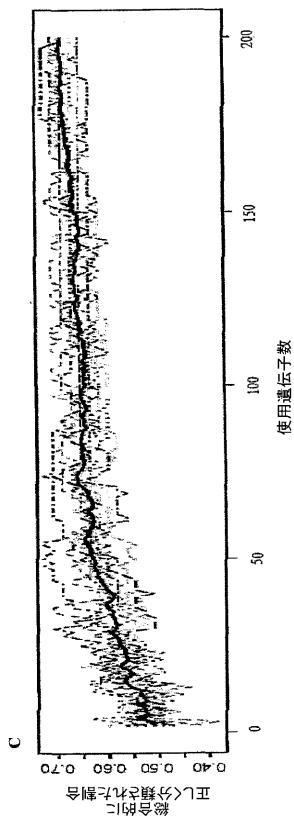
FIG. 5

除去遺伝子 ME2 および FAS
FC(ワイルドタイプ) 周波数 = 1.25 T 検定と組み合わせて



【 図 5 - 2 】

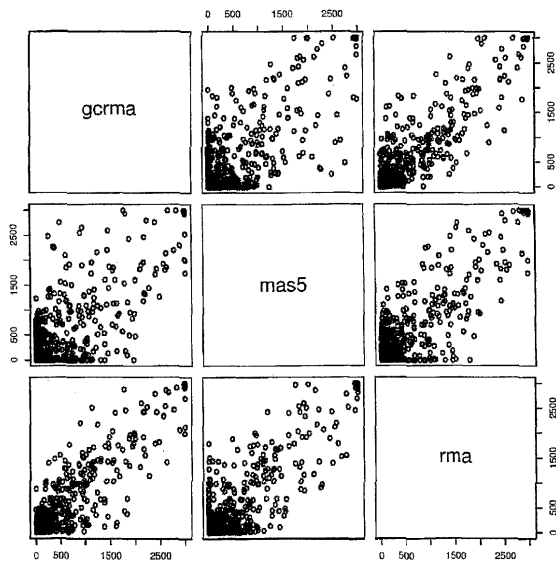
FIG. 5 (continued)



【 図 6 】

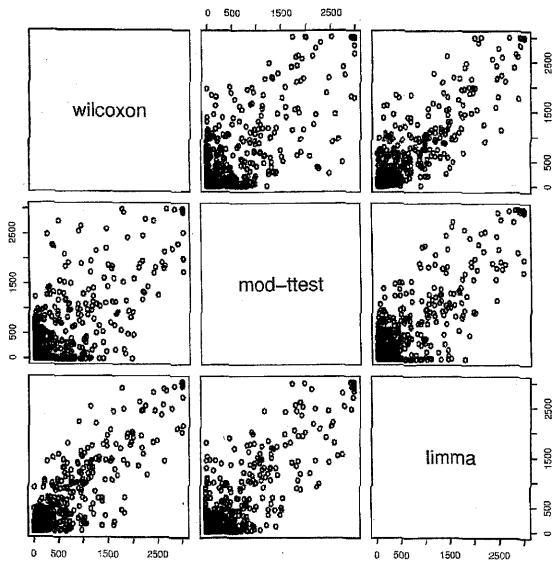
FIG. 6

「トップ100」リストにおける出現回数



【 図 7 】

FIG. 7
「トップ100」リストにおける出現回数



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2006/000343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
Int. Cl.			
G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) G06F 19/00 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Medline, CA, Biosis, WPIDS, JAPIO with keywords: prognosis, progression, colorectal, cancer, Fas and ME2 together with synonyms and similar terms.			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	ESCHRICH, S. ET AL. <i>Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients</i> Journal of Clinical Oncology (May 2005) Volume 23. No. 15, pages 3526-3535		
A	ARANGO, D. ET AL. <i>Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer</i> Gastroenterology (September 2005) Volume 129, pages 874-884		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex	
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2007		Date of mailing of the international search report 19 APR 2007	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer BARBARA AKHURST AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : (02) 6283 2343	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2006/000343

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG, Y. ET AL. <i>Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer</i> Journal of Clinical Oncology (2004) Volume 22, No.9, pages 1564-1571	
A	BARRIER, A. ET AL. <i>Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling</i> Oncogene (September 2005) Volume 24, pages 6155-6164	
A	BERTUCCI, F. ET AL. <i>Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters</i> Oncogene (2004) Volume 23, pages 1377-1391	
A	GAO, J-J. ET AL. <i>Evaluative significance of the expression of Fas antigen and P53 protein in colorectal cancer for the biological characters and prognosis</i> Chinese Journal of Clinical Rehabilitation (April 2005) Volume 9, No. 14, pages 228-229	
A	OGAWA, S. ET AL. <i>The breakdown of apoptotic mechanism in the development and progression of colorectal carcinoma</i> Anticancer Research (2004) Volume 24, pages 1569-1580	
A	BACKUS, H. H. J. ET AL. <i>Differential expression of cell cycle and apoptosis related proteins in colorectal mucosa, primary colon tumours, and liver metastases</i> Journal of Clinical Pathology (2002) Volume 55, pages 206-211	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2006/000343

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See Supplemental sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-18 and the genes identified as the gene symbols ME2 and FAS

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/NZ2006/000343

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

Continuation of Box No: III

This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

In assessing whether there is more than one invention claimed, I have given consideration to those features which can be considered to potentially distinguish the claimed combination of features from the prior art. Where different claims have different distinguishing features they define different inventions.

This International Searching Authority has found that there are different inventions as follows:

1. Claim 1-18 (in part). It is considered that the prognostic signature for determining the progression of CRC and the device and methods for determining the prognosis of CRC comprising the genes having the gene symbol ME2 and FAS, comprise a first distinguishing feature.
- 2-n. Claims 1-18 (in part). It is considered that prognostic signatures for determining the progression of CRC and the device and methods for determining the prognosis of CRC comprising alternative combinations of two or more genes selected from Tables 1 and 2 *other than* combinations including ME2 and FAS, each comprise a further distinguishing feature.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

The only feature common to all of the claims is the use of a prognostic signature for determining the prognosis or progression of CRC. However this concept is not novel in the light of each of the following prior art documents:

Eschrich, S. *et al.* (May 2005) *Journal of Clinical Oncology* 23(15): 3526-3534

Arango, D. *et al.* (September 2005) *Gastroenterology* 129: 874-884

Wang, Y. *et al.* (2004) *Journal of Clinical Oncology* 22(9): 1564-1571

Barrier, A. *et al.* (September 2005) *Oncogene* 24: 6155-6164

This means that the common feature can not constitute a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since it makes no contribution over the prior art.

Because the common feature does not satisfy the requirement for being a special technical feature it follows that it cannot provide the necessary technical relationship between the identified inventions. Therefore the claims do not satisfy the requirement of unity of invention *a posteriori*.

Because no additional search fees were paid, the International Search Report and the Written Opinion of the International Searching Authority was restricted to the invention defined by claims 1-18 and the genes identified as the gene symbols ME2 and FAS. Consequently, the International Preliminary Examination must be likewise restricted, without the need to issue an invitation to so restrict it.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/577 (2006.01) G 0 1 N 33/577 B

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100136249

弁理士 星野 貴光

(72)発明者 ネカルダ フジャルマー

ドイツ連邦共和国 8 2 0 2 4 タウフキルヘン エーデルヴァイスシュトラッセ 2ア

(72)発明者 フリーデリヒス ヤン

ドイツ連邦共和国 テヒニシェ ユニフェルシテート ミュンヘン デパートメント オブ サー
 ジェリー

(72)発明者 ホルツマン ベルンハルト

ドイツ連邦共和国 テヒニシェ ユニフェルシテート ミュンヘン デパートメント オブ サー
 ジェリー

(72)発明者 ローゼンベルク ロベルト

ドイツ連邦共和国 8 1 6 7 9 ミューニッヒ シャイナーシュトラッセ 7

(72)発明者 リーヴ アンソニー エドモンド

ニュージーランド ダネディン マオリ ヒル コモ ストリート 2 2

(72)発明者 ブラック マイケル アラン

ニュージーランド ダネディン ロズリン ファルコン ストリート 1 7

(72)発明者 マコール ジョン リンゼイ

ニュージーランド オークランド ティティランギ コニーニ ロード 1 4 8

(72)発明者 リン ユー シン

ニュージーランド ダネディン ライス ヴァリー ポールターズ ロード 6 6

(72)発明者 ポロック ロバート クレイグ

ニュージーランド ダネディン モーニングトン スプリングヒル テラス 4

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA12 AA19 CA04 CA05 CA06 CA09 CA10 CA12 GA18

HA08 HA09 HA12 HA14 HA19

4B029 AA07 AA21 AA23 BB20 CC03 FA12

4B063 QA01 QA18 QA19 QQ08 QQ42 QQ53 QR08 QR56 QR62 QR63

QR66 QR77 QR82 QS12 QS16 QS25 QS34 QS36 QS39 QX02