

(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2013-508687

(P2013-508687A)

(43) 公表日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/48 (2006. 01)	G O 1 N 33/48	Z 2 G O 4 5
C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)	C 1 2 Q 1/68	A 4 B O 6 3
G O 1 N 33/68 (2006. 01)	G O 1 N 33/68	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 19/02 (2006. 01)	A 6 1 P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁)

(21) 出願番号	特願2012-534431 (P2012-534431)	(71) 出願人	512097802
(86) (22) 出願日	平成22年10月15日 (2010. 10. 15)		クレッシェンド バイオサイエンス イン
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月8日 (2012. 6. 8)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/052970		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(87) 国際公開番号	W02011/047358		ス サンフランシスコ オイスター ポイ
(87) 国際公開日	平成23年4月21日 (2011. 4. 21)		ント ブールバード 3 4 1
(31) 優先権主張番号	61/252, 110		
(32) 優先日	平成21年10月15日 (2009. 10. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/304, 317		
(32) 優先日	平成22年2月12日 (2010. 2. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/355, 087		
(32) 優先日	平成22年6月15日 (2010. 6. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性疾患活動性を測定およびモニタリングするためのバイオマーカーおよび方法

(57) 【要約】

炎症性疾患の診断および評価に有用なバイオマーカーを、その発現を測定するためのキットと共に提供する。本発明はまた、該バイオマーカーに基づく予測モデル、ならびに、サンプルをスコア化しかつ任意で分類するためのコンピュータシステムおよび該モデルのソフトウェア態様を提供する。該バイオマーカーには、DAIMRKグループから選択される少なくとも2つのバイオマーカーが含まれ、スコアは、疾患活動性指標 (DAI) である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の段階を含む、サンプルをスコア化する方法：

第1の対象から得られた第1のサンプルと関連する第1のデータセットを受け取る段階であって、第1のデータセットが、アポリボタンパク質A-I (APOA1)；アポリボタンパク質C-III (APOC3)；カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー)；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；ICTP；インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18)；インターロイキン1, β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN)；インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6)；インターロイキン6受容体 (IL6R)；インターロイキン8 (IL8)；ケラタン硫酸；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3)；ピリジノリン (PYD)；レジスチン (RETN)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A)；腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー、メンバー13b (TNFSF13B、またはBAFF)；血管細胞接着分子1 (VCAM1)；および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階；ならびに

10

解釈関数を使用して第1のデータセットから第1のDAIスコアを決定する段階であって、第1のDAIスコアが、第1の対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する、段階。

20

【請求項 2】

第1の対象から第1のサンプルを得る段階であって、第1のサンプルが複数の分析物を含む、段階；

第1のサンプルを試薬と接触させる段階；

該試薬と該複数の分析物との複数の複合体を生成する段階；および

該複数の複合体を検出して、第1のサンプルと関連する第1のデータセットを得る段階であって、第1のデータセットが、前記少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階

30

を含む方法により第1のデータセットが得られる、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記DAIスコアに基づき第1の対象のSharpスコアの変化を予測する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

第1のDAIスコアが、臨床評価の予測となる、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

前記臨床評価が、DAS、DAS28、DAS28-CRP、Sharpスコア、圧痛関節数 (TJC)、および腫脹関節数 (SJC) からなる群より選択される、請求項4または5記載の方法。

40

【請求項 7】

前記臨床評価がDASである、請求項4～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記臨床評価がDAS28-CRPである、請求項4～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

DAS28-CRPが、圧痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、および患者の全般的健康評価からなる群より選択される項目を含む、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、M

50

MP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1】

前記臨床評価がTJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、LEP、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 2】

前記臨床評価がSJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、SAA1、およびTNFRSF1Aからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 1 3】

前記臨床評価が、患者の全般的健康評価であり、第1のデータセットが、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 4】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項5～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 5】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 1 6】

以下の段階をさらに含む、請求項1～2または15のいずれか一項記載の方法：

第1の対象から得られた第2のサンプルと関連する第2のデータセットを受け取る段階であって、第1のサンプルと第2のサンプルが、異なる時点で第1の対象から得られたものである、段階；

前記解釈関数を使用して第2のデータセットから第2のDAIスコアを決定する段階；および

30

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較して、DAIスコアの変化を判定する段階であって、該変化が、第1の対象における前記炎症性疾患活動性の変化を示す、段階。

【請求項 1 7】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ活動性であり、関節リウマチ疾患活動性における示された変化が、治療レジメンに対する前記対象の応答の有無または程度を示す、請求項16記載の方法。

【請求項 1 8】

前記DAIスコアの変化の速度を決定する段階をさらに含み、該速度が、治療レジメンに対する第1の対象の応答の程度を示す、請求項16記載の方法。

【請求項 1 9】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、関節リウマチ疾患活動性の前記変化に基づき、第1の対象のSharpスコア変化速度を予測する段階をさらに含む、請求項16記載の方法。

40

【請求項 2 0】

前記予測されたSharpスコア変化速度に基づき、第1の対象における関節リウマチ進行に関する予後を判定する段階をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項 2 1】

前記炎症性疾患が関節リウマチである、請求項1または2記載の方法。

【請求項 2 2】

前記炎症性疾患が未分類関節炎である、請求項1または2記載の方法。

50

【請求項 2 3】

前記少なくとも2つのマーカーの一方がCRPまたはSAA1である、請求項1または2記載の方法。

【請求項 2 4】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項1～3または15～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 5】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項24記載の方法。

10

【請求項 2 6】

前記解釈関数が、DAIスコア = $(0.56 \cdot \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 \cdot \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 \cdot (\text{PPGA}) + (0.36 \cdot \ln(\text{CRP}/10^6 + 1))) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 \cdot \text{PTJC} + 0.7865 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 \cdot \text{PTJC} + 0.7839 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 \cdot (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 \cdot (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 \cdot (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 \cdot (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 \cdot (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 \cdot (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項1記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記解釈関数が、DAIスコア = $(0.56 \cdot \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 \cdot \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 \cdot (\text{PPGA}) + (0.36 \cdot \ln(\text{CRP} + 1))) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 \cdot \text{PTJC} + 0.7865 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 \cdot \text{PTJC} + 0.7839 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 \cdot (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 \cdot (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 \cdot (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 \cdot (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 \cdot (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 \cdot (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、CRPの単位はmg/Lであり、他のバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項1記載の方法。

30

【請求項 2 8】

スケール化されたDAIスコアを決定する段階をさらに含み、ここで、該スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((\text{DAIスコア}) \cdot 10.53 + 1, 100), 1))$ である、請求項26または27記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記DAIスコアが、炎症性疾患代用エンドポイントとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 0】

以下の段階を含む、対象における関節リウマチの有無を判定する方法：

請求項0記載の方法に従い、集団内の対象に関するDAIスコアを決定する段階であって、該対象が、関節リウマチに関して陰性である、段階；

該決定されたDAIスコアに基づき、該集団に関する総計DAI値を得る段階；

第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階；

該総計DAI値と第2のDAIスコアを比較する段階；および

50

該比較に基づき、第2の対象における関節リウマチの有無を判定する段階。

【請求項 3 1】

第1の対象が関節リウマチの治療を受けており、かつ以下の段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法：

請求項1記載の方法に従い、第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階であって、第2の対象が第1の対象と同じ種であり、かつ第2の対象が関節リウマチの治療を受けている、段階；

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較する段階；および

該スコア比較に基づき、第1の対象に対する治療効果を判定する段階。

【請求項 3 2】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ療法に対する応答を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 3】

前記DIAスコアに基づき、関節リウマチ治療レジメンを選択する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 4】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療経過を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 5】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ疾患活動性を低または高に格付けする段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 6】

前記予測モデルの性能が、0.60～0.99の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項24～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 7】

前記予測モデルの性能が、0.70～0.79の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項36記載の方法。

【請求項 3 8】

前記予測モデルの性能が、0.80～0.89の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項36記載の方法。

【請求項 3 9】

前記少なくとも2つのマーカーが、（APOA1およびIL8）、（カルプロテクチンおよびCRP）、（カルプロテクチンおよびEGF）、（カルプロテクチンおよびIL8）、（CRPおよびAPOA1）、（CRPおよびAPOC3）、（CRPおよびCCL22）、（CRPおよびCHI3L1）、（CRPおよびEGF）、（CRPおよびICAM1）、（CRPおよびIL1B）、（CRPおよびIL6）、（CRPおよびIL6R）、（CRPおよびIL8）、（CRPおよびLEP）、（CRPおよびMMP1）、（CRPおよびMMP3）、（CRPおよびRETN）、（CRPおよびSAA1）、（CRPおよびTNFRSF1A）、（CRPおよびVCAM1）、（CRPおよびVEGF）、（EGFおよびAPOA1）、（EGFおよびCHI3L1）、（EGFおよびICAM1）、（EGFおよびIL8）、（EGFおよびLEP）、（EGFおよびMMP1）、（EGFおよびTNFRSF1A）、（EGFおよびVCAM1）、（ICAM1およびIL8）、（IL1RNおよびCRP）、（IL1RNおよびEGF）、（IL1RNおよびIL8）、（IL8およびAPOC3）、（IL8およびCCL22）、（IL8およびCHI3L1）、（IL8およびIL6）、（IL8およびIL6R）、（IL8およびTNFRSF1A）、（LEPおよびIL8）、（MMP3およびIL8）、（RETNおよびIL8）、（SAA1およびEGF）、（SAA1およびIL8）、（SAA1およびLEP）、（SAA1およびRETN）、または（VCAM1およびIL8）を含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4 0】

前記少なくとも2つのマーカーが、（カルプロテクチンおよびCHI3L1）、（カルプロテクチンおよびインターロイキン）、（カルプロテクチンおよびLEP）、（カルプロテクチンおよびピリジノリン）、（カルプロテクチンおよびRETN）、（CCL22およびカルプロテクチン）、（CCL22およびCRP）、（CCL22およびIL6）、（CCL22およびSAA1）、（CRPおよ

10

20

30

40

50

びカルプロテクチン)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL1RN)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびピリジノリン)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGFA)、(EGFおよびカルプロテクチン)、(EGFおよびIL6)、(EGFおよびSAA1)、(ICAM1およびカルプロテクチン)、(ICAM1およびIL6)、(ICAM1およびSAA1)、(IL1Bおよびカルプロテクチン)、(IL1BおよびIL6)、(IL1BおよびMMP3)、(IL1BおよびSAA1)、(IL6およびカルプロテクチン)、(IL6およびCHI3L1)、(IL6およびIL1RN)、(IL6およびIL8)、(IL6およびLEP)、(IL6およびMMP1)、(IL6およびMMP3)、(IL6およびピリジノリン)、(IL6およびRETN)、(IL6およびSAA1)、(IL6およびTNFRSF1A)、(IL6およびVCAM1)、(IL6およびVEGFA)、(IL6Rおよびカルプロテクチン)、(IL6RおよびIL6)、(IL6RおよびSAA1)、(IL8およびカルプロテクチン)、(IL8およびMMP3)、(IL8およびSAA1)、(MMP1およびカルプロテクチン)、(MMP1およびSAA1)、(MMP3およびカルプロテクチン)、(MMP3およびCHI3L1)、(MMP3およびSAA1)、(SAA1およびカルプロテクチン)、(SAA1およびCHI3L1)、(SAA1およびIL1RN)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびピリジノリン)、(SAA1およびRETN)、(SAA1およびTNFRSF1A)、(SAA1およびVCAM1)、(SAA1およびVEGFA)、(TNFRSF1Aおよびカルプロテクチン)、(VCAM1およびカルプロテクチン) ; または (VEGFAおよびカルプロテクチン) を含む、請求項1または2記載の方法。

10

【請求項 41】

20

前記少なくとも2つのマーカーが、図1のTWO MRKセット番号1~208からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4 2】

前記少なくとも2つのマーカーが、図17のTWO MRKセット番号1~157からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4 3】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも3つのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

30

40

【請求項 4 4】

前記少なくとも2つのマーカーが、図2のTHREEMRKセット番号1~378および図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4 5】

前記少なくとも2つのマーカーが、図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4 6】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1

50

(軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも4つのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

10

【請求項47】

前記少なくとも2つのマーカーが、図3のFOURMRKセット番号1~54からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項48】

前記少なくとも2つのマーカーが、図19のFOURMRKセット番号1~266からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項49】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも5つのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

20

30

【請求項50】

前記少なくとも2つのマーカーが、図4のFIVEMRKセット番号1~44からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項51】

前記少なくとも2つのマーカーが、図20のFIVEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項52】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8および

40

50

びS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも6つのマーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項53】

前記少なくとも2つのマーカーが、図5のSIXMRKセット番号1~84からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項54】

前記少なくとも2つのマーカーが、図21のSIXMRKセット番号1~192からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項1または2記載の方法。

10

【請求項55】

前記少なくとも2つのマーカーが、カルプロテクチン、CCL22、CRP、EGF、ICAM1、CHI3L1、ICTP、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、ピリジノリン、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項56】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1を含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項57】

前記DAIスコアを第1の対象に報告する段階をさらに含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項58】

20

コンピュータにより実行される、サンプルをスコア化する方法であって、以下の段階を含む、方法：

第1の対象から得られた第1のサンプルと関連する第1のデータセットを受け取る段階であって、第1のデータセットが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; ICTP ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; ピリジノリン (PYD) ; レジスチン (RETN) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー、メンバー13b (TNFSF13B、またはBAFF) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階 ; ならびに

30

コンピュータプロセッサにより、解釈関数を使用して第1のデータセットから第1のDAIスコアを決定する段階であって、第1のDAIスコアが、第1の対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する、段階。

40

【請求項59】

第1の対象から第1のサンプルを得る段階であって、第1のサンプルが複数の分析物を含む、段階 ;

第1のサンプルを試薬と接触させる段階 ;

該試薬と該複数の分析物との複数の複合体を生成する段階 ; および

該複数の複合体を検出して、第1のサンプルと関連する第1のデータセットを得る段階であって、第1のデータセットが、前記少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階

を含む方法により第1のデータセットが得られる、請求項58記載の方法。

50

【請求項 6 0】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記DAIスコアに基づき第1の対象のSharpスコアの変化を予測する段階をさらに含む、請求項58記載の方法。

【請求項 6 1】

第1のDAIスコアが、臨床評価の予測となる、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 2】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項61記載の方法。

【請求項 6 3】

前記臨床評価が、DAS、DAS28、DAS28-CRP、Sharpスコア、圧痛関節数（TJC）、および腫脹関節数（SJC）からなる群より選択される、請求項61または62記載の方法。

10

【請求項 6 4】

前記臨床評価がDASである、請求項61～63のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 5】

前記臨床評価がDAS28-CRPである、請求項61～63のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 6】

DAS28-CRPが、圧痛関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）、および患者の全般的健康評価からなる群より選択される項目を含む、請求項65記載の方法。

【請求項 6 7】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項61～66のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 6 8】

前記臨床評価がTJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、LEP、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項61～66のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 9】

前記臨床評価がSJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、SAA1、およびTNFRSF1Aからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項61～66のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 0】

30

前記臨床評価が、患者の全般的健康評価であり、第1のデータセットが、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項61～66のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 1】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項62～70のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 2】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項58～60のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 7 3】

以下の段階をさらに含む、請求項58～59または72のいずれか一項記載の方法：

第1の対象から得られた第2のサンプルと関連する第2のデータセットを受け取る段階であって、第1のサンプルと第2のサンプルが、異なる時点で第1の対象から得られたものである、段階；

前記解釈関数を使用して第2のデータセットから第2のDAIスコアを決定する段階；および

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較して、DAIスコアの変化を判定する段階であっ

50

て、該変化が、第1の対象における前記炎症性疾患活動性の変化を示す、段階。

【請求項 7 4】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ活動性であり、関節リウマチ疾患活動性における示された変化が、治療レジメンに対する前記対象の応答の有無または程度を示す、請求項73記載の方法。

【請求項 7 5】

前記DAIスコアの変化の速度を決定する段階をさらに含み、該速度が、治療レジメンに対する第1の対象の応答の程度を示す、請求項73記載の方法。

【請求項 7 6】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、関節リウマチ疾患活動性の前記変化に基づき、第1の対象のSharpスコア変化速度を予測する段階をさらに含む、請求項73記載の方法。

10

【請求項 7 7】

前記予測されたSharpスコア変化速度に基づき、第1の対象における関節リウマチ進行に関する予後を判定する段階をさらに含む、請求項76記載の方法。

【請求項 7 8】

前記炎症性疾患が関節リウマチである、請求項58または59記載の方法。

【請求項 7 9】

前記炎症性疾患が未分類関節炎である、請求項58または59記載の方法。

【請求項 8 0】

前記少なくとも2つのマーカーの一方がCRPまたはSAA1である、請求項58または59記載の方法。

20

【請求項 8 1】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項58～60または72～80のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8 2】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項81記載の方法。

【請求項 8 3】

前記解釈関数が、 $DAIスコア = (0.56 * \sqrt{IPTJC}) + (0.28 * \sqrt{IPSJC}) + (0.14 * (PGA)) + (0.36 * \ln(CRP/10^6 + 1)) + 0.96$ であり；ここで、 $IPTJC = \max(0.1739 * PTJC + 0.7865 * PSJC, 0)$ ； $IPSJC = \max(0.1734 * PTJC + 0.7839 * PSJC, 0)$ ； $PTJC = \text{圧痛関節数の予測} = -38.564 + 3.997 * (SAA1)^{1/10} + 17.331 * (IL6)^{1/10} + 4.665 * (CHI3L1)^{1/10} - 15.236 * (EGF)^{1/10} + 2.651 * (TNFRSF1A)^{1/10} + 2.641 * (LEP)^{1/10} + 4.026 * (VEGFA)^{1/10} - 1.47 * (VCAM1)^{1/10}$ ； $PSJC = \text{腫脹関節数の予測} = -25.444 + 4.051 * (SAA1)^{1/10} + 16.154 * (IL6)^{1/10} - 11.847 * (EGF)^{1/10} + 3.091 * (CHI3L1)^{1/10} + 0.353 * (TNFRSF1A)^{1/10}$ ； $PPGA = \text{患者の全般的評価の予測} = -13.489 + 5.474 * (IL6)^{1/10} + 0.486 * (SAA1)^{1/10} + 2.246 * (MMP1)^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (TNFRSF1A)^{1/10} + 2.292 * (VEGFA)^{1/10} - 1.898 * (EGF)^{1/10} + 0.028 * (MMP3)^{1/10} - 2.892 * (VCAM1)^{1/10} - .506 * (RETN)^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項58記載の方法。

30

40

【請求項 8 4】

前記解釈関数が、 $DAIスコア = (0.56 * \sqrt{IPTJC}) + (0.28 * \sqrt{IPSJC}) + (0.14 * (PGA)) + (0.36 * \ln(CRP + 1)) + 0.96$ であり；ここで、 $IPTJC = \max(0.1739 * PTJC + 0.7865 * PSJC, 0)$ ； $IPSJC = \max(0.1734 * PTJC + 0.7839 * PSJC, 0)$ ； $PTJC = \text{圧痛関節数の予測} = -38.564 + 3.997 * (SAA1)^{1/10} + 17.331 * (IL6)^{1/10} + 4.665 * (CHI3L1)^{1/10} - 15.236 * (EGF)^{1/10} + 2.651 * (TNFRSF1A)^{1/10} + 2.641 * (LEP)^{1/10} + 4.026 * (VEGFA)^{1/10} - 1.47 * (VCAM1)^{1/10}$ ； $PSJC = \text{腫脹関節数の予測} = -25.444 + 4.051 * (SAA1)^{1/10} + 16.154 * (IL6)^{1/10} - 11.847 * (EGF)^{1/10} + 3.091 * (CHI3L1)^{1/10} + 0.353 * (TNFRSF1A)^{1/10}$ ； $PPGA = \text{患者の全般的評価の予測} = -13.489 + 5.474 * (IL6)^{1/10} + 0.486 * (SAA1)^{1/10} + 2.246 * (MMP1)^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (TNFRSF1A)^{1/10} + 2.292 * (VEGFA)^{1/10} - 1.898 * (EGF)^{1/10} + 0.028 * (MMP3)^{1/10} - 2.892 * (VCAM1)^{1/10} - .506 * (RETN)^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項58記載の方法。

50

$(\text{TNFRSF1A})^{1/10}$; $\text{PPGA} = \text{患者の全般的評価の予測} = -13.489 + 5.474 * (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 * (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 * (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 * (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 * (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 * (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 * (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、CRPの単位はmg/Lであり、他のバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項58記載の方法。

【請求項 8 5】

スケール化されたDAIスコアを決定する段階をさらに含み、ここで、該スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((\text{DAIスコア}) * 10.53 + 1, 100), 1))$ である、請求項83または84記載の方法。

【請求項 8 6】

前記DAIスコアが、炎症性疾患代用エンドポイントとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8 7】

コンピュータにより実行される、対象における関節リウマチの有無を判定する方法であって、以下の段階を含む、方法：

請求項58記載の方法に従い、集団内の対象に関するDAIスコアを決定する段階であって、該対象が、関節リウマチに関して陰性である、段階；

該決定されたDAIスコアに基づき、該集団に関する総計DAI値を得る段階；

第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階；

該総計DAI値と第2のDAIスコアを比較する段階；および

該比較に基づき、第2の対象における関節リウマチの有無を判定する段階。

【請求項 8 8】

第1の対象が関節リウマチの治療を受けており、かつ以下の段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法：

請求項58記載の方法に従い、第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階であって、第2の対象が第1の対象と同じ種であり、かつ第2の対象が関節リウマチの治療を受けている、段階；

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較する段階；および

該スコア比較に基づき、第1の対象に対する治療効果を判定する段階。

【請求項 8 9】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ療法に対する応答を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 0】

前記DIAスコアに基づき、関節リウマチ治療レジメンを選択する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 1】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療経過を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 2】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ疾患活動性を低または高に格付けする段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 3】

前記予測モデルの性能が、0.60～0.99の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項81～92のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 4】

前記予測モデルの性能が、0.70～0.79の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項93記載の方法。

【請求項 9 5】

前記予測モデルの性能が、0.80～0.89の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項93記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 96】

前記少なくとも2つのマーカーが、(APOA1およびIL8)、(カルプロテクチンおよびCRP)、(カルプロテクチンおよびEGF)、(カルプロテクチンおよびIL8)、(CRPおよびAPOA1)、(CRPおよびAPOC3)、(CRPおよびCCL22)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGF)、(EGFおよびAPOA1)、(EGFおよびCHI3L1)、(EGFおよびICAM1)、(EGFおよびIL8)、(EGFおよびLEP)、(EGFおよびMMP1)、(EGFおよびTNFRSF1A)、(EGFおよびVCAM1)、(ICAM1およびIL8)、(IL1RNおよびCRP)、(IL1RNおよびEGF)、(IL1RNおよびIL8)、(IL8およびAPOC3)、(IL8およびCCL22)、(IL8およびCHI3L1)、(IL8およびIL6)、(IL8およびIL6R)、(IL8およびTNFRSF1A)、(LEPおよびIL8)、(MMP3およびIL8)、(RETNおよびIL8)、(SAA1およびEGF)、(SAA1およびIL8)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびRETN)、または(VCAM1およびIL8)を含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項 97】

前記少なくとも2つのマーカーが、(カルプロテクチンおよびCHI3L1)、(カルプロテクチンおよびインターロイキン)、(カルプロテクチンおよびLEP)、(カルプロテクチンおよびピリジノリン)、(カルプロテクチンおよびRETN)、(CCL22およびカルプロテクチン)、(CCL22およびCRP)、(CCL22およびIL6)、(CCL22およびSAA1)、(CRPおよびカルプロテクチン)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL1RN)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびピリジノリン)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGFA)、(EGFおよびカルプロテクチン)、(EGFおよびIL6)、(EGFおよびSAA1)、(ICAM1およびカルプロテクチン)、(ICAM1およびIL6)、(ICAM1およびSAA1)、(IL1Bおよびカルプロテクチン)、(IL1BおよびIL6)、(IL1BおよびMMP3)、(IL1BおよびSAA1)、(IL6およびカルプロテクチン)、(IL6およびCHI3L1)、(IL6およびIL1RN)、(IL6およびIL8)、(IL6およびLEP)、(IL6およびMMP1)、(IL6およびMMP3)、(IL6およびピリジノリン)、(IL6およびRETN)、(IL6およびSAA1)、(IL6およびTNFRSF1A)、(IL6およびVCAM1)、(IL6およびVEGFA)、(IL6Rおよびカルプロテクチン)、(IL6RおよびIL6)、(IL6RおよびSAA1)、(IL8およびカルプロテクチン)、(IL8およびMMP3)、(IL8およびSAA1)、(MMP1およびカルプロテクチン)、(MMP1およびSAA1)、(MMP3およびカルプロテクチン)、(MMP3およびCHI3L1)、(MMP3およびSAA1)、(SAA1およびカルプロテクチン)、(SAA1およびCHI3L1)、(SAA1およびIL1RN)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびピリジノリン)、(SAA1およびRETN)、(SAA1およびTNFRSF1A)、(SAA1およびVCAM1)、(SAA1およびVEGFA)、(TNFRSF1Aおよびカルプロテクチン)、(VCAM1およびカルプロテクチン)；または(VEGFAおよびカルプロテクチン)を含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項 98】

前記少なくとも2つのマーカーが、図1のTWOMRKセット番号1~208からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項 99】

前記少なくとも2つのマーカーが、図17のTWOMRKセット番号1~157からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項 100】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1)；アポリポタンパク質C-III (APOC3)；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1)；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；イン

ターロイキン18（インターフェロン- γ 誘導因子）（IL18）；インターロイキン1, β （IL1B）；インターロイキン1受容体アンタゴニスト（IL1RN）；インターロイキン6（インターフェロン, β 2）（IL6）；インターロイキン6受容体（IL6R）；インターロイキン8（IL8）；ケラタン硫酸；レプチン（LEP）；マトリクスメタロペプチダーゼ1（間質コラゲナーゼ）（MMP1）；マトリクスメタロペプチダーゼ3（ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ）（MMP3）；レジスチン（RETN）；カルプロテクチン（タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー）；血清アミロイドA1（SAA1）；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A（TNFRSF1A）；血管細胞接着分子1（VCAM1）；血管内皮成長因子A（VEGFA）；およびピリジノリン（PYD）からなる群より選択される少なくとも3つのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

10

【請求項101】

前記少なくとも2つのマーカーが、図2のTHREEMRKセット番号1～378および図18のTHREEMRKセット番号1～236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項102】

前記少なくとも2つのマーカーが、図18のTHREEMRKセット番号1～236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項103】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I（APOA1）；アポリポタンパク質C-III（APOC3）；ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド22（CCL22）；キチナーゼ3様1（軟骨糖タンパク質-39）（CHI3L1）；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連（CRP）；上皮成長因子（ β -ウロガストロン）（EGF）；細胞間接着分子1（ICAM1）；インターロイキン18（インターフェロン- γ 誘導因子）（IL18）；インターロイキン1, β （IL1B）；インターロイキン1受容体アンタゴニスト（IL1RN）；インターロイキン6（インターフェロン, β 2）（IL6）；インターロイキン6受容体（IL6R）；インターロイキン8（IL8）；ケラタン硫酸；レプチン（LEP）；マトリクスメタロペプチダーゼ1（間質コラゲナーゼ）（MMP1）；マトリクスメタロペプチダーゼ3（ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ）（MMP3）；レジスチン（RETN）；カルプロテクチン（タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー）；血清アミロイドA1（SAA1）；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A（TNFRSF1A）；血管細胞接着分子1（VCAM1）；血管内皮成長因子A（VEGFA）；およびピリジノリン（PYD）からなる群より選択される少なくとも4つのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

20

30

【請求項104】

前記少なくとも2つのマーカーが、図3のFOURMRKセット番号1～54からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項105】

前記少なくとも2つのマーカーが、図19のFOURMRKセット番号1～266からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項106】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I（APOA1）；アポリポタンパク質C-III（APOC3）；ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド22（CCL22）；キチナーゼ3様1（軟骨糖タンパク質-39）（CHI3L1）；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連（CRP）；上皮成長因子（ β -ウロガストロン）（EGF）；細胞間接着分子1（ICAM1）；インターロイキン18（インターフェロン- γ 誘導因子）（IL18）；インターロイキン1, β （IL1B）；インターロイキン1受容体アンタゴニスト（IL1RN）；インターロイキン6（インターフェロン, β 2）（IL6）；インターロイキン6受容体（IL6R）；インターロイキン8（IL8）；ケラタン硫酸；レプチン（LEP）；マトリクスメタロペプチダーゼ1（間質コラゲナーゼ）（MMP1）；マトリクスメタロペプチダーゼ3（ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ）（MMP3）；レジスチン（RETN）；カルプロテクチン（タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー）；血清アミロイドA1（SAA1）；腫瘍壊死因子受容体スーパー

40

50

ファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも5つのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項107】

前記少なくとも2つのマーカーが、図4のFIVEMRKセット番号1~44からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項108】

前記少なくとも2つのマーカーが、図20のFIVEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項109】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも6つのマーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項110】

前記少なくとも2つのマーカーが、図5のSIXMRKセット番号1~84からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項111】

前記少なくとも2つのマーカーが、図21のSIXMRKセット番号1~192からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項112】

前記少なくとも2つのマーカーが、カルプロテクチン、CCL22、CRP、EGF、ICAM1、CHI3L1、ICTP、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、ピリジノリン、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAを含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項113】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1を含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項114】

前記DAIスコアを第1の対象に報告する段階をさらに含む、請求項58または59記載の方法。

【請求項115】

以下を含む、サンプルをスコア化するためのシステム :

第1の対象から得られた第1のサンプルと関連する第1のデータセットを記録するための記録メモリであって、第1のデータセットが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; ICTP ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (

10

20

30

40

50

インターフェロン、 $\beta 2$ (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; ピリジノリン (PYD) ; レジスチン (RETN) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー、メンバー13b (TNFSF13B、またはBAFF) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、記録メモリ ; ならびに

解釈関数を使用して第1のデータセットから第1のDAIスコアを決定するための、該記録メモリに通信可能に接続されたプロセッサであって、第1のDAIスコアが、第1の対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する、プロセッサ。

10

【請求項 1 1 6】

第1の対象から第1のサンプルを得る段階であって、第1のサンプルが複数の分析物を含む、段階 ;

第1のサンプルを試薬と接触させる段階 ;

該試薬と該複数の分析物との複数の複合体を生成する段階 ; および

該複数の複合体を検出して、第1のサンプルに関連する第1のデータセットを得る段階であって、第1のデータセットが、前記少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階

を含む方法により第1のデータセットが得られる、請求項115記載のシステム。

20

【請求項 1 1 7】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記コンピュータプロセッサが、前記DAIスコアに基づき第1の対象のSharpスコアの変化を予測するようにさらに構成されている、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 1 8】

第1のDAIスコアが、臨床評価の予測となる、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 1 9】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項118記載のシステム。

【請求項 1 2 0】

前記臨床評価が、DAS、DAS28、DAS28-CRP、Sharpスコア、圧痛関節数 (TJC) 、および腫脹関節数 (SJC) からなる群より選択される、請求項118または119記載のシステム。

30

【請求項 1 2 1】

前記臨床評価がDASである、請求項118~120のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 2 2】

前記臨床評価がDAS28-CRPである、請求項118~120のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 2 3】

DAS28-CRPが、圧痛関節数 (TJC) 、腫脹関節数 (SJC) 、および患者の全般的健康評価からなる群より選択される項目を含む、請求項122記載のシステム。

【請求項 1 2 4】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項118~123のいずれか一項記載のシステム。

40

【請求項 1 2 5】

前記臨床評価がTJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、LEP、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項118~123のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 2 6】

前記臨床評価がSJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、SAA1、およびTNFRSF1Aからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む

50

、請求項118～123のいずれか一項記載のシステム。

【請求項127】

前記臨床評価が、患者の全般的健康評価であり、第1のデータセットが、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項118～123のいずれか一項記載のシステム。

【請求項128】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項119～127のいずれか一項記載のシステム。

10

【請求項129】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項115～117のいずれか一項記載のシステム。

【請求項130】

前記記録メモリが、第1の対象から得られた第2のサンプルと関連する第2のデータセットを記録するように構成されており、ここで第1のサンプルと第2のサンプルは、異なる時点で第1の対象から得られたものであり；かつ

前記コンピュータプロセッサが、

前記解釈関数を使用して第2のデータセットから第2のDAIスコアを決定し；かつ

20

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較して、DAIスコアの変化を判定し、ここで該変化が、第1の対象における前記炎症性疾患活動性の変化を示す

ように構成されている、請求項115、116、または129のいずれか一項記載のシステム。

【請求項131】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ活動性であり、関節リウマチ疾患活動性における示された変化が、治療レジメンに対する前記対象の応答の有無または程度を示す、請求項130記載のシステム。

【請求項132】

前記コンピュータプロセッサが、前記DAIスコアの変化の速度を決定するようにさらに構成されており、該速度が、治療レジメンに対する第1の対象の応答の程度を示す、請求項130記載のシステム。

30

【請求項133】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記コンピュータプロセッサが、関節リウマチ疾患活動性の前記変化に基づき、第1の対象のSharpスコア変化速度を予測するようにさらに構成されている、請求項130記載のシステム。

【請求項134】

前記コンピュータプロセッサが、前記予測されたSharpスコア変化速度に基づき、第1の対象における関節リウマチ進行に関する予後を判定するようにさらに構成されている、請求項133記載のシステム。

【請求項135】

前記炎症性疾患が関節リウマチである、請求項115または116記載のシステム。

40

【請求項136】

前記炎症性疾患が未分類関節炎である、請求項115または116記載のシステム。

【請求項137】

前記少なくとも2つのマーカーの一方がCRPまたはSAA1である、請求項115または116記載のシステム。

【請求項138】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項115、116、または129～137のいずれか一項記載のシステム。

【請求項139】

50

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項138記載のシステム。

【請求項140】

前記解釈関数が、DAIスコア = $(0.56 * \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 * \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 * (\text{PPGA}) + (0.36 * \ln(\text{CRP}/10^6 + 1))) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 * \text{PTJC} + 0.7865 * \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 * \text{PTJC} + 0.7839 * \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 * (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 * (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 * (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 * (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 * (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 * (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 * (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 * (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 * (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 * (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 * (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 * (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 * (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 * (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 * (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 * (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 * (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項115記載のシステム。

【請求項141】

前記解釈関数が、DAIスコア = $(0.56 * \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 * \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 * (\text{PPGA}) + (0.36 * \ln(\text{CRP} + 1))) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 * \text{PTJC} + 0.7865 * \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 * \text{PTJC} + 0.7839 * \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 * (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 * (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 * (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 * (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 * (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 * (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 * (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 * (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 * (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 * (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 * (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 * (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 * (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 * (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 * (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 * (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 * (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、CRPの単位はmg/Lであり、他のバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項115記載のシステム。

【請求項142】

スケール化されたDAIスコアを決定する段階をさらに含み、ここで、該スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((\text{DAIスコア}) * 10.53 + 1, 100), 1))$ である、請求項140または141記載のシステム。

【請求項143】

前記DAIスコアが、炎症性疾患代用エンドポイントとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項144】

前記記録メモリが、複数のデータセットを記録するように構成されており、該複数のデータセットの各々が、集団内の複数の対象から得られた複数のサンプルと関連し、かつ、アポリポタンパク質A-I (APOA1)；アポリポタンパク質C-III (APOC3)；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1)；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子 (β-ウロガストロン) (EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；インターロイキン18 (インターフェロン-γ誘導因子) (IL18)；インターロイキン1, β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN)；インターロイキン6 (インターフェロン, β2) (IL6)；インターロイキン6受容体 (IL6R)；インターロイキン8 (IL8)；ケラタン硫酸；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3)；レジスチン (RETN)；カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF

1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含み ;

前記コンピュータプロセッサが、

該集団内の、関節リウマチに関して陰性である該複数の対象の各々に関するDAIスコアを決定し ;

該決定されたDAIスコアに基づき、該集団に関する総計DAI値を得 ;

該総計DAI値と第1のDAIスコアを比較し ; かつ

該比較に基づき、第1の対象における関節リウマチの有無を判定するようにさらに構成されている、請求項115記載のシステム。

10

【請求項 1 4 5】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ療法に対する応答を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 4 6】

前記DIAスコアに基づき、関節リウマチ治療レジメンを選択する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 4 7】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療経過を判定する段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 4 8】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ疾患活動性を低または高に格付けする段階をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載のシステム。

20

【請求項 1 4 9】

前記予測モデルの性能が、0.60~0.99の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項138~148のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 5 0】

前記予測モデルの性能が、0.70~0.79の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項149記載のシステム。

【請求項 1 5 1】

前記予測モデルの性能が、0.80~0.89の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項149記載のシステム。

30

【請求項 1 5 2】

前記少なくとも2つのマーカーが、(APOA1およびIL8)、(カルプロテクチンおよびCRP)、(カルプロテクチンおよびEGF)、(カルプロテクチンおよびIL8)、(CRPおよびAPOA1)、(CRPおよびAPOC3)、(CRPおよびCCL22)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGF)、(EGFおよびAPOA1)、(EGFおよびCHI3L1)、(EGFおよびICAM1)、(EGFおよびIL8)、(EGFおよびLEP)、(EGFおよびMMP1)、(EGFおよびTNFRSF1A)、(EGFおよびVCAM1)、(ICAM1およびIL8)、(IL1RNおよびCRP)、(IL1RNおよびEGF)、(IL1RNおよびIL8)、(IL8およびAPOC3)、(IL8およびCCL22)、(IL8およびCHI3L1)、(IL8およびIL6)、(IL8およびIL6R)、(IL8およびTNFRSF1A)、(LEPおよびIL8)、(MMP3およびIL8)、(RETNおよびIL8)、(SAA1およびEGF)、(SAA1およびIL8)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびRETN)、または(VCAM1およびIL8)を含む、請求項115または116記載のシステム。

40

【請求項 1 5 3】

前記少なくとも2つのマーカーが、(カルプロテクチンおよびCHI3L1)、(カルプロテクチンおよびインターロイキン)、(カルプロテクチンおよびLEP)、(カルプロテクチンおよびピリジノリン)、(カルプロテクチンおよびRETN)、(CCL22およびカルプロテ

50

クチン)、(CCL22およびCRP)、(CCL22およびIL6)、(CCL22およびSAA1)、(CRPおよびカルプロテクチン)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL1RN)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびピリジノリン)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGFA)、(EGFおよびカルプロテクチン)、(EGFおよびIL6)、(EGFおよびSAA1)、(ICAM1およびカルプロテクチン)、(ICAM1およびIL6)、(ICAM1およびSAA1)、(IL1Bおよびカルプロテクチン)、(IL1BおよびIL6)、(IL1BおよびMMP3)、(IL1BおよびSAA1)、(IL6およびカルプロテクチン)、(IL6およびCHI3L1)、(IL6およびIL1RN)、(IL6およびIL8)、(IL6およびLEP)、(IL6およびMMP1)、(IL6およびMMP3)、(IL6およびピリジノリン)、(IL6およびRETN)、(IL6およびSAA1)、(IL6およびTNFRSF1A)、(IL6およびVCAM1)、(IL6およびVEGFA)、(IL6Rおよびカルプロテクチン)、(IL6RおよびIL6)、(IL6RおよびSAA1)、(IL8およびカルプロテクチン)、(IL8およびMMP3)、(IL8およびSAA1)、(MMP1およびカルプロテクチン)、(MMP1およびSAA1)、(MMP3およびカルプロテクチン)、(MMP3およびCHI3L1)、(MMP3およびSAA1)、(SAA1およびカルプロテクチン)、(SAA1およびCHI3L1)、(SAA1およびIL1RN)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびピリジノリン)、(SAA1およびRETN)、(SAA1およびTNFRSF1A)、(SAA1およびVCAM1)、(SAA1およびVEGFA)、(TNFRSF1Aおよびカルプロテクチン)、(VCAM1およびカルプロテクチン) ; または (VEGFAおよびカルプロテクチン) を含む、請求項115記載のシステム。

10

20

【請求項154】

前記少なくとも2つのマーカーが、図1のTWO MRKセット番号1~208からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項155】

前記少なくとも2つのマーカーが、図17のTWO MRKセット番号1~157からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項156】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも3つのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

30

40

【請求項157】

前記少なくとも2つのマーカーが、図2のTHREEMRKセット番号1~378および図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項158】

前記少なくとも2つのマーカーが、図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項159】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパ

50

ク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも4つのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

10

【請求項160】

前記少なくとも2つのマーカーが、図3のFOURMRKセット番号1~54からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項161】

前記少なくとも2つのマーカーが、図19のFOURMRKセット番号1~266からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

20

【請求項162】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも5つのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

30

【請求項163】

前記少なくとも2つのマーカーが、図4のFIVEMRKセット番号1~44からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項164】

前記少なくとも2つのマーカーが、図20のFIVEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

40

【請求項165】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)

50

(MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも6つのマーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項166】

前記少なくとも2つのマーカーが、図5のSIXMRKセット番号1~84からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項167】

前記少なくとも2つのマーカーが、図21のSIXMRKセット番号1~192からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項115または116記載のシステム。

10

【請求項168】

前記少なくとも2つのマーカーが、カルプロテクチン、CCL22、CRP、EGF、ICAM1、CHI3L1、ICTP、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、ピリジノリン、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAを含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項169】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1を含む、請求項115または116記載のシステム。

【請求項170】

前記記録媒体が、前記DAIスコアを記録するように構成されている、請求項115または116記載のシステム。

20

【請求項171】

コンピュータ実行可能なプログラムコードを記録する、非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、該プログラムコードが、

アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; ICTP ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; ピリジノリン (PYD) ; レジスチン (RETN) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー、メンバー13b (TNFRSF13B、またはBAFF) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、第1の対象から得られた第1のサンプルと関連する第1のデータセットを受け取り ; かつ

30

40

第1の対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する第1のDAIスコアを、第1のデータセットから、解釈関数を使用して決定するためのプログラムコードを含む、記録媒体。

【請求項172】

第1の対象から第1のサンプルを得る段階であって、第1のサンプルが複数の分析物を含む、段階 ;

第1のサンプルを試薬と接触させる段階 ;

該試薬と該複数の分析物との複数の複合体を生成する段階 ; および

該複数の複合体を検出して、第1のサンプルと関連する第1のデータセットを得る段階であって、第1のデータセットが、前記少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含

50

む、段階

を含む方法により第1のデータセットが得られる、請求項171記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項173】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記DAIスコアに基づき第1の対象のSharpスコアの変化を予測することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項174】

第1のDAIスコアが、臨床評価の予測となる、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項175】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項174記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項176】

前記臨床評価が、DAS、DAS28、DAS28-CRP、Sharpスコア、圧痛関節数（TJC）、および腫脹関節数（SJC）からなる群より選択される、請求項174または175記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項177】

前記臨床評価がDASである、請求項174～176のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項178】

前記臨床評価がDAS28-CRPである、請求項174～176のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項179】

DAS28-CRPが、圧痛関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）、および患者の全般的健康評価からなる群より選択される項目を含む、請求項178記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項180】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項174～179のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項181】

前記臨床評価がTJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、LEP、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項174～179のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項182】

前記臨床評価がSJCであり、第1のデータセットが、CHI3L1、EGF、IL6、SAA1、およびTNFRSF1Aからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項174～179のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項183】

前記臨床評価が、患者の全般的健康評価であり、第1のデータセットが、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む、請求項174～179のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項184】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項175～183のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り

10

20

30

40

50

可能な記録媒体。

【請求項 185】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される、請求項171～173のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 186】

第1のサンプルとは異なる時点で第1の対象から得られた第2のサンプルと関連する、第2のデータセットを受け取り；

前記解釈関数を使用して第2のデータセットから第2のDAIスコアを決定し；かつ

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較して、第1の対象における前記炎症性疾患活動性の変化を示すDAIスコアの変化を判定する

ためのプログラムコードをさらに含む、請求項171～172または185のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 187】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ活動性であり、関節リウマチ疾患活動性における示された変化が、治療レジメンに対する前記対象の応答の有無または程度を示す、請求項186記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 188】

前記DAIスコアの変化の速度を決定することをさらに含み、該速度が、治療レジメンに対する第1の対象の応答の程度を示す、請求項186記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 189】

前記炎症性疾患活動性が関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、関節リウマチ疾患活動性の前記変化に基づき、第1の対象のSharpスコア変化速度を予測することをさらに含む、請求項186記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 190】

前記予測されたSharpスコア変化速度に基づき、第1の対象における関節リウマチ進行に関する予後を判定することをさらに含む、請求項189記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 191】

前記炎症性疾患が関節リウマチである、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 192】

前記炎症性疾患が未分類関節炎である、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 193】

前記少なくとも2つのマーカーの一方がCRPまたはSAA1である、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 194】

前記解釈関数が予測モデルに基づく、請求項171～173または185～193のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 195】

前記予測モデルが、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される、請求項194記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 196】

前記解釈関数が、 $DAIスコア = (0.56 * \sqrt{IPTJC}) + (0.28 * \sqrt{IPSJC}) + (0.14 * (PGA)) + (0.36 * \ln(CRP/10^6 + 1)) + 0.96$ であり；ここで、 $IPTJC = \max(0.1739 * PTJC + 0.7865 * PSJC, 0)$ ； $IPSJC = \max(0.1734 * PTJC + 0.7839 * PSJC, 0)$ ； $PTJC = \text{圧痛関節数の予測} = -38.564 + 3.997 * (SAA1)^{1/10} + 17.331 * (IL6)$

$^{1/10} + 4.665*(CHI3L1)^{1/10} - 15.236*(EGF)^{1/10} + 2.651*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.641*(LEP)^{1/10} + 4.026*(VEGFA)^{1/10} - 1.47*(VCAM1)^{1/10}$; PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051*(SAA1)^{1/10} + 16.154*(IL6)^{1/10} - 11.847*(EGF)^{1/10} + 3.091*(CHI3L1)^{1/10} + 0.353*(TNFRSF1A)^{1/10}$; PGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474*(IL6)^{1/10} + 0.486*(SAA1)^{1/10} + 2.246*(MMP1)^{1/10} + 1.684*(レプチン)^{1/10} + 4.14*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.292*(VEGFA)^{1/10} - 1.898*(EGF)^{1/10} + 0.028*(MMP3)^{1/10} - 2.892*(VCAM1)^{1/10} - .506*(RETN)^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項171記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 197】

前記解釈関数が、DAIスコア = $(0.56*\sqrt{IPTJC}) + (0.28*\sqrt{IPSJC}) + (0.14*(PGA)) + (0.36*\ln(CRP + 1)) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739*PTJC + 0.7865*PSJC, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734*PTJC + 0.7839*PSJC, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997*(SAA1)^{1/10} + 17.331*(IL6)^{1/10} + 4.665*(CHI3L1)^{1/10} - 15.236*(EGF)^{1/10} + 2.651*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.641*(LEP)^{1/10} + 4.026*(VEGFA)^{1/10} - 1.47*(VCAM1)^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051*(SAA1)^{1/10} + 16.154*(IL6)^{1/10} - 11.847*(EGF)^{1/10} + 3.091*(CHI3L1)^{1/10} + 0.353*(TNFRSF1A)^{1/10}$ ；PGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474*(IL6)^{1/10} + 0.486*(SAA1)^{1/10} + 2.246*(MMP1)^{1/10} + 1.684*(レプチン)^{1/10} + 4.14*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.292*(VEGFA)^{1/10} - 1.898*(EGF)^{1/10} + 0.028*(MMP3)^{1/10} - 2.892*(VCAM1)^{1/10} - .506*(RETN)^{1/10}$ であり、ここで、CRPの単位はmg/Lであり、他のバイオマーカーの単位はpg/mLである、請求項171記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 198】

スケール化されたDAIスコアを決定することをさらに含み、ここで、該スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((\text{DAIスコア}) * 10.53 + 1, 100), 1))$ である、請求項196または197記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 199】

前記DAIスコアが、炎症性疾患代用エンドポイントとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 200】

集団内の、関節リウマチに関して陰性である対象に関するDAIスコアを決定し；
該決定されたDAIスコアに基づき、該集団に関する総計DAI値を得；
第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定し；
該総計DAI値と第2のDAIスコアを比較し；かつ
該比較に基づき、第2の対象における関節リウマチの有無を判定する
ためのプログラムコードをさらに含む、請求項171記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 201】

第1の対象が関節リウマチの治療を受けており、かつ、
第1の対象と同じ種であり関節リウマチの治療を受けている第2の対象に関する、第2のDAIスコアを決定し；
第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較し；かつ
該スコア比較に基づき、第1の対象に対する治療効果を判定する
ためのプログラムコードをさらに含む、請求項171記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 202】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ療法に対する応答を判定することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 203】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療レジメンを選択することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 204】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療経過を判定することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 205】

前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ疾患活動性を低または高に格付けすることをさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 206】

前記予測モデルの性能が、0.60～0.99の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項194～205のいずれか一項記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

10

【請求項 207】

前記予測モデルの性能が、0.70～0.79の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項206記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 208】

前記予測モデルの性能が、0.80～0.89の範囲のAUCによって特徴付けられる、請求項206記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 209】

前記少なくとも2つのマーカーが、(APOA1およびIL8)、(カルプロテクチンおよびCRP)、(カルプロテクチンおよびEGF)、(カルプロテクチンおよびIL8)、(CRPおよびAPOA1)、(CRPおよびAPOC3)、(CRPおよびCCL22)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGF)、(EGFおよびAPOA1)、(EGFおよびCHI3L1)、(EGFおよびICAM1)、(EGFおよびIL8)、(EGFおよびLEP)、(EGFおよびMMP1)、(EGFおよびTNFRSF1A)、(EGFおよびVCAM1)、(ICAM1およびIL8)、(IL1RNおよびCRP)、(IL1RNおよびEGF)、(IL1RNおよびIL8)、(IL8およびAPOC3)、(IL8およびCCL22)、(IL8およびCHI3L1)、(IL8およびIL6)、(IL8およびIL6R)、(IL8およびTNFRSF1A)、(LEPおよびIL8)、(MMP3およびIL8)、(RETNおよびIL8)、(SAA1およびEGF)、(SAA1およびIL8)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびRETN)、または(VCAM1およびIL8)を含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

20

30

【請求項 210】

前記少なくとも2つのマーカーが、(カルプロテクチンおよびCHI3L1)、(カルプロテクチンおよびインターロイキン)、(カルプロテクチンおよびLEP)、(カルプロテクチンおよびピリジノリン)、(カルプロテクチンおよびRETN)、(CCL22およびカルプロテクチン)、(CCL22およびCRP)、(CCL22およびIL6)、(CCL22およびSAA1)、(CRPおよびカルプロテクチン)、(CRPおよびCHI3L1)、(CRPおよびEGF)、(CRPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL1RN)、(CRPおよびIL6)、(CRPおよびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよびMMP3)、(CRPおよびピリジノリン)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPおよびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGFA)、(EGFおよびカルプロテクチン)、(EGFおよびIL6)、(EGFおよびSAA1)、(ICAM1およびカルプロテクチン)、(ICAM1およびIL6)、(ICAM1およびSAA1)、(IL1Bおよびカルプロテクチン)、(IL1BおよびIL6)、(IL1BおよびMMP3)、(IL1BおよびSAA1)、(IL6およびカルプロテクチン)、(IL6およびCHI3L1)、(IL6およびIL1RN)、(IL6およびIL8)、(IL6およびLEP)、(IL6およびMMP1)、(IL6およびMMP3)、(IL6およびピリジノリン)、(IL6およびRETN)、(IL6およびSAA1)、(IL6およびTNFRSF1A)、(IL6およびVCAM1)、(IL6およびVEGFA)、(IL6Rおよびカルプロテクチン)、(IL6RおよびIL6)、(IL6RおよびSAA1)、(IL8およびカルプロテクチン)、(IL8およびMMP3)、(IL8およびSAA1)、(MMP1およびカルプロテクチン)、(MMP1およびSAA1)、(MMP3およびカルプロテクチン)、(MMP3およびCHI3L1)、(

40

50

MMP3およびSAA1)、(SAA1およびカルプロテクチン)、(SAA1およびCHI3L1)、(SAA1およびIL1RN)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびピリジノリン)、(SAA1およびRETN)、(SAA1およびTNFRSF1A)、(SAA1およびVCAM1)、(SAA1およびVEGFA)、(TNFRSF1Aおよびカルプロテクチン)、(VCAM1およびカルプロテクチン)；または(VEGFAおよびカルプロテクチン)を含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 1】

前記少なくとも2つのマーカーが、図1のTWOMRKセット番号1~208からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 2】

前記少なくとも2つのマーカーが、図17のTWOMRKセット番号1~157からなる群より選択される1セットのマーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 3】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1)；アポリポタンパク質C-III (APOC3)；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1)；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18)；インターロイキン1, β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN)；インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6)；インターロイキン6受容体 (IL6R)；インターロイキン8 (IL8)；ケラタン硫酸；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3)；レジスチン (RETN)；カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A)；血管細胞接着分子1 (VCAM1)；血管内皮成長因子A (VEGFA)；およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも3つのマーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 4】

前記少なくとも2つのマーカーが、図2のTHREEMRKセット番号1~378および図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 5】

前記少なくとも2つのマーカーが、図18のTHREEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 6】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1)；アポリポタンパク質C-III (APOC3)；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1)；ICTP；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18)；インターロイキン1, β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN)；インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6)；インターロイキン6受容体 (IL6R)；インターロイキン8 (IL8)；ケラタン硫酸；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3)；レジスチン (RETN)；カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパー

10

20

30

40

50

ファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも4つのマーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 7】

前記少なくとも2つのマーカーが、図3のFOURMRKセット番号1~54からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 8】

前記少なくとも2つのマーカーが、図19のFOURMRKセット番号1~266からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 1 9】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも5つのマーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 0】

前記少なくとも2つのマーカーが、図4のFIVEMRKセット番号1~44からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 1】

前記少なくとも2つのマーカーが、図20のFIVEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 2】

前記少なくとも2つのマーカーが、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも6つのマ-

10

20

30

40

50

カーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 3】

前記少なくとも2つのマーカーが、図5のSIXMRKセット番号1～84からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 4】

前記少なくとも2つのマーカーが、図21のSIXMRKセット番号1～192からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

10

【請求項 2 2 5】

前記少なくとも2つのマーカーが、カルプロテクチン、CCL22、CRP、EGF、ICAM1、CHI3L1、ICTP、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、ピリジノリン、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAを含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 6】

前記少なくとも2つのマーカーが、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1を含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【請求項 2 2 7】

前記DAIスコアを表示するためのプログラムコードをさらに含む、請求項171または172記載の非一時的な、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年10月15日付け米国特許仮出願第61/252,110号、米国特許仮出願第61/304,317号および2010年6月15日付け米国特許仮出願第61/355,087号に関係し、それらの恩典を主張するものである；これらのすべてはあらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

序文

本教示は全体として、炎症性疾患に関連したバイオマーカー、および対象サンプルから得られる定量的データセットをスコア化することにより生物学的状態を特徴づける方法、ならびに本明細書に記載されるさまざまな他の態様に関する。

【0003】

本明細書で用いられるセクションの見出しは、便宜上および組織的目的のためだけのものであって、いかなる場合にも記載された主題を限定するものとして解釈されるべきでない。本出願で引用したすべての文献および同様の資料は、限定するものではないが、科学出版物、記事、書籍、論文、公開特許出願、交付済み特許、およびインターネットのウェブページを含めて、その文献および同様の資料の形式にかかわらず、どのような目的に対してもその全体が参照により明示的に組み入れられる。

40

【背景技術】

【0004】

背景

本出願は、バイオインフォマティクス、ならびに炎症性疾患および自己免疫疾患の分野に向けられ、これらの疾患の一例として関節リウマチ(RA)が挙げられる。本教示は、炎症性疾患および自己免疫疾患、例えばRA、の治療を評価し、診断し、モニタリングし、そして選択するための方法および組成物に関する。

【0005】

50

RAは炎症性疾患の一例であり、慢性的な全身性の自己免疫障害である。それは世界中で最も多く見られる全身性の自己免疫疾患の一つである。RA対象の免疫系は彼/彼女自身の関節だけでなく、肺、血管および心膜を含む他の臓器をも標的にし、関節の炎症(関節炎)、広範な内皮の炎症、さらには関節組織の破壊をもたらす。びらんおよび関節裂隙狭小化はほとんど回復不能であり、累積的な身体障害を引き起こす。

【0006】

RAの正確な病因は証明されていないが、基礎疾患の原因は複雑であり、炎症および免疫調節異常を含む。関与する正確なメカニズムは、個々の患者で異なっており、時間の経過とともにこれらの患者において変化することがある。人種、性別、遺伝、ホルモン、および環境要因などの可変要因がRA疾患の発症と重症度に影響を及ぼすこともある。また、新たに得られたデータからは、新しいRA患者サブグループの特徴および他の自己免疫障害との複雑な重複関係が明らかになり始めている。炎症活動性の罹病期間およびレベルはまた、リンパ腫、関節外症状、心血管疾患のリスクなどの、他の併存疾患にも関連づけられる。例えば、S. Banerjee et al., *Am. J. Cardiol.* 2008, 101(8):1201-1205 (非特許文献1) ; E. Baecklund et al., *Arth. Rheum.* 2006, 54(3):692-701 (非特許文献2) ; およびN. Goodson et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64(11):1595-1601 (非特許文献3) を参照されたい。RAの複雑さゆえに、あらゆる対象においてRA疾患活動性を正確に一貫して評価し、定量化し、モニタリングすることができる単一の検査を開発することは困難である。

【0007】

RAを治療するための従来のモデルは、RA患者の疾患活動性(すなわち、炎症)をコントロールすることが、組織破壊、軟骨の損失および関節びらんに関して、疾患の進行を遅らせるかまたは防止するはずである、という期待に基づいている。しかしながら、疾患活動性と疾患進行は共役していないことがあり、必ずしも完全に並行して機能するとは限らないという証拠がある。実際、これら2つのプロセスには異なる細胞シグナル伝達経路とメディエーターが関与している。W. van den Berg et al., *Arth. Rheum.* 2005, 52:995-999 (非特許文献4) を参照されたい。疾患進行と疾患活動性が共役していないことは、いくつかのRA臨床試験と動物実験において説明されている。例えば、PE Lipsky et al., *N. Engl. J. Med.* 2003, 343:1594-602 (非特許文献5) ; AK Brown et al., *Arth. Rheum.* 2006, 54:3761-3773 (非特許文献6) ; およびAR Pettit et al., *Am. J. Pathol.* 2001, 159:1689-99 (非特許文献7) を参照されたい。RA対象の調査は、臨床上の応答とX線画像上の応答との関連が限定されることを示している。E. Zatarain and V. Strand, *Nat. Clin. Pract. Rheum.* 2006, 2(11):611-618 (Review) (非特許文献8) を参照されたい。インフリキシマブとメトトレキサート(MTX)による併用療法からX線画像上の効果を実証したRA対象は、DAS(疾患活動性スコア)とCRP(C反応性タンパク)で測定して、どのような臨床上の改善も示さなかったことが記載されている。JS Smolen et al., *Arth. Rheum.* 2005, 52(4):1020-30 (非特許文献9) を参照されたい。疾患の進行と活動性(それぞれ、びらんと炎症)とが共役していないことを最もよく研究するために、そして疾患の活動性と進行との関係を解析するために、RA対象は疾患活動性と疾患進行の両方について頻繁に評価されるべきである。

【0008】

ますます数が増えつつある研究から、疾患活動性の頻繁なモニタリング(「タイトコントロール」として知られる)は、より短期間での改善、および対象のより良好な転帰をもたらすことが実証されている。RA対象の疾患活動性を、検証された適切な評価ツールを用いて、定期的にモニタリングすることの根本的な理由は、RA疾患が一般に非常に多様で予測不可能な進行の経過をたどることにある。慢性の炎症性疾患、特にRAでは、治療は最終的に寛解を目指している。毎月の疾患活動性評価を受けている対象の大半は、標準治療を受けている対象と比較して、1年で寛解したこと(標準治療では、疾患活動性の評価がないか、または毎月より少ない頻度で評価が行われる) ; そしてさらに、毎月の疾患活動性評価を受けている対象は、標準治療を受けている対象と比較して、良好なX線画像結果と身

体機能を有していたこと、が示されている。YPM Goekoop-Ruiterman et al., Ann. Rheum. Dis. 2009 (2009年1月20日に電子出版) (非特許文献10); C. Grigor et al., Lancet 2004, 364:263-269 (非特許文献11); W. Kievit et al., Ann. Rheum. Dis. 2008, 67(9):1229-1234 (非特許文献12); T. Mottonen et al., Arth. Rheum. 2002, 46(4):894-898 (非特許文献13); VK Ranganath et al., J. Rheum. 2008, 35:1966-1971 (非特許文献14); T. Sokka et al., Clin. Exp. Rheum. 2006, 24(Suppl. 43):S74-76 (非特許文献15); LHD van Tuyl et al., Ann. Rheum. Dis. 2008, 67:1574-1577 (非特許文献16); およびSMM Verstappen et al., Ann. Rheum. Dis. 2007, 66:1443-1449 (非特許文献17)を参照されたい。疾患活動性を効果的にモニタリングすることができれば、対象のタイトコントロールが可能となり、ひいては対象の良好な転帰につながるだろう。

10

【0009】

それぞれがその患者に適切で最適化された治療を受けることを保証するために、疾患活動性によって対象を分類する必要がある。RAの治療では、例えば、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の組合せの使用が、単一のDMARDに応答しなかった対象に受け入れられるようになっている。MTX単独での治療と、MTXを他のDMARDと組み合わせた治療を解析する研究からは、DMARDを受けたことがない対象では、効果対毒性のバランスがMTX単剤療法を支持する一方で、DMARDに不十分な応答者では、証拠が決定的でないことが示される。生物学的製剤(例えば、抗TNF α)に関しては、早期RAの対象またはMTXでまだ治療されていない確立されたRAの対象に、MTXと組み合わせた生物学的製剤を用いることが、研究から支持されている。RAの治療に利用可能な薬物の数はますます増えつつある;このことから、これらの薬物の可能な組合せの数も同様に増えているということになる。さらに、組み合わせた各薬物を投与する時間的順序を対象のニーズに応じて変えることが可能である。無数の可能な組合せの中からRA対象に最適な治療を見つけるために単純な試行錯誤を繰り返す臨床医の場合、その臨床医は対象を過小治療または過剰治療するリスクがつきまとう。その結果、対象は回復不能な関節の損傷を起こす可能性がある。例えば、AK Brown et al., Arth. Rheum. 2008, 58(10):2958-2967 (非特許文献18)、およびG. Cohen et al., Ann. Rheum. Dis. 2007, 66:358-363 (非特許文献19)を参照されたい。明らかに、対象の最適な治療レジメンを確立するために、疾患活動性によって対象を正確に分類する必要がある。

20

【0010】

現在の臨床管理と治療の目標は、RAの場合に、対象者の機能的能力を改善し、関節損傷の進行を遅らせることを目的とした疾患活動性の抑制に集中している。RA疾患活動性の臨床的評価には、活動を行う際の対象の困難性、朝のこわばり、痛み、炎症、および圧痛関節数と腫脹関節数の測定、医師による対象の全体的評価、対象が全体としてどれほど良好に感じているかの対象による評価、ならびに対象の赤血球沈降速度(ESR)とCRPなどの急性期反応物質のレベルの測定が含まれる。先に記載したような多数の可変要因を含む複合指標が、疾患活動性をモニタリングするための臨床的評価ツールとして開発されている。最も一般的に用いられるものは、アメリカリウマチ学会(ACR)基準(DT Felson et al., Arth. Rheum. 1993, 36(6):729-740 (非特許文献20) およびDT Felson et al., Arth. Rheum. 1995, 38(6):727-735 (非特許文献21)); 臨床的疾患活動性指標(CDAI)(D. Aletaha et al., Arth. Rheum. 2005, 52(9):2625-2636 (非特許文献22)); DAS (MLL Prevoo et al., Arth. Rheum. 1995, 38(1):44-48 (非特許文献23) およびAM van Gestel et al., Arth. Rheum. 1998, 41(10):1845-1850 (非特許文献24)); 関節リウマチ疾患活動性指標(RADAI)(G. Stucki et al., Arth. Rheum. 1995, 38(6):795-798 (非特許文献25)); および単純疾患活動性指標(SDAI)(JS Smolen et al., Rheumatology (Oxford) 2003, 42:244-257 (非特許文献26))である。

30

40

【0011】

CRPおよびESRなどの、RA対象の疾患活動性のモニタリングに日常的に用いられる現在の臨床検査はどちらかと言えば非特異的であり(例えば、RA特異的でなく、RAの診断に使用できない)、治療に対する応答を確認するために、または将来の転帰を予測するために使用することができない。例えば、L. Gossec et al., Ann. Rheum. Dis. 2004, 63(6):675

50

-680 (非特許文献27); EJA Kroot et al., Arth. Rheum. 2000, 43(8):1831-1835 (非特許文献28); H. Maekinen et al., Ann. Rheum. Dis. 2005, 64(10):1410-1413 (非特許文献29); Z. Nadareishvili et al., Arth. Rheum. 2008, 59(8):1090-1096 (非特許文献30); NA Khan et al., Abstract, ACR/ARHP Scientific Meeting 2008 (非特許文献31); TA Pearson et al., Circulation 2003, 107(3):499-511 (非特許文献32); MJ Plant et al., Arth. Rheum. 2000, 43(7):1473-1477 (非特許文献33); T. Pincus et al., Clin. Exp. Rheum. 2004, 22(Suppl. 35):S50-S56 (非特許文献34); およびPM Ridker et al., NEJM 2000, 342(12):836-843 (非特許文献35)を参照されたい。ESRおよびCRPの場合、RA対象は、臨床的寛解の状態にあるにもかかわらず、ESRまたはCRPレベルが上昇したままのことがある(そして非RA対象がESRまたはCRPレベルの上昇を示す可能性がある)。DASで測定して、臨床的寛解の状態にある一部の対象は、びらんによって、X線画像上では継続的な疾患進行を示し続ける。さらに、臨床効果を示さない対象の中には、治療からのX線画像上の効果を依然として示す対象がいる。例えば、FC Breedveld et al., Arth. Rheum. 2006, 54(1):26-37 (非特許文献36)を参照されたい。明らかに、将来の転帰を予測して、それに応じてRA対象を治療するために、RA対象の疾患活動性を正確に評価して、将来の疾患の経過の予測判断材料となる臨床的評価ツールの必要性が存在する。

10

【0012】

疾患活動性の臨床的評価は、確実に定量化することが困難な、徴候と症状、および対象により報告された転帰などの、RAの主観的な測定を含んでいる。臨床試験では、一般にDASがRA疾患活動性の評価に用いられる。DASは、部分的にこれらの主観的パラメーターに基づいた疾患活動性の指標スコアである。その主観性の構成要素に加えて、RA疾患活動性の臨床的評価としてDASを使用することの別の難点は、その侵襲性である。対象のDASを得るのに必要な身体診察は痛みを伴うことがある。なぜならば、それは、関節に圧力を加えたとき対象が感じる不快感のレベルによって測定される、対象の関節での圧痛と腫脹の量を評価する必要があるからである。DASのスコア化に関与する要因を評価するにも時間がかかる。さらに、対象のDASを正確に判定するには、オペレーター間およびオペレーター内の大きなばらつきを最小にするように、熟練した評価者が必要である。疾患活動性を臨床的に評価する方法が必要とされており、それはDSAよりも侵襲的でなく、時間がかからず、より一貫性があり、客観的で、定量的である一方で、評価される疾患(RAなど)に特異的な方法である。

20

30

【0013】

例えばRAの臨床的評価に特異的な、バイオマーカーを用いた検査(例えば、サイトカインを測定する検査)を開発することは、実際にはRA生物学の複雑さ - さまざまな分子経路の関与および自己免疫調節異常と炎症反応の交差 - ゆえに、困難なことが分かっている。RA特異的バイオマーカーによる検査を開発することの困難をさらに難しくしているのが、関係する技術的な問題である; 例えば、RAの場合のリウマチ因子(RF)などの、血清または血漿サンプル中の非特異的マトリックス結合をブロックすることの必要性である。ビーズを用いたイムノアッセイによるサイトカインの検出は、例えば、RFによる干渉のために信頼性がない; したがって、RF陽性対象ではこの手法を用いてRA関連サイトカインを検査することができない(そして試みられたRF除去方法は結果を大幅には改善しなかった)。S. Churchman et al., Ann. Rheum. Dis. 2009, 68:A1-A56, Abstract A77 (非特許文献37)を参照されたい。RA対象の約70%はRF陽性であるので、RF陽性患者を評価できないバイオマーカーによる検査はいずれもあまり役に立たないことが明らかである。

40

【0014】

個々の対象について最大の治療効果を達成するために、どの特定の時点でも対象の疾患活動性を特異的に定量化して評価できること、疾患活動性に対する治療の効果を確認できること、そして将来の転帰を予測できることが重要である。既存の単一バイオマーカーまたは多重バイオマーカーの検査では、RA疾患活動性のレベルとの高い関連性を示す結果が得られない。本教示の態様は、RAなどの慢性炎症性疾患をもつ対象における疾患活動性の正確な臨床的評価のための複数の血清バイオマーカーを、それらの使用方法と共に、特定

50

するものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】S. Banerjee et al., Am. J. Cardiol. 2008, 101(8):1201-1205

【非特許文献2】E. Baecklund et al., Arth. Rheum. 2006, 54(3):692-701

【非特許文献3】N. Goodson et al., Ann. Rheum. Dis. 2005, 64(11):1595-1601

【非特許文献4】W. van den Berg et al., Arth. Rheum. 2005, 52:995-999

【非特許文献5】PE Lipsky et al., N. Engl. J. Med. 2003, 343:1594-602

【非特許文献6】AK Brown et al., Arth. Rheum. 2006, 54:3761-3773

10

【非特許文献7】AR Pettit et al., Am. J. Pathol. 2001, 159:1689-99

【非特許文献8】E. Zatarain and V. Strand, Nat. Clin. Pract. Rheum. 2006, 2(11):611-618 (Review)

【非特許文献9】JS Smolen et al., Arth. Rheum. 2005, 52(4):1020-30

【非特許文献10】YPM Goekoop-Ruiterman et al., Ann. Rheum. Dis. 2009 (2009年1月20日に電子出版)

【非特許文献11】C. Grigor et al., Lancet 2004, 364:263-269

【非特許文献12】W. Kievit et al., Ann. Rheum. Dis. 2008, 67(9):1229-1234

【非特許文献13】T. Mottonen et al., Arth. Rheum. 2002, 46(4):894-898

【非特許文献14】VK Ranganath et al., J. Rheum. 2008, 35:1966-1971

20

【非特許文献15】T. Sokka et al., Clin. Exp. Rheum. 2006, 24(Suppl. 43):S74-76

【非特許文献16】LHD van Tuyl et al., Ann. Rheum. Dis. 2008, 67:1574-1577

【非特許文献17】SMM Verstappen et al., Ann. Rheum. Dis. 2007, 66:1443-1449

【非特許文献18】AK Brown et al., Arth. Rheum. 2008, 58(10):2958-2967

【非特許文献19】G. Cohen et al., Ann. Rheum. Dis. 2007, 66:358-363

【非特許文献20】DT Felson et al., Arth. Rheum. 1993, 36(6):729-740

【非特許文献21】DT Felson et al., Arth. Rheum. 1995, 38(6):727-735

【非特許文献22】D. Aletaha et al., Arth. Rheum. 2005, 52(9):2625-2636

【非特許文献23】MLL Prevoo et al., Arth. Rheum. 1995, 38(1):44-48

【非特許文献24】AM van Gestel et al., Arth. Rheum. 1998, 41(10):1845-1850

30

【非特許文献25】G. Stucki et al., Arth. Rheum. 1995, 38(6):795-798

【非特許文献26】JS Smolen et al., Rheumatology (Oxford) 2003, 42:244-257

【非特許文献27】L. Gossec et al., Ann. Rheum. Dis. 2004, 63(6):675-680

【非特許文献28】EJA Kroot et al., Arth. Rheum. 2000, 43(8):1831-1835

【非特許文献29】H. Maekinen et al., Ann. Rheum. Dis. 2005, 64(10):1410-1413

【非特許文献30】Z. Nadareishvili et al., Arth. Rheum. 2008, 59(8):1090-1096

【非特許文献31】NA Khan et al., Abstract, ACR/ARHP Scientific Meeting 2008

【非特許文献32】TA Pearson et al., Circulation 2003, 107(3):499-511

【非特許文献33】MJ Plant et al., Arth. Rheum. 2000, 43(7):1473-1477

【非特許文献34】T. Pincus et al., Clin. Exp. Rheum. 2004, 22(Suppl. 35):S50-S5

40

6

【非特許文献35】PM Ridker et al., NEJM 2000, 342(12):836-843

【非特許文献36】FC Breedveld et al., Arth. Rheum. 2006, 54(1):26-37

【非特許文献37】S. Churchman et al., Ann. Rheum. Dis. 2009, 68:A1-A56, Abstract A77

【発明の概要】

【0016】

本開示は、炎症性疾患および自己免疫疾患、例えばRAに関連するバイオマーカーに関し、かつ、対象における疾患活動性を測定するために該バイオマーカーを使用する方法に関する。

50

【0017】

一態様により、以下の段階を含む、サンプルをスコア化する方法が提供される：

第1の対象から得られた第1のサンプルと関連する第1のデータセットを受け取る段階であって、第1のデータセットが、アポリポタンパク質A-I (APOA1)；アポリポタンパク質C-III (APOC3)；カルプロテクチン（タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー）；ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド22 (CCL22)；キチナーゼ3様1（軟骨糖タンパク質-39）(CHI3L1)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子（ β -ウロガストロン）(EGF)；細胞間接着分子1 (ICAM1)；ICTP；インターロイキン18（インターフェロン- γ 誘導因子）(IL18)；インターロイキン1, β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN)；インターロイキン6（インターフェロン, β 2）(IL6)；インターロイキン6受容体 (IL6R)；インターロイキン8 (IL8)；ケラタン硫酸；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1（間質コラゲナーゼ）(MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3（ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ）(MMP3)；ピリジノリン (PYD)；レジスチン (RETN)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A)；腫瘍壊死因子（リガンド）スーパーファミリー、メンバー13b (TNFSF13B、またはBAFF)；血管細胞接着分子1 (VCAM1)；および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階；ならびに

10

解釈関数を使用して第1のデータセットから第1のDAIスコアを決定する段階であって、第1のDAIスコアが、第1の対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する、段階。

20

【0018】

一態様において、第1のデータセットは、

第1の対象から第1のサンプルを得る段階であって、第1のサンプルが複数の分析物を含む、段階；

第1のサンプルを試薬と接触させる段階；

該試薬と該複数の分析物との複数の複合体を生成する段階；および

該複数の複合体を検出して、第1のサンプルと関連する第1のデータセットを得る段階であって、第1のデータセットが、前記少なくとも2つのマーカーに関する定量的データを含む、段階

30

を含む方法により得られる。

【0019】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、キチナーゼ3様1（軟骨糖タンパク質-39）(CHI3L1)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP)；上皮成長因子（ β -ウロガストロン）(EGF)；インターロイキン6（インターフェロン, β 2）(IL6)；レプチン (LEP)；マトリクスメタロペプチダーゼ1（間質コラゲナーゼ）(MMP1)；マトリクスメタロペプチダーゼ3（ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ）(MMP3)；レジスチン (RETN)；血清アミロイドA1 (SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A)；血管細胞接着分子1 (VCAM1)；および血管内皮成長因子A (VEGFA) からなる群より選択される。

40

【0020】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1からなる群より選択される。

【0021】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアを第1の対象に報告する段階をさらに含む。

【0022】

一態様において、前記炎症性疾患活動性は関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、前記DAIスコアに基づき第1の対象のSharpスコアの変化を予測する段階をさらに含む。

【0023】

50

一態様において、前記解釈関数は予測モデルに基づく。

【0024】

一態様において、前記予測モデルは、前進線形段階的回帰アルゴリズム；線形回帰のLasso縮小選択法；または線形回帰の正則化および変数選択のためのElastic Netを含むアルゴリズムを用いて開発される。

【0025】

一態様において、前記アルゴリズムは、DAIスコア = $(0.56 \cdot \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 \cdot \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 \cdot \text{PPGA}) + (0.36 \cdot \ln(\text{CRP}/10^6 + 1)) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 \cdot \text{PTJC} + 0.7865 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 \cdot \text{PTJC} + 0.7839 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 \cdot (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 \cdot (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 \cdot (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 \cdot (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 \cdot (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 \cdot (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLである。

【0026】

一態様において、前記アルゴリズムは、DAIスコア = $(0.56 \cdot \sqrt{\text{IPTJC}}) + (0.28 \cdot \sqrt{\text{IPSJC}}) + (0.14 \cdot \text{PPGA}) + (0.36 \cdot \ln(\text{CRP} + 1)) + 0.96$ であり；ここで、IPTJC = 改善されたPTJC = $\max(0.1739 \cdot \text{PTJC} + 0.7865 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；IPSJC = 改善されたPSJC = $\max(0.1734 \cdot \text{PTJC} + 0.7839 \cdot \text{PSJC}, 0)$ ；PTJC = 圧痛関節数の予測 = $-38.564 + 3.997 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 17.331 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 4.665 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 \cdot (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10}$ ；PSJC = 腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 \cdot (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 \cdot (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$ ；PPGA = 患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 \cdot (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 \cdot (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 \cdot (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 \cdot (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 \cdot (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 \cdot (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 \cdot (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 \cdot (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 \cdot (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 \cdot (\text{RETN})^{1/10}$ であり、ここで、CRPの単位はmg/Lであり、他のバイオマーカーの単位はpg/mLである。

【0027】

一態様において、前記方法は、スケール化されたDAIスコアを決定する段階をさらに含み、ここで、該スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((\text{DAIスコア}) \cdot 10.53 + 1, 100), 1))$ である。

【0028】

一態様において、第1のDAIスコアは、臨床評価の予測となる。

【0029】

一態様において、前記臨床評価は、DAS、DAS28、Sharpスコア、圧痛関節数（TJC）、および腫脹関節数（SJC）からなる群より選択される。

【0030】

一態様において、前記臨床評価はDASである。

【0031】

一態様において、前記臨床評価はDAS28である。

【0032】

一態様において、DAS28は、圧痛関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）、および患者の全般的健康評価からなる群より選択される項目を含む。

【0033】

一態様において、前記臨床評価はTJCであり、第1のデータセットは、CHI3L1、EGF、IL6、LEP、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つの

マーカーに関する定量的データを含む。

【0034】

一態様において、前記臨床評価はSJCであり、第1のデータセットは、CHI3L1、EGF、IL6、SAA1、およびTNFRSF1Aからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む。

【0035】

一態様において、前記臨床評価は、患者の全般的健康評価であり、第1のデータセットは、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAからなる群より選択される少なくとも1つのマーカーに関する定量的データを含む。

【0036】

一態様において、前記方法は以下の段階をさらに含む：

第1の対象から得られた第2のサンプルと関連する第2のデータセットを受け取る段階であって、第1のサンプルと第2のサンプルが、異なる時点で第1の対象から得られたものである、段階；

前記解釈関数を使用して第2のデータセットから第2のDAIスコアを決定する段階；および

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較して、DAIスコアの変化を判定する段階であって、該変化が、第1の対象における前記炎症性疾患活動性の変化を示す、段階。

【0037】

一態様において、前記炎症性疾患活動性は関節リウマチ活動性であり、関節リウマチ疾患活動性における示された変化が、治療レジメンに対する前記対象の応答の有無または程度を示す。

【0038】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアの変化の速度を決定する段階をさらに含む、該速度は、治療レジメンに対する第1の対象の応答の程度を示す。

【0039】

一態様において、前記炎症性疾患活動性は関節リウマチ疾患活動性であり、かつ、関節リウマチ疾患活動性の前記変化に基づき、第1の対象のSharpスコア変化速度を予測する段階をさらに含む。

【0040】

一態様において、前記方法は、前記予測されたSharpスコア変化速度に基づき、第1の対象における関節リウマチ進行に関する予後を判定する段階をさらに含む。

【0041】

一態様において、前記炎症性疾患は関節リウマチである。

【0042】

一態様において、前記炎症性疾患は未分類関節炎である。

【0043】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーの一方はCRPまたはSAA1である。

【0044】

一態様において、前記DAIスコアは炎症性疾患代用エンドポイントとして使用され、該炎症性疾患が関節リウマチであり得る。

【0045】

一態様において、以下の段階を含む、対象における関節リウマチの有無を判定する方法が提供される：

開示された方法に従い、集団内の対象に関するDAIスコアを決定する段階であって、該対象が、関節リウマチに関して陰性である、段階；

該決定されたDAIスコアに基づき、該集団に関する総計DAI値を得る段階；

第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階；

該総計DAI値と第2のDAIスコアを比較する段階；および

該比較に基づき、第2の対象における関節リウマチの有無を判定する段階。

10

20

30

40

50

【0046】

一態様において、第1の対象は関節リウマチの治療を受けており、かつ前記方法は以下の段階をさらに含む：

開示された方法に従い、第2の対象に関する第2のDAIスコアを決定する段階であって、第2の対象が第1の対象と同じ種であり、かつ第2の対象が関節リウマチの治療を受けている、段階；

第1のDAIスコアと第2のDAIスコアを比較する段階；および

該スコア比較に基づき、第1の対象に対する治療効果を判定する段階。

【0047】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ療法に対する応答を判定する段階をさらに含む。

10

【0048】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療レジメンを選択する段階をさらに含む。

【0049】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ治療経過を判定する段階をさらに含む。

【0050】

一態様において、前記方法は、前記DAIスコアに基づき、関節リウマチ疾患活動性を低または高に格付けする段階をさらに含む。

20

【0051】

一態様において、前記予測モデルの性能は、0.60～0.99の範囲のAUCによって特徴付けられる。

【0052】

一態様において、前記予測モデルの性能は、0.70～0.79の範囲のAUCによって特徴付けられる。

【0053】

一態様において、前記予測モデルの性能は、0.80～0.89の範囲のAUCによって特徴付けられる。

【0054】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、（APOA1およびIL8）、（カルプロテクチンおよびCRP）、（カルプロテクチンおよびEGF）、（カルプロテクチンおよびIL8）、（CRPおよびAPOA1）、（CRPおよびAPOC3）、（CRPおよびCCL22）、（CRPおよびCHI3L1）、（CRPおよびEGF）、（CRPおよびICAM1）、（CRPおよびIL1B）、（CRPおよびIL6）、（CRPおよびIL6R）、（CRPおよびIL8）、（CRPおよびLEP）、（CRPおよびMMP1）、（CRPおよびMMP3）、（CRPおよびRETN）、（CRPおよびSAA1）、（CRPおよびTNFRSF1A）、（CRPおよびVCAM1）、（CRPおよびVEGF）、（EGFおよびAPOA1）、（EGFおよびCHI3L1）、（EGFおよびICAM1）、（EGFおよびIL8）、（EGFおよびLEP）、（EGFおよびMMP1）、（EGFおよびTNFRSF1A）、（EGFおよびVCAM1）、（ICAM1およびIL8）、（IL1RNおよびCRP）、（IL1RNおよびEGF）、（IL1RNおよびIL8）、（IL8およびAPOC3）、（IL8およびCCL22）、（IL8およびCHI3L1）、（IL8およびIL6）、（IL8およびIL6R）、（IL8およびTNFRSF1A）、（LEPおよびIL8）、（MMP3およびIL8）、（RETNおよびIL8）、（SAA1およびEGF）、（SAA1およびIL8）、（SAA1およびLEP）、（SAA1およびRETN）、または（VCAM1およびIL8）を含む。

30

40

【0055】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、（カルプロテクチンおよびCHI3L1）、（カルプロテクチンおよびインターロイキン）、（カルプロテクチンおよびLEP）、（カルプロテクチンおよびピリジノリン）、（カルプロテクチンおよびRETN）、（CCL22およびカルプロテクチン）、（CCL22およびCRP）、（CCL22およびIL6）、（CCL22およびSAA1）、（CRPおよびカルプロテクチン）、（CRPおよびCHI3L1）、（CRPおよびEGF）、（C

50

RPおよびICAM1)、(CRPおよびIL1B)、(CRPおよびIL1RN)、(CRPおよびIL6)、(CRP
 およびIL6R)、(CRPおよびIL8)、(CRPおよびLEP)、(CRPおよびMMP1)、(CRPおよび
 MMP3)、(CRPおよびピリジノリン)、(CRPおよびRETN)、(CRPおよびSAA1)、(CRPお
 よびTNFRSF1A)、(CRPおよびVCAM1)、(CRPおよびVEGFA)、(EGFおよびカルプロテク
 チン)、(EGFおよびIL6)、(EGFおよびSAA1)、(ICAM1およびカルプロテクチン)、(
 ICAM1およびIL6)、(ICAM1およびSAA1)、(IL1Bおよびカルプロテクチン)、(IL1Bお
 よびIL6)、(IL1BおよびMMP3)、(IL1BおよびSAA1)、(IL6およびカルプロテクチン)
 、(IL6およびCHI3L1)、(IL6およびIL1RN)、(IL6およびIL8)、(IL6およびLEP)、
 (IL6およびMMP1)、(IL6およびMMP3)、(IL6およびピリジノリン)、(IL6およびRETN
)、(IL6およびSAA1)、(IL6およびTNFRSF1A)、(IL6およびVCAM1)、(IL6およびVEG
 FA)、(IL6Rおよびカルプロテクチン)、(IL6RおよびIL6)、(IL6RおよびSAA1)、(I
 L8およびカルプロテクチン)、(IL8およびMMP3)、(IL8およびSAA1)、(MMP1およびカル
 プロテクチン)、(MMP1およびSAA1)、(MMP3およびカルプロテクチン)、(MMP3およ
 びCHI3L1)、(MMP3およびSAA1)、(SAA1およびカルプロテクチン)、(SAA1およびCHI3
 L1)、(SAA1およびIL1RN)、(SAA1およびLEP)、(SAA1およびピリジノリン)、(SAA1
 およびRETN)、(SAA1およびTNFRSF1A)、(SAA1およびVCAM1)、(SAA1およびVEGFA)、
 (TNFRSF1Aおよびカルプロテクチン)、(VCAM1およびカルプロテクチン) ; または (VEG
 FAおよびカルプロテクチン) を含む。

【0056】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図1のTWO MRKセット番号1~208からなる群より選択される1セットのマーカーを含む。

【0057】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図17のTWO MRKセット番号1~157からなる群より選択される1セットのマーカーを含む。

【0058】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β -ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β 2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも3つのマーカーを含む。

【0059】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図2のTHREE MRKセット番号1~378および図18のTHREE MRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む。

【0060】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図18のTHREE MRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの3マーカーを含む。

【0061】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペン

トラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β-ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン-γ誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも4つのマーカーを含む。 10

【0062】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図3のFOURMRKセット番号1~54からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む。

【0063】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図19のFOURMRKセット番号1~266からなる群より選択される1セットの4マーカーを含む。

【0064】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β-ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン-γ誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも5つのマーカーを含む。 20 30

【0065】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図4のFIVEMRKセット番号1~44からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む。

【0066】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図20のFIVEMRKセット番号1~236からなる群より選択される1セットの5マーカーを含む。

【0067】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、アポリポタンパク質A-I (APOA1) ; アポリポタンパク質C-III (APOC3) ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22 (CCL22) ; キチナーゼ3様1 (軟骨糖タンパク質-39) (CHI3L1) ; ICTP ; C反応性タンパク質、ペントラキシン関連 (CRP) ; 上皮成長因子 (β-ウロガストロン) (EGF) ; 細胞間接着分子1 (ICAM1) ; インターロイキン18 (インターフェロン-γ誘導因子) (IL18) ; インターロイキン1, β (IL1B) ; インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL1RN) ; インターロイキン6 (インターフェロン, β2) (IL6) ; インターロイキン6受容体 (IL6R) ; インターロイキン8 (IL8) ; ケラタン硫酸 ; レプチン (LEP) ; マトリクスメタロペプチダーゼ1 (間質コラゲナーゼ) (MMP1) ; マトリクスメタロペプチダーゼ3 (ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ) (MMP3) ; レジスチン (RETN) ; カルプロテクチン (タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー) ; 血清アミロイドA1 (SAA1) ; 腫瘍壊死因 40 50

子受容体スーパーファミリー、メンバー1A (TNFRSF1A) ; 血管細胞接着分子1 (VCAM1) ; 血管内皮成長因子A (VEGFA) ; およびピリジノリン (PYD) からなる群より選択される少なくとも6つのマーカーを含む。

【0068】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図5のSIXMRKセット番号1~84からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む。

【0069】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、図21のSIXMRKセット番号1~192からなる群より選択される1セットの6マーカーを含む。

【0070】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、カルプロテクチン、CCL22、CRP、EGF、ICAM1、CHI3L1、ICTP、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、ピリジノリン、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1、およびVEGFAを含む。

【0071】

一態様において、前記少なくとも2つのマーカーは、IL6、EGF、VEGFA、LEP、SAA1、VCAM1、CRP、MMP1、MMP3、TNFRSF1A、RETN、およびCHI3L1を含む。

【0072】

開示された方法を実施するための、コンピュータにより実行される方法、システム、および、プログラムコードを備えたコンピュータ読み取り可能な記録媒体もまた、提供される。

【図面の簡単な説明】

【0073】

当業者は、以下に説明する図面が例示のみの目的であることを理解するだろう。図面は、いかなる場合にも、本教示の範囲を限定するものではない。

【図1】本教示の特定の態様において、また、実施例1に従って説明される、2バイオマーカー(TWOMRK)セットまたはパネルのリストを示す。モデルは、実施例1で解析されるDAIMRKバイオマーカーのすべての可能な2バイオマーカーの組合せについて実施された。図1に示したバイオマーカーのTWOMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.60以上)によって証明されるように、対象の疾患活動性を分類するための強力な予測能力を実証した。この図および以後の図では、DAIスコアとDAS28との相関が、100回の試験セットの交差検証を用いて推定された、rによって示される。

【図2】本教示の特定の態様において、また、実施例1の方法に従って説明される、3バイオマーカー(THREEMRK)セットまたはパネルのリストを示す。図2に示したバイオマーカーのTHREEMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.65以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図2のTHREEMRKセットのリストには、冗長になるので、図1の2バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図1には、TWOMRKセットからなるのではなく、TWOMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図3】本教示の特定の態様において、また、実施例1に従って説明される、4バイオマーカー(FOURMRK)セットまたはパネルのリストを示す。図3に示したバイオマーカーのFOURMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.70以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図3のFOURMRKセットのリストには、冗長になるので、図2の3バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図2には、THREEMRKセットからなるのではなく、THREEMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図4】本教示の特定の態様において、また、実施例1に従って説明される、5バイオマーカー(FIVEMRK)セットまたはパネルのリストを示す。図4に示したバイオマーカーのFIVEMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.70以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図4のFI

10

20

30

40

50

VEMRKセットのリストには、冗長になるので、図3の4バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図3には、FOURMRKセットからなるのではなく、FOURMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図5】本教示の特定の態様において、また、実施例1に従って説明される、6バイオマーカー(SIXMRK)セットまたはパネルのリストを示す。図5に示したバイオマーカーのSIXMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.70以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図5のSIXMRKセットのリストには、冗長になるので、図4の5バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図4には、FIVEMRKセットからなるのではなく、FIVEMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

10

【図6】個人または集団の炎症性疾患活動性を判定するために使用できるモデルを開発するための方法の一例を記載するフロー図である。

【図7】図6のモデルを用いて対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するための方法の一例を記載するフロー図である。

【図8】実施例1のDAS28および他の応答変数の出力に関連した、p値および偽発見率「FDR」の累積分布関数を示し、ここでFDRは、次の式に従って、多重検定の補正として使用された：仮に k を、 $p_i \leq i/m * \alpha$ である i の最大値とすると、全ての H_i が棄却される($i = 1, \dots, m$)。この式において、変数 α は偽陽性(タイプI)エラーのあらかじめ指定された確率、一般には0.05であり、 H は仮説である。

20

【図9】連続する臨床的変数と実施例1のバイオマーカーとの間の相関行列を示す。濃い灰色は正の相関を示し、明るい灰色は負の相関を示す。

【図11】実施例1の三次元PCAプロットを示す。各点は1対象を表す。

【図12】100回の交差検証で全DAIカットオフポイントにわたって対象を高/低疾患群(2.67のDASで二分した、その際 $DAS < 2.67$ を寛解とする)に分類するDAIスコアの能力を示すためのROCおよびAUCの使用を示す。曲線は100回の交差検証にわたる平均ROC曲線を表す。実施例1参照。

【図13】100回の交差検証で全DAIカットオフポイントにわたって対象を高/低疾患群(データのDAS中央値である3.9のDASで二分した)に分類するDAIスコアの能力を示すためのROCおよびAUCの使用を示す。曲線は100回の交差検証にわたる平均ROC曲線を表す。

【図14】実施例2の100回の交差検証の繰り返しの精度(ACC)およびエラー率(ERR)を示し、ここでは2.67のDAS28-CRPカットオフが使用された。LassoおよびElastic Netモデルを適用した結果が示される。

30

【図15】実施例2の100回の交差検証の繰り返しの精度およびエラー率を示し、ここでは3.94のDAS28-CRPカットオフが使用された。LassoおよびElastic Netモデルを適用した結果が示される。

【図16】コンピュータ(1600)のハイレベルブロック図である。チップセット(1604)に接続された少なくとも1つのプロセッサ(1602)が図示される。さらに、メモリ(1606)、記録デバイス(1608)、キーボード(1610)、グラフィックスアダプタ(1612)、ポインティングデバイス(1614)、およびネットワークアダプタ(1616)もチップセット(1604)に接続される。ディスプレイ(1618)はグラフィックスアダプタ(1612)に接続される。一態様では、チップセット(1604)の機能性がメモリコントローラハブ(1620)とI/Oコントローラハブ(1622)によって提供される。別の態様では、メモリ(1606)がチップセット(1604)の代わりにプロセッサ(1602)に直結される。記録デバイス(1608)は、ハードドライブ、コンパクトディスク読取専用メモリ(CD-ROM)、DVD、またはソリッドステート・メモリデバイスのような、データ保持が可能な任意のデバイスである。メモリ(1606)はプロセッサ(1602)で用いられる命令とデータを保持する。ポインティングデバイス(1614)はマウス、トラックボール、または他のタイプのポインティングデバイスであってよく、コンピュータシステム(1600)にデータを入力するためにキーボード(1610)と組み合わせて用いられる。グラフィックスアダプタ(1612)はディスプレイ(1618)上に画像や他の情報を表示する。ネットワークアダプタ(1616)はコンピュータシステム(1600)をローカルまたはワイドエリアネットワークに接

40

50

続する。

【図 17】本教示の特定の態様において、また、実施例7に従って説明される、2バイオマーカー(TWOMRK)セットまたはパネルの別のリストを示す。モデルは、実施例7で解析されたDAIMRKバイオマーカーのすべての可能な2バイオマーカーの組合せについて実施された。図17に示したバイオマーカーのTWOMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.60以上)によって証明されるように、対象の疾患活動性を分類するための強力な予測能力を実証した。

【図 18】本教示の特定の態様において、また、実施例7の方法に従って説明される、3バイオマーカー(THREEMRK)セットまたはパネルの別のリストを示す。図18に示したバイオマーカーのTHREEMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.60以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図2のTHREEMRKセットのリストには、冗長になるので、図17の2バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図17には、TWOMRKセットからなるのではなく、TWOMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図 19】本教示の特定の態様において、また、実施例7に従って説明される、4バイオマーカー(FOURMRK)セットまたはパネルの別のリストを示す。図19に示したバイオマーカーのFOURMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.65以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図19のFOURMRKセットのリストには、冗長になるので、図18の3バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図18には、THREEMRKセットからなるのではなく、THREEMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図 20】本教示の特定の態様において、また、実施例7に従って説明される、5バイオマーカー(FIVEMRK)セットまたはパネルの別のリストを示す。図20に示したバイオマーカーのFIVEMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.65より大)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図20のFIVEMRKセットのリストには、冗長になるので、図19の4バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図19には、FOURMRKセットからなるのではなく、FOURMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図 21】本教示の特定の態様において、また、実施例7に従って説明される、6バイオマーカー(SIXMRK)セットまたはパネルの別のリストを示す。図21に示したバイオマーカーのSIXMRKセットを含むバイオマーカーのセットのレベルから導出されたDAIスコアは、示したAUC値(0.65より大)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を実証した。図21のSIXMRKセットのリストには、冗長になるので、図20の5バイオマーカーを含むパネルが含まれないことに留意されたい(図20には、FIVEMRKセットからなるのではなく、FIVEMRKセットを含むバイオマーカーセットが記載される)。

【図 22】実施例11で説明される、DAIスコアを導出するうえでさまざまなDAS項目を予測するために使用されたバイオマーカーを示すベン図である。

【図 23】実施例11で説明される、DAIアルゴリズム予測およびCRPと疾患活動性の臨床的評価との相関を示す。

【図 24】実施例11の記載に従う、ベースライン時と6ヶ月来院時の対象のDAIスコアを示す。DAIスコアは治療群および時点によって示される。ベースラインと6ヶ月の両時点でDAIスコアを入手できた対象のみが示される。

【発明を実施するための形態】

【0074】

さまざまな態様の説明

本教示のこれらおよび他の特徴は本明細書の説明からより明らかになるだろう。本教示はさまざまな態様と関連して説明されるが、本教示はそのような態様に限定されるものではない。反対に、当業者には理解されるように、本教示はさまざまな代替、改変、および均等物を包含する。

【0075】

10

20

30

40

50

本教示は全体として、例えばRAのような、炎症性疾患および/または自己免疫疾患を有する対象に関連した、疾患活動性を判定または評価する上で有用な、バイオマーカーの同定に関する。

【0076】

本明細書中で用いる用語のほとんどは、当業者がそれらの用語に帰属すると考えている意味を有する。本明細書で具体的に定義された用語は、全体としては本教示の文脈において提供される意味を有し、当業者によって一般的に理解されているとおりである。当技術分野で理解されている用語または語句の定義と、本明細書で具体的に教示される用語または語句の定義との間にコンフリクトが生じる場合は、本明細書が優先するものとする。本明細書および添付の特許請求の範囲で用いる単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明確に別途示されない限り、複数形で指示されるものを含むことに留意する必要がある。

10

【0077】

定義

「精度」とは、測定値または計算値がその実際の値に一致する度合いのことである。臨床試験における「精度」は、実際の結果(真陽性または真陰性、ここでは対象が、それぞれ、疾患を持つとして、または健康/正常として、正しく分類される)と、誤って分類された結果(偽陽性または偽陰性、ここでは対象が、それぞれ、疾患を持つとして、または健康/正常として、誤って分類される)との比率に関係する。「精度」に関する他のおよび/または同等の用語には、例えば、「感度」、「特異性」、「陽性適中度(PPV)」、「AUC」、「陰性適中度(NPV)」、「尤度」および「オッズ比」が含まれる。「解析精度」は、本教示の文脈においては、測定プロセスの再現性および予測可能性をさす。解析精度は例えば次のような測定にまとめることができる：変動係数(CV)の測定、ならびに異なる時点での、または異なる評価者、ユーザー、機器および/または試薬を用いた、同一のサンプルまたは対照の一致および校正の試験。新しいバイオマーカーを評価する上での考慮事項の概要については、例えば、R. Vasan, Circulation 2006, 113(19):2335-2362を参照されたい。

20

【0078】

用語「アルゴリズム」は、連続的であろうと分類別であろうと、1つまたは複数の入力またはパラメーターを受け取って、出力値、指標、指標値またはスコアを計算する、あらゆる式、モデル、数式、アルゴリズム的、解析的もしくはプログラムされたプロセス、あるいは統計的手法または分類解析を包含する。アルゴリズムの例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：比率、和、指数または係数などの回帰演算子、バイオマーカー値の変換と正規化(年齢、性別、民族性などの臨床パラメーターに基づく正規化スキームを含むが、これらに限定されない)、規則とガイドライン、統計的分類モデル、および集団に向けられたニューラルネットワーク。さらに、バイオマーカーとの関連で用いられるものは、(a)対象サンプルで検出されたバイオマーカーのレベルと(b)それぞれの対象の疾患活動性のレベルとの関係を決定するための、線形および非線形方程式ならびに統計的分類解析である。

30

【0079】

本教示における「ALLMRK」は、バイオマーカーの特定のグループ、パネルまたはセットをさし、用語「バイオマーカー」は本明細書で定義される。本教示の特定の態様のバイオマーカーがタンパク質である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子のタンパク質産物をさすと理解すべきであり、そしてこれらの遺伝子のタンパク質産物は、これらの遺伝子のタンパク質アイソフォームの配列が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのようなタンパク質アイソフォームを含むものである。バイオマーカーが核酸である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子の核酸(DNAまたはRNA)をさすべきであり、そしてこれらの遺伝子の核酸は、これらの遺伝子の転写変異体(本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのような転写変異体を含むものである。本教示のALLMRKグループは以下からなるマー

40

50

カーのグループであり、ここでマーカー名の終わりのカッコ内の名称または記号は一般に、知られている場合は遺伝子名、または別名をさす：アディポネクチン、C1Qおよびコラーゲンドメイン含有(adiponectin, C1Q and collagen domain containing)(ADIPOQ)；アドレノメデュリン(ADM)；アルカリホスファターゼ、肝臓/骨/腎臓(ALPL)；血清アミロイドP成分(APCS)；終末糖化産物特異的受容体(advanced glycosylation end product-specific receptor)(AGER)；アポリポタンパク質A-I(APOA1)；アポリポタンパク質A-II(APOA2)；アポリポタンパク質B(Ag(x)抗原を含む)(APOB)；アポリポタンパク質C-II(APOC2)；アポリポタンパク質C-III(APOC3)；アポリポタンパク質E(APOE)；骨 γ カルボキシグルタミン酸(gla)タンパク質(BGLAP、またはオステオカルシン)；骨形成タンパク質6(BMP6)；カルシトニン関連ポリペプチド β (CALCB)；カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体)；ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド22(CCL22)；CD40リガンド(CD40LG)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質39)(CHI3L1、またはYKL-40)；軟骨オリゴマー基質タンパク質(COMP)；C反応性タンパク、ペントラキシン関連(CRP)；CS3B3エピトープ、軟骨断片；コロニー刺激因子1(マクロファージ)(CSF1、またはMCSF)；コロニー刺激因子2(顆粒球-マクロファージ)(CSF2)；コロニー刺激因子3(顆粒球)(CSF3)；シスタチンC(CST3)；上皮成長因子(β ウロガストロン)(EGF)；上皮成長因子受容体(赤芽球性白血病ウイルス(v-erb-b)癌遺伝子ホモログ、トリ)(EGFR)；エリスロポエチン(EPO)；Fas(TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)(FAS)；フィブリノゲン α 鎖(FGA)；線維芽細胞成長因子2(塩基性)(FGF2)；フィブリノゲン；fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)(FLT1)；fms関連チロシンキナーゼ3リガンド(FLT3LG)；fms関連チロシンキナーゼ4(FLT4)；卵胞刺激ホルモン；卵胞刺激ホルモン、 β ポリペプチド(FSHB)；消化管抑制ポリペプチド(GIP)；グレリン；グレリン/オベスタチンプレプロペプチド(GHRL)；成長ホルモン1(GH1)；GLP1；肝細胞成長因子(HGF)；ハプトグロビン(HP)；細胞間接着分子1(ICAM1)；細胞間接着分子3(ICAM3)；ICTP；インターフェロン、 α 1(IFNA1)；インターフェロン、 α 2(IFNA2)；グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)；インターフェロン、 γ (IFNG)；インスリン様成長因子結合タンパク質1(IGFBP1)；インターロイキン10(IL10)；インターロイキン12；インターロイキン12A(ナチュラルキラー細胞刺激因子1、細胞障害性リンパ球成熟因子1、p35)(IL12A)；インターロイキン12B(ナチュラルキラー細胞刺激因子2、細胞障害性リンパ球成熟因子2、p40)(IL12B)；インターロイキン13(IL13)；インターロイキン15(IL15)；インターロイキン17A(IL17A)；インターロイキン18(インターフェロン γ 誘導因子)(IL18)；インターロイキン1、 α (IL1A)；インターロイキン1、 β (IL1B)；インターロイキン1受容体、I型(IL1R1)；インターロイキン1受容体、II型(IL1R2)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト(IL1RN、またはIL1RA)；インターロイキン2(IL2)；インターロイキン2受容体；インターロイキン2受容体、 α (IL2RA)；インターロイキン3(マルチコロニー刺激因子)(IL3)；インターロイキン4(IL4)；インターロイキン4受容体(IL4R)；インターロイキン5(コロニー刺激因子、好酸球)(IL5)；インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)(IL6)；インターロイキン6受容体(IL6R)；インターロイキン6シグナル伝達因子(gp130、オンコスタチンM受容体)(IL6ST)；インターロイキン7(IL7)；インターロイキン8(IL8)；インスリン(INS)；インターロイキン9(IL9)；キナーゼインサートドメイン受容体(III型受容体チロシンキナーゼ)(KDR)；v-kit Hardy-Zuckerman 4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ(KIT)；ケラタン硫酸、またはKS；レプチン(LEP)；白血病抑制因子(コリン作動性分化因子)(LIF)；リンフォトキシン α (TNFスーパーファミリー、メンバー1)(LTA)；リゾチーム(腎アミロイドーシス)(LYZ)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ10(ストロメリシン2)(MMP10)；マトリックスメタロペプチダーゼ2(ゼラチナーゼA、72kDaゼラチナーゼ、72kDaタイプIVコラゲナーゼ)(MMP2)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメリシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；マトリックスメタロペプチダーゼ9(ゼラチナーゼB、92kDaゼラチナーゼ、92kDaタイプIVコラゲナーゼ)(MMP9)；ミエロペルオキシダーゼ(MPO)；神経成長因子(β ポリペプチド)(NGF)；ナトリウム利尿ペプチド前駆体B(NPPB、またはNT-proBNP)；ニューロトロフィン4(NTF4)；血小板由来成長因子 α ポリペプチド(PDGFA)；2つのPDGFAサブユ

ニットの二量体(またはPDGF-AA); 1つのPDGFAサブユニットと1つのPDGFBサブユニットの二量体(またはPDGF-AB); 血小板由来成長因子βポリペプチド(PDGFB); プロスタグランジンE2(PGE2); ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生成、クラスF(PIGF); プロオピオメラノコルチン(POMC); パンクレアティックポリペプチド(PPY); プロラクチン(PRL); ペントラキシン関連遺伝子、IL-1βにより急速に誘導される(PTX3、またはペントラキシン3); ピリジノリン(PYD); ペプチドYY(PYY); レジスチン(RETN); 血清アミロイドA1(SAA1); セレクチンE(SELE); セレクチンL(SELL); セレクチンP(顆粒膜タンパク質140kDa、抗原CD62)(SELP); セルピンペプチダーゼ阻害物質、クレードE(ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子阻害物質1型)、メンバー1(SERPINE1); 分泌型白血球ペプチダーゼ阻害物質(SLPI); スクレロスチン(SOST); 分泌タンパク質、酸性、システインリッチ(SPARC、またはオステオネクチン); 分泌性リントタンパク質1(SPP1、またはオステオポンチン); トランスフォーミング成長因子α(TGFA); トロンボモジュリン(THBD); 腫瘍壊死因子(TNFスーパーファミリー、メンバー2; またはTNFα)(TNF); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー11b(TNFRSF11B、またはオステオプロテゲリン); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1A); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B(TNFRSF1B); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー8(TNFRSF8); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー9(TNFRSF9); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー11(TNFSF11、またはRANKL); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー12(TNFSF12、またはTWEAK); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー13(TNFSF13、またはAPRIL); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー13b(TNFSF13B、またはBAFF); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー14(TNFSF14、またはLIGHT); 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー18(TNFSF18); 甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO); 血管細胞接着分子1(VCAM1); および血管内皮成長因子A(VEGFA)。

【0080】

本教示の文脈において用語「分析物」とは、測定される任意の物質を意味し、バイオマーカー、マーカー、核酸、電解質、代謝産物、タンパク質、糖、炭水化物、脂肪、脂質、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、タンパク質、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、代謝産物、突然変異体、変異体、遺伝子多型、改変体、断片、サブユニット、分解産物および他の要素を含むことができる。簡略化するために、遺伝子のみならず、遺伝子産物/タンパク質をも意味するために、標準的なタンパク質記号を用いるのではなく、標準的な遺伝子記号が全体にわたって用いられる; 例えば、本明細書中で用いるAPOA1は遺伝子APOA1とタンパク質ApoA1をも意味することができる。一般に、本明細書では分析物の名称および記号からハイフンが省略される(IL-6=IL6)。

【0081】

「解析する」には、サンプル中の分析物のレベルを測定することによって、サンプルに関連した値または値のセットを決定することが含まれる。「解析する」はさらに、分析物のレベルを、同じ対象または他の対象由来のサンプルまたはサンプルのセット中の構成成分レベルに対して比較することを含む。本教示のバイオマーカーは、当技術分野で知られた種々の従来方法のいずれかによって解析することができる。いくつかのそのような方法として、限定するものではないが、血清タンパク質または糖または代謝産物または他の分析物のレベルを測定すること、酵素活性を測定すること、および遺伝子発現を測定することが挙げられる。

【0082】

用語「抗体」とは、要求される選択性をもって他のものと可逆的に結合する任意の免疫グロブリン様分子をさす。したがって、この用語には、本教示のバイオマーカーと選択的に結合することができる、任意のそのような分子が含まれる。この用語は、抗原上に存在するエピトープと結合できる免疫グロブリン分子を含む。この用語は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体などの完全な免疫グロブリン分子だけでなく、抗体アイソタイプ、組換え抗体、二重特異性抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、抗イディオタイプ(抗ID)

抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、融合タンパク質抗体フラグメント、免疫グロブリンフラグメント、Fvフラグメント、一本鎖Fvフラグメント、ならびに、所要の選択性の抗原認識部位を含む、免疫グロブリン配列と上記のいずれかの改変体とを含むキメラをも含むことを意図している。

【0083】

「自己免疫疾患」は、体内に通常存在する物質および組織に対する免疫反応の結果として生じる、本明細書で定義される任意の疾患を包含する。自己免疫疾患であると疑われるかまたは知られている疾患の例としては、以下が挙げられる：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、血清反応陰性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫肝炎、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、セリアック病、クローン病、皮膚筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーヴス病、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、川崎病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、血管炎、ヴェーゲナー肉芽腫、側頭動脈炎、高安動脈炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白血球破碎性血管炎、結節性動脈炎、チャージ・ストラウス症候群、および混合型クリオグロブリン血症血管炎。

【0084】

本教示の文脈において「バイオマーカー」または「マーカー」は、限定するものではないが、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、タンパク質、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、および代謝産物、ならびにそれらの関連する代謝産物、突然変異体、アイソフォーム、変異体、遺伝子多型、改変体、断片、サブユニット、分解産物、要素、およびその他の分析物またはサンプル由来の指標を包含する。バイオマーカーはまた、変異タンパク質、変異核酸、コピー数の変化および/または転写変異体をも含むことができる。バイオマーカーはさらに、健康状態の非血液由来因子および非分析物生理学的マーカー、および/またはサンプル(例えば、体液などの生体サンプル)から測定されない他の因子もしくはマーカー、例えば臨床的評価のための臨床パラメーターおよび従来の要因を包含する。バイオマーカーはまた、計算されるおよび/または数学的に生成されるあらゆる指標を含むことができる。バイオマーカーはまた、時間的傾向および時間差を含めて、上記の測定のいずれか1つまたは複数の組合せを含むことができる。

【0085】

本教示の文脈において「臨床的評価」、または「臨床データポイント」もしくは「臨床エンドポイント」とは、疾患活動性または重症度の尺度をさすことができる。臨床的評価は、所定の条件下で1以上の対象由来のサンプル(またはサンプルの母集団)の評価から得られるスコア、値、または値のセットを含むことができる。臨床的評価はまた、対象が記入するアンケートであってもよい。臨床的評価はまた、バイオマーカーおよび/または他のパラメーターによって予測することが可能である。当業者には理解されるように、RAの臨床的評価は、例として、次の項目の1つまたは複数、制限なしに、含むことができる：DAS、DAS28、DAS28-ESR、DAS28-CRP、HAQ、mHAQ、MDHAQ、医師による全般的評価VAS、患者による全般的評価VAS、疼痛VAS、疲労VAS、全体的VAS、睡眠VAS、SDAI、CDAI、RAPID3、RAPID4、RAPID5、ACR20、ACR50、ACR70、SF-36(十分に検証された一般健康状態の尺度)、RA MRIスコア(RAMRIS；またはRA MRIスコアリングシステム)、総Sharpスコア(TSS)、van der Heijde改変TSS、van der Heijde改変Sharpスコア(またはSharp-van der Heijdeスコア(SHS))、Larsenスコア、TJC、腫脹関節数(SJC)、CRP力価(またはレベル)、およびESR。

【0086】

本教示の文脈において用語「臨床パラメーター」は、対象の健康状態のあらゆる尺度を包含する。臨床パラメーターを用いて、対象の疾患活動性の臨床的評価を得ることが可能である。臨床パラメーターとしては、限定するものではないが、以下を挙げることができる：治療レジメン(従来型の製剤または生物学的製剤、ステロイド剤などを問わずに、DMA RDを含むが、これらに限定されない)、TJC、SJC、朝のこわばり、3領域以上の関節炎、手

関節の関節炎、対称性の関節炎、リウマチ結節、X線画像の変化および他のイメージング、性別/性、年齢、人種/民族、罹病期間、拡張期および収縮期血圧、安静時の心拍数、身長、体重、体格指数、家族歴、CCP状態(すなわち、対象が抗CCP抗体陽性であるか、陰性であるか)、CCP力価、RF状態、RF力価、ESR、CRP力価、閉経状態、ならびに喫煙者/非喫煙者であるか。

【0087】

「臨床的評価」と「臨床パラメーター」は互いに排他的な用語ではない。これら2つのカテゴリーのメンバーには重複が存在し得る。例えば、CRP力価は疾患活動性の臨床的評価として用いられる；あるいは、それは対象の健康状態の指標として用いられ、したがって、臨床パラメーターとして役立つ。

10

【0088】

用語「コンピュータ」とは、当技術分野で一般に知られた意味を有する；すなわち、一連の命令に従ってデータを操作するためのマシンである。例示目的のみのために、図16はコンピュータ(1600)のハイレベルブロック図である。当技術分野で知られているように、「コンピュータ」は図16に示したものと異なるコンポーネントおよび/または他のコンポーネントを持つことができる。さらに、コンピュータ1600は特定の示されたコンポーネントを持たなくてもよい。その上、記録デバイス(1608)はローカルであってよく、かつ/またはコンピュータ(1600)から遠く離れていてもよい(例えば、記録エリアネットワーク(SAN)内で具体化される)。当技術分野で知られているように、コンピュータ(1600)は、本明細書に記載する機能を提供するためのコンピュータプログラムモジュールを実行するように構成される。本明細書中で用いる用語「モジュール」とは、指定された機能を提供するために利用されるコンピュータプログラムのロジックをさす。したがって、モジュールはハードウェア、ファームウェアおよび/またはソフトウェアに実装することができる。一態様では、プログラムモジュールが記録デバイス(1608)に格納され、メモリ(1606)にロードされ、そしてプロセッサ(1602)によって実行される。本明細書に記載するエンティティの態様は、本明細書に記載したもの以外の他のモジュールおよび/または異なるモジュールを含むことができる。さらに、モジュールに帰せられる機能は、他の態様では他のモジュールまたは異なるモジュールによって実行することができる。また、この説明では、明瞭さと利便性の目的のために、用語「モジュール」を省略することがある。

20

【0089】

本教示における用語「サイトカイン」とは、免疫系の特定の細胞から分泌される物質であって、細胞間で局所的にシグナルを伝送し、したがって他の細胞に影響を与える物質である。用語「サイトカイン」は「成長因子」を包含する。「ケモカイン」もサイトカインである。それらは細胞において走化性を誘導することができるサイトカインのサブセットである；したがって、それらは「走化性サイトカイン」の別名でも知られている。

30

【0090】

本教示における「DAIMRK」は、バイオマーカーの特定のグループ、セットまたはパネルをさし、用語「バイオマーカー」は本明細書で定義される。本教示の特定の態様のバイオマーカーがタンパク質である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子のタンパク質産物をさすと理解すべきであり、そしてこれらの遺伝子のタンパク質産物は、これらの遺伝子のタンパク質アイソフォームの配列が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのようなタンパク質アイソフォームを含むものである。バイオマーカーが核酸である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子の核酸(DNAまたはRNA)をさすべきであり、そしてこれらの遺伝子の核酸は、これらの遺伝子の転写変異体が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのような転写変異体を含むものである。本教示のDAIMRKグループは以下からなるグループである：アポリポタンパク質A-I(APOA1)；アポリポタンパク質C-III(APOC3)；カルプロテクチン；ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド22(CCL22)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク、ペントラキシン関連(CRP)；上皮成長因子(β -ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；ICTP；インターロイキン

40

50

18(インターフェロン γ 誘導因子)(IL18)；インターロイキン1、 β (IL1B)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト(IL1RN)；インターロイキン6(インターフェロン, β 2)(IL6)；インターロイキン6受容体(IL6R)；インターロイキン8(IL8)；ケラタン硫酸、またはKS；レプチン(LEP)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメリシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；ピリジノリン(コラーゲン中に形成される架橋であり、3個のリジン残基から誘導される)、本明細書ではPYDと称することができる；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1A)；腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー13b(TNFSF13B、またはBAFF)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮成長因子A(VEGFA)。

10

【0091】

カルプロテクチンは、遺伝子記号S100A8およびS100A9の2つのタンパク質サブユニットを含むヘテロポリマーである。ICTPはI型コラーゲンのカルボキシ末端テロペプチド領域であり、成熟I型コラーゲンの分解中に遊離する。I型コラーゲンは組織中に繊維として存在する；骨では、I型コラーゲン分子が架橋されている。ICTPペプチドは血液中では免疫化学的にインタクトである。(I型コラーゲン遺伝子については、HUGO遺伝子命名委員会、公式記号COL1A1を参照されたい；以下の別名でも知られる：OI4； α 1タイプIコラーゲン；コラーゲン α 1鎖タイプI；皮膚、腱および骨のコラーゲン、 α 1鎖；およびプロ- α 1コラーゲンタイプ1)。ケラタン硫酸(KS、またはケラト硫酸)は個別の遺伝子の産物ではなく、いくつかの硫酸化グリコサミノグリカンのいずれかをさす。それらは中枢神経系で合成され、そして特に軟骨と骨に見いだされる。ケラタン硫酸は大型の高度に水和された分子であり、関節では機械的衝撃を吸収するクッションとしての機能を果たすことができる。

20

【0092】

「DAS」は、対象のRAの活動性の指標である疾患活動性スコアをさし、当業者にはよく知られている。D. van der Heijde et al., Ann. Rheum. Dis. 1990, 49(11):916-920を参照されたい。本明細書中で用いる「DAS」は、この特定の疾患活動性スコアをさす。「DAS28」は28箇所の特定の関節の評価を含む。それは研究と臨床の現場でよく認識された現行基準である。DAS28はよく認識された基準であるため、それは単に「DAS」と呼ばれることが多い。特に指定のない限り、本明細書における「DAS」はDAS28を包含する。DAS28は、オランダ、ナイメーヘンの大学医療センター(University Medical Centre in Nijmegen)のリウマチ科(Department of Rheumatology)によって維持される、das-score.nlウェブサイトにて概説された基準に従って、RA対象のために計算することができる。各対象における腫脹関節の数、つまり合計28のうちの腫脹関節数(SJC28)、および圧痛関節の数、つまり合計28のうちの圧痛関節数(TJC28)、が評価される。いくつかのDAS28計算では、対象の一般健康状態(GH)も評価要因であり、100mmの視覚的アナログスケール(VAS)で測定することができる。GHはまた、「患者による全般的健康評価」(または単に「患者による全般的評価」)の代わりに、PGまたはPGAと本明細書では呼ばれることがある。したがって、「患者による全般的健康評価VAS」は、視覚的アナログスケールで測定されたGHのことである。

30

【0093】

「DAS28-CRP」(または「DAS28CRP」)は、ESRの代わりにCRPを用いて計算されたDAS28評価である(下記参照)。CRPは肝臓で産生される。通常、個体の血清中を循環しているCRPはほとんどまたはまったく存在しない；CRPは一般に、急性炎症または感染のエピソードの間中、体内に存在しており、したがって、血清中の高いまたは増加したCRP量は急性感染症または炎症に関連づけることができる。1mg/dLを超えるCRPの血清レベルは通常高いと見なされる。ほとんどの炎症および感染症は10mg/dLを超えるCRPレベルをもたらす。対象血清中のCRP量は、例えば、Diagnostics Systems Laboratories, Inc.社(Webster, TX)によって開発された、DSL-10-42100 ACTIVE(登録商標)US C反応性タンパク酵素免疫吸着測定法(ELISA)を用いて、定量化することができる。CRPの生産はRAのX線画像上の進行に関連している。M. Van Leeuwen et al., Br. J. Rheum. 1993, 32(suppl.):9-13を参照され

40

50

たい。こうして、CRPはRA疾患活動性を測定する際のESRに代わる適切な代替手段であると考えられる。R. Mallya et al., J. Rheum. 1982, 9(2):224-228、およびF. Wolfe, J. Rheum. 1997, 24:1477-1485を参照されたい。

【0094】

DAS28-CRPは、GHの評価要因を含むまたは含まない、以下の式のいずれかに従って計算することができ、ここで「CRP」は対象の血清中に存在するこのタンパク質の量(mg/L)を表し、「sqrt」は平方根を表し、そして「ln」は自然対数を表す：

(a) GHを含むDAS28-CRP(またはDAS28-CRP4) = $(0.56 * \text{sqrt}(\text{TJC28}) + 0.28 * \text{sqrt}(\text{SJC28}) + 0.36 * \ln(\text{CRP}+1)) + (0.014 * \text{GH}) + 0.96$ ；または

(b) GHを含まないDAS28-CRP(またはDAS28-CRP3) = $(0.56 * \text{sqrt}(\text{TJC28}) + 0.28 * \text{sqrt}(\text{SJC28}) + 0.36 * \ln(\text{CRP}+1)) * 1.10 + 1.15$ 。 10

【0095】

「DAS28-ESR」は、各対象のESRが(mm/時間で)さらに測定されるDAS28である。DAS28-ESRは次式に従って計算することができる：

(a) GHを含むDAS28-ESR(またはDAS28-ESR4) = $0.56 * \text{sqrt}(\text{TJC28}) + 0.28 * \text{sqrt}(\text{SJC28}) + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$ ；または

(b) GHを含まないDAS28-ESR = $0.56 * \text{sqrt}(\text{TJC28}) + 0.28 * \text{sqrt}(\text{SJC28}) + 0.70 * \ln(\text{ESR}) * 1.08 + 0.16$ 。

【0096】

本明細書中で特に明記しない限り、本教示で用いられる用語「DAS28」は、上記の4つの式のいずれかによって得られる、DAS28-ESRまたはDAS28-CRPをさすことができる；あるいは、DAS28は当技術分野で知られているような別の信頼できるDAS28式をさすことができる。 20

【0097】

「データセット」は、所望の条件下でのサンプル(またはサンプルの母集団)の評価から得られた数値のセットである。データセットの値は、例えば、サンプルから実験的に測定値を取得し、これらの測定値からデータセットを構築することによって；あるいは、検査所などのサービスプロバイダから、またはデータセットが格納されているサーバーまたはデータベースから、データセットを取得することによって、得ることができる。

【0098】

本教示の特定の態様では、値のデータセットは、DAIMRKグループに由来する少なくとも2つのバイオマーカーを測定することによって決定される。このデータセットは本教示に従って解釈関数に用いられ、対象の炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供するDAIスコア(以下の定義「DAIスコア」を参照)が得られる。RAとの関連で、このデータセットから導出されたDAIスコアはまた、以下の実施例に示されるように、高度の関連性でDAS28スコアを予測するのに有用である。少なくとも2つのマーカーは以下を含むことができる：(APOA1とIL8)、(カルプロテクチンとCRP)、(カルプロテクチンとEGF)、(カルプロテクチンとIL8)、(CRPとAPOA1)、(CRPとAPOC3)、(CRPとCCL22)、(CRPとCHI3L1)、(CRPとEGF)、(CRPとICAM1)、(CRPとIL1B)、(CRPとIL6)、(CRPとIL6R)、(CRPとIL8)、(CRPとLEP)、(CRPとMMP1)、(CRPとMMP3)、(CRPとRETN)、(CRPとSAA1)、(CRPとTNFRSF1A)、(CRPとVCAM1)、(CRPとVEGF)、(EGFとAPOA1)、(EGFとCHI3L1)、(EGFとICAM1)、(EGFとIL8)、(EGFとLEP)、(EGFとMMP1)、(EGFとTNFRSF1A)、(EGFとVCAM1)、(ICAM1とIL8)、(IL1RNとCRP)、(IL1RNとEGF)、(IL1RNとIL8)、(IL8とAPOC3)、(IL8とCCL22)、(IL8とCHI3L1)、(IL8とIL6)、(IL8とIL6R)、(IL8とTNFRSF1A)、(LEPとIL8)、(MMP3とIL8)、(RETNとIL8)、(SAA1とEGF)、(SAA1とIL8)、(SAA1とLEP)、(SAA1とRETN)、または(VCAM1とIL8)。少なくとも2つのマーカーはまた、以下を含むことができる：(カルプロテクチンとCHI3L1)、(カルプロテクチンとインターロイキン)、(カルプロテクチンとLEP)、(カルプロテクチンとピリジノリン)、(カルプロテクチンとRETN)、(CCL22とカルプロテクチン)、(CCL22とCRP)、(CCL22とIL6)、(CCL22とSAA1)、(CRPとカルプロテクチン)、(CRPとCHI3L1)、(CRPとEGF)、(CRPとICAM1)、(CRPとIL1B)、(CRPとIL1RN)、(CRPとIL6)、(CRPとIL6R)、(CRPとIL8)、(CRPとLEP)、(CRPとMMP1) 40 50

、(CRPとMMP3)、(CRPとピリジノリン)、(CRPとRETN)、(CRPとSAA1)、(CRPとTNFRSF1A)、(CRPとVCAM1)、(CRPとVEGFA)、(EGFとカルプロテクチン)、(EGFとIL6)、(EGFとSAA1)、(ICAM1とカルプロテクチン)、(ICAM1とIL6)、(ICAM1とSAA1)、(IL1Bとカルプロテクチン)、(IL1BとIL6)、(IL1BとMMP3)、(IL1BとSAA1)、(IL6とカルプロテクチン)、(IL6とCHI3L1)、(IL6とIL1RN)、(IL6とIL8)、(IL6とLEP)、(IL6とMMP1)、(IL6とMMP3)、(IL6とピリジノリン)、(IL6とRETN)、(IL6とSAA1)、(IL6とTNFRSF1A)、(IL6とVCAM1)、(IL6とVEGFA)、(IL6Rとカルプロテクチン)、(IL6RとIL6)、(IL6RとSAA1)、(IL8とカルプロテクチン)、(IL8とMMP3)、(IL8とSAA1)、(MMP1とカルプロテクチン)、(MMP1とSAA1)、(MMP3とカルプロテクチン)、(MMP3とCHI3L1)、(MMP3とSAA1)、(SAA1とカルプロテクチン)、(SAA1とCHI3L1)、(SAA1とIL1RN)、(SAA1とLEP)、(SAA1とピリジノリン)、(SAA1とRETN)、(SAA1とTNFRSF1A)、(SAA1とVCAM1)、(SAA1とVEGFA)、(TNFRSF1Aとカルプロテクチン)、(VCAM1とカルプロテクチン)、または(VEGFAとカルプロテクチン)。

10

【0099】

本教示の文脈において用語「疾患」は、例えば身体が無秩序なまたは正しく機能しない臓器、部分、構造または系に出現し、例えば遺伝的もしくは発生上の誤り、感染、毒物、栄養不足もしくは不均衡、毒性、または不利な環境要因から生じる、あらゆる障害、状態、病気、不調などを包含する。

【0100】

本教示の文脈において「疾患活動性指標スコア」、「DAIスコア」または単に「DAI」は、対象の炎症性疾患活動性または炎症性疾患の状態の定量的尺度を提供するスコアである。DAIMRKセットまたはALLMRKセットの中のマーカーなど、特別に選択されたバイオマーカーに由来するデータのセットは、DAIスコアを導くために本教示に従って解釈関数に入力される。解釈関数は、いくつかの態様では、統計的アルゴリズムに基づく予測または多変量モデリングから作成することができる。解釈関数への入力、DAIMRKまたはALLMRKセットのバイオマーカーの2つ以上を、単独でまたは本明細書でも説明される臨床パラメーターおよび/または臨床的評価と組み合わせて、試験した結果を含むことができる。本教示のある態様では、DAIスコアが自己免疫疾患活動性の定量的尺度である。ある態様では、DAIスコアがRA疾患活動性の定量的尺度である。

20

【0101】

DMARDは従来型または生物学的製剤であり得る。一般に従来型と見なされるDMARDの例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：MTX、アザチオプリン(AZA)、ブシラミン(BUC)、クロロキン(CQ)、シクロスポリン(CSA、またはサイクロスポリン)、ドキシサイクリン(DOXY)、ヒドロキシクロロキン(HCQ)、筋内注射金製剤(IM金製剤)、レフルノミド(LEF)、レボフロキサシン(LEV)、およびスルファサラジン(SSZ)。その他の従来型DMARDの例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：フォリン酸、D-ペニシラミン、金オーラノフィン、金オーロチオグルコース、金チオマレート、シクロホスファミド、およびクロラムブシル。生物学的DMARD(または生物学的薬物)の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：腫瘍壊死因子(TNF) α 分子を標的とする生物学的薬物およびTNF阻害剤、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトおよびゴリムマブ。生物学的DMARDの他のクラスには、IL1阻害剤、例えばアナキンラ、T細胞モジュレーター、例えばアバタセプト、B細胞モジュレーター、例えばリツキシマブ、およびIL6阻害剤、例えばトシリズマブが含まれる。

30

40

【0102】

本教示の文脈において「炎症性疾患」は、病原体、損傷細胞、刺激物、抗原のような刺激を含むがこれらに限定されない有害な刺激に対する、および自己免疫疾患の場合には体内に通常存在する物質または組織に対する、血管組織の生物学的応答から生じる、本明細書で定義される任意の疾患を、限定することなく、包含する。炎症性疾患の例としては、RA、アテローム性動脈硬化、喘息、自己免疫疾患、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流障害、移植による拒絶反応、および血管炎が挙げられる。

50

【0103】

本明細書中で用いる「解釈関数」は、観測データのセットを、特定の関心対象の意味のある値 (meaningful determination) に変換することを意味する；例えば、解釈関数は、観測されたバイオマーカーデータのデータセットを、疾患活動性または対象の疾患状態の意味のある値に変換するために、1つまたは複数の統計的アルゴリズムを利用することによって作成される予測モデルであり得る。

【0104】

本教示の文脈において「測定する」または「測定」とは、臨床サンプルまたは対象由来のサンプル中の物質の有無、分量、量、または有効量、例えばそのような物質の濃度レベル、を決定すること、あるいは対象の臨床パラメーターの値またはカテゴリー化を評価することを意味する。

10

【0105】

本教示の文脈において「性能」は、例えば、モデル、アルゴリズム、または診断もしくは予後検査の質および全体的な有用性に関する。モデルまたは検査性能において考慮すべき事項には、限定するものではないが、検査の臨床精度および解析精度、試薬および各種成分の安定性などの使用特性、モデルまたは検査の使いやすさ、健康価値または経済的価値、ならびに検査の各種試薬および成分の相対的コストが含まれる。

【0106】

「集団」は、同様の指定された特性の対象をグループ化したものである。グループ化は、例えば、限定するものではないが、臨床パラメーター、臨床的評価、治療レジメン、疾患状態 (例えば、病気があるまたは健康)、疾患活動性のレベルなどによることが考えられる。集団間で疾患活動性を比較する際にDAIスコアを用いる場合には、集計値が、例えば縦断的研究における特定の時点で、集団の対象の観測DAIスコアに基づいて決定され得る。集計値は、例えば個々のデータポイントのコレクションから意味のある集計値に到達するための、当技術分野で知られた有用な、いずれかの数式または統計式に基づくことができる；例えば、平均値、中央値、平均値の中央値など。

20

【0107】

「予測モデル」、この用語は本明細書では「多変量モデル」または単に「モデル」と同義的に用いられるが、それはデータのセットを分類するための1つまたは複数の統計的アルゴリズムを用いて開発された数学的構築物である。用語「予測する」は、データポイントを生成するために通常または別途必要とされる臨床診断の手順を実際に行うことなく、データポイントの値を生成することをさす；このモデルに関連して用いられる「予測する」は、特定の結果を予測するモデルの能力をさすだけでなく理解されるべきでない。予測モデルは解釈関数を提供することができる；例えば、予測モデルは、観測データのデータセットを疾患活動性または対象の疾患状態の意味のある値に変換する1つまたは複数の統計的アルゴリズムまたは方法を利用することによって、作成することができる。モデル開発に有用な統計的ツールのいくつかの例については、「DAIスコアの計算」を参照されたい。

30

【0108】

「予後」は、疾患の起こり得る転帰についての予測である。予後の推定は、例えば対象のための適切な治療レジメンを決定する上で、有用である。

40

【0109】

本教示において用いる「定量的データセット」とは、例えば対象サンプル中の複数のバイオマーカー (すなわち、2つ以上) の検出および複合測定から導かれるデータをさす。定量的データセットは疾患状態の識別、モニタリングおよび治療に用いられ、そして対象の生物学的状態を特徴づける際に用いられる。対象となる疾患状態または生理学的状態に応じて異なるバイオマーカーを検出することが可能である。

【0110】

本教示の文脈において「サンプル」とは、対象から単離された任意の生物学的サンプルをさす。サンプルには、限定することなく、以下が含まれる：単一の細胞または複数の細胞、細胞の断片、体液のアリコート、全血、血小板、血清、血漿、赤血球、白血球、内皮

50

細胞、組織生検、滑液、リンパ液、腹水、および間質液または細胞外液。用語「サンプル」はまた、細胞間の空間にある液体、例えば歯肉溝滲出液、骨髄、脳脊髄液(CSF)、唾液、粘液、痰、精液、汗、尿、または他のいずれかの体液を包含する。「血液サンプル」は、全血またはその画分、例えば血液細胞、赤血球、白血球、血小板、血清および血漿をさすことができる。サンプルは、限定するものではないが、以下を含む手段によって対象から取得することができる：静脈穿刺、排泄、射精、マッサージ、生検、針吸引、洗浄(lavage)、擦過、外科的切開、または当技術分野で知られた介入もしくは他の手段。

【0111】

「スコア」は、対象の状態の可変要因または特性の定量的尺度を提供するように、および/または対象の状態を判別する、差別化するまたは他の方法で特徴づけるように選択された値または値のセットである。スコアを構成する1つまたは複数の値は、例えば、対象から、または臨床パラメーターから、または臨床的評価から、またはこれらの任意の組合せから得られた、1つまたは複数のサンプル成分の測定量に基づくことができる。特定の態様では、スコアが単一の成分、パラメーターまたは評価から導かれるが、他の態様では、スコアが複数の成分、パラメーターおよび/または評価から導かれる。スコアは解釈関数に基づくか、解釈関数から導くことができる；例えば、解釈関数は当技術分野で知られた種々の統計的アルゴリズムのいずれかを用いて特定の予測モデルから得られる。「スコアの変化」は、例えばある時点から次の時点までの、スコアの絶対的变化、またはスコアの変化パーセント、または単位時間あたりのスコアの変化(すなわち、スコアの変化速度)をさすことができる。

【0112】

本教示の文脈において「統計的に有意」とは、観測された変化が偶然のみによって生じると予想されること(例えば、「偽陽性」)を上回ることを意味する。統計的有意性は当技術分野で周知のさまざまな方法のいずれかによって判定することができる。統計的有意性の一般的に用いられる尺度の例はp値である。p値は特定のデータポイントに等しい所定の結果を得る確率を表し、ここで、そのデータポイントは偶然のみの結果である。結果は、多くの場合、0.05以下のp値で高度に有意(偶然ではない)と見なされる。

【0113】

本教示の文脈において「対象」は一般的に哺乳類である。対象は患者であり得る。本明細書中で用いる用語「哺乳類」には、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、およびブタが含まれるが、これらに限定されない。ヒト以外の哺乳類は有利には、炎症の動物モデルを表す対象として使用される。対象は雄性または雌性であってよい。対象は、炎症性疾患をもつと以前に診断または確認された者であり得る。対象は、炎症性疾患の治療的介入をすでに受けた者、または受けている者であり得る。対象はまた、炎症性疾患をもつと以前に診断されていない者であり得る；例えば、対象は、炎症状態の1つまたは複数の症状もしくは危険因子を示す者、または炎症状態の症状もしくは危険因子を示さない対象、または炎症性疾患について無症状である対象であり得る。

【0114】

本明細書中に記載される「治療レジメン」、「治療法」または「治療」は、それが生物学的、化学的、物理的、またはそれらの組合せであろうとなかろうと、対象の状態を維持する、改善する、向上させる、または他の方法で改変することを目的とした、対象のあらゆる臨床管理および介入を包含する。これらの用語は本明細書では同義的に用いられる。治療には、限定するものではないが、以下が含まれる：予防薬または治療用化合物(従来型のDMARD、生物学的DMARD、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えばCOX-2選択的阻害剤、およびコルチコステロイドを含む)の投与、運動療法、理学療法、食事の変更および/または補充、肥満外科的介入、医薬品および/または抗炎症薬(処方箋または店頭販売)の投与、ならびに疾患を予防する、その発症を遅らせる、または疾患を改善するのに有効と当技術分野で知られている他のいずれかの治療。「治療への応答」には、生物学的、化学的、物理的、またはこれらの組合せであろうとなかろうと、先に記載した治療のいずれかへの対象の応答が含まれる。「治療コース」は、特定の治療または治療レジメンの投与量、

持続期間、程度などに関係する。

【0115】

疾患の診断および予後における本教示の使用

本教示のいくつかの態様において、DAIMARKまたはALLMRKグループから選択されたバイオマーカーは、本明細書に記載するように、DAIスコアの導出に使用することができる。そのDAIスコアは、炎症性疾患および自己免疫疾患の疾患状態および/または疾患活動性の診断、予後およびモニタリングを提供するために使用し得る。特定の態様では、DAIスコアがRAの疾患状態および/または疾患活動性の診断、予後およびモニタリングを提供するために用いられる。

【0116】

対象の炎症性疾患の状態を確認することは、その疾患の予後診断を可能にし、ひいては、より進行した疾患状態への対象の進行を遅らせる、抑制するまたは防止するために、さまざまな治療レジメンを、情報に基づいて選択すること、開始すること、調整すること、または増やすこともしくは減らすことを可能にする。いくつかの態様では、したがって、対象は、彼らのDAIスコアの決定に基づいて、特定のレベルの炎症性疾患活動性を有する、および/または特定の疾患状態にある、と確認され、そして炎症性疾患のさらなる進行を防止するまたは遅延させるために、本明細書で定義されるような治療を開始するまたは加速するために選択され得る。他の態様では、DAIスコアにより特定のレベルの炎症性疾患活動性を有する、および/または炎症性疾患の特定の状態にある、と確認された対象は、改善または寛解が対象に見られる場合、その治療を減らすまたは中止するために選択され得る。

【0117】

関節破壊プロセスの現在の速度について報告する血液ベースのバイオマーカーはまた、骨および軟骨の加速された損傷のリスクが最も高い対象を識別するための強力な予後診断アプローチを提示できると考えられる。本教示のいくつかの態様では、DAIMARKグループまたはALLMRKグループに由来するバイオマーカーを、さまざまな時点で(例えば、縦断的に)得られた対象のサンプルから測定して、一連のDAIスコアを取得することができ、その後それらのスコアをさまざまな時点でのX線画像の結果(例えば、TSSにより得られるものなど)と関連づけて、疾患進行の測定を得ることができる。実施例2を参照されたい。DAIスコアと、例えばTSS結果の変化との関連は、単時点のまたは縦断的な階層線形モデルを作成して精度を確保するために、多変量解析を用いて相関関係(例えば、Spearmanの相関)について統計的に解析することができる。DAIMARKまたはALLMRKグループの血清バイオマーカーは、それゆえ、疾患進行の速度を推定し、RAの関節損傷を予測する上でUS/X線画像結果に代わるものとして使用することができる。バイオマーカーを用いた予測モデルはこうして、以前より積極的な治療を必要とする対象を識別することができ、それによって対象の転帰を改善することが可能である。他の態様では、1対象からのDAIスコアが、例えば治療レジメンの選択もしくは有効性の効果として、または治療レジメンに対する対象の応答の結果として、縦断的傾向を観察するために、あるいは異なるレジメンに対する対象の応答を比較するために、互いに比較され得る。

【0118】

本教示は、断面解析で開発された、DAIMARKまたはALLMRKから導いた式が、経時的に、例えば縦断的に、疾患活動性の強力な予測因子であることを示す。実施例2を参照されたい。これは臨床ケアの観点から重要な知見である。現時点では、診療所において経時的にRAの疾患活動性を正確に測定および追跡するために利用できる検査は皆無である。いくつかの最近の研究は、最適な治療介入が臨床転帰を劇的に改善できることを実証した。YPM Goekoop-Ruiterman et al., Ann. Rheum. Dis. 2009 (2009年1月20日に電子出版); C. Grigor et al., Lancet 2004, 364:263-269; SMM Verstappen et al., Ann. Rheum. Dis. 2007, 66: 1443-1449を参照されたい。これらの研究では、疾患活動性レベルが頻繁にモニタリングされ、非寛解対象において治療が増やされる。寛解するまで治療するこの概念は「タイトコントロール」と呼ばれている。タイトコントロール試験で低疾患活動性と寛解に

達する対象の数は高くなる。さらに、タイトコントロールのコホートは、臨床診療で標準治療を受けているコホート(この場合には、寛解があまり達成されない)に比べて、劇的に改善された転帰を達成する。これは、一部には、実際の臨床診療で疾患活動性を定量的にモニタリングするための簡便で高感度のツールの欠如に起因する。これらのコントロールされた試験でのモニタリングは、実際の臨床現場では広く実施されていないDASおよびSharpスコアの変化などの、臨床試験の評価基準によるものである。本教示のさまざまな態様から開発された検査は、疾患活動性のモニタリングおよびタイトコントロールの実施を容易にし、疾患活動性の改善されたコントロールと改善された臨床転帰をもたらすだろう。

【0119】

RAの早期かつ正確な診断の必要性に関して、RA治療の最近の進歩は、発症の最初の数ヶ月以内にRAの徹底した疾患管理と最適な治療のための手段を提供しており、結果的に著しく改善された転帰をもたらす。F. Wolfe, Arth. Rheum. 2000, 43(12):2751-2761; M. Matucci-Cerinic, Clin. Exp. Rheum. 2002, 20(4):443-444; およびV. Nell et al., Lancet 2005, 365(9455):199-200を参照されたい。残念ながら、大部分の対象はこの狭い絶好のチャンスに最適な治療を受けておらず、その結果として不良な転帰と不可逆的な関節損傷になるが、これは一部には現在の診断臨床検査の限界のためである。RA対象を診断する際には多くの困難が存在する。それは、初期の段階では、症状を完全には識別できないことに一因がある。また、RAの診断検査は疾患の生物学的基礎ではなく現象論的所見に基づいて開発されたことにも一因がある。本教示のさまざまな態様では、マルチバイオマーカーアルゴリズムが、診断可能性を有するDAIMRKセットのバイオマーカーから導出され得る。実施例4を参照されたい。本教示のこの局面は、RA診断の精度とRA検出の速度の両方を改善する可能性がある。

【0120】

疾患活動性の格付け

本教示のいくつかの態様において、本明細書に記載するように導出されたDAIスコアは、炎症性疾患活動性を、例えば高、中または低と格付けするために使用することができる。本教示のいくつかの態様では、自己免疫疾患活動性をそのように格付けすることができる。他の態様では、RA疾患活動性をそのように格付けすることができる。RA疾患を例として用いると、DAIスコアはRAの臨床的評価と(例えば、DAS28スコアと)高い精度でよく相関するので、DAIカットオフスコアを所定のレベルに設定して、RA疾患活動性のレベルを示すことができ、また、DAS28スコアでRA活動性を格付けするための従来確立されたカットオフと相関させることが可能である。実施例3を参照されたい。DAIスコアは、例えばRAの、炎症性疾患活動性の従来臨床評価とよく相関するため、本教示の他の態様では、対象または集団における骨損傷それ自体と、それゆえに疾患進行を、DAIスコアの使用および適用によって追跡することができる。

【0121】

DAIMRKセットのバイオマーカーのこうした特性は、いくつかの目的に使用することができる。対象に特有の基準で、それらは疾患活動性の相対的レベルを理解するためのコンテキストを提供する。DAIMRKに基づく疾患活動性の格付けは、例えば、治療の判定および治療コースの設定へと臨床医を導くために、および/または対象が寛解状態にあることを臨床医に知らせるために、使用することができる。さらに、それは対象の疾患活動性の質的レベルをより正確に評価して文書化するための手段を提供する。それはまた、ある診療を受けている対象の集団間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。例えば、このツールを用いて、さまざまな治療法の相対的有効性を評価することが可能である。さらに、それは異なる診療間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。これは、医師がどのような世界的レベルの疾患コントロールが彼らの同僚によって達成されるかを判断することを可能にし、そして/または健康管理グループがコストおよび相対的有効性の両方について異なる診療間のそれらの結果を比較することを可能にするだろう。

【0122】

対象のスクリーニング

本教示の特定の態様はまた、さまざまな設定で対象集団をスクリーニングするために使用することができる。例えば、健康維持機構、公衆衛生団体または学校保健計画は、上記のように、治療介入を必要とする者を識別するために対象グループをスクリーニングすることができる。これらの教示の他の態様は、例えばある集団の臨床管理の有効性を判定する、または臨床管理のギャップを判定することを目的として、1以上の対象集団に関する疾患活動性データを収集して、全体として対象疾患状態を識別するために、使用することができる。保険会社(例えば、健康、生命、または障害)は、可能な介入の保険適用範囲を決定する過程で申込者のスクリーニングを要求する可能性がある。そのような集団スクリーニングで収集されたデータは、特に炎症性疾患およびRAなどの症状への臨床的進行に結びついたとき、例えば健康維持機構、公衆衛生計画および保険会社の業務において価値があるだろう。

10

【0123】

そのようなデータのアレイまたはコレクションは、とりわけ、改善された医療サービス、費用対効果の高い医療、および改善された保険業務を提供するために、マシンが読み取り可能な媒体に格納されて、さまざまな健康関連データ管理システムで使用することができる。例えば、米国特許出願第2002/0038227号；米国特許出願第2004/0122296号；米国特許出願第2004/0122297号；および米国特許第5,018,067号を参照されたい。そのようなシステムは内部データ記録から直接、または本明細書でさらに詳述される1つまたは複数のデータ保管場所から遠隔的に、データにアクセス可能である。したがって、疾患に関連した雇用生産性の損失、身体障害および外科手術を減少させ、ひいては医療費を削減するために、集団の炎症性疾患の進行を管理することが重要である健康関連データ管理システムにおいて、本教示のさまざまな態様は、本明細書で定義されるバイオマーカーの測定値、および/またはそれらのバイオマーカー測定値から得られる疾患状態および活動性の評価を包含するデータアレイの使用を含む改善を提供する。

20

【0124】

本教示の精度および性能の測定

本教示の性能はさまざまな方法のいずれかで評価することができる。本教示の態様の性能を評価することは、その態様(例えば、その態様は、診断であろうと予後判定であろうと、予測モデル、または検査、アッセイ、方法もしくは手順である)の精度の測定を提供することができる。この精度評価は、対象または集団の炎症性疾患の活動状態を判定する予測モデルまたは検査の能力に関係しうる。他の態様において、性能評価は、炎症性疾患がある対象とない対象を区別する際の予測モデルまたは検査の精度に関係する。他の態様では、その評価は、異なる時点での1対象の炎症性疾患の状態を区別する際の予測モデルまたは検査の精度に関係する。

30

【0125】

予測モデルまたは検査の区別能力は、対象が1つまたは複数のバイオマーカーのレベルに有意な変化を示すかどうかに基づくことができる。いくつかの態様では、有意な変化とは、本教示の文脈において、予測モデルによって生成されたDAI式により計算されたDAIスコアで表されるバイオマーカーの測定値が、本明細書に記載されるDAI式に入力されたとき、それらのバイオマーカーの所定のDAIカットオフポイント(または閾値)と異なっていることを意味しうる。したがって、異なるDAIスコアに反映されるバイオマーカーのレベルの有意な変化は、その対象が炎症性疾患を有するか、または炎症性疾患の特定の状態もしくは重症度にあることを示すことができる。対象と健常者の間のバイオマーカーのレベルの差は、そうした比較が行われる態様において、好ましくは統計的に有意であり、そして1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの増加または1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの低下であり得る。本教示のいくつかの態様において、有意な変化とは、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの測定からDAIスコアが導出され、そのスコアのみによって、それらのバイオマーカーの所定のカットオフポイント(または閾値)と比較することなく、対象が炎症性疾患を有するかまたは炎症性疾患の特定の状態にあることが示されることを意味しうる。さらに、解析精度および臨床精度の向上を達成するには、2つ以上

40

50

のバイオマーカーの組合せをパネル内で一緒に用いて、DAIスコアを得るための予測モデルから導出された数学的アルゴリズムと組み合わせることが必要になるかもしれない。

【0126】

すべての可能な閾値またはカットオフポイント値を包含する、AUC、特にROC曲線に關係するAUC、などの統計値の使用は、一般的に、予測モデルの性能を定量化するために使用される。許容される精度が規定され得る。本教示の特定の態様では、許容される精度は、ROC曲線のAUCが0.60以上であるものとすることができる。

【0127】

一般的に、関連する予測モデルまたは検査の精度(例えば、ROC曲線上のカットオフポイント)を規定し、許容されるAUC値を規定し、そして本教示のバイオマーカーの有効量を構成するものの相対濃度の許容範囲を決定することによって、当業者は、本教示のバイオマーカーを用いて、対象または集団の炎症性疾患活動性を、あらかじめ決められたレベルの予測可能性と性能で識別することが可能である。

【0128】

本教示のさまざまな態様において、複数のバイオマーカー、例えばDAIMRKセットのバイオマーカー、からの測定値は、本明細書に記載される各種の統計解析およびモデリング技法を用いて、単一の値であるDAIスコアにまとめることができる。DAIスコアはDAS28などの確立された疾患活動性評価との強い関連性を示すので、DAIスコアは対象の疾患活動性の程度および治療への応答をモニタリングするための定量的尺度を提供することができる。以下の実施例1は、例えば、DAIスコアがDAS28と強く関連していることを実証する；したがって、DAIは対象の疾患活動性の正確な定量的尺度を提供する。図1も参照されたい；そこにはバイオマーカーのセットに基づいたDAIスコアが示されており、そのスコアは、示したAUC値(例えば、0.65以上)によって証明されるように、DAS28-CRPとの強い関連性を示す。

【0129】

DAIスコアの計算

本教示のいくつかの態様において、対象の炎症性疾患活動性は、以下の段階によって測定される：DAIMRKセットから選択される2つ以上のバイオマーカーの炎症性疾患対象血清中のレベルを測定する段階、次に解釈関数を適用してバイオマーカーのレベルを単一のDAIスコアに変換する段階。そのDAIスコアは、以下の実施例に示されるように、炎症性疾患活動性の従来の臨床評価(例えば、RAにおけるDAS28またはCDAIスコア)とよく相関して、対象の炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する。いくつかの態様では、そのように測定された疾患活動性が自己免疫疾患に關係する。いくつかの態様では、そのように測定された疾患活動性がRAに關係する。

【0130】

いくつかの態様において、解釈関数は予測モデルに基づくものである。モデルとして有用な、または予測モデルを設計する上で有用な、当技術分野で周知の、確立された統計的アルゴリズムおよび方法としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：分散分析(ANOVA)；ベイジアンネットワーク；ブースティングおよびAdaブースティング；ブートストラップ・アグリゲーティング(bootstrap aggregating)(またはバギング)アルゴリズム；決定木による分類手法、例えば分類と回帰木(CART)、ブーステッド(boosted)CART、ランダムフォレスト(RF)、再帰分割木(RPART)、およびその他；カード・アンド・ホエー(Curds and Whey: CW)；カード・アンド・ホエー-Lasso；次元縮小法、例えば主成分分析(PCA)および因子回転または因子分析；判別分析、例えば線形判別分析(LDA)、Eigengene線形判別分析(ELDA)、および二次判別分析；判別関数分析(DFA)；因子回転または因子分析；遺伝的アルゴリズム；隠れマルコフモデル；カーネル(kernel)ベースのマシナルゴリズム、例えばカーネル密度推定、カーネル部分最小二乗アルゴリズム、カーネルマッチング追跡アルゴリズム、カーネルフィッシャー判別分析アルゴリズム、およびカーネル主成分分析アルゴリズム；線形回帰および一般化線形モデル、例えば前進線形ステップワイズ回帰、Lasso(またはLASSO)縮小選択法、およびElastic Net正則化・選択法を含むまたは

利用する；glmnet(LassoおよびElastic Net正則化一般化線形モデル)；ロジスティック回帰(LogReg)；メタ学習アルゴリズム；分類または回帰のための近傍法、例えばK近傍法(KNN)；非線形回帰または分類アルゴリズム；ニューラルネットワーク；部分最小二乗法；ルールベース分類；shrunk centroid (SC)；層別化逆回帰法；製品モデルデータ交換規格、アプリケーション翻案構成体(StepAIC)；スーパー主成分(SPC)回帰；ならびにサポートベクターマシン(SVM)および再帰的サポートベクターマシン(RSVM)。さらに、当技術分野で知られているクラスタリングアルゴリズムは対象サブグループを決定するのに有用であり得る。

【0131】

ロジスティック回帰は、二値応答変数、例えば治療1対治療2、の選択の従来の予測モデリング法である。これはデータ変数の線形および非線形の両側面をモデル化するために用いられ、容易に解釈できるオッズ比を提供する。

【0132】

判別関数分析(DFA)は、2つ以上の天然に存在するグループを判別するための変数(根)として分析物のセットを用いる。DFAは、グループ間で有意差がある分析物を検査するために用いられる。前進ステップワイズDFAを用いて、試験したグループを最大限に判別する分析物のセットを選択することが可能である。具体的には、各ステップで、どの変数がグループを最大限に判別するかを決定するために、すべての変数が再検討される。次にこの情報は、グループの帰属関係を予測するための分析物濃度の線形結合からなる式である、根(root)で表される判別関数に含められる。最終方程式の判別能力は、各グループについて得られた根値のラインプロットとして観察できる。このアプローチは、分析物の濃度レベルの変化を用いて、プロファイルを明らかにし、診断し、治療効果を評価することができる、そのような分析物のグループを識別する。DFAモデルはまた、新対象を「健康」または「病的」のいずれかに分類できる、任意のスコアを作成することができる。医療界でのこのスコアの使用を容易にするために、0の値が健常者を示し、0より大きいスコアが増大しつつある疾患活動性を示すように、スコアを再スケール化することができる。

【0133】

分類と回帰木(CART)は、決定木を作成するためにデータの論理的分割(if/then)を実施する。所定のノードに入るすべての観測は、そのノードの中で最も一般的な転帰に従って分類される。CARTの結果は容易に解釈可能である - 分類が生じるまで一連のif/thenツリーの分岐に従う。

【0134】

サポートベクターマシン(SVM)はオブジェクトを2つ以上のクラスに分類する。クラスの例には、治療選択肢のセット、診断選択肢のセット、または予後選択肢のセットが含まれる。各オブジェクトは、各オブジェクトの正確なクラス割り当てが知られているトレーニングデータセット中のオブジェクトへのその類似性(またはオブジェクトからのその隔たり)に基づいてクラスに割り当てられる。既知オブジェクトへの新オブジェクトの類似性の尺度は、潜在的に高次元の空間(>R6)に領域を定めるサポートベクターを用いて決定される。

【0135】

ブートストラップ・アグリゲーティング、または「バギング」、のプロセスは計算的に単純である。第1の段階では、所定のデータセットを指定した回数(例えば数千回)ランダムにリサンプリングして、その数の新データセットを効率よく提供する。新データセットはデータの「ブートストラップリサンプル」(bootstrapped resamples)と呼ばれ、その後それぞれがモデルを構築するために使用される。次に、分類モデルの例では、すべての新しい観測のクラスが第1の段階で作成された数の分類モデルによって予測される。最終的なクラスの決定は分類モデルの「多数決」に基づく；すなわち、最終的な分類の呼び出しは、新しい観測が所定のグループに分類される回数をカウントし、多数決分類(majority classification)(3クラス系では33%+)をとることによって決定される。ロジスティック回帰モデルの例では、ロジスティック回帰が1000回バギングされる場合、1000のロジステ

ニックモデルが存在することになり、それぞれがクラス1または2に属するサンプルの確率を提供する。

【0136】

最小二乗法(OLS)を用いるカード・アンド・ホエー(CW)は別の予測モデリング法である。L. Breiman and JH Friedman, J. Royal. Stat. Soc. B 1997, 59(1):3-54を参照されたい。この方法は、予測変数Xの共通のセットに対する各応答変数の個々の回帰を実施する通常の手法と比較して、予測精度を改善するために応答変数間の相関を利用する。CWでは、 $Y = XB * S$ であり、ここで $Y = (y_{kj})$ であり、ただしkはk番目の患者、jはj番目の応答についてであり(TJCについてはj=1、SJCについてはj=2など)、BはOLSを用いて取得され、そしてSは正準座標系から計算された縮小行列である。別の方法はカード・アンド・ホエーとLassoとの組合せ(CW-Lasso)である。CWの場合はBを得るためにOLSを用いる代わりに、ここではLassoが用いられ、パラメーターはLassoアプローチに応じて調整される。

10

【0137】

これらの技法の多くは、バイオマーカー選択法(例えば、前進選択、後退選択、またはステップワイズ選択)と組み合わせて、または所定のサイズのすべての潜在的なパネルの完全な列挙もしくは遺伝的アルゴリズムのために有用であるか、あるいは、それら自体が独自の技法にバイオマーカー選択の方法論を含めることができる。こうした技法は、追加のバイオマーカーの包含とモデル改良との間のトレードオフを定量化するために、そしてオーバーフィットを最小限に抑えるために、赤池情報量規準(AIC)、ベイズ情報量規準(BIC)、または交差検証などの情報量基準と結合させることができる。得られた予測モデルは他の試験で検証されるか、または、例えばLeave-One-Out(LOO)および10分割交差検証(10-Fold CV)のような技法を用いて、それらが最初に訓練を受けた試験において交差検証され得る。

20

【0138】

上記のような統計的モデリング法から導出されるDAIスコアを提供する解釈関数の一例は、次の関数により表される：

$$DAI = b_0 + b_1 * DAIMRK_1^x - b_2 * DAIMRK_2^x - b_3 * DAIMRK_3^x \dots - b_n * DAIMRK_n^x ;$$

ここでDAIはDAIスコアであり、 $b_0 \sim b_n$ は定数であり、そして $DAIMRK_1 \sim DAIMRK_n^x$ はDAIMRKパネルから選択されたn個の異なるバイオマーカーの血清濃度のx乗である。その後、既知の臨床評価(例えば、DAS28スコア)を有するRA対象のこのようにして得られたDAIスコアを既知の評価と比較して、2つの評価間の相関のレベルを決定し、それゆえにDAIスコアとその基礎となる予測モデルの精度を決定することができる。特定の式および定数については以下の実施例を参照されたい。

30

【0139】

より一般的には、上記の関数は次のように記載することができる：

$$DAI = F(DAIMRK_1^x, DAIMRK_2^x, \dots, DAIMRK_n^x)$$

ここでDAIはDAIスコアであり、Fは関数であり、そして $DAIMRK_1 \sim DAIMRK_n^x$ はDAIMRKパネルから選択されたn個の異なるバイオマーカーの血清濃度のx乗である。この関数は次の段落で説明される。

【0140】

DAIスコアを提供するための解釈関数はまた、疾患活動性を完全に予測するよりもむしろ、DAS28-CRPのような疾患活動性評価の成分を予測するために構築されたモデルに基づいて導出することができる。実施例11を参照されたい。そのような関数の一例は次式により表され、ここではバイオマーカーがDASスコアの改善された予測成分を提供するために用いられる：

$$DAI \text{ スコア} = ((0.56 * \sqrt{IPTJC})) + (0.28 * \sqrt{IPSJC}) + (0.14 * (PPGA)) + (0.36 * \ln(CRP/10^6 + 1)) + 0.96 * 10.53 + 1 ;$$

$$IPTJC = \text{改善されたPTJC} = \max(0.1739 * PTJC + 0.7865 * PSJC, 0) ;$$

$$IPSJC = \text{改善されたPSJC} = \max(0.1734 * PTJC + 0.7839 * PSJC, 0) ;$$

$$PTJC = \text{圧痛関節数の予測} = -38.564 + 3.997 * (SAA1)^{1/10} + 17.331 * (IL6)^{1/10} + 4.66$$

40

50

$5 * (\text{CHI3L1})^{1/10} - 15.236 * (\text{EGF})^{1/10} + 2.651 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.641 * (\text{LEP})^{1/10} + 4.026 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.47 * (\text{VCAM1})^{1/10}$;

PSJC=腫脹関節数の予測 = $-25.444 + 4.051 * (\text{SAA1})^{1/10} + 16.154 * (\text{IL6})^{1/10} - 11.847 * (\text{EGF})^{1/10} + 3.091 * (\text{CHI3L1})^{1/10} + 0.353 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10}$;

PPGA=患者の全般的評価の予測 = $-13.489 + 5.474 * (\text{IL6})^{1/10} + 0.486 * (\text{SAA1})^{1/10} + 2.246 * (\text{MMP1})^{1/10} + 1.684 * (\text{レプチン})^{1/10} + 4.14 * (\text{TNFRSF1A})^{1/10} + 2.292 * (\text{VEGFA})^{1/10} - 1.898 * (\text{EGF})^{1/10} + 0.028 * (\text{MMP3})^{1/10} - 2.892 * (\text{VCAM1})^{1/10} - .506 * (\text{RETN})^{1/10}$;

ここでCRP以外のすべてのバイオマーカーの血清レベルxは $x^{1/10}$ として変換され、すべてのバイオマーカーの単位はpg/mLであり、lnは自然対数または $\log_e$ である。

10

【0141】

CRP単位がmg/Lで得られ、他のマーカーがpg/mLである場合、DAIスコア = $((0.56 * \text{sqrt}(\text{IPTJC})) + (0.28 * \text{sqrt}(\text{IPSJC})) + (0.14 * (\text{PPGA})) + (0.36 * \ln(\text{CRP} + 1)) + 0.96) * 10.53 + 1$ 。

【0142】

バイオマーカーが他の単位で測定される場合は、上記の解釈関数においてそうした測定値を用いるために適切な変換を適用し得ることが理解される。

【0143】

DAIスコアはさらに、1から100の間の整数であるスケール化されたDAIスコアを提供するために、四捨五入し、上限を設けることができる。これを達成するために、直前に記載した関数を書き直すことができる：

20

スケール化されたDAIスコア = $\text{round}(\max(\min((0.56 * \text{sqrt}(\text{IPTJC}) + (0.28 * \text{sqrt}(\text{IPSJC})) + (0.14 * (\text{PPGA})) + (0.36 * \ln(\text{CRP} + 1) + 0.96) * 10.53 + 1, 100), 1))$ 。前記の式に提供されたバイオマーカーの遺伝子名はこれらのマーカーの濃度を表し、使用するアッセイのタイプによって異なるだろう。

【0144】

本教示のいくつかの態様では、DAIスコアが対象の炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供するために、そのDAIスコアを、あらかじめ決められた「基準」、「正常」、「対照」、「標準」、「健康」、「疾患の発症前」または他の同様の指標と比較することは必要でない。

30

【0145】

本教示の他の態様では、サンプル中の1つまたは複数のバイオマーカーの量を測定し、その量を用いてDAIスコアを導出することができる。その後、DAIスコアは、炎症性疾患のカットオフポイントおよび/または異常値を規定するために、例えば基準もしくは識別限界またはリスクを定める閾値などの技法を利用して、「正常」または「対照」のレベルまたは値と比較される。正常レベルは、評価対象の炎症性疾患を罹っていない対象に一般的に見られる1つまたは複数のバイオマーカーのレベルまたは組み合わせたバイオマーカーの指標である。「正常」または「対照」についての他の用語は、例えば、「基準」、「指標」、「ベースライン」、「標準」、「健康」、「疾患の発症前」などである。そのような正常レベルは、スコアを出力するために、あるバイオマーカーが単独で用いられるか、または他のバイオマーカーと組み合わせた式中で用いられるかに基づいて、変化することがある。あるいはまた、正常レベルは、臨床的に関連する期間にわたって評価対象の炎症性疾患へと変化しなかった、以前に検査した対象からのバイオマーカーパターンのデータベースであり得る。基準(正常、対照)値はまた、例えば炎症性疾患の活動性のレベルまたは状態が知られている対照の対象または集団から、誘導することもできる。本教示のいくつかの態様では、炎症性疾患の治療を受けたことがある1以上の対象から、または炎症性疾患を発症するリスクが低い1以上の対象から、または治療を受けた結果として炎症性疾患活動性の要因(例えば、本明細書で定義するような臨床パラメーターなど)の改善を示した対象から、基準値を誘導することができる。いくつかの態様では、治療を受けたことがない1以上の対象から基準値が誘導され得る；例えば、治療の進行状況をモニタリングす

40

50

るために、(a)炎症性疾患の初期治療を受けた対象、および(b)炎症性疾患の後続の治療を受けた対象、からサンプルを採取することができる。基準値はまた、疾患活動性アルゴリズムから、または集団調査からの計算指標から誘導することもできる。

【0146】

疾患活動性検査を実施するためのシステム

本教示のさまざまな態様に従って疾患活動性を測定するための検査は、免疫学的または核酸検出アッセイからの結果などの、検査結果を得るために通常用いられるさまざまなシステムで実施することができる。そのようなシステムは、サンプル調製を自動化するモジュール、バイオマーカーレベルの測定などの検査を自動化するモジュール、複数のサンプルの検査を促進する、および/または各サンプルで同じ検査もしくは異なる検査をアッセイするようにプログラム化されるモジュールを含むことができる。いくつかの態様において、検査システムは1つのプラットフォーム上に1以上のサンプル調製モジュール、臨床化学モジュール、およびイムノアッセイモジュールを含む。検査システムは一般的に、それらが、例えばハードウェアに接続してそこにあるデータベースを利用することによって、結果を収集し、格納し、そして追跡するモジュールをも含むように設計される。こうしたモジュールの例には、当技術分野でよく知られるような物理的および電子的データ記録デバイス、例えばハードドライブ、フラッシュメモリ、および磁気テープが含まれる。検査システムはまた、一般に、結果をレポートおよび/または可視化するためのモジュールを含む。レポートモジュールのいくつかの例として、可視的ディスプレイまたはグラフィカルユーザインタフェース、データベースへのリンク、プリンタなどが挙げられる。以下の「マシン読み取り可能な記録媒体」のセクションを参照されたい。

【0147】

本発明の一態様は、対象の炎症性疾患活動性を判定するためのシステムを含む。そのシステムは、いくつかの態様では、本明細書に記載するようにパネル中のバイオマーカーの測定レベルを含む入力にDAIMRK式またはALLMRK式を適用して疾患活動性指標のスコアを出力するためのモジュールを使用する。いくつかの態様では、測定されたバイオマーカーのレベルが検査結果であり、それらはDAIMRK式またはALLMRK式を適用するようにプログラム化されたコンピュータへの入力として用いられる。システムは、出力疾患活動性指標を導出するために、バイオマーカーの結果に加えてまたはそれらと組み合わせて、例えば次のような1つまたは複数の臨床パラメーターなどの他の入力を含むことが可能である：治療レジメン、TJC、SJC、朝のこわばり、3領域以上の関節炎、手関節の関節炎、対称性関節炎、リウマチ結節、X線画像の変化および他のイメージング、性別/性、年齢、人種/民族、罹病期間、身長、体重、体格指数、家族歴、CCP状態、RF状態、ESR、喫煙者/非喫煙者など。システムは、いくつかの態様では、バイオマーカーレベルの入力にDAIMRK/ALLMRK式を適用し、次に疾患活動性スコアを出力することができ、その活動性スコアはその後、他の臨床パラメーターなどの他の入力と併せて解析され得る。他の態様では、システムは、バイオマーカーの入力と非バイオマーカーの入力(例えば、臨床パラメーターなど)と一緒にDAIMRK/ALLMRK式に適用し、その後、複合出力疾患活動性指標を報告するように設計される。

【0148】

本教示のさまざまな態様を実施するために使用することができるいくつかの検査システムが現在利用可能である。例えば、ハイスループット自動化臨床化学分析装置である統合免疫化学システムのARCHITECTシリーズを参照されたい(ARCHITECTはAbbott Laboratories社(Abbott Park, Ill. 60064)の登録商標である)。C. Wilson et al., "Clinical Chemistry Analyzer Sub-System Level Performance," American Association for Clinical Chemistry Annual Meeting, Chicago, Ill, Jul. 23-27, 2006; およびHJ Kisner, "Product development: the making of the Abbott ARCHITECT," Clin. Lab. Manage. Rev. 1997 Nov.-Dec., 11(6):419-21; A. Ognibene et al., "A new modular chemiluminescence immunoassay analyser evaluated," Clin. Chem. Lab. Med. 2000 March, 38(3):251-60; JW Park et al., "Three-year experience in using total laboratory automation syst

em," Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 2002, 33 Suppl 2:68-73; D. Pauli et al., "The Abbott Architect c8000: analytical performance and productivity characteristics of a new analyzer applied to general chemistry testing," Clin. Lab. 2005, 51(1-2):31-41を参照されたい。

【0149】

本教示の態様に有用な別の検査システムはVITROSシステムである(VITROSはJohnson & Johnson社(New Brunswick, NJ)の登録商標である)。このシステムは、血液や他の体液から検査結果を得るために使用される、検査所と診療所のための化学分析装置である。別の検査システムは、体液分析用のシステムであるDIMENSIONシステム(DIMENSIONはDade Behring社(Deerfield Ill.)の登録商標である)であり、このシステムは分析装置を操作するためのコンピュータソフトウェアおよびハードウェアを備えており、分析装置によって生成されたデータを解析する。

10

【0150】

本教示のさまざまな態様に必要な検査、例えばバイオマーカーレベルの測定、は臨床検査改善修正法案(Clinical Laboratory Improvement Amendments)(42 U.S.C. Section 263(a))の下で認定を受けた検査所、あるいはその他の連邦政府もしくは州の法律、または臨床目的のためにサンプルを分析する検査所の操作を管理するその他の国、州もしくは県の法律の下で認定された検査所で実施することができる。そのような検査所には、例えば、Laboratory Corporation of America, 358 South Main Street, Burlington, NC 27215(本社); Quest Diagnostics, 3 Giralda Farms, Madison, NJ 07940(本社); および他の基準および臨床化学検査所が含まれる。

20

【0151】

バイオマーカーの選択

本教示のバイオマーカーおよび方法は、当業者が対象の炎症性疾患および/または自己免疫疾患(例えばRA)の活動性を高い精度でモニタリングまたは評価することを可能にする。100を上回るマーカーが、疾患のない対象もしくは異なる疾患状態の対象と比較して、または疾患の進行もしくは活動性の他の時点での対象自身と比較して、RAを有する対象または集団では増加したまたは減少した濃度レベルを有するとして最初に同定された。観測されたバイオマーカーとRA疾患活動性との初期比較では、各対象の疾患活動性がDAS28スコアなどの従来の臨床パラメーターに基づいていた。

30

【0152】

DAIMRKグループのマーカー

分析物バイオマーカーは、本教示での使用のために、マーカーのパネルまたはグループを形成するように選択することができる。表1は、DAIMRKグループのバイオマーカーと総称される、いくつかの特定のバイオマーカーを記載する。本教示は、DAIスコアを導出するために特定の組合せで用いたとき、疾患の従来の臨床評価との相関に基づいて、RAの例ではDAS28との相関により、炎症性疾患、特にRAと強く関連づけられるマーカーの1つのセットまたはパネルとして、DAIMRKセットのバイオマーカーを記載する。実施例1を参照されたい。例として、本教示の一態様は、以下の段階を含む対象のRA疾患活動性を判定する方法を含む: 表1の中の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを測定する段階であって、少なくとも2つのバイオマーカーが、アポリポタンパク質A-I(APOA1); アポリポタンパク質C-III(APOC3); ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド22(CCL22); キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質39)(CHI3L1); ICTP; C反応性タンパク、ペントラキシン関連(CRP); 上皮成長因子(β -ウロガストロン)(EGF); 細胞間接着分子1(ICAM1); インターロイキン18(インターフェロン γ 誘導因子)(IL18); インターロイキン1, β (IL1B); インターロイキン1受容体アンタゴニスト(IL1RN); インターロイキン6(インターフェロン, β 2)(IL6); インターロイキン6受容体(IL6R); インターロイキン8(IL8); ケラタン硫酸; レプチン(LEP); マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1); マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメリシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3); レジスチン(RETN); カルプロテクチン(タンパク質サブユニットS100A8およびS100A9のヘテロポリマー); 血清アミロイドA1(S

40

50

AA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1A)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；血管内皮成長因子A(VEGFA)；およびピリジノリン(PYD)からなる群より選択される、段階；その後、これらの観測されたバイオマーカーレベルを用いて、解釈関数により対象の疾患活動性の指標スコアを導出する段階であって、そのスコアが対象のRA疾患活動性の定量的尺度を提供する、段階。

【0153】

当業者は、本明細書に提示したDAIMRKバイオマーカーが、以下を含むがそれらに限定されない、これらのバイオマーカーのすべての形態および変異体を包含することを理解するだろう：多型、アイソフォーム、突然変異体、誘導体、転写変異体、前駆体(核酸およびプレ-またはプロ-タンパク質を含む)、切断産物、受容体(可溶性受容体および膜貫通受容体を含む)、リガンド、タンパク質-リガンド複合体、タンパク質-タンパク質ホモまたはヘテロポリマー、翻訳後修飾変異体(例えば、架橋結合またはグリコシル化による)、断片、および分解産物、ならびに完全に組み立てられた構造体の構成サブユニットとしてDAIMRKバイオマーカーのいずれかを含むマルチユニット核酸、タンパク質、および糖タンパク質構造体。

【0154】

(表1)

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
1	APOA1	アポリポタンパク質 A-I	MGC117399; ApoAI	NP_000030.1	335
2	APOC3	アポリポタンパク質 C-III	ApoCIII; MGC150353	NP_000031.1	345
3	CCL22	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド22	MDC; A- 152E5.1; ABCD- 1; DC/B-CK; MGC34554; SCYA22; STCP- 1; CC ケモカイン STCP-1; マクロファージ 由来ケモカイン; 低分子量誘導性 サイトカインA22 ; 低分子量誘導性 サイトカインサブ ファミリーA (Cys-Cys)、 メンバー22 ; 刺激T細胞走化性 タンパク質1	NP_002981.2	6367
4	CHI3L1	キチナーゼ3様1 (軟骨糖 タンパク質39)	YKL-40; ASRT7; DKFZp686N191 19; FLJ38139; GP39; HC-gp39; HCGP-3P; YYL- 40; 軟骨糖 タンパク質39 ; キチナーゼ3様1	NP_001267.2	1116
5	CRP	C反応性タンパク、 ペントラキシン 関連	MGC149895; MGC88244; PTX1	NP_000558.2	1401
6	EGF	上皮成長因子 (β -	HOMG4; URG; β -ウロガストロン ; 上皮成長	NP_001954.2	1950

10

20

30

40

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
		ウロガストロン)	因子		
7	ICAM1	細胞間 接着 分子1	細胞間 接着 分子1 (CD54) ; ヒト リノウイルス 受容体 ; ICAM-1	NP_000192.2	3383
8	N/A	N/A	ICTP	N/A	N/A
9	IL18	インターロイキン 18(インター フェロン γ 誘導因子)	IGIF; IL-1g; IL1F4; IL-18; MGC12320; IL-1 γ ; インターフェロン γ 誘導 因子 ; インターロイキン -1 γ	NP_001553.1	3606
10	IL1B	インターロイキン 1, β	IL-1; IL1-BETA; IL1 β ; IL1F2; カタボリン ; プレインター ロイキン1 β ; プロインター ロイキン-1- β	NP_000567.1	3553
11	IL1RN	インターロイキン1 受容体 アンタゴニスト	DIRA; ICIL- 1RA; IL-1ra3; IL1F3; IL1RA; IRAP; MGC10430; MVCD4; IL1RN (IL1F3); OTTHUMP0000 0203730; 細胞内IL-1 受容体 アンタゴニスト II型 ; 細胞内 インターロイキン -1受容体 アンタゴニスト (icIL-1ra) ; II型インター ロイキン-1受容体 アンタゴニスト	NP_000568.1	3557

10

20

30

40

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
12	IL6	インターロイキン6 (インターフェロン, β 2)	IL-6; BSF2; HGF; HSF; IFNB2; B細胞 刺激因子-2 ; B細胞分化因子 ; CTL分化因子 ; OTTHUMP0000 0158544; ハイブリドーマ 成長因子 ; インターロイキン BSF-2	NP_000591.1	3569
13	IL6R	インターロイキン6 受容体	IL-6R; CD126; IL-6R- α ; IL6RA; MGC104991; CD126 抗原 ; インターロイキン6 受容体 α サブユニット	NP_000556.1	3570
14	IL8	インターロイキン8	IL-8; CXCL8; GCP1; LECT; LUCT; LYNAP; MDNCF; MONAP; NAF; NAP-1; T細胞 走化性 因子 ; β - トロンボグロブリン 様タンパク質 ; ケモカイン (C-X- Cモチーフ) リガンド 8 ; エモクタキン (emoctakin) ; 顆粒球走化性 タンパク質1 ; リンパ球由来 好中球 活性化因子 ; 単球 由来 好中球 走化性	NP_000575.1	3576

10

20

30

40

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
			因子 ; 好中球 活性化 ペプチド1 ; 低分子量誘導性 サイトカイン サブファミリーB、 メンバー8		
15 [†]	N/A	N/A	ケラタン硫酸 ; KS	N/A	N/A
16	LEP	レプチン	FLJ94114; OB; OBS; レプチン (マウス肥満 ホモログ) ; レプチン(肥満 ホモログ、 マウス) ; 肥満、 マウス、ホモログ ; 肥満因子	NP_000221.1	3952
17	MMP1	マトリックス メタロペプチ ダーゼ1(間質 コラゲナーゼ)	MMP-1; CLG; CLGN; 線維芽細胞 コラゲナーゼ ; マトリックス メタロプロテアーゼ1	NP_002412.1	4312
18	MMP3	マトリックス メタロペプチ ダーゼ3(ストロ メリシン1、 プロゼラチナーゼ)	MMP-3; CHDS6; MGC126102; MGC126103; MGC126104; SL-1; STMY; STMY1; STR1; プロテオグリカナーゼ ; トランシン-1	NP_002413.1	4314
19	RETN	レジスチン	ADSF; FIZZ3; MGC126603; MGC126609; RETN1; RSTN; XCP1; C/EBP-ε 制御性骨髄 特異的分泌 システインリッチ タンパク質 前駆体1 ; found in inflammatory zone 3	NP_065148.1	56729

10

20

30

40

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
20 [※]	S100A8	S100カルシウム 結合タンパク質 A8	カルプロテクチン; 60B8AG; CAGA; CFAG; CGLA; CP-10; L1Ag; MA387; MIF; MRP8; NIF; P8; 骨髄 関連タンパク質8; OTTHUMP0000 0015330; S100 カルシウム結合 タンパク質A8; S100カルシウム 結合タンパク質A8 (カルグラニュリンA); カルグラニュリンA; 嚢胞性線維症 抗原	NP_002955.2	6279
	S100A9	S100 カルシウム 結合タンパク質 A9	カルプロテクチン; 60B8AG; CAGB; CFAG; CGLB; L1AG; LIAG; MAC387; MIF; MRP14; NIF; P14; 骨髄関連 タンパク質9; S100 カルシウム結合 タンパク質A9; S100 カルシウム結合 タンパク質 A9 (カルグラニュリンB); カルグラニュリンB	NP_002956.1	6280
21	SAA1	血清アミロイド A1	MGC111216; PIG4; SAA; TP53I4; 腫瘍 タンパク質p53 誘導性タンパク質 4	NP_000322.2	6288
22	TNFRSF1A	腫瘍壊死 因子受容体 スーパー ファミリー、 メンバー1A	TNFR1; CD120a; FPF; MGC19588; TBP1; TNF-R; TNF-R55; TNFAR; TNFR55; TNFR60; p55;	NP_001056.1	7132

10

20

30

40

DAIMRK 番号	公式 記号*	公式 名称*	他の 名称	NCBI RefSeq	Entrez 遺伝子 ID
			p55-R; p60; 腫瘍壊死 因子結合 タンパク質1; 腫瘍壊死因子 受容体1; 腫瘍壊死因子 受容体1型; 腫瘍壊死因子 α 受容体		
23	TNFSF13B	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー、 メンバー13b	BAFF; BLYS; CD257; DTL; TALL1; THANK; TNFSF20; ZTNF4; B 細胞 活性化因子	NP_001139117.1; NP_006564.1	10673
24	VCAM1	血管細胞 接着分子1	VCAM-1; CD106; DKFZp779G233 3; INCAM-100; MGC99561; CD106 抗原	NP_001069.1	7412
25	VEGFA	血管内皮 成長因子A	RP1-261G23.1; MGC70609; MVCD1; VEGF; VPF; 血管内皮 成長因子 アイソフォーム VEGF165; 血管透過性因子	NP_001020539.2	7422
26	N/A	N/A	PYD, ピリジノリン	N/A	N/A

*HUGO遺伝子命名法委員会、2009年9月25日現在；アクセッション番号は2009年9月25日時点のNCBIデータベース中の配列バージョンをさす。

†ケラタン硫酸；個別の遺伝子ではない

‡カルプロテクチンヘテロポリマー

N/A＝その分析物には適用されない

【0155】

DAIMRKグループのマーカーの生物学的意義

本教示は、自己免疫疾患活動性を強く予測するバイオマーカーの1つまたは複数のパネルを同定するためのロバストな段階的開発方法を記載する。本明細書に記載する特定のバイオマーカーの多変量解析アルゴリズムの組合せは、これらの組合せが広範囲の疾患メカ

10

20

30

40

50

ニズムを表すバイオマーカー類を含み、個々のバイオマーカーはそうではないという理由で、当技術分野で知られている個々のバイオマーカーの予後判定力および予測力を超えている。本明細書で教示する組合せにより表される経路の多様性の結果として、本教示の方法は、評価される疾患の病理の異質性にもかかわらず、個々の対象の臨床的評価に有用である。

【0156】

例として、DAIMRKセットを構成するバイオマーカーのグループは、候補タンパク質バイオマーカーの最初の大規模な包括的セットであるALLMRKセット(これも本明細書で説明されている)の厳密な相関研究を含む選択過程を経て同定された。例えば、実施例1を参照されたい。これらの相関研究から生じた、DAIMRKセットを構成するバイオマーカーのすべては、自己免疫疾患RAの病理において重要な役割を果たすことが当技術分野で知られている。こうして、DAIMRKバイオマーカーを選択する際に採用された方法論は、RA疾患生物学のユニークかつ幅広い調査を臨床医に提供することによって、RA疾患活動性の定量化に特に有用なマーカーのセットをもたらした。したがって、本教示のバイオマーカーのDAIMRKセットは、単一のバイオマーカーまたはランダムに選択されたバイオマーカーのグループよりも疾患活動性の定量化において効果的である。

【0157】

得られたDAIMRKマーカーのRA病理における重要な役割の実証に関していえば、DAIMRKセットは以下を含む：内在型の組換え分子アナキンラ、これはFDA承認されたRAの生物学的療法である(IL1RN)；アナキンラの標的、IL1B、これはRAの炎症性メディエーターおよび重要な病理レギュレーターである；IL6経路(IL6およびIL6R)およびTNF経路(TNFRSF1A)の重要なメディエーター、これらもRAの生物学的療法の標的である；IL8、これは好中球の遊走と活性化を調節する、好中球は、RA滑液中の浸潤性炎症細胞の大部分を構成し、さまざまな疾患メディエーターを放出するので、RA疾患において重要な役割を有する；カルプロテクチン、これは、TLR4炎症性シグナル伝達でのその役割に加えて、好中球活性化の調節に関与している；CCL22、体液性免疫とB細胞活性化の重要なモジュレーター、これはリウマチ滑膜にT細胞を動員する；血管新生促進タンパク質VEGFAおよびIL8、これらはまたRA関節に白血球を引き寄せる；内皮細胞接着および活性化バイオマーカーICAM1およびVCAM1；大部分が線維芽細胞に由来するマーカー、IL6、IL8、VEGFA、EGF、MMP1およびMMP3を含む；CHI3L1、これはRA関節内で非常に上昇しており、関節内マトリックスを調節すると考えられる；RA関節の骨および軟骨マトリックス分解産物、ICTP、ケラタン硫酸およびPYDを含む；脂質関連タンパク質LEP、RETN、APOA1およびAPOC3；ならびに2つの重要な急性期タンパク質CRPおよびSAA1、これらは肝臓の急性期反応を誘導する際のRA炎症の役割を反映する。

【0158】

さらに、DAIMRKセットの特定のタンパク質バイオマーカーの血清レベルは、疾患活動性に応じて、個体において変動することが知られているので、本教示のいくつかの態様では、臨床医はDAIスコアを生成するためのバイオマーカーを選択することができ、その結果、対象の現状の疾患活動性のより簡潔な概観を得ることができる。

【0159】

さらに、一連の独立したコホートにおける包括的候補バイオマーカーの同定とその後の段階的な相関ベースの分析のプロセスは、以下の実施例に記載するように、疾患活動性に有意な相関を有するバイオマーカーの1つまたは複数のパネルの同定をもたらす。

【0160】

モデル開発プロセス

対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するための予測モデルを開発する例示的な方法は、図6のフロー図(200)により示される。本明細書に記載するような、代表的な集団からのバイオマーカーのデータが取得される(202)。このバイオマーカーデータは、1つまたは複数の時点からの代表的な対象または集団の治療介入または観測を含む、前向き調査、後ろ向き調査、横断的調査、または縦断的調査などの、さまざまな方法を介して得ること

ができる。バイオマーカーデータは単一の調査または複数の調査から取得し得る。対象および集団のデータは一般的に、対象の疾患状態および/または臨床的評価に関するデータを含み、これらのデータが本教示で用いるアルゴリズムを訓練および検証するために用いられ、その場合に、本明細書に記載のバイオマーカーの値は所望の臨床測定値と相関関係がある。

【0161】

代表的集団のデータセット内のデータはその後、以下で説明されるバイオマーカーの選択に用いられるモデルの要件に適合するように作成される(204)。データ作成のさまざまな方法、例えば変換、正規化、およびギャップ-フィル技術(最近隣内挿法または他のパターン認識技法を含む)を用いることができる。種々のモデルタイプに有用なデータ作成法は当技術分野でよく知られている。以下の実施例を参照されたい。

10

【0162】

バイオマーカーはその後、炎症性疾患活動性を判定するモデルの訓練で用いるために選択される(206)。この選択の情報を与えるために種々のモデルを用いることができ、そしてバイオマーカーデータは最も再現性のある結果を提供するデータセットから選択される。バイオマーカーの性能を評価する方法には、例えば、ブートストラップ法および交差検証法が含まれる。

【0163】

バイオマーカーが選択された後に、炎症性疾患活動性を判定するために使用するモデルを選択することができる。予測モデルを設計する上で有用な統計的手法の具体例については、「DAIスコアの計算」を参照されたい。

20

【0164】

データセットと共に用いられる特定の選択モデルでは、バイオマーカーは、すべての候補マーカー間のバイオマーカーのランキング、モデルにおけるバイオマーカーの統計的有意性、およびバイオマーカーがモデルに追加されときのモデル性能の改善のような基準に基づいて、選択することができる。統計的有意性の検定には、例えば、相関検定、t検定、および分散分析(ANOVA)が含まれる。モデルには、例えば、回帰木および線形モデルなどの回帰モデル、ならびにロジスティック回帰、ランダムフォレスト、SVM、ツリーモデル、およびLDAなどの分類モデルが含まれる。これらの例は本明細書で説明される。

【0165】

個々のバイオマーカーが単独では炎症性疾患活動性を示さない場合には、バイオマーカーの組合せを選択モデルに適用することができる。単変量バイオマーカー選択の代わりに、例えば、多変量バイオマーカー選択が用いられる。多変量バイオマーカー選択に有用なアルゴリズムの一例は再帰的な特徴選択アルゴリズムである。単独では炎症性疾患活動性の良好な指標とならないバイオマーカーは、モデルへの多変量入力において、他のバイオマーカーと組み合わせるとき、指標としてまだ有用であり得る。なぜならば、各バイオマーカーは、単独になった場合には情報価値がないと考えられる組合せに、追加の情報をもたらす可能性があるからである。

30

【0166】

次に、選択、訓練および検証が疾患活動性を評価するためのモデルで実施される(208)。モデルは、本明細書に記載されるような、さまざまな性能および/または精度の基準に基づいて選択することができる。データセットを種々のモデルに適用することによって、それらの結果は最高のモデルを選択するために用いられ、同時にそのモデルは、どのバイオマーカーが炎症性疾患活動性にとって統計的に有意であるかを判定するために使用される。モデルとバイオマーカーの組合せは、さまざまなデータセットで比較し検証することが可能である。比較と検証は、特定のモデルを訓練および/または選択するために、繰り返し行うことができる。

40

【0167】

図7は、対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するために上で開発されたモデルを用いる例示的な方法(250)のフロー図である。バイオマーカーのデータは(252)で対象から

50

得られる。このデータは、健康診断、対象による自己報告、臨床検査、医療記録およびチャートを含むがこれらに限らない、さまざまな手段により得ることができる。対象のデータはその後、図6で選択および訓練された特定のモデルに基づいて、変換、log、正規化などにより作成される(254)。次にデータは評価用のモデルに入力され(256)、このモデルは指標値(258)、例えばDAIスコア、を出力する。対象のバイオマーカーを評価しかつDAI値を出力するためにモデルがどのように使用されるかの例は本明細書に提供される。

【0168】

治療への応答の変更

本教示の特定の態様において、DAIMRKグループに由来するバイオマーカーは、炎症性疾患の治療への対象の応答を判定するために使用することができる。バイオマーカーの有効量のレベルを測定することはまた、炎症性疾患の治療の経過をモニタリングすることを可能にする。これらの態様では、生物学的サンプルが炎症性疾患の治療レジメンを受けている対象から提供され得る。必要に応じて、生物学的サンプルは治療の前、途中、または後のさまざまな時点で対象から得られる。

【0169】

本教示のさまざまな態様は、対象の治療レジメンを選択するための指針を提供するために用いることができる；これは、例えば、治療を多かれ少なかれ積極的に行う必要があり得ること、または対象が異なる治療レジメンを必要とするかもしれないこと、または対象の現在の治療レジメンを変更または中止する必要があること、または新しい治療レジメンを採用する必要があるかもしれないこと、などを意味する。

【0170】

RAが多様な関連症状を有する対象のグループに与えられた分類であるという事実によって、治療戦略の混乱は増加している。これは、RAの特定のサブタイプが特定の細胞型またはサイトカインによって促進されることを示唆する。起こり得る結果として、単一の療法はいずれも、治療に最適であることを証明されていない。RAのために利用できる治療選択肢の数が増え続けていることを考えると、治療成績の免疫学的予後因子により方向づけられる個別に合わせた治療の必要性が不可避である。本教示のさまざまな態様では、DAIMRKバイオマーカー導出アルゴリズムを用いて、RA対象における治療応答を定量化することができる。実施例5を参照されたい。ある期間にわたってDAIMRKバイオマーカーのレベルを測定することは、臨床医に対象の生物学的状態の動的な臨床像を提供することができ、そしてDAIスコアはDAS28に非常に相関している。DAS28スコアをDAIスコアと重ね合わせると、対象が治療にどのように応答しているかのより深い理解が得られる。したがって、本教示のこれらの態様は、治療の決定のための有益な情報となりかつ治療応答のモニタリングを容易にする、対象に特有の生物学的情報を提供し、そして、より迅速かつより最適化された治療、疾患活動性のすぐれたコントロール、および寛解を達成する対象の割合の増加をもたらすはずである。

【0171】

対象の遺伝子構造の違いは、炎症性疾患の症状または状態を調節しうる各種薬物を代謝するそれらの相対的能力の差につながる可能性がある。炎症性疾患をもつ対象は、年齢、民族、体格指数(BMI)、総コレステロール値、血糖値、血圧、LDLおよびHDL値、その他のパラメーターの点で異なっている。したがって、本明細書に開示したバイオマーカーを、単独でまたは薬物代謝の既知の遺伝因子と組み合わせて一緒に用いることによって、所定の対象で試験される推定上の治療薬または予防薬がその対象の炎症性疾患を治療または予防するのに適するであろうという、あらかじめ決められたレベルの予測が可能となる。

【0172】

特定の対象に適切な治療薬または薬物を識別するために、対象由来の試験サンプルを治療薬または薬物にさらして、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定することも可能である。1つまたは複数のバイオマーカーのレベルは、治療または治療薬もしくは薬物への曝露の前後に対象から得られたサンプルと比較するか、あるいはそのような治療または曝露の結果として炎症性疾患の状態または活動性(例えば、臨床パラメーターまたは

従来の検査室危険因子)の改善を示した1以上の対象由来のサンプルと比較することができる。

【0173】

臨床パラメーターとの組合せ

前述の臨床パラメーターはいずれも、本教示の実施において、DAIMRK式への入力として、または特定のDAIMRKパネルおよび式を用いて測定される関連集団を特定する事前選択基準として、用いることができる。上述したように、臨床パラメーターはまた、バイオマーカーの正規化と前処理において、またはDAIMRKからの特定のバイオマーカーの選択、パネル構成、式タイプの選択と導出、および式結果の後処理において有用であり得る。

【0174】

本教示の臨床的評価

本教示のいくつかの態様において、DAIMRKバイオマーカーのパネルおよび式は、集団、エンドポイントもしくは臨床的評価、および/または意図される用途に合わせて調整される。例えば、DAIMRKパネルおよび式は、一次予防および診断について、そして二次予防および管理について対象を評価するために使用することができる。一次評価では、DAIMRKパネルおよび式は、将来の症状または疾患後遺症の予測およびリスク層別化のために、炎症性疾患の診断のために、疾患活動性と変化速度の予後診断のために、および将来の診断と治療レジメンの指示のために用いることができる。二次予防および臨床管理では、DAIMRKパネルおよび式を、予後診断とリスク層別化のために用いることができる。DAIMRKパネルおよび式は、臨床的な意思決定を支援するために、例えば、介入または治療を延期するかどうか、リスクのある患者に予防的検診を勧めるかどうか、来院回数の増加を勧めるかどうか、検査を増やすことを勧めるかどうか、および治療介入を勧めるかどうか、の意思決定を支援するために、使用することが可能である。DAIMRKパネルおよび式はさらに、治療の選択、治療応答の確認、治療の調整と投薬、進行中の治療効果のモニタリング、および治療レジメンの変更に関する指示に有用であり得る。

【0175】

本教示のいくつかの態様において、DAIMRKパネルおよび式は、炎症性疾患の診断および炎症性疾患の重症度の判定を支援するために用いることができる。DAIMRKパネルおよび式はまた、将来の介入の状態を判定するために、例えばRAでは、治療の有無にかかわらず今後の関節びらの予後を判定するために、使用することができる。本教示の特定の態様は、具体的な治療または治療の組合せに合わせて調整され得る。X線は現在、疾患進行を評価するためのゴールドスタンダードであると考えられるが、対象が長期間の活動的な症候性疾患をかかえているのに、X線画像は正常なままであるかまたは非特異的な変化のみを示すにとどまるので、X線の能力は限られている。反対に、静止状態の疾患(無症候性疾患)があるように見える対象は、重大なX線画像上の進行が現れるまで臨床的に検出されないで、ゆっくり時間をかけて進行することがある。疾患進行の可能性が高い対象を前もって識別できるならば、早期の積極的な治療の機会がかなり効果的な疾患転帰をもたらすだろう。例えば、M. Weinblatt et al., N. Engl. J. Med. 1999, 340:253-259を参照されたい。本教示の特定の態様では、DAIMRKセットのバイオマーカーから開発されたアルゴリズムを用いて、大きな検定力で、RA対象における骨または軟骨損傷活動性のレベルを特徴づけることができる。実施例6を参照されたい。他の態様では、DAIMRKセットのバイオマーカーから開発されたアルゴリズムを用いることにより、大きな検定力で、経時的な関節破壊を予測することが可能である。実施例6を参照されたい。他の態様では、DAIスコアがX線画像上の進行の強力な予測因子として用いられ、RA誘発性関節損傷のリスクがある対象を識別するための新しい方法を臨床医に提供し、また、予防的に関節温存薬剤の早期処方を可能にする。

【0176】

本教示のいくつかの態様において、DAIMRKパネルおよび式は、炎症性疾患に特異的な薬剤、例えば医薬品、の開発に必要な臨床イベントの代用マーカーとして使用することができる。すなわち、DAIMRKパネルから導出されるDAI代用マーカーは、実験的RA治療のため

の臨床試験で臨床イベントの代わりに使用し得る。したがって、DAIMRKパネルおよび式を用いて、炎症性疾患の代用エンドポイントを導出することにより、RAの実験的治療の設計を支援することができる。

【0177】

バイオマーカーの測定

本教示の1つまたは複数のバイオマーカーの量は値として示すことができる。その値はサンプルの評価から得られる1つまたは複数の数値とすることができ、例えば、検査所で行われるアッセイでサンプル中のバイオマーカーのレベルを測定することによって、または検査所などのプロバイダーより得られるデータセットから、またはサーバーに格納されたデータセットから導出することができる。バイオマーカーのレベルは当技術分野で知られたいくつかの技法のいずれかを用いて測定可能である。本教示はそのような技法を包含し、さらにバイオマーカーを測定するためのすべての対象空腹時サンプリング手法および/または時間ベースのサンプリング手法を含む。

10

【0178】

バイオマーカーのレベルの実際の測定は、当技術分野で知られた任意の方法を用いて、タンパク質または核酸レベルで測定することができる。「タンパク質」の検出は、全長タンパク質、成熟タンパク質、プレタンパク質、ポリペプチド、アイソフォーム、突然変異体、変異体、翻訳後修飾タンパク質およびそれらの変異型の検出を含み、任意の適当な方法で検出することができる。バイオマーカーのレベルは、例えば、本明細書に記載の遺伝子産物によりコードされるペプチドの血清レベルを測定することによって、またはこれらのタンパク質バイオマーカーの酵素活性を測定することによって、タンパク質レベルでの測定が可能である。そのような方法は当技術分野で周知であり、例えば、遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体、アプタマーまたは分子インプリントに基づくイムノアッセイが含まれる。任意の生体物質をタンパク質またはその活性の検出/定量化に用いることができる。あるいはまた、バイオマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質の活性を測定するために、分析される各タンパク質の活性に応じて適当な方法を選択することができる。酵素活性をもつことが知られているバイオマーカータンパク質、ポリペプチド、アイソフォーム、突然変異体、およびそれらの変異型では、その活性を、当技術分野で知られた酵素アッセイを用いてインビトロで測定することができる。そのようなアッセイとしては、限定するものではないが、とりわけ、プロテアーゼアッセイ、キナーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、レダクターゼアッセイが挙げられる。酵素活性の反応速度論の調節は、公知のアルゴリズム、例えばHillプロット、ミカエリス・メンテン式、Lineweaver-Burk解析などの線形回帰プロット、およびScatchardプロットを用いて、速度定数KMを測定することにより確認することができる。

20

30

【0179】

バイオマーカーのためのパブリックデータベースエントリにより提供される配列情報を用いると、バイオマーカーの発現を当業者に周知の技法により検出し測定することが可能である。例えば、バイオマーカーの核酸に相当する配列データベース中の核酸配列を用いて、バイオマーカー核酸を検出および/または測定するためのプライマーおよびプローブを構築することができる。これらのプローブは、例えば、ノーザンもしくはサザンブロットハイブリダイゼーション解析、リボヌクレアーゼ保護アッセイ、および/または特定の核酸配列を定量的に増幅する方法において、使用することができる。別の例として、配列データベース中の配列は、例えば逆転写ベースのポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)およびPCRなどの増幅に基づく検出・定量方法で、バイオマーカー配列を特異的に増幅するためのプライマーを構築するために使用することができる。遺伝子発現の変化が遺伝子増幅、ヌクレオチド欠失、遺伝子多型、翻訳後修飾および/または突然変異に関連づけられる場合、検査集団と基準集団における配列比較は、検査集団と基準集団で検討されるDNA配列の相対量を比較することによって行うことができる。

40

【0180】

例として、これらの配列の1つまたは複数の特異的に認識するプローブを用いたノーザ

50

ンハイブリダイゼーション解析は、遺伝子発現を測定するために使用することができる。また、RT-PCRを用いて発現を測定することも可能である；例えば、発現量に差のあるバイオマーカーmRNA配列に特異的なポリヌクレオチドプライマーはそのmRNAをDNAに逆転写し、次にそのDNAがPCRで増幅されて、可視化および定量化され得る。バイオマーカーRNAはまた、例えば、TMA、SDA、およびNASBAなどの他の標的増幅法、またはシグナル増幅法(例：bDNA)などを用いて、定量化することも可能である。リボヌクレアーゼ保護アッセイもまた、1つまたは複数のバイオマーカーmRNA配列を特異的に認識するプローブを用いることによって、遺伝子発現を測定するために使用することができる。

【0181】

あるいは、バイオマーカータンパク質および核酸の代謝産物を測定することが可能である。用語「代謝産物」は、代謝過程の化学的または生化学的産物、例えば、生体分子(例：タンパク質、核酸、炭水化物、または脂質)のプロセッシング、切断または消費により生成された任意の化合物を含む。代謝産物は、以下を含む、当業者に知られたさまざまな方法で検出することができる：屈折率分光法(RI)、紫外線分光法(UV)、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法(近IR)、核磁気共鳴分光法(NMR)、光散乱分析(LS)、質量分析、熱分解質量分析、ネフエロメトリー、分散ラマン分光法、質量分析と組み合わせたガスクロマトグラフィー、質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型(MALDI-TOF)質量分析、質量分析と組み合わせたイオンスプレー分光法、キャピラリー電気泳動、NMRおよびIR検出。WO 04/056456およびWO 04/088309を参照されたい；それぞれの全体を参照により本明細書に組み入れる。この点について、他のバイオマーカー分析物は、上記の検出方法または当業者に知られた他の方法を用いて、測定することができる。例えば、循環カルシウムイオン(Ca^{2+})は、とりわけ、Fluoシリーズ、Fura-2A、Rhod-2などの蛍光色素を用いてサンプル中で検出可能である。その他のバイオマーカー代謝産物は、そのような代謝産物を検出するように特別に設計または調整された試薬を用いて、同様に検出することができる。

【0182】

いくつかの態様において、バイオマーカーの検出は、対象サンプルを試薬と接触させ、試薬と分析物の複合体を生成させて、その複合体を検出することによって行われる。「試薬」の例としては、核酸プライマーおよび抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0183】

本教示のいくつかの態様においては、抗体結合アッセイがバイオマーカーを検出するために用いられる；例えば、対象由来のサンプルを、バイオマーカー分析物と結合する抗体試薬に接触させて、抗体試薬と分析物を含む反応産物(または複合体)を生成させ、その複合体の有無または量を測定する。バイオマーカー分析物を検出するのに有用な抗体試薬は、上で詳述したように、モノクローナル、ポリクローナル、キメラ、組換え、または前述のフラグメントであってよく、反応産物を検出するステップは任意の適当なイムノアッセイを用いて実施することができる。対象由来のサンプルは一般的に上記のような生物学的液体であり、先に記載した方法を実施するために用いられるものと同じ生物学的液体のサンプルであり得る。

【0184】

本教示に従って実施されるイムノアッセイは、均一系アッセイまたは不均一系アッセイであり得る。均一系アッセイでは、免疫反応が特異的抗体(例えば、抗バイオマーカータンパク質抗体)、標識分析物、および関心対象のサンプルを含むことができる。標識はシグナルを生成し、標識分析物が抗体に結合すると、標識から生じるシグナルが、直接または間接的に、変化するようになる。免疫学的な結合反応および結合の程度の検出の両方を均一な溶液中で実施することが可能である。利用できる免疫化学的標識としては、限定するものではないが、フリーラジカル、放射性同位元素、蛍光色素、酵素、バクテリオファージ、および補酵素が挙げられる。イムノアッセイには競合アッセイが含まれる。

【0185】

不均一系アッセイのアプローチでは、試薬が関心対象のサンプル、抗体、および検出可

能なシグナルを生成する試薬であり得る。上記のサンプルが使用可能である。抗体はビーズ(プロテインAおよびプロテインGアガロースビーズなど)、プレートまたはスライドのような支持体に固定化され、バイオマーカーを含むと予想されるサンプルに液相中で接触させることができる。その支持体を液相から分離して、支持体相または液相のどちらかを、シグナルを検出するための当技術分野で公知の方法を用いて分析する。シグナルはサンプル中の分析物の存在に関連している。検出可能なシグナルを生成する方法としては、限定するものではないが、放射性標識、蛍光標識、または酵素標識の使用が含まれる。例えば、検出すべき抗原が第2の結合部位を含む場合には、その部位に結合する抗体が検出可能な(シグナル発生)グループにコンジュゲート化され、分離ステップの前に液相反応溶液に添加される。固相支持体上の検出可能グループの存在は検査サンプル中のバイオマーカーの存在を示している。適当なイムノアッセイの例としては、免疫プロット法、免疫沈降法、免疫蛍光法、化学発光法、電気化学発光法(ECL)、および/または酵素結合イムノアッセイ(ELISA)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0186】

当業者であれば、本明細書に開示の方法を実施するのに有用であり得る多数の具体的なイムノアッセイフォーマットおよびそれらの変法に精通しているだろう。例えば、E. Maggio, Enzyme-Immunoassay (1980), CRC Press, Inc., Boca Raton, FLを参照されたい。さらに以下を参照されたい：「Novel Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application」と題するC. Skoldらの米国特許第4,727,022号；「Immunoassay of Antigens」と題するGC Forrestらの米国特許第4,659,678号；「Immunometric Assays Using Monoclonal Antibodies」と題するGS Davidらの米国特許第4,376,110号；「Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays」と題するD. Litmanらの米国特許第4,275,149号；「Reagents and Method Employing Channeling」と題するE. Maggioらの米国特許第4,233,402号；および「Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label」と題するR. Boguslaskiらの米国特許第4,230,797号。

【0187】

抗体は、診断アッセイに適した固相支持体(例えば、プロテインAもしくはプロテインGアガロースのようなビーズ、ミクロスフェア、プレート、スライドまたはウェル(ラテックスやポリスチレンなどの材料から形成されたもの))に、受動的結合などの公知の技法に従ってコンジュゲート化することができる。本明細書に記載の抗体は同様に、公知の技法に従って、以下のような検出可能な標識またはグループにコンジュゲート化することができる：放射性標識(例：³⁵S、¹²⁵I、¹³¹I)、酵素標識(例：西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ)、および蛍光標識(例：フルオレセイン、Alexa、緑色蛍光タンパク質、ローダミン)。

【0188】

抗体はまた、バイオマーカーの翻訳後修飾を検出するのに有用であり得る。翻訳後修飾の例には、限定するものではないが、チロシンリン酸化、トレオニンリン酸化、セリンリン酸化、シトルリン化およびグリコシル化(例：O-GlcNAc)が含まれる。この種の抗体は関心対象の1種以上のタンパク質中のリン酸化アミノ酸を特異的に検出し、本明細書に記載の免疫プロット法、免疫蛍光法、およびELISA検定法で使用することができる。これらの抗体は当業者に周知であり、市販されている。翻訳後修飾はまた、リフレクター・マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析(MALDI-TOF)で準安定イオンを用いて測定することができる。U. Wirth et al., Proteomics 2002, 2(10):1445-1451を参照されたい。

【0189】

キット

本教示の他の態様は、本教示のアッセイのいずれかを実施するためのキットの形に一緒にパッケージ化されたバイオマーカー検出試薬を含む。特定の態様では、キットは、バイオマーカー核酸との相溶性および/または相補性に基づいて1つまたは複数のバイオマーカー核酸を特異的に識別するオリゴヌクレオチドを含む。オリゴヌクレオチドの配列はバイ

オマーカ核酸の断片に相当しうる。例えば、オリゴヌクレオチドは200ヌクレオチドより多い、200、150、100、50、25、10、または10ヌクレオチドより少ない長さであってよい。他の態様では、キットはバイオマーカ核酸によってコードされるタンパク質に対する抗体を含む。本教示のキットはまた、アプタマーを含むことができる。キットは別の容器に、とりわけ、核酸または抗体(固相マトリックスに結合された抗体、またはマトリックスに結合させるための試薬と別々にパッケージ化された抗体)、対照用配合物(陽性および/または陰性)、および/または検出可能な標識、例えば、限定するものではないが、フルオレセイン、緑色蛍光タンパク質、ローダミン、シアニン色素、Alexa色素、ルシフェラーゼ、および放射性標識を含むことができる。アッセイを実施するための指示事項を、場合によりDAIスコアを生成するための指示事項を加えて、キットに含めることができる；例えば、書面、テープ、VCR、またはCD-ROM。アッセイは、例えば、当技術分野で公知のノーザンハイブリダイゼーションまたはサンドイッチELISAの形式にすることができる。

10

【0190】

本教示のいくつかの態様において、バイオマーカ検出試薬は、少なくとも1つのバイオマーカ検出部位を形成するために、多孔質ストリップのような固相マトリックス上に固定化することができる。いくつかの態様では、多孔質ストリップの測定または検出領域は核酸を含む部位を複数含むことができる。いくつかの態様では、検査ストリップに陰性および/または陽性対照の部位をも含めることもできる。また、対照部位を検査ストリップとは別のストリップ上に配置してもよい。必要に応じて、異なる検出部位に、固定化核酸の異なる量、例えば最初の検出部位にはより多量、そして後続の部位にはより少量、を含めることができる。検査サンプルの添加により、検出可能なシグナルを示す部位の数がサンプル中に存在するバイオマーカの量の定量的指標を提供する。検出部位は適切に検出できる任意の形状に設定することができ、例えば、検査ストリップの幅にわたる棒または点の形状であってよい。

20

【0191】

本教示の他の態様において、キットは、1つまたは複数の核酸配列を含む核酸基板アレイを含むことができる。アレイ上の核酸はDAIMRKバイオマーカ番号1~25で表される1つまたは複数の核酸配列を特異的に識別する。さまざまな態様では、DAIMRK番号1~25で表される1つまたは複数の配列の発現を、アレイへの結合に基づいて確認することができる。いくつかの態様では、基板アレイは、「チップ」として知られるような、固体基板上であってよい。例えば、米国特許第5,744,305号を参照されたい。いくつかの態様では、基板アレイは溶液アレイであり得る；例えば、xMAP (Luminex社, Austin, TX)、Cyvera (Illumina社, San Diego, CA)、RayBio抗体アレイ(RayBiotech社, Norcross, GA)、CellCard (Vitra Bioscience社, Mountain View, CA)およびQuantum Dots' Mosaic (Invitrogen社, Carlsbad, CA)。

30

【0192】

マシン読み取り可能な記録媒体

マシン読み取り可能な記録媒体は、例えば、マシン読み取り可能データまたはデータアレイを用いてコード化されるデータ記録材料を含むことができる。データおよびマシン読み取り可能な記録媒体は、前記データを用いるための命令でプログラムされたマシンを使用する場合、さまざまな目的に使用することができる。そのような目的には、限定するものではないが、経時的な対象または集団の炎症性疾患活動性、または炎症性疾患の治療に応答する疾患活動性、または炎症性疾患のための創薬などに関する情報を保存し、アクセスし、操作することが含まれる。本教示のバイオマーカの測定、および/またはこれらのバイオマーカからの疾患活動性もしくは疾患状態の評価を含むデータは、プログラム可能なコンピュータ(プロセッサ、データ記録システム、1つまたは複数の入力デバイス、1つまたは複数の出力デバイスなどを含む)上で実行されるコンピュータプログラムに実装することができる。プログラムコードを入力データに適用して、本明細書に記載の機能を実行し、出力情報を生成することができる。その後、当技術分野で周知の方法に従って、

40

50

この出力情報を1つまたは複数の出力デバイスに適用することができる。コンピュータは、例えば、パーソナルコンピュータ、マイクロコンピュータ、または従来の設計のワークステーションであり得る。

【0193】

コンピュータプログラムは、例えば図16に示すコンピュータシステムなどの、コンピュータシステムと通信するために、ハイレベル手続き型プログラミング言語またはオブジェクト指向プログラミング言語で実装することができる。プログラムはまた、マシン語またはアセンブリ言語で実装することも可能である。プログラミング言語はコンパイル済み言語またはインタプリタ型言語とすることもできる。各コンピュータプログラムは、記録媒体またはROM、磁気ディスクなどのデバイスへの保存が可能であり、その記録媒体またはデバイスが記載された手順を実行するためにコンピュータによって読み取られるとき、コンピュータを設定し作動させるためのプログラム可能なコンピュータによって読み取られるようにすることができる。本教示の健康関連データ管理システムはいずれも、コンピュータプログラムを用いて設定された、コンピュータ読み取り可能な記録媒体として実装されると考えられ、そこでは記録媒体が本明細書に記載するようなさまざまな機能を実行するために特定の方法でコンピュータを作動させる。

【0194】

本明細書に開示したバイオマーカーは、炎症性疾患を有する対象から取り出される「対象バイオマーカープロファイル」を作成するために使用することができる。その後、対象バイオマーカープロファイルは、炎症性疾患のある対象を診断または識別するために、炎症性疾患の進行もしくは進行速度をモニタリングするために、または炎症性疾患の治療の有効性をモニタリングするために、基準バイオマーカープロファイルと比較することができる。本教示の態様のバイオマーカープロファイル(基準および対象)は、マシン読み取り可能媒体、とりわけ、CD-ROMまたはUSBフラッシュメディアが読み取り可能なものなどのアナログテープに含めることができる。そのようなマシン読み取り可能媒体には、追加の検査結果、例えば臨床パラメータの測定値および臨床的評価を含めることも可能である。マシン読み取り可能媒体はまた、対象の情報を含むこともできる；例えば、対象の医療歴または家族歴。マシン読み取り可能媒体には、本明細書に記載されるような、他の疾患活動性アルゴリズムおよび計算されたスコアまたは指標に関する情報をも含めることが可能である。

【実施例】

【0195】

本開示の局面は、以下の実施例を参照することでさらに理解することができるが、これらはいかなる形であれ本開示の範囲を限定するものとみなされるべきではない。

【0196】

本開示の実施には、そうでないことが示されない限り、当技術分野の、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術および薬理学の従来法が使用されている。このような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、T. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 1993, W. Freeman and Co.; A. Lehninger, *Biochemistry*, Worth Publishers, Inc. (current addition); J. Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, 1989; *Methods In Enzymology*, S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, PA; Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Vols. A and B, 3rd Edition, 1992, Plenum Pressを参照のこと。

【0197】

本開示の実施には、そうでないことが示されない限り、当技術分野の統計分析の従来法も使用されている。このような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、J. Little and D. Rubin, *Statistical Analysis with Missing Data*, 2nd Edition 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJ; M. Pepe, *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction* (Oxford Statistical Science Series) 2003, Oxford

University Press, Oxford, UK; X. Zhou et al., Statistical Methods in Diagnostic Medicine 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJ; T. Hastie et al, The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition 2009, Springer, NY; W. Cooley and P. Lohnes, Multivariate procedures for the behavioral science 1962, John Wiley and Sons, Inc. NY; E. Jackson, A User's Guide to Principal Components 2003, John Wiley and Sons, Inc., NYを参照のこと。

【0198】

実施例1

大規模臨床コホートにおけるDAIとDAS28スコアの関連性

実施例1では、観察されたバイオマーカーレベルからDAIスコアへの、様々な統計モデリング法による変換を実証する。DAIスコアは、任意の単一の時点での対象の炎症状態および疾患活動性の程度の測定に関して、観察されたDAS28とよく相関する疾患活動性の定量的尺度としての役割を果たす。本開示の特定の態様は、疾患活動性状態との高い相関性を有するDAIスコアを決定するためのDAIMRKバイオマーカーセットの利用を含む。

【0199】

サンプルは、Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study (BRASS) から得た。本研究は、Research Ethics Committeeから妥当との承認を受け、かつすべての対象からインフォームドコンセントを得た。2003年以降、Brigham and Women's病院の診察の下でRAが確認された1,000名の対象が、BRASSに登録されている。この研究コホートは、以下の特徴を有するものであった：女性80%、CCP陽性62%、RF陽性83%、喫煙者13%、MTX投薬中61%、非生物系DMARD投薬中76%、生物系DMARD投薬中53%およびステロイド投薬中27%。さらに、コホートの平均年齢は59歳（標準偏差（SD） $\pm$ 13.1）であり、最年少が22歳、最年長が94歳であった。このコホートの平均DAS28-CRPは4.1（SD $\pm$ 1.7）であり、最小が1.2、最大が8.2であった。

【0200】

すべての対象は、American College of RheumatologyのRAに関する基準を満たしており、かつ、本研究の各対象は5年間追跡される。本研究を通じて6ヶ月間隔で、すべての対象から、医学的または臨床的情報、例えば疾患活動性スコア、放射線結果、対象の健康状態およびその他の臨床評価を含むデータを収集する。血液サンプルは、5年間、各対象から12ヶ月間隔で収集する。180名の対象の亜集団をBRASSコホートから選択した。選択された対象間で、広範囲に及ぶDAS28-CRPスコア分布が示された（DAS28の範囲=1.19～8.2）。

【0201】

アッセイは、本明細書に記載されるALLMARKセットから選択された複数の疾患関連タンパク質バイオマーカーを測定するよう、多項目またはELISA形式で設計した。これらのアッセイは、BRASSサンプルをアッセイする前に、スクリーニングおよび最適化プロセスを通じて決定した。各バイオマーカーアッセイ、供給業者および使用したプラットフォームは、以下の通りであった：APOA1, Millipore, LUMINEX（登録商標）；APOC3, Millipore, LUMINEX（登録商標）；カルプロテクチン, Alpcos, ELISA；CCL22, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；CHI3L1(YKL-40), Quidel, ELISA；CRP, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；EGF, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；ICAM1, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；ICTP, IDS(Immunodiagnostic Systems), ELISA；IL18, R&D Systems, ELISA；IL1B, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；IL1RN, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；IL6, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；IL6R, Millipore, LUMINEX（登録商標）；IL8, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；ケラタン硫酸, Cape Cod, Inc., ELISA；LEP, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；MMP1, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；MMP3, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；RETN, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）；SAA1, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；TNFRSF1A, Meso Scale Delivery, MSD（登録商標）；TNFSF13B, R&D Systems, ELISA；VCAM1, Meso Scale Discovery, MSD（登録商標）；およびVEGFA, R&D Systems, LUMINEX（登録商標）。

【0202】

10

20

30

40

50

すべてのアッセイは製造業者の説明書に従い実施し、コホートサンプルは無作為にプレートレイアウト上のサンプル位置に割り当てた。プロセス対照として、健常、RA、SLEおよび骨関節炎（OA）対象由来の4つの血清プールを各アッセイプレートに加えた。すべてのサンプルを少なくとも2連でアッセイした。検定血清の測定可能範囲の正確な決定のために、各バイオマーカーの7点校正曲線を作成した。

【0203】

統計分析の前に、すべてのアッセイデータを、アッセイ間CV、アッセイ内CV、校正曲線の測定可能範囲内のサンプルのパーセント数および校正曲線の範囲内の4つの血清プロセス対照を含む標準的な操作手順により事前定義した合格／不合格基準に照らしてレビューした。校正曲線の測定可能範囲に入らないバイオマーカー値は、欠落データと認定し、そのバイオマーカーアッセイにおけるすべてのサンプル中の最小／最高検出値により補完した。単変数分析では補完を行わなかった。多変数分析では、マイクロアレイ発現データにおいて一般的に使用されておりかつ当技術分野で周知の欠落データ補完法を使用した。例えば、R. Little and D. Rubin, Statistical Analysis with Missing Data, 2nd Edition 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJを参照のこと。データの20%以上が欠落したバイオマーカーを分析から除外し、残りのデータをKNNアルゴリズム（k=5の最近傍数）により補完した。KNNは、近接するオブジェクトは同じカテゴリーに入る可能性が高いという直感的な発想に基づき機能する。したがって、KNNにおいて、予測は、k個の最近傍プロトタイプセットの中での（分類作業のための）多数決に基づき新規の（すなわち未発見の）データを予測するのに使用されるプロトタイプ例のセットに基づくものである。新しい依存値のケース（クエリー点）に対して、KNN例に基づき転帰を推定する。KNNは、そのクエリー点に対するユークリッド距離において最も近いk個の例を見出すことによってこれを達成する。

10

20

【0204】

単変数分析

バイオマーカーのアッセイデータは、プレートごとに正規化した後、個々のタンパク質間の相関性を計算し、測定値をDAIスコアに変換した。関連性は、DAIスコアとDAS28-CRPスコア、SJC、TJCまたはCDAIの間で計算した。次に、その相関結果を、単変数分析を用いて比較した。表10を参照のこと。

【0205】

（表10）

30

バイオマーカー	相関係数	名目p値
APOA1	-0.177	<0.0001
カルプロテクチン	0.42	<0.0001
CHI3L1	0.178	<0.0001
CRP	0.476	<0.0001
EGF	-0.358	<0.0001
ICAM1	0.242	<0.0001
IL1B	-0.282	<0.0001
IL6	0.289	<0.0001
IL6R	0.082	<0.0001
IL8	-0.393	<0.0001
IL1RN	0.211	<0.0001
LEP	0.21	<0.0001
RETN	0.256	<0.0001
SAA1	0.386	<0.0001
TNFRSF1A	0.176	<0.0001
VCAM1	0.323	<0.0001
VEGFA	0.198	<0.0001
ケラタン硫酸	-0.258	0.002
TNFSF13B	0.271	0.007
ICTP	0.266	0.014
APOC3	-0.118	0.255
MMP3	0.34	<0.0001
CCL22	0.116	0.2
MMP1	0.261	0.006

10

20

【0206】

変換比較の累積分布関数（CDF）プロットについては図8を参照のこと。p値のCDFは、得られた全p値（DAIMRKバイオマーカーあたり1つのp値）の累積分布関数であり、したがって全p値の分布を示している。21個のDAIMRKバイオマーカーと連続臨床変数との間の相関行列については図9を参照のこと。

30

【0207】

マルチプルテスト補正として以下のような偽検出率（FDR）を使用した：kを $p_i \leq i/m \cdot \alpha$ となる最大値iとし；すべての H_i を棄却する、ここで、 $i = 1, \dots, m$ である。この式において、変数 α は、事前に規定された偽陽性（Type I）エラーの確率、典型的には0.05であり、 H は仮説である。当業者にとって明らかなことであるが、DAIMRKバイオマーカーがDASスコアと有意に関連する場合、そのq値（偽検出率）は小さい。図8は、異なる正規化から得られた異なる結果を示している。パラメトリック検定 $H_i: \rho_i = 0$ および

$$t = \frac{r(n-2)^{1/2}}{(1-r^2)^{1/2}}$$

40

によって与えられる統計量を用いてパラメトリック相関検定も実施した。この分析において、tは検定統計量（そのp値はT分布を用いて計算され得る）を表し、rは相関係数であり、nはサンプルサイズである。

【0208】

全変数間の共変動および多重共線性を評価した；すなわち、臨床データおよびバイオマーカーの両方に関して評価した。ヒートマップ、PCAおよび相関行列を生成した。PCAおよび相関行列については、それぞれ、図11および9を参照のこと（ヒートマップは示されていない）。バイオマーカー間に強い相関が存在することが示された場合、それは、モデル開発プロセス中に多重共線性が考慮されるべきことを示すものであった。ベースラインの

50

臨床変数とバイオマーカーの間で強い関連が検出された場合、さらなる評価が必要であると判定した。ANOVAおよびSpearman相関を、p値およびFDRと共に、すべての臨床変数（DAS 28スコアを除く）とバイオマーカーの間の関連性を試験するのに使用した。図9を参照のこと。

【0209】

多変数分析

いくつかの多変数モデリング法を検討した。概して、線形罰則付き回帰法が最良の性能を示すことが分かった。

【0210】

モデル1：前進段階的通常最小二乗回帰

このモデリング法では、 $Y = X\beta + \varepsilon$ の式を適用し、式中、Yは観察された値の列ベクトルであり、 β は予測変数 X_i の係数行列であり、そして ε は偶然誤差である。このモデルにおいて、前進選択は、変数なしから開始する。次に、予測子Xの集合から、応答Yに対する最大の絶対相関を有する予測子を選択し、 X_1 が第一の予測変数である X_1 に対するYの単線形回帰を実行する。ここで、残差ベクトルは X_1 に対して直交しており、これを新規の応答変数とする。次に、他の予測子を X_1 に直交するよう射影し、前進選択プロセスを繰り返す。各ステップで選択されるDAIMRKバイオマーカーを、相関 R^2 と共に記録する。

【0211】

モデル2：罰則付き回帰

罰則付き回帰モデル法は、モデルに含める変数のサブセットを選択し、それらの変数の安定性係数を決定する統計技術のセットである。これらの方法は特に、変数が相関する場合に有用であり、リッジ回帰、Lasso、Elastic Net、およびその他の方法が含まれる。これらの方法はすべて、回帰モデルにおける係数を縮小する（罰する）という特徴を有する。

【0212】

第一の罰則付き回帰モデルでは、最小絶対縮小選択演算（Least Absolute Shrinkage and Selection Operator；LASSOまたはLasso）を使用して、（ R^2 値に基づき）バイオマーカーの優先順位を決定し、Lassoモデルを得る。このモデルにおいて「lasso」は、残差平方和を最小化し、係数の絶対値の和を定数未満にする。R. Tibshirani, J. Royal Stat. Soc., series B 1996, 58(1): 267-288を参照のこと。Lasso法は、解釈可能モデル、例えばサブセット選択を生成し、リッジ回帰（多重共線性を有する回帰モデルにおける係数を縮小および安定化する統計法）の安定性を示す。W. Mendenhall and T. Sincich, A Second Course in Statistics: Regression Analysis, 6th edition 2003, Pearson Prentice Hall, Inc., Upper Saddle River, NJを参照のこと。

【0213】

第二の罰則付き回帰モデルでは、線形回帰をElastic NetならびにLassoおよびリッジ罰則の組み合わせと共に使用して、（ R^2 値に基づき）バイオマーカーの優先順位を決定し、最終Elastic Netモデルを得る。Elastic Netは、比較的新しい正則化・変数選択法である。この方法は、モデルの内または外のいずれかにまとめる傾向があるグルーピング効果を促し、ここでは強く相関する予測子がまとめて隔離される。T. Zou, J. Royal Stat. Soc., series B 2005, 67(2): 301-320を参照のこと。

【0214】

第三のモデルにおける、前進変数選択法は、変数の「最良」の対を見いだすために、従属変数Yにベストフィットする単一の変数から開始し、使用する変数の数を段階的に増やしていくことで、当初の変数と残りの変数のすべての組み合わせを検定し、これをすべての変数を使用し尽くすまでまたは何らかの停止条件を満たすまで継続することによって、変数の「最良」の組み合わせを見いだす方法である。

【0215】

モデル3：ランダムフォレスト

ランダムフォレストモデルは、モデルとしての数百の回帰の木を作成するという発想に

基づく。L. Breiman, Machine Learning 2001, 45(1): 5-32を参照のこと。各々の回帰木モデルは、木の枝の端に均一数の終端ノード（「葉」）を有するよう作成する。新しい対象の回帰値を推定するため、またはその対象をクラスに割り当てるため、対象のデータを回帰木モデルの各々の中で評価する。次に、すべての木からの予測アウトプット（すなわち、連続データの場合は回帰値、バイナリーデータの場合は分類）を平均化し、最終回帰値またはクラス予測を生成する。回帰値の場合、平均化は、加重平均により得てよく；クラス予測の場合は、単純に多数決によるものでよい。

【0216】

ランダムフォレストの方法論は以下の通りである。第一に、元データからブートストラップサンプル（すなわち、復元サンプル）を引き抜く。次に、各ブートストラップサンプルから回帰木を「成長」させる；すなわち、各ノードで、測定されたn個のバイオマーカーの中から無作為にp個をサンプリングし、それらのバイオマーカーから最良のバイオマーカーおよびそのバイオマーカーの最良値を選択し、そのデータをピュアサブセットに分割する。「トレーニング用」対象からのデータを、木モデルを樹立するのに使用する。次に、そのようにして導かれた様々な回帰木の予測を集計することにより新たなデータを予測する。モデルのトレーニングに使用したサンプルとは異なる各対象サンプルkについて（すなわち、kサンプルはすべて、「アウト・オブ・バッグ（out of bag）」である）、応答推定値を木々の間で平均化し、これを

$\hat{y}_k$

として与える。それにより、ランダムフォレスト予測アルゴリズムは、式：

$$PE_f = E_{XY}(Y - \bar{h}(X))^2 = \frac{1}{K} \sum (y_k - \hat{y}_k)^2$$

により与えられ、式中、

PE_f

は PE_f の一般化誤差の検定セット推定値であり、そして

$$\bar{h}(X) = (1/L) \sum h(x; \theta_l)$$

はランダムフォレスト予測である。木の予測子の集合は、 $h(x, \theta_l)$, $l=1, \dots, L$ により与えられ、式中、 θ_l はランダムベクトルである。Yは、実際の応答変数；例えばDASスコアを表す。Yは、予測子、例えばバイオマーカーレベルを表す。

【0217】

次に、変数の重要度を推定する。ランダムフォレストの中でこのようにして成長させた回帰木ごとに、l番目の木の予測子 $h(x; \theta_l)$ により予測されるその木についての予測誤差

$$PE_l = \frac{1}{K} \sum (y_k - \hat{y}_k)^2$$

を計算する。次に、「アウト・オブ・バッグ」ケース内でバイオマーカー変数iの値を無作為に並べ換え、l番目の木の予測子により予測される予測誤差

$$PE_{li} = \frac{1}{K} \sum (y_k - \hat{y}_{ki})^2$$

を算定する。重要度（Imp）は、変数iとして与えられ、l番目の木のi番目のバイオマーカーについて $Imp_i = PE_{li} - PE_l$ である。i番目の変数の変数重要度を

$$I_i = \frac{\bar{Imp}_i}{SE(\bar{Imp}_i)}$$

で算定し、式中、

$\bar{Imp}_i$

は全L本の木の間のi番目の変数の重要度の平均標準範囲（average and standard area）である。

【0218】

DAIモデルを表す係数

以下の係数は、各DAIモデルの項を表す： $DAI_k = \sum \beta_i x_{ik}$ 、式中、 DAI_{ik} はk番目の対

10

20

30

40

50

象に関して計算されたDAIであり、 x_{ik} はk番目の対象に関する変換されたi番目のバイオマーカーの濃度を表し、そして β_i はi番目のバイオマーカーに関する係数である。

【0219】

交差検証

総研究集団の70%の無作為サブセットを非復元選択した。モデルをこのサブセットを用いてフィットさせ、次いで、研究集団の残りの30%に対して、対象の分類のためのAUCおよび相関性(r)に関して評価した。交差検証を100回繰り返し、得られた正確性推定値を平均化して未来の性能の予測した。

【0220】

結果

当分析により、DAIスコアが、DAS28スコアとよく関連し、かつDAS28スコアの高い対象と低い対象を識別することが実証された。DAIスコアとDAS28の相関性は、100回検定セットの交差検証を用いた推定によれば、 $r = 0.57 \sim r = 0.6$ であった。詳細には、Lasso法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.5909$ であり、Elastic Net法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.5974$ であり、前進変数選択法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.5692$ であった。これらの結果は、これらの方法の各々から、異なるタンパク質バイオマーカーのサブセットを用いて導かれたDAIスコアはすべて、DAS28との良好な相関性を提供することを示している。

【0221】

DAIスコアはまた、100回交差検証検定セットを用いて推定された、ROC曲線下面積(図12および13)により示されるように、DAS28スコアの高い対象と低い対象を識別するのにも使用でき、したがって、疾患活動性のレベルにより対象を分類するのにも使用できる。実施例3も参照のこと。詳細には、2.67のDASで二分され、 $DAS < 2.67$ が寛解とみなされる対象に関して、Lasso法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.911であった。Elastic Net法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.891であった。この研究の中央DAS値である3.9のDASで二分される対象に関して、Lasso法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.869であった。Elastic Net法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.856であった。これらの結果は、これらの方法の各々を用いて導かれたDAIスコアはすべて、良好なROC曲線下面積を提供し、したがってDAS28スコアの高い対象と低い対象との間の良好な識別を提供することを示している。

【0222】

この結果はさらに、DAIMRKセットからバイオマーカーを具体的に選択することにより、上記の方法の各々に従いそれらから導かれたDAIスコアはすべて、DAS28スコアの高い対象と低い対象を識別するために良好なROC曲線下面積を提供することを示している。

【0223】

DAIスコアを計算するための式的具体例を、上記の方法に従い、DAIMRKバイオマーカーセットから選択した7つのバイオマーカータンパク質を用いて開発した(ALLMRKバイオマーカーデータセットから開始し、BRASSおよびOMRFコホートから得られた322例のRAサンプルから収集されたデータを用いる；OMRFコホートの詳細に関しては以下を参照のこと)。

【0224】

この実施例におけるDAIスコアは、以下の式を用いて算定した： $DAI = 4.49 + 0.36 \cdot CRP - 0.29 \cdot EGF - 0.22 \cdot IL8 + 0.045 \cdot LEP + 0.21 \cdot IL1RN - 0.25 \cdot APOA1 + 0.10 \cdot CCL22$ 。この式は、DAS28の予測において、0.5801の相関および0.7772のAUCを示した。

【0225】

実施例2

縦断的コホートの複数時点にまたがるDAI対DAS28スコアの相関性

実施例2は、RAの縦断的研究における本開示の実施および対象のDAS28スコアの経時的変化を追跡するDAIスコアの予測力を実証する。したがってDAIスコアは、対象の疾患活動性および治療に対する応答における変化をモニターするための定量的尺度を提供する。

【0226】

実験デザイン、バイオマーカーの選択およびアッセイデータの品質管理

一名の対象に関して複数の時点から得られたデータを分析することは、その対象の疾患活動性における変化をモニターするのに有用だけでなく、DAI式の予測精度を高めるのにも有用であり得る。この研究の目的は、RA対象における疾患活動性を経時的に測定するバイオマーカーベースのモデル（単一時点および縦断的）を開発、検証、比較し、縦断的モデルの性能が横断的モデルよりも優れていることを実証することであった。

【0227】

本明細書に記載される縦断的研究のために、対象グループをBRASSコホートから選択した。BRASSコホートの概要については実施例1を参照のこと。この研究において使用された具体的な対象サンプルは、実施例1において分析されたそれらとは異なることに留意されたい（したがって、この縦断的研究は、実施例1に記載される研究に関する独立したコホート検証としても利用することができる）。合計255サンプルを、85名のRA対象から毎年の医師訪問時（第1、2および4年）に採取し、それをこの研究に使用した。この研究のコホートは以下の特徴を有するものであった：女性91%、CCP陽性62%、RF陽性64%、喫煙者4%、MTX投薬中48%、非生物系DMARD投薬中64%、生物系DMARD投薬中43%およびステロイド投薬中27%。さらに、コホートの平均年齢は59歳（SD+/- 12.7）であり、最年少が29歳、最年長が85歳であった。このコホートの平均DAS28-CRPは4.1（SD +/- 1.7）であり、DAS28-CRPスコアは広く分布していた（最小が1.2、最大が8.2であった）。

【0228】

DAIMRKセットから選択した21種のバイオマーカーを、多項目形式またはELISA形式でアッセイした（本研究の前に、様々な供給業者をスクリーニングおよび最適化プロセスを通じて特定した；例えば、Millipore、R&D Systems、Meso Scale Discoveriesおよび様々なELISAアッセイの供給業者）。すべてのアッセイは製造業者の説明書に従い実施し、コホートサンプルは無作為にプレートレイアウト上のサンプル位置に割り当てた（またはそれと同等の扱いをした）。プロセス対照として、4つの血清プール（正常、RA、SLEおよびOA）を各96ウェルプレートに加えた。すべてのサンプルを少なくとも2連でアッセイした。検定血清の測定可能範囲の正確な決定のために、各バイオマーカーの7点校正曲線を作成した。研究アッセイデータの定性方法の考察については実施例3を参照のこと。

【0229】

DAS28の縦断的变化の追跡におけるDAIモデルの性能

DAIとDAS28スコアの間の関係を構築するのに使用した選択された統計モデルの説明に関しては実施例1を参照のこと。さらに、すべての時点の情報を組み込んだ、縦断的階層線形法（HLM）に基づくDAIモデルも開発した。HLMは、時変性および時不変性変数の両方を含む。

【0230】

結果

実施例1に記載のBRASSコホート由来の横断的データを有する単一時点罰則付き回帰モデルからDAIモデルを開発したこの実施例に記載されたデータセットにおける、2つの時点間のDAIの変化とDAS28の変化の間の相関性は、 $r = 0.56$ であった。縦断的HLMをこの実施例に記載されたデータから構築し、実施例5に記載されたTaylorコホートにおいて検定した場合、相関性は0.69に増加した。

【0231】

この研究は、横断的および縦断的分析の両方において開発されたDAIMRK由来アルゴリズムが、経時的な疾患活動性の強力な予測子であったことを実証している。これらの結果はさらに、この研究において使用したバイオマーカーアルゴリズムが高レベルの精度を有し、かつ経時的なサンプリングに関してロバストであることを実証している。

【0232】

実施例3

DAIスコアによる対象の分類

実施例3では、対象を疾患活動性により分類するためのDAIスコアの使用を実証する。本

10

20

30

40

50

研究は、BRASSコホート（実施例1を参照のこと）由来の182サンプルおよびOklahoma Medical Research Foundationにより編成されたコホート（OMRFコホート）由来の140サンプルを用いて実施した。本研究はEthics Committeeから妥当との承認を受け、かつすべての対象からインフォームドコンセントを得た。2007年以降、RAが確認された800名以上の対象が、OMRFコホートに登録されている。すべての対象は、American College of RheumatologyのRAに関する基準を満たしていた。横断的研究では、すべての対象から、疾患活動性スコア、放射線結果、対象の健康状態およびその他の臨床評価を含む医学的または臨床的情報を収集した。血液サンプルは、オフィス訪問時に採取した。この研究におけるBRASSコホート由来の対象は、以下の特徴を有するものであった：女性86%、CCP陽性65%、RF陽性70%、喫煙者5%、MTX投薬中60%、非生物系DMARD投薬中72%、生物系DMARD投薬中55%およびステロイド投薬中23%。さらに、BRASSコホートの対象の平均年齢は58歳（SD+/- 14.3）であり、最年少が22歳、最年長が94歳であった。本コホートの対象の平均DAS28-CRPは3.2（SD +/- 1.2）であり、最小が1.2、最大が7.5であった。この研究におけるOMRFコホート由来の対象は、以下の特徴を有するものであった：女性75%、CCP陽性60%、RF陽性98%、喫煙者22%、MTX投薬中63%、非生物系DMARD投薬中81%、生物系DMARD投薬中49%およびステロイド投薬中32%。さらに、このコホートの対象の平均年齢は60歳（SD+/- 13.1）であり、最年少が26歳、最年長が84歳であった。このコホートの対象の平均DAS28-CRPは5.2（SD +/- 1.5）であり、最小が2.2、最大が8.2であった。

【0233】

DAIMRKバイオマーカーアッセイおよびアッセイデータの品質管理は、実施例1に記載されたように実施した。

【0234】

DAI = 3のカットオフが、低DAS（DAS < 2.67）対象と高DAS（DAS > 2.67）対象を最も良く、> 0.8の確度で分離する。図14を参照のこと。DASの閾値を2.67に代えて4.0に設定した場合も、DAIは0.8の確度に達した。図15を参照のこと。

【0235】

この研究は、DAIMRKバイオマーカーセットから導かれたDAIアルゴリズムが、臨床ベースの尺度のゴールドスタンダードであるDAS28と比較して、対象を十分に確立された疾患活動性のレベルに分類するのに使用できることを実証している。

【0236】

実施例4

RA対象と疾患なし健常対照を区別するためのDAIの使用

実施例4では、RA対象と疾患なし健常対照を識別することによる、RAの診断におけるDAIスコアの使用を実証する。

【0237】

24名の健常対照対象および31名のRAと診断された対象由来のデータを、これらの2つのグループ間で平均DAIMRKバイオマーカーレベルが異なるかどうかを判定するために試験した。DAIMRKセットから選択した21種のバイオマーカーを、多項目形式またはELISA形式でアッセイした。アッセイの供給業者は、スクリーニングおよび最適化プロセスを通じて事前に特定した（例えば、Millipore、R&D Systems、Meso Scale Discoveriesおよび様々なELISAアッセイの供給業者）。すべてのアッセイは製造業者の説明書に従い実施し、コホートサンプルは無作為にプレートレイアウト上のサンプル位置に割り当てた（またはそれと同等の扱いをした）。プロセス対照として、4つの血清プール（正常、RA、SLEおよびOA）を各96ウェルプレートに加えた。すべてのサンプルを少なくとも2連でアッセイした。検定血清の測定可能範囲の正確な決定のために、各バイオマーカータンパク質の7点校正曲線を作成した。研究アッセイデータの定性方法の考察については実施例3を参照のこと。

【0238】

統計分析

データの統計分析には、t検定、ランダムフォレスト、ブーストツリー（boosted tree

s) およびKNNを含めた。ブーストツリーモデルは、後続の木の各々が先行する木の残差を予測することにより植樹されている木の列を算定するという発想に基づいている。換言すると、ブースティングは、その列の中の連続する分類子の各々が、それらより先行する分類子により十分に分類されなかった観察を分類する「エキスパート」となる、分類子の列を生成する。

【0239】

この実施例において、単変数統計分析は、Satterthwaite調整を行う2サンプルt検定を用いて実施した。得られたデータは右にひずんだ分布を示したため、対数変換を使用してこのひずみを補正し、かつ、数値1を足すことで、数値0と1の間で得られる対数関数の漸近的裾を回避した。この単変数分析は、CCL22、CRP、IL6、IL8、ケラタン硫酸およびTNFSF1Aの相対レベルが健常（対照）体とRA対象の間に有意に異なることを示した。表2を参照のこと。

【0240】

（表2）

DAIMARK変数	RA	対照	p値
CCL22	3.71 (0.19)	3.47 (0.15)	1.14 E-06
CRP	4.55 (0.61)	4.22 (0.47)	0.027294
IL6	0.98 (0.37)	0.82 (0.2)	0.049
IL6R	4.23 (0.18)	4.3 (0.09)	0.053
IL8	1.18 (0.26)	1.04 (0.15)	0.015925
ケラタン硫酸	2.28 (0.08)	2.44 (0.08)	2.21 E-09
TNFRSF1A	2.9 (0.19)	3.03 (0.15)	0.007447

【0241】

多変数分析

ランダムフォレストアルゴリズムを表2のDMARK変数と共に提供し、サンプルの43%を検定セットに、56%をトレーニングセットに分割した。トレーニングセットの変数を、このモデルにおけるそれらの相対重要度に基づき格付けした。相対重要度は、各変数がモデルフィットの改善に寄与する程度に基づく。RA. Berk, "Statistical Learning from a Regression Perspective," Springer, 2008, p.213を参照のこと。表3を参照のこと。

【0242】

（表3）

変数	重要度
CCL22	1
ケラタン硫酸	0.748
IL6R	0.707
TNFRSF1A	0.452
IL8	0.438
IL6R	0.41
CRP	0.24

【0243】

RA対象と疾患なし健常対照を識別する能力による測定で、トレーニングセットデータは96.8%の精度を示し、検定セットデータは87.5%の精度を示した。検定混同行列は、現実の分類 対 予測された分類における誤差（混同）を特定する。表4を参照のこと。

【0244】

（表4）

	テスト混同行列			トレーニング混同行列	
	現実	予測		現実	予測
RA	14	11		17	17
対照	10	10		14	13
計	24			31	
精度		87.5%			96.8%

【0245】

ここで、「予測されたRA」は、RAを有することが予測され、かつ現実には有していた対象由来のサンプルを表し、「予測された対照」は、健常であることが予測され、かつ現実にもそうであった対象由来のサンプルを表す。表4に示される検定混同行列において、検定した24例のサンプルのうち、RAサンプルの14例が正確にRA陽性と予測されかつ3例が不正確に健常と予測され、一方、対照サンプルは10例すべてが正確に健常と予測された。次に、その精度を、（現実にはRAである予測されたRAの数）＋（現実には対照である予測された対照の数）÷（総サンプル数）として計算し、検定混同行列では（11＋10）÷24＝0.875であり、トレーニング混同行列では（17＋13）÷31＝0.968であった。

10

【0246】

ブーストツリーアルゴリズムに表2のDAIMRK変数を与え、サンプルの33%を検定セットに、64%をトレーニングセットに分割した。トレーニングセットの変数を、このモデルにおけるそれらの相対重要度に基づき格付けした。表5を参照のこと。

20

【0247】

（表5）

変数	重要度
ケラタン硫酸	1
CCL22	0.95
CRP	0.91
TNFRSF1A	0.84
IL6R	0.77
IL6R	0.72
IL8	0.59

30

【0248】

トレーニングセットデータは100%の精度を示し、検定セットデータは83.3%の精度を示した。表6を参照のこと。

【0249】

（表6）

	テスト混同行列			トレーニング混同行列	
	現実	予測		現実	予測
RA	9	7		22	22
対照	9	8		15	15
計	18			37	
精度		83.3%			100%

40

【0250】

結果

RAおよび健常対象由来の保存血液サンプルを用いて、免疫活性化と炎症反応と関連する異なるDAIMRKバイオマーカーのタンパク質血清レベル間の関係を試験した。平均DAIMRKバイオマーカーレベルは、2つの対象グループ間で異なっていた。さらに、CCL22、CRP、IL6、IL8、ケラタン硫酸およびTNFRSF1Aのレベルは、健常対象とRA対象の間に有意に異なっていた。これらの結果は、RA疾患が進行するにつれ、追加の病理学的メカニズムが活性化さ

50

れ、臨床症状の発現を誘発することを示している。

【0251】

実施例5

DAIスコアを用いる療法に対する応答の評価

この実施例では、DAIスコアが、単一の療法に対する対象の反応を評価する上で、および2種類の療法に対する対象の反応を比較する上で有用であることを実証する。DAIスコアが対象のインフリキシマブ治療に対する応答と有意に関連するという仮説を試験し、DAIスコアが2種類の療法に対する応答の差と関連するという仮説も試験した。

【0252】

進行性初期RAに対するMTXおよびインフリキシマブの治療レジメンとMTX単独の治療レジメンを比較する2年間の盲検試験に供した24名の対象（Taylorコホート）由来の血清サンプルならびに臨床および画像データを試験した。プラセボ側対象は、1年後にメトトレキサートおよびインフリキシマブに切り換えた。対象を、第0、18、54および110週に超音波により評価し、パワードプラ面積（PDA）により滑膜肥厚および血管分布をスコア化した。der Heijde版Sharp（vdH-Sharp）スコアを決定するための放射線検査を、第0、30、54および110週に実施した。DAS28スコアは、2年間の研究期間にわたって3～5週ごとに行ったオフィスでの試験により得た。DAIMRKバイオマーカーレベルは、第0、6、18、54および110週に採取した24名の全対象由来の血液サンプルにおいて測定した。

【0253】

Taylorコホートの対象の特徴は、以下の通りであった：プラセボ + MTXサブグループの平均年齢は51歳（SD +/- 14.0）であり、inf + MTXサブグループは55歳（SD +/- 11.8）であり；プラセボ + MTXサブグループの平均kg体重は71.1（SD +/- 13.2）であり、inf + MTXサブグループは67.9（SD +/- 16.1）であり；プラセボ + MTXサブグループの平均疾患期間は1.64年（SD +/- 0.63）であり、inf + MTXサブグループは1.33（SD +/- 0.64）であった。

【0254】

DAIスコアが対象のインフリキシマブ治療に対する応答と有意に関連することを示すために、各対象のインフリキシマブ治療前（第0年、第0週）のDAIスコアを、彼／彼女の1年間のインフリキシマブ治療後（第1年、第52週）のスコアと比較した。表7のA列は、インフリキシマブ（inf）を与えた12名の対象の第0年および第1年におけるDAIスコア間の差の検定（対応のあるt検定）の結果を示している。DAIスコアは、本明細書の他個所に記載されるようにBRASS対象から開発されたモデルから算定した。t統計量は検定統計量tの値であり、p値はT分布を用いて計算することができる。

【0255】

（表7）

		t統計量	p値
A	infの変化、第0年～第1年	-2.69981	0.007764
B	MTXの差およびMTXの差、第0年～第1年	-1.41064	0.093483

【0256】

表7が示すように、対応のあるt検定は有意（ $p = 0.007764$ ）であり、したがってこれは、DAIスコアがインフリキシマブ治療により有意に変化することを実証している。

【0257】

DAIスコアが2種類の療法に対する対象の反応の差を評価する上で有用であることを示すため、インフリキシマブ治療を受けた対象のDAIスコアをMTX治療を受けた対象のDAIスコアと比較した。MTXおよびインフリキシマブ対象の両方において第0～52週のDAIスコアを差し引いた。各治療グループで12のデータ点（またはDAIスコア差）を得た。次に、対応

10

20

30

40

50

なしのt検定（各グループにつき $n = 12$ ）を使用した。表7のB列は、インフリキシマブ対象のDAIスコアとMTX対象のDAIスコアの差に関するt検定の結果を示している。t検定は、有意性の傾向（ $p = 0.09$ ）を示している。12の観察よりも大きなサンプルサイズは、この差に対して有意なp値を生じると考えられる。

【0258】

この実施例は、DAIスコアが、単一の療法に対する対象の反応を評価する上で有用であり、かつ、DAIスコアが、2種類の療法に対する対象の反応を比較する上でも有用であることを実証している。

【0259】

実施例6

DAIスコアとびらんの臨床尺度との相関

この実施例では、DAIスコアが、対象におけるDAIスコアと、X線画像検査由来のSharpスコアにおける変化およびパワードプラ（PD）超音波検査により評価される関節損傷（すなわち、滑膜肥厚、血管分布および関節内血流）の測定における変化に基づく放射線変化との間の強い相関により、骨びらんを追跡することを実証する。滑膜血管分布および単核細胞浸潤は、RA滑膜炎の特徴であることが知られている。P. Taylor et al., Arth. Rheum. 2004, 50(4): 1107-1116を参照のこと。この実施例では、DAIスコアが、対象における関節破壊プロセスの最新進行率（current rate）を提供できること、および不顕性滑膜炎の超音波観察と相関することを実証する。したがってDAIスコアは、骨および軟骨損傷の促進の危険が高い対象を特定するための強力な補完アプローチとなる。

【0260】

この実施例で使用したサンプルは、上記のTaylorコホートであった。実施例5を参照のこと。びらんの臨床尺度は、2つの放射線手段：X線および超音波を用いて評価した。第0、30、54および110週に撮影した手足のX線により、van der Heijde版Sharpスコアを得た。すべての対象が、ベースライン時点（第0週）でびらんを有していたが、本研究過程の中での総Sharpスコア（TSS）の変化は広範囲に及んでいた（中央変化値6.25、四分位範囲4~14.5）。超音波研究により、関節損傷に関する3つの尺度：カラードプラ面積（CDA）、滑膜肥厚（SYN）およびびらんスコア（ES）を得た。上記のように、24名の全対象から血液サンプルを第0、6、18、54および110週に採取し、ALLMRKセットから選択されたタンパク質バイオマーカーのレベルを測定するのに使用した。

【0261】

DAIスコアと観察された3つの超音波尺度の間の相関係数を計算した。DAIスコアは、各対象において所定の時点で計算し、次に、それらのDAIスコアの値を、その対象の同じ時点の超音波スコアと組み合わせた。24名の対象から、第0、18、54および110週の時点で超音波スコアを得た。相関性（Cor）は、 $\text{Cor}(\text{DAI_kt}, \text{超音波_kt})$ 、式中、 k は1, ..., 24であり、 $t = 0, 18, 54, 100$ 、として算定した。したがって24名の対象 * 対象あたり4時点 = 96の総データ点を、Corの算定に使用した。DAIスコアは3つすべての超音波尺度と相関性があった（ $p < 0.05$ ）。

【0262】

表8は、DAIスコアとSharpスコアの間の相関性を示す。DAIモデルは、オーバーフィッティングを防ぐため、別の対象コホート（BRASS）から開発した。DAIスコアは、治療効果が観察可能な場合、24名の全対象において第6週に算定した。表8の結果は、以下の通りに算定した：（a）BRASS対象コホートからDAIモデルを開発；（b）Taylor対象コホート（全24名）のDAIスコアを、第6週のデータを用いて計算；（c）23名の各対象について、リーブ・ワン・アウト（leave-one-out）交差検証手順を使用し、（i）総Sharpスコア（TSS）の変化の速度（すなわち、TSS変化/週）を予測する縦断的モデルを第6週DAIスコアを用いて開発、（ii）レフト・アウト（left-out）対象に関する3つのSharpスコアの変化の速度（すなわち、第0~54週、第0~110週および第54~110週）を計算、（iii）レフト・アウト対象に関する3つの推定TSS変化の速度（すなわち、第0~54週、第0~110週および第54~110週）を（i）から計算；（d）各対象に関する推定TSS変化をすべて得た後、現実のTS

10

20

30

40

50

S変化の速度と24名の全対象に関するDAIスコアに基づく推定変化の速度の間の相関性を計算。相関性は、各区間（例えば第0～54週）について別々に計算した。

【0263】

（表8）

区間	相関性
第0週～第54週	0.769
第0週～第110週	0.737
第54週～第110週	0.567

【0264】

これらの結果は、DAIスコアが、対象の関節における不顕性滑膜炎のX線（すなわちSharpスコア）および超音波観察により判定されるびらの臨床尺度と相関性があることを実証している。

【0265】

実施例7

別の大規模臨床コホートにおけるDAIとDAS28スコアの関連性

実施例7では、様々な統計モデリング法による観察されたバイオマーカーレベルからDAIスコアへの変換を実証し、この中でDAIスコアは、任意の単一の時点での対象の炎症状態および疾患活動性の程度の測定において観察されたDAS28とよく相関する疾患活動性の定量的尺度としての役割を果たしている。この実施例はまた、すべてDAIMRKセットのメンバーである、23個の特定のバイオマーカーセット；すなわち、SAA1、IL6、TNFRSF1A、VEGFA、PYD、MMP1、ICAM1、カルプロテクチン、CHI3L1、MMP3、EGF、IL1RN、VCAM1、LEP、RETN、CRP、IL8、APOA1、APOC3、CCL22、IL1B、IL6RおよびIL18の選択を実証する。本開示の特定の態様は、これらのDAIMRKバイオマーカーセット由来のバイオマーカーを、疾患活動状態と有意に相関するDAIスコアを決定するために利用することを含む。

【0266】

サンプルは、Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis Study（CAMERA）から得た。1999～2003以降、関節リウマチに関する1987年改訂版American College of Rheumatology（ACR）基準を満たしたすべての早期関節リウマチ患者（すなわち、疾患期間1年未満）に、この2年間の無作為化非盲検前向き多角的方針の試験への参加を呼びかけた。結果として、299名の患者が研究対象となった。Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort研究グループの協力の下、患者は、オランダ、ユトレヒト州にある6つのリウマチ学科の一つの外来診療所を訪問した。参加基準は、患者は1年未満の間しか症状を発症しておらず、年齢は16歳以上でなければならない、というものであった。除外基準は、過去にグルココルチコイドまたはDMARDのいずれかを使用していたこと、参加前の3ヶ月の間に細胞毒性または免疫抑制性の薬物を使用していたこと、1日あたり2ユニット以上と定義されるアルコール依存症、および研究プロトコルの順守を不可能にする精神的問題、であった。ベースライン時に、すべての患者を、MTXの使用を妨げ得る医学的状态についてモニターした。このスクリーニングには、胸部X線、肝酵素、アルブミン、肝炎血清学、血清クレアチニンおよび全血球計算を含めた。1病院あたり9ブロックの無作為化は、独立した人間が行った。すべての参加病院の医療倫理委員会がこの研究を承認し、研究開始前にすべての患者から書面のインフォームドコンセントを得た。

【0267】

この研究のコホートは、以下の特徴を有するものであった：女性69%、CCP陽性68%、RF陽性74%、MTX投薬中100%、非生物系DMARD投薬中100%および生物系DMARD投薬中0%。さらに、コホートの平均年齢は52歳（標準偏差（SD） $\pm$ 14.7）であり、最年少が17歳、最年長が78歳であった。このコホートの平均DAS28-CRPは5.0（SD $\pm$ 1.9）であり、最小が0.9、最大が8.4であった。

【0268】

この実施例のために72名の対象の亜集団をCAMERAコホートから選択した。72名の全患者

を、ベースライン（0時）訪問およびサンプルにより表し、48名については6ヶ月訪問およびサンプルによって表した。選択された訪問の中で、最小0.96～最大8.4の範囲の、広範囲のDAS28-CRPスコアの分布が示された。

【0269】

アッセイは、本明細書に記載されるALLMRKセットから選択される複数の疾患関連タンパク質バイオマーカーを測定するよう、多項目またはELISA形式で設計した。これらのアッセイは、CAMERAサンプルをアッセイする前に、スクリーニングプロセスを通じて特定し、十分な最適化を行った。SAA1、IL6、TNFRSF1A、VEGFA、MMP1、ICAM1、カルプロテクチン、CHI3L1、MMP3、EGF、VCAM1、LEP、RETN、CRP、IL8、APOA1、APOC3、CCL22、IL1BおよびIL6Rを、MESO SCALE DISCOVERY（登録商標）（MSD）プラットフォームを用いて測定した。IL18およびIL1RNは、R&D SystemsのELISA技術を用いて測定し、PYDはQuidelのELISAを用いて測定した。

10

【0270】

すべてのアッセイは製造業者の説明書に従い実施し、コホートサンプルは無作為にプレートレイアウト上のサンプル位置に割り当てた（またはそれと同等の扱いをした）。プロセス対照として、4つの血清プール（正常、RA、SLEおよび骨関節炎（OA）対象由来）を各アッセイプレートに加えた。すべてのサンプルを少なくとも2連でアッセイした。検定血清の測定可能範囲の正確な決定のために、各バイオマーカーの7点校正曲線を作成した。

【0271】

統計分析の前に、すべてのアッセイデータを、アッセイ間CV、アッセイ内CV、校正曲線の測定可能範囲内のサンプルのパーセント、および校正曲線の範囲内の4つの血清プロセス対照を含むパラメータにおける、標準的な操作手順により事前に定義した合格／不合格基準に照らしてレビューした。校正曲線の測定可能範囲に入らないバイオマーカー値は、欠落データと認定し、そのバイオマーカーアッセイにおけるすべてのサンプル中の最小／最高検出値により補完した。単変数分析では補完を行わなかった。多変数分析では、マイクロアレイ発現データにおいて一般的に使用されておりかつ当技術分野で周知の欠落データ補完法を使用した。例えば、R. Little and D. Rubin, Statistical Analysis with Missing Data, 2nd Edition 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJを参照のこと。データの20%以上が欠落したバイオマーカーを分析から除外し、残りのデータはKNNアルゴリズム（k=5の最近傍数）により補完した。

20

30

【0272】

単変数分析

バイオマーカーアッセイデータは、個々のタンパク質間で相関を計算する前に、プレートごとに正規化し、測定値をDAIスコアに変換した。関連性は、DAIスコアとDAS28-CRPスコア、腫脹関節数、TJCまたはCDAIの間で計算した。次に、その相関結果を、単変数分析を用いて比較した。CAMERAトレーニングセット中の様々なDAIMRKバイオマーカーに関する単変数分析の結果である表9を参照のこと。

【0273】

マルチプルテスト補正として以下のような偽検出率（FDR）を使用した：kを $p_i \leq i/m \cdot \alpha$ となる最大値iとし；すべての H_i を棄却する、ここで、 $i = 1, \dots, m$ である。当業者にとって明らかなことであるが、DAIMRKバイオマーカーがDASスコアと有意に関連する場合、そのq値は小さい。パラメトリック相関検定もまた、パラメトリック検定 $H_i: \rho_i = 0$ および

40

$$t = \frac{r(n-2)^{1/2}}{(1-r^2)^{1/2}}$$

によって与えられる統計量を用いて実施した。

【0274】

全変数間の共変動および多重共線性を評価した；すなわち、臨床データおよびバイオマーカーの両方に関して評価した。バイオマーカー間に強い相関が存在することが示された場合、それは、モデル開発プロセス中に多重共線性が考慮されるべきことを示すものであ

50

った。ベースラインの臨床変数とバイオマーカーの間に強い関連が検出された場合、それは、さらなる評価が必要と判定した。ANOVAおよびSpearman相関を、p値およびFDRと共に、すべての連続臨床変数（DAS28を除く）とバイオマーカーの間の関連を試験するのに使用した。

【0275】

（表9）

DAIMRK	相関係数	名目p値
IL6	0.693	0
CRP	0.685	0
SAA1	0.658	0
カルプロテクチン	0.557	0
MMP3	0.509	0
IL8	0.466	0
IL1B	0.454	0
CHI3L1	0.423	0
MMP1	0.364	0
TNFRSF1A	0.363	0
VEGFA	0.293	0.001
ICAM1	0.23	0.012
ピリジノリン	0.228	0.013
RETN	0.219	0.016

10

20

【0276】

多変数分析

いくつかの多変数モデリング法を検討した。概して、線形罰則付き回帰モデルが最も機能すると判定された。

【0277】

モデル1：前進段階的通常最小二乗回帰

30

前進段階的通常最小二乗回帰モデルの詳細に関しては実施例1を参照のこと。

【0278】

モデル2：罰則付き回帰

罰則付き回帰モデルの詳細に関しては実施例1を参照のこと。

【0279】

DAIモデルを表す係数

以下の係数は、各々のDAIモデルの項を表す： $DAI_k = \sum \beta_i x_{ik}$ 、式中、 DAI_{ik} はk番目の対象に関して計算されたDAIであり、 x_{ik} はk番目の対象に関する標準化されたi番目のバイオマーカーの濃度であり（通常、log変換され、プレート対プレートで正規化される）、そして β_i はi番目のバイオマーカーに関する係数である。

40

【0280】

交差検証

総研究集団の70%の無作為サブセットを非復元選択した。このモデルをこのサブセットを用いてフィットさせ、次いで、AUCおよび相関性を用いて研究集団の残りの30%に対して評価した。交差検証を100回繰り返し、得られた正確性推定値を平均化して未来の性能を予測した。

【0281】

結果

本実施例においてDAIスコアは、以下の式を用いて算定した： $DAI = (-16.16) - (0.06 * \text{カルプロテクチン}) + (0.22 * \text{CHI3L1}) + (1.19 * \text{ICAM1}) + (2.77 * \text{IL6}) + (0.73 * \text{MMP1}) - (0$

50

.83*MMP3) + (1.03*ピリジノリン) + (1.18*SAA1) + (2.44*TNFRSF1A) + (0.33*VEGFA)。

【0282】

この式は、独立コホートCAMERAにおけるDAS28の予測に関して、0.65の相関性および0.84のAUCを示した。

【0283】

この分析は、DAIスコアがDAS28スコアとよく相関し、かつまたDAS28スコアが高い対象と低い対象を識別し、したがって疾患活動性による対象の分類を実現することを実証した。

【0284】

DAIスコアとDAS28の相関性は、100回検定セットの交差検証を用いた推定によれば、 $r = 0.75 \sim r = 0.78$ であった。詳細には、Lasso法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.776$ であり、Elastic Net法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.762$ であり、前進変数選択法を用いて導かれたDAIスコアのDAS28相関性は、 $r = 0.746$ であった（前進選択は、変数の「最良」の対を見いだすために、従属変数Yにベストフィットする単一の変数から開始し、使用する変数の数を段階的に増やしていくことで、当初の変数と残りの変数のすべての組み合わせを検定し、これをすべての変数を使用し尽くすまでまたは何らかの停止条件を満たすまで継続することによる、変数の「最良」の組み合わせを見いだす方法である）。

【0285】

これらの結果は、これらのモデリング法の各々を用いてかつ異なるタンパク質バイオマーカーのサブセットを用いて導かれたDAIスコアはすべて、DAS28スコアとの良好な相関性を提供することが示している。

【0286】

DAIスコアはまた、100回の交差検証検定セットを用いて推定された、ROC曲線下面積の値により示されるように、DAS28スコアが高い対象と低い対象を識別するのに使用することができる。この研究の中央DAS値である4.1のDASで二分される対象に関して、Lasso法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.896であった。Elastic Net法を用いて導かれたDAIスコアのROC曲線下面積は0.881であった。これらの結果は、これらの方法の各々を用いて導かれたDAIスコアはすべて、DAS28スコアが高い対象と低い対象を識別するための良好なROC曲線下面積を提供することを示している。

【0287】

実施例8

AUCによるDAIスコアとDAS28スコアの関連性はサブグループに依存的でない

実施例8では、AUCによるDAIスコアとDASの相関性が、したがって疾患活動性により対象を分類するDAIスコアの有用性が、対象のサブグループ化、例えばCCP状態、性別、年齢等によるサブグループ化によって有意な影響を受けないことを実証する。

【0288】

DAS28-CRPに対する10マーカーによるDAIアルゴリズム（実施例7に記載）の性能を、いくつかの主要な臨床変数；すなわち、性別、RF状態、CCP状態および年齢、により定義されるCAMERAコホート（CAMERA研究の詳細については実施例7を参照のこと）由来の患者サブグループにおいてさらに評価した。表10は、この分析の相関性および分類（AUC）の結果を示している。

【0289】

（表10）

	AUC	
性別(M; F)	0.828	0.849
RF状態(陰性;陽性)	0.8	0.852
CCP状態(陰性;陽性)	0.820	0.837
年齢(53歳以下;53歳以上)	0.858	0.851

【0290】

この分析は、AUC値によって示される疾患活動性により対象を分類するDAIスコアの能力が、対象の性別、RF状態、CCP状態および年齢の対象サブグループ化により有意な影響を受けないことを示している。

【0291】

実施例9

単一バイオマーカーのレベルと緊密に相関しないDAIスコアの変化

実施例9では、1回目と2回目の臨床訪問の間のDAIまたはDASスコアの変化により示される対象の疾患活動性の変化が、単一のバイオマーカーCHI3L1のレベルの変化と緊密に相関しないことを実証する。換言すると、例示的なDAIアルゴリズム（例えば、実施例7を参照のこと）では正の重みがつけられているDAIMRKバイオマーカーCHI3L1の単変数分析によって、その正の重みにもかかわらず、CHI3L1レベルの増大は疾患活動性の増大と統計的に相関せず、逆もまた然りであることが示された。

10

【0292】

Index for Rheumatoid Arthritis Measurement (INFORM) 研究は、北米RA集団の大規模多角的観察研究である。患者は、2009年の4～9月の間に米国およびカナダの25カ所から動員された。参加基準は：年齢>18歳で、委員会承認のリウマチ専門医がRAと診断したことであった。同時期に生物剤およびプラセボ群を用いる治療薬試験に登録されている患者は除外した。最初の研究訪問時に、バイオマーカー分析のために512名の患者を選択した。これらの患者の平均年齢は、58.9歳（20～91歳の範囲）であり、76%が女性であった。平均SJCおよびTJCは、それぞれ、4.28および5.49であった。これらの512名の患者のうち128名について、約3ヶ月の間隔をあけた1回目および2回目の両研究訪問時にCHI3L1に関して検定した。これらの患者のうち53%が、2回目の訪問時にDAI値の増大を示した。DAI値が増大した患者のうち57%は、CHI3L1値の増大も示した。表11を参照のこと。

20

【0293】

(表11)

	DAIが減少した／ 現状維持であった 患者数	DAIが増大した 患者数
CHI3L1が減少した／ 現状維持であった患者数	36	29
CHI3L1が増大した 患者数	24	39

30

【0294】

これらの結果により、例えば、実施例7のDAIアルゴリズムで正の重みがつけられたDAIMRKバイオマーカーCHI3L1の例において、CHI3L1レベルの増大は、DAIにより測定されるRA疾患活動性の増大と必ずしも相関せず、逆もまた然りであることが示されている。

【0295】

CHI3L1のレベルの変化をDASにより測定される疾患活動性の変化と比較した場合にも同じことが言える。INFORMコホートの研究において、患者の44%が2回目の訪問時にDAS値の増大を示し、そのうちの43%がCHI3L1値の増大を示した。表12を参照のこと。

40

【0296】

(表12)

	DASが減少した／ 現状維持であった患者数	DASが 増大した患者数
CHI3L1が減少した／ 現状維持であった患者数	33	32
CHI3L1が増大した患者数	39	24

【0297】

10

別の分析において、1回目の訪問時から2回目の訪問時のCHI3L1レベルの変化を、訪問1から訪問2で少なくとも10%の規模であったDAIの変化と比較した。この結果を表13に示す。

【0298】

(表13)

	DAIが $\leq 10\%$ 減少した患者数	DAIが $> 10\%$ 増大した患者数
CHI3L1が減少した／ 現状維持であった患者数	58	7
CHI3L1が増大した患者数	44	19

20

【0299】

これらの結果は、後の訪問時に少なくとも10%のDAIの減少を示した患者の中で、これらのうちの43%がCHI3L1レベルの増大を示したことを実証している。

【0300】

同様に、CHI3L1レベルの変化を、少なくとも10%変化したDAS値の変化に対して分析した。INFORM研究からの結果は、DASが少なくとも10%増大した全患者のうち、41%のみが、CHI3L1レベルの増大も示したことを示した。表14を参照のこと。

【0301】

(表14)

	DASが $\leq 10\%$ 減少した患者数	DASが $> 10\%$ 増大した患者数
CHI3L1が減少した／ 現状維持であった患者数	42	23
CHI3L1が増大した患者数	47	16

30

【0302】

まとめると、これらの結果により、例えば、実施例7のDAIアルゴリズムで正の重みがつけられたDAIMRKバイオマーカーCHI3L1の例において、CHI3L1レベルの増大は、DAIによりまたはDASにより測定されるRA疾患活動性の増大に必ずしも関連せず、逆もまた然りであることが示されている。

40

【0303】

実施例10

様々なコホートに対する単変数モデルの性能

この実施例では、予測値単変数（単一バイオマーカー）モデルが、本開示の多変数モデルよりも、様々なコホートに対して劣っていることを実証する。

【0304】

各々の単一DAIMRKバイオマーカーが疾患活動性を予測する能力を、表15に示されるコホートにおいて分析し、その相関値を得た（BRASSの詳細に関しては実施例1を参照のこと；

50

CAMERAに関しては実施例7を参照のこと；INFORMに関しては実施例9を参照のこと）。

【0305】

(表15)

	BRASS		CAMERA		INFORM	
DAIMRK	相関性	p値	相関性	p値	相関性	p値
カルプロテクチン	0.42	0	0.557	0	0.251	0
CCL22	0.167	0.034	N/D*	N/D	0.123	0.005
CHI3L1	0.498	0	0.423	0	0.207	0
CRP	0.803	0	0.685	0	0.421	0
EGF	-0.218	0.005	N/D	N/D	N/D	N/D
ICAM1	0.366	0	0.23	0.012	0.186	0
ICTP	N/D	N/D	N/D	N/D	0.162	0
IL1B	N/D	N/D	0.454	0	0.161	0.001
IL1RA	0.31	0	N/D	N/D	0.183	0
IL6	0.597	0	0.693	0	0.325	0
IL6R	0.224	0.004	N/D	N/D	0.132	0.003
IL8	N/D	N/D	0.466	0	0.139	0.002
LEP	0.176	0.023	N/D		0.151	0.001
MMP1	0.411	0	0.364	0	0.135	0.003
MMP3	0.562	0	0.509	0	0.189	0
ピリジノリン	0.379	0	0.228	0.013	0.115	0.01
RETN	0.236	0.002	0.219	0.016	N/D	N/D
SAA1	0.746	0	0.658	0	0.318	0
TNFRSF1A	0.506	0	0.363	0	0.201	0
VCAM1	0.291	0	N/D	N/D	N/D	N/D
VEGFA	0.43	0	0.293	0.001	0.17	0

*N/D：「実施されず」

【0306】

この表から明らかなように、これらの単変数マーカーは、コホート集団を超えて疾患活動性を予測する一貫性をもって使用することができない。対比すると、実施例7の10マーカーパネルは、CAMERAにおいて、0.65の相関性および0.84のAUROCを示し；BRASSにおいて、代表的なLassoモデルは、0.76の平均相関性および0.88のAUROCを達成し；そして、INFORMにおいて、代表的なLassoモデルは、512サンプルにおいて、交差検証で0.44の平均相関性および0.67のAUROCを達成した。

【0307】

実施例11

DAIスコアを導く代替的モデリング

この実施例では、バイオマーカーの定量的データのデータセットに基づき疾患活動性指標スコアを導く、別の代替的方法を実証する。この実施例において、DAIスコアは、予測モデルのセットに基づく解釈関数を用いてバイオマーカーデータから決定する。予測モデルは各々、DAS28-CRPの項目を予測するものであり、この実施例ではTJC、SJCおよび患者の全般的健康評価（GHA）を予測するものである。

【0308】

DAIアルゴリズムの開発および評価

トレーニングデータ

DAIアルゴリズムを、InFoRMおよびBRASS研究の患者の臨床データおよびバイオマーカーデータを用いてトレーニングした。InFoRM研究（Index For Rheumatoid Arthritis Measurement）は、北米RA集団の多角的観察研究である。アルゴリズムのトレーニングに使用し

た患者は、2009年の4～9月の間に米国およびカナダの25カ所から動員された。参加基準は：年齢>18歳で、委員会承認のリウマチ専門医がRAと診断したことであった。同時期に生物剤およびプラセボ群を用いる治療薬試験に登録されている患者は除外した。この研究には、約3ヶ月の間隔をあけた各患者3回の訪問が含まれ、各々で臨床データおよび生物学的サンプルを収集した。

【0309】

BRASSは、マサチューセッツ州ボストンのBrigham and Women's HospitalのRB Brigham Arthritis and Musculoskeletal Diseases Clinical Research Centerで治療を受けた約1,000名のRA患者の観察研究である。参加基準は：年齢>18歳で、委員会承認のリウマチ専門医がRAと診断したことであった。この研究には、臨床データおよび生物学的サンプルの収集を行う年一度の訪問および訪問間の患者への質問が含まれる。

10

【0310】

トレーニングに使用した第1のデータセットは、512名のInFoRM患者の訪問1データからなるものであった。512名の患者の訪問は、選択した時点の研究集団全体を代表する臨床的特徴を有するよう、かつ、限られた数の関節評価者による評価を行えるよう選択した。関節評価者数は、評価者個々人の偏見をアルゴリズムの開発において評価し考慮できるよう、12名に限定した。これらの患者の平均年齢は58.9歳（20～91歳の範囲）であり、76%が女性であった。平均SJCおよびTJCは、それぞれ、4.28および5.49であった。

【0311】

512名のInFoRM訪問者の血清を用いて、25種の候補バイオマーカーのアッセイを行った。これらのバイオマーカーは、SAA1、IL6、TNFRSF1A、VEGFA、PYD、MMP1、ICAM1、カルプロテクチン、CHI3L1、MMP3、EGF、IL1RA、VCAM1、LEP、RETN、CRP、IL8、APOA1、APOC3、CCL22、IL1B、IL6R、IL18、ケラタン硫酸およびICTPであった。すべてのバイオマーカーアッセイを、Meso Scale Discovery (MSD (登録商標)) プラットフォームで行った。バイオマーカーアッセイの開発および評価の詳細については実施例1を参照のこと。

20

【0312】

バイオマーカーを、(1) 疾患活動性との単変数関連性、(2) 疾患活動性に関する多変数モデルに対する寄与、および(3) アッセイ性能に基づき、優先順位付けした。

【0313】

BRASS由来の167サンプルおよびInFoRM由来の29サンプルを含む第2の患者サンプルセットにおいて、20種の候補バイオマーカーのアッセイを行った。これらの20種の候補バイオマーカーは、SAA1、IL6、TNFRSF1A、VEGFA、PYD、MMP1、ICAM1、カルプロテクチン、YKL40、MMP3、EGF、IL1RA、VCAM1、レプチン、レジスチン、CRP、IL8、CCL22、IL1BおよびIL6Rであった。サンプルは、極端の疾患活動性に関してトレーニングデータ全体を補強しつつ、中程度の疾患活動性を有する患者も良く代表するように選択した。極端の表現型に関する補強は、得られるトレーニング集団がなおも、独立検証でそのアルゴリズムを使用する患者および使用予定集団のタイプを十分に代表している限り、アルゴリズムのトレーニングの改善をもたらすことができる。BRASSサンプル167例は、低い、中程度の、および高い疾患活動性を有する同等数の患者を代表することが意図されていた。すでに低いおよび中程度の活動性の患者が第1のトレーニングサンプル512例によりよく代表されていたことから、InFoRMサンプル29例は、高い疾患活動性を有する患者を代表するよう選択した。

30

40

【0314】

データ分析

統計分析の前に、すべてのアッセイデータを、アッセイ間CV、アッセイ内CV、校正曲線の測定可能範囲内のサンプルのパーセント、および校正曲線の範囲内の4つの血清プロセス対照を含むパラメータに関する合格／不合格基準に照らしてレビューした。校正曲線の測定可能範囲に入らないバイオマーカー値は、欠落データと認定し、データ書き出しプロセス中にそのバイオマーカーアッセイにおけるすべてのサンプル中の最小／最高検出値により補完した。2つの複製から算定されたバイオマーカー濃度のアッセイ内CVが30%よりも大きい場合、それも欠落とみなし、単変数分析から除外した。多変数分析では、データ値

50

の20%以上が欠落した場合、個別のバイオマーカーを全体として除外し、他の欠落データはKNNアルゴリズム（ $k=5$ の最近傍数）により補完した。アルゴリズムのトレーニングに使用したデータでは、すべてのバイオマーカーが20%未満の欠落値を有していたため、一つのバイオマーカーも多変数分析から除外しなかった。各バイオマーカーの値の分布をより正規的にするため、さらなる分析の前に、濃度値を $\times 0.1$ 変換した。この変換は、log変換と類似の効果を有するが、負の値の生成を回避する。変換され、補完されたバイオマーカーデータセットは、 $X_{(n \times m)}$ で示され、式中、 X は n 個のマーカーおよび m 個のサンプル由来のタンパク質データである。

【0315】

単変数分析において、各バイオマーカーのレベルと、DAS28-CRP4、DAS28-ESR4、SJC、TJC、GHA、SDAIおよびCDAIを含む疾患活動性尺度の間のPearson相関性を計算した。 10

【0316】

多変数分析において、5つの異なる回帰法により統計モデルを開発した。第1の回帰法（1）、前進段階的通常最小二乗回帰では、式 $Y = X\beta + \varepsilon$ を適用し、式中、 Y は観察された値の列ベクトルであり、 β は係数ベクトルであり、そして ε は残差である。このモデルにおいて、前進選択は、変数なしから開始する。次に、予測子 X の集合から、応答 Y に対する最大の絶対相関を有する予測子を選択し、 X_1 に対する Y の単線形回帰を実行する。ここで、残差ベクトルは X_1 に直交しており、これを新規の応答変数とする。次に、他の予測子を X_1 に直交するよう射影し、前進選択プロセスを繰り返す。

【0317】

第2の方法（2）では、Lassoを使用して、（ R^2 に基づき）バイオマーカーの優先順位を決定し、Lassoモデルを得る。このモデルにおいて「lasso」は、残差平方和を最小化し、係数の絶対値の和を定数未満にする。この方法は解釈可能モデルを生成し、リッジ回帰の安定性を示す。R. Tibshirani, J. Royal Stat. Soc. B 1996, 58(1): 267-288を参照のこと。 20

【0318】

第3の方法（3）では、Elastic Net、Lassoおよびリッジ罰則の組み合わせを適用する。この方法は、モデルの内または外のいずれかにまとめる傾向があるグルーピング効果を促し、ここでは強く相関する予測子がまとめて隔離される。T. Zou, J. Royal Stat. Soc. B 2005, 67(2): 301-320を参照のこと。上記の3つの方法の各々において、各段階で選択したマーカーを記録する。 30

【0319】

第4の方法（4）は、通常最小二乗（OLS）を用いるカード・アンド・ホエー（Curds and Whey）（CW）多変数反応である。L. Breiman and JH Friedman, J. Royal. Stat. Soc. B 1997, 59(1): 3-54を参照のこと。このモデルでは、共通の予測変数 X セットに対する各反応変数の回帰を個々に実施する通常の手順と比較して、反応変数（例えば、DASの項目）間の相関性を利用して予測精度を向上させている。CWにおいて、 $Y = XB^*S$ であり、式中、 $Y = (y_{kj})$ であり、 k は k 番目の患者であり j は j 番目の反応であり（TJCの場合、 $j = 1$ 、SJCの場合、 $j = 2$ 等）、 B はOLSを用いて得られ、 S は正準座標系から算定された縮小行列である。したがって、このアプローチは、DASの各項目に対応するサブモデルを生成する。 40

【0320】

第5の方法（5）は、カード・アンド・ホエーおよびLassoの組み合わせである（CW-Lasso）。CWのようにOLSを使用して B を得るのに代えて、Lassoを使用し、パラメータを適宜Lassoアプローチ用に調整した。

【0321】

5つの回帰方法の性能を70/30交差検証（無作為に選択されたデータの70%でのトレーニングおよび残りの30%での試験の繰り返し）で比較した。各回帰モデルにおけるマーカー数は、ネスト10分割交差検証を使用することによって選択し、特定の分析法のためのマーカー数を選択した後、そのサイズのベストフィットモデルを、その方法を代表するものとして使用した。CWアプローチ（第4および5の方法）では、DASの各項目に対応する各サブ 50

モデルのためにネスト10分割交差検証を使用した。CW-Lasso法を用いて開発したモデルは全体として最良の性能を示した。以下のセクションは、主としてCW-Lassoアプローチを用いた結果で構成されている。

【0322】

以下を含む多くの基準に従い、すべてのトレーニングサンプルにおいて試験した20種の候補バイオマーカーの優先順位を決定した：疾患活動性との関連性の強度および多変数モデルへの寄与；疾患活動性との相関性の、実現性データセットおよびトレーニング間の一貫性；CRPは、DAS28-CRP4に含まれるためおよび独立検定サンプルにおけるサブモデル予測精度を高めなかったための両方の理由から、TJC、SJCおよびPGAに関する任意のサブモデルから除外した（しかし、CRPは、DAI式の一部として、最終DAIスコアの計算で使用される）；ロバストなアッセイ性能（IL1Bは、その濃度が免疫アッセイの検出限界を下回ることが多かったため、最終モデリングから除外した）；既知の薬物効果（IL6Rは、疾患活動性に対する薬物の効果に非依存的にトシリズマブから強い影響を受けることが分かっていたため、最終モデリングから除外した）；および安定性（IL8は、血清サンプルが低温で維持されない場合にその測定可能レベルが劇的に上昇することがわかっていたため、最終モデリングから除外した）。これらの基準から、15種の候補バイオマーカーを最終アルゴリズムに含めることを検討した。表16を参照のこと。

【0323】

（表16）

バイオマーカー	機能カテゴリー
カルプロテクチン	サイトカインおよび受容体
CHI3L1	骨格
EGF	成長因子
ICAM1	接着分子
IL1RA	サイトカインおよび受容体
IL6	サイトカインおよび受容体
LEP	ホルモン
MMP1	マトリクス メタロプロテイナーゼ
MMP3	マトリクス メタロプロテイナーゼ
PYD	骨格
RETN	ホルモン
SAA1	急性期反応
TNFRSF1A	サイトカインおよび受容体
VCAM1	接着分子
VEGFA	成長因子

【0324】

アルゴリズムのトレーニング

すべてのデータをバイオマーカーの優先順位の決定に使用する一方、サブセットを最終アルゴリズムのトレーニングに使用した。このサブセットは、広範囲の疾患活動性レベルを有し、すべての疾患活動性レベルの患者をよく代表するよう選択した。BRASSサンプルのみ（計167）；BRASSサンプルおよび、均一な疾患活動性分布を有するよう選択したInF

oRMサンプル（167 +～ 100）；または、BRASSサンプルおよび、BRASSサンプルと同様の疾患活動性分布を有するInFoRMサンプル（167 +～ 100）を使用してトレーニングしたモデルの性能の比較を行った。

【0325】

この目的のために確保しておいたBRASSおよびInFoRMサンプル（計70例）の独立セットにおいて、モデルの性能を評価した。この独立検定セットのDAS28-CRP分布は、過去の研究のそれと同様であった（ほぼ正規）。以下に示されるように、中央カットオフを用いてDASの高低を予測するためのDAS28-CRPに対する相関性（ r ）およびROC曲線下面積（AUROC）は、BRASSサンプルと「BRASS様」InFoRMサンプルを用いてトレーニングした場合に高かったが、その差は統計的に有意ではなかった。以下の表17ではLasso回帰法を使用している。

10

【0326】

（表17）

トレーニングセット	r	AUROC
BRASSのみ	0.53	0.68
BRASS + 均一InFoRM	0.54	0.69
BRASS + BRASS様InFoRM	0.55	0.71

【0327】

20

最終トレーニングでは、BRASSと「BRASS様」InFoRMサンプルの組み合わせを選択した。最終アルゴリズムの開発には、トレーニングセット内での交差検証ならびにInFoRMの512名の患者およびCAMERA患者を用いた検定で優れた性能を示したことから、CW-Lasso回帰法を選択した（別のサンプルコホートにおけるアルゴリズム検定の詳細に関しては以下のDAIアルゴリズムの性能を参照のこと）。この方法を適用するにあたって、縮小行列をTJCおよびSJCの予測に適用した。10分割交差検証は、以下の13種のマーカーが性能上最適であることを示した。表18を参照のこと。

【0328】

（表18）

マーカー	TJC	SJC	PGA
カルプロテクチン	X		
CHI3L1	X	X	
EGF	X	X	X
IL6	X	X	X
LEP	X		X
MMP1			X
MMP3			X
PYD	X	X	
RETN			X
SAA1	X	X	X
TNFRSF1A	X		X
VCAM1	X		X
VEGF1	X		X

30

【0329】

このセットから、アッセイ失敗率の上昇を考慮してPYDおよびカルプロテクチンを除外した。残り11種のバイオマーカーは、13種の完全セットと非常によく似たアルゴリズム性能を示した。検証のために、この11マーカーを用いてCW-Lasso回帰により開発したアルゴ

40

50

リズムを選択し、BRASS + BRASS様 InFoRMサンプル由来のデータにおけるDAS28-CRPを推定した。TJC、SJCおよびPGHAの推定を、DAS28-CRPを計算するのに使用される式と類似の式において、CRP検定結果と組み合わせた。

$$DAS28CRP = 0.56\sqrt{TJC} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.14PGHA + 0.36 \log\left(\frac{CRP}{10^6} + 1\right) + 0.96$$

$$PDAS = 0.56\sqrt{IPTJC} + 0.28\sqrt{IPSJC} + 0.14PPGHA + 0.36 \log\left(\frac{CRP}{10^6} + 1\right) + 0.96$$

【0330】

式中、IPTJC = 改善されたTJC予測、IPSJC = 改善されたSJC予測、PPGHA = 予測されたPGHA、そしてPDASは予測されたDAS28-CRPである（詳細は以下で定義されている；選択したアルゴリズムを参照のこと）。DAIスコアは、この式から得られる結果である。

【0331】

表19は、2つの研究コホートであるCAMERAおよびInFoRMにおけるTJC、SJC、PGHAおよびDAS28-CRPに関して、PDASアルゴリズムによって予測された値と現実の値の相関性を示している。

【0332】

（表19）

研究	TJC	SJC	PGHA	DAS28-CRP
CAMERA	0.445	0.536	0.427	0.726
InFoRM (512名の被験体)	0.223	0.328	0.388	0.53

【0333】

選択したアルゴリズム

トレーニングプロセスから選択した11マーカー+ CRP Lassoモデルは、以下のようものである：

$$PTJC = -38.564 + 3.997*(SAA1)^{1/10} + 17.331*(IL6)^{1/10} + 4.665*(CHI3L1)^{1/10} - 15.236*(EGF)^{1/10} + 2.651*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.641*(LEP)^{1/10} + 4.026*(VEGFA)^{1/10} - 1.47*(VCAM1)^{1/10};$$

$$PSJC = -25.444 + 4.051*(SAA1)^{1/10} + 16.154*(IL6)^{1/10} - 11.847*(EGF)^{1/10} + 3.091*(CHI3L1)^{1/10} + 0.353*(TNFRSF1A)^{1/10};$$

$$PPGHA = -13.489 + 5.474*(IL6)^{1/10} + 0.486*(SAA1)^{1/10} + 2.246*(MMP1)^{1/10} + 1.684*(レプチン)^{1/10} + 4.14*(TNFRSF1A)^{1/10} + 2.292*(VEGFA)^{1/10} - 1.898*(EGF)^{1/10} + 0.028*(MMP3)^{1/10} - 2.892*(VCAM1)^{1/10} - .506*(RETN)^{1/10};$$

$$IPTJC = \max(0.1739*PTJC + 0.7865*PSJC, 0);$$

$$IPSJC = \max(0.1734*PTJC + 0.7839*PSJC, 0);$$

$$DAIスコア = \text{round}(\max(\min((.56*\sqrt{IPTJC} + .28*\sqrt{IPSJC} + .14*PPGA + .36*\ln(CRP/10^6 + 1))*10.53 + 1, 100), 1)).$$

【0334】

最終DAアルゴリズムのために、11マーカー+ CRP CW-Lassoモデルからの結果をスケール化および概数化して、DAIスコア1がDAS28-CRP値0と等価であり、DAIスコア100がDAS28-CRP値9.4と等価になるよう1～100のスケールの整数にした。

【0335】

上式における遺伝子名は、MSD（登録商標）プラットフォームにより得られるような血清タンパク質濃度に対応している。バイオマーカー濃度は、表20に示される範囲で得た（95%区間）。

【0336】

10

20

30

40

50

(表 20)

	pg/ml	
バイオマーカー	下限	上限
IL6	2.2	104
EGF	20	383
VEGFA	83	776
LEP	2,226	139,885
SAA1	636,889	99,758,140
VCAM1	354,026	1,054,681
CRP	245,332	76,399,801
MMP1	3,047	39,373
MMP3	9,203	134,262
TNFRSF1A	1,139	4,532
RETN	3,635	19,308
CHI3L1	25,874	442,177

10

20

【0337】

DAIアルゴリズムの性能

この実施例で上記のように開発されたアルゴリズムの性能を独立して検定するために、CAMERA研究から得た計120例の血清サンプルを分析した（CAMERA研究の詳細に関しては実施例7を参照のこと）。これらのうち、72サンプルは、対象のベースライン訪問時に採取し、48サンプルはベースラインから6ヶ月後の訪問時に採取した。各サンプル中の23種の血清タンパク質バイオマーカーの濃度を測定した：APOA1、APOC3、カルプロテクチン、CC L22、CHI3L1（YKL40）、CRP、EGF、ICAM1、IL18、IL1B、IL1RA、IL6、IL6R、IL8、LEP、MMP1、MMP3、PYD、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1およびVEGFA。マーカーの濃度は、Meso Scale Discovery SECTOR（登録商標）Imager 6000または個々のELISAのいずれかを用いる専用免疫アッセイにより決定した。

30

【0338】

個々のバイオマーカーとDAS28-CRP、SJC28およびTJC28の臨床評価尺度との間の関連性を、log変換した濃度のPearson相関性（ r ）により評価した。相関 p 値は、BenjaminiおよびHochbergの方法を用いて偽検出率（FDR）を推定することにより多重仮説検定で調整した。J. Royal Stat. Soc. B 1995 57(1): 289-300を参照のこと。

【0339】

試験した23種のタンパク質のうち、14種は、DAS28-CRPと、11種はSJC28と、そして9種はTJC28と、統計的に有意に相関した（ $FDR < 0.05$ ）。個々のバイオマーカーと各臨床疾患活動性尺度との間のPearson相関性（ r ）を示す表22を参照のこと。 q 値はFDRを反映しており、これは p 値を多重仮説検定で調整することによって計算した。統計的に有意な関連性（ $q < 0.05$ ）を太字で示す。表21に示されるように、疾患活動性と関連した個々のバイオマーカーは、RA疾患の病態生理に関連する経路をある程度示していた（機能カテゴリー）。

40

【0340】

(表 21)

バイオマーカー	機能カテゴリー	DAS28-CRP		SJC28		TJC28	
		r	q値	r	q値	r	q値
カルプロテクチン	サイトカインおよび受容体	0.56	<0.01	0.38	<0.01	0.33	<0.01
CHI3L1	骨格	0.42	<0.01	0.35	<0.01	0.30	<0.01
CCL22	サイトカインおよび受容体	-0.04	0.75	-0.13	0.19	-0.03	0.73
CRP	急性期反応	0.69	<0.01	0.41	<0.01	0.36	<0.01
EGF	成長因子	-0.07	0.46	-0.08	0.42	-0.12	0.28
ICAM1	接着分子	0.23	0.02	0.13	0.20	0.08	0.44
IL1B	サイトカインおよび受容体	0.45	<0.01	0.34	<0.01	0.31	<0.01
IL6	サイトカインおよび受容体	0.69	<0.01	0.50	<0.01	0.41	<0.01
IL6R	サイトカインおよび受容体	0.01	0.97	0.03	0.71	0.02	0.89
IL8	サイトカインおよび受容体	0.47	<0.01	0.46	<0.01	0.30	<0.01
IL1RA	サイトカインおよび受容体	0.01	0.97	0.05	0.58	-0.09	0.44
LEP	ホルモン	0.00	0.97	-0.07	0.53	-0.06	0.56
MMP1	MMPs	0.36	<0.01	0.29	<0.01	0.19	0.06
MMP3	MMPs	0.51	<0.01	0.40	<0.01	0.26	<0.01
PYD	骨格	0.23	0.04	0.29	<0.01	0.21	0.09
RETN	ホルモン	0.22	0.03	0.13	0.20	0.13	0.28
SAA1	急性期反応	0.66	<0.01	0.43	<0.01	0.37	<0.01
TNFRSF1A	サイトカインおよび受容体	0.36	<0.01	0.30	<0.01	0.24	0.02
VCAM1	接着分子	0.13	0.24	0.14	0.20	0.08	0.56
VEGFA	成長因子	0.29	<0.01	0.18	0.12	0.07	0.56

10

20

30

【0341】

これらの23種のバイオマーカーのサブセットを用いた2つの事前設定アルゴリズム、プロトタイプおよび最終アルゴリズムを、各訪問時（ベースラインおよび6ヶ月）の各対象の総DAIスコアを計算するのに適用した。これらのアルゴリズムは、他の臨床コホート由来の独立サンプルを用いて研究前にトレーニングした。アルゴリズムの性能は、ベースラインおよび6ヶ月訪問時の疾患活動性の高低を特定するためのPearson相関性（r）およびROC曲線下面積（AUROC）により評価した。ROC分析の参照分類は、寛解／低い疾患活動性と中程度および高い疾患活動性を分ける閾値である2.67のDAS28-CRPに基づくものとした。

【0342】

40

多変数モデル用のプロトタイプアルゴリズム

タンパク質バイオマーカーの線形結合を用いた第1のアルゴリズムすなわち「プロトタイプアルゴリズム」を、DAS28を直接的に推定するよう対象サンプルでトレーニングし、これを、本明細書の他所に記載の次式により提供した：

$DAI = b_0 + b_1 * DAIMRK_1^x - b_2 * DAIMRK_2^x - b_3 * DAIMRK_3^x \dots - b_n * DAIMRK_n^x$ ；式中、DAIはDAIスコアであり、 $b_0 \sim b_n$ は定数であり、 $DAIMRK_1 \sim DAIMRK_n^x$ は、x乗に変換された、DAIMRKパネルから選択したn個の異なるバイオマーカーの血清濃度である。

【0343】

この実施例で使用したプロトタイプアルゴリズムは：

$DAI = (-16.1564) - (0.0606 * \text{カルプロテクチン}^{1/10}) + (0.2194 * \text{CHI3L1}^{1/10}) + (1.1886$

50

$*ICAM1^{1/10}) + (2.7738*IL6^{1/10}) + (0.7254*MMP1^{1/10}) - (0.8348*MMP3^{1/10}) + (1.0296*PYD^{1/10}) + (1.1792*SAA1^{1/10}) + (2.4422*TNFRSF1A^{1/10}) + (0.3272*VEGFA^{1/10})$
であった。

【0344】

このプロトタイプアルゴリズムは、DAS28-CRPに対して0.65のPearson相関性 (r) および0.84のAUROCを達成した。

【0345】

最終アルゴリズム用のバイオマーカーの選択

第2のアルゴリズムは、TJC28、SJC28およびPGHAの3つの臨床評価を別々に推定するように、血清バイオマーカー濃度を用いて導いた。これらはすべてDAS28-CRPを計算するのに使用される式の項目であることに留意されたい：

$DAS28-CRP = 0.56*\sqrt{TJC28} + 0.28*\sqrt{SJC28} + 0.36*\ln(CRP + 1) + (0.014*PGHA) + 0.96。$

【0346】

次に、疾患活動性の臨床評価、特にPGHA、TJC28およびSJC28を予測および推定するバイオマーカーを選択した。得られた推定値を、血清CRP濃度測定値と組み合わせて、総DAIスコアを計算した。臨床疾患活動性尺度を予測するバイオマーカー、それらの組み合わせおよびCRPの3つのパネルを示す図22を参照のこと。CW-Lasso法を使用してDAS28の個々の項目、すなわちTJC28、SJC28、およびPGHAを予測した。バイオマーカー項は、それらが交差検証済みモデルの性能の改善を助ける場合は、CW-Lassoに含めるが、この基準は各項が単変数分析において統計的に有意であることを示唆するものではないことに留意されたい。バイオマーカーは、それが有意な単変数相関性を有さない場合であっても多変数モデルに有意な寄与をすることがあるし、それが有意な単変数相関性を有するとしても多変数モデルに有意な寄与をしないこともある。実際、表18のバイオマーカーを用いて上記の (a) ~ (c) の臨床評価を予測する各アルゴリズムの比較は、各アルゴリズムのすべてのバイオマーカーが個々に臨床評価と統計的に相関していたわけではないことを示している。例えば、EGF、LEP、VEGFAおよびVCAM1の血清濃度値はすべて、TJC28を予測するアルゴリズムに含まれているが、これらのマーカーの各々は、個々には、TJCとの相関性に関して ≥ 0.28 のq値を示した。しかし、これらのマーカーを含めることで、独立交差検証検定セットにおける多変数モデルの性能が改善されるのである。

【0347】

本実施例の方法により導かれる総DAIスコアは、1~100の整数として得た。このスコアを導くのに使用した式は以下の通りであった：

$DAIスコア = ((0.56*\sqrt{PTJC}) + 0.28*\sqrt{PSJC}) + 0.36*\log(CRP/10^6 + 1) + (0.14*PPGHA) + 0.96)*10.53) + 1、$

式中、PTJC = 予測されたTJC28、PSJC = 予測されたSJC28およびPPGHA = 予測されたPGA。本明細書に記載されるDAIスコアを導く他の式と異なり、この実施例の式では、特定の臨床疾患活動性尺度 (TJC28、SJC28、PGHA) の最良の予測および相関性を導くよう、個々のバイオマーカーの測定値に、図22に示されるような情報およびバイオマーカーの冗長性削除に基づく重みをつけた。この結果、以下のバイオマーカーセット由来のデータを含めることとした：PTJCに関してはSAA1、IL6、CHI3L1、EGF、TNFRSF1A、LEP、VEGFAおよびVCAM1；PSJCに関してはSAA1、IL6、EGF、CHI3L1およびTNFRSF1A；PPGHAに関してはSAA1、MMP1、LEP、TNFRSF1A、VEGFA、EGF、MMP3、VCAM1およびRETN；ならびにCRP。したがって、全体としては、以下の12マーカーセット由来のデータを使用してDAIスコアを導いた：CHI3L1、CRP、EGF、IL6、LEP、MMP1、MMP3、RETN、SAA1、TNFRSF1A、VCAM1およびVEGFA。疾患活動性の予測される臨床評価は、以下の式にしたがって開発した：

(a) $PTJC = -38.564 + (3.997*SAA1^{1/10}) + (17.331*IL6^{1/10}) + (4.665*CHI3L1^{1/10}) - (15.236*EGF^{1/10}) + (2.651*TNFRSF1A^{1/10}) + (2.641*LEP^{1/10}) + (4.026*VEGFA^{1/10}) - (1.47*VCAM1^{1/10})；$

(b) $PSJC = -25.444 + (4.051*SAA1^{1/10}) + (16.154*IL6^{1/10}) - (11.847*EGF^{1/10}) + (3$

$.091 * \text{CHI3L1}^{1/10} + (0.353 * \text{TNFRSF1A}^{1/10})$; および
 (c) $\text{PPGHA} = -13.489 + (5.474 * \text{IL6}^{1/10}) + (0.486 * \text{SAA1}^{1/10}) + (2.246 * \text{MMP1}^{1/10}) + (1.684 * \text{LEP}^{1/10}) + (4.14 * \text{TNFRSF1A}^{1/10}) + (2.292 * \text{VEGFA}^{1/10}) - (1.898 * \text{EGF}^{1/10}) + (0.028 * \text{MMP3}^{1/10}) - (2.892 * \text{VCAM1}^{1/10}) - (0.506 * \text{RETN}^{1/10})$ 。

【0348】

上記のアルゴリズムがDAIスコアを導く性能は、ベースラインおよび6ヶ月の訪問時の疾患活動性の高低を特定するためのPearson相関性 (r) およびROC曲線下面積 (AUROC) により評価した。Pearson相関性は0.73であり、AUROCは0.87であり、ROC分析の参照分類は、寛解／低い疾患活動性と中程度または高い疾患活動性を分ける閾値である2.67のDAS28-CRP閾値に基づくものとした。ベースラインと6ヶ月の訪問時の間のバイオマーカーベースのDAIスコアの変化を、対応のあるWilcoxon順位和検定により評価した。

10

【0349】

数名の患者に関して2つのサンプルが含まれることによって第2のアルゴリズムの性能が過大評価されていないことを確認するため、各対象につき一つの訪問のみを無作為に選択して含めたサンプルのサブセットも分析した。アルゴリズムはこれらのサブセットにおいても同様の良い性能を示した。また、2.67のDAS28-CRPカットオフを使用して、低い疾患活動性グループと高い疾患活動性グループの間の数の不均衡に起因するAUROCの潜在的偏りを分析した。カットオフを4.6のDAS28-CRP中央値に設定した場合、AUROCは0.83であった。

【0350】

20

DAIアルゴリズムにより生成されたDAS28の個々の項目の予測が実際のTJC28、SJC28およびPGHAと相関する場合、その相関係数は、一般にRA疾患活動性の予測子として単独で使用するマーカーであるCRPの係数よりも高くなる（したがって臨床疾患活動性尺度とのより良い相関性を提供する）傾向が見られた。図23を参照のこと。

【0351】

次に、DAIスコアがCAMERA研究で使用する治療プロトコルに応じて変化するかどうかを判定する分析を行った。両訪問（ベースラインおよび6ヶ月）時のDAIスコアを利用できる全対象に関して、中央スコアが52から37に低下した ($p = 2.2\text{E-}6$; $n = 46$)。図24を参照のこと。集中治療部門および従来治療部門を別々に検討した。集中治療部門でも52から36へのDAIスコア中央値の有意な低下がみられた ($p = 2.5\text{E-}5$; $n = 31$)。従来治療部門では、DAIスコア中央値は59から45に低下した ($p = 0.06$; $n = 15$)。

30

【0352】

結論として、この実施例は、様々な生物学的経路を表す血清タンパク質バイオマーカーが、RAの疾患活動性と一貫して関連していたことを示している。これらのバイオマーカーのいくつか由来の情報を組み合わせる事前設定DAIアルゴリズムは、独立検定セットで評価した場合、RA疾患活動性の予測において良好な性能を示した。このアルゴリズムによるTJC、SJCおよびPGHAの推定は、疾患活動性の現実の臨床尺度と相関した。さらに、分析した対象のその後のDAIスコアは、治療後におよび治療に反応して初期DAIスコアよりも低下した。

【0353】

40

実施例12

関節損傷の進行を予測するためのDAIの使用

実施例12では、RA対象における関節損傷の進行を予測するためのDAIスコアの使用を実証する。この実施例において、BeSt（オランダ、"Behandelstrategieën"）研究の89名の参加対象由来の血清サンプルを分析した。BeSt研究は、早期発症RA患者に対する4つの異なる治療方針の臨床的効果および放射線学的転帰を比較するよう設計された多角的無作為化比較試験である。YP Goekoop-Ruiterman et al., Arth Rheum. 2005, 52: 3381-3390を参照のこと。第1年に収集した血清中の血清バイオマーカーを評価した。第1年および第2年の総Van der Heijde版Sharpスコア (TSS) を使用した。

【0354】

50

第1年のDAIスコアを、第1年から第2年のTSSの変化を予測する能力に関して評価した。TSS増大の危険のある患者の特定は、重大な臨床的関心事である。DAIスコアは、TSSの変化と相関した ($P < 0.001$)。表22を参照のこと。さらに、観察されたDAIスコアの相関係数は、第1年TSSを除く試験したいずれの臨床変数よりも大きかった。TSSは臨床試験においてのみ評価され、一般的な臨床実務では利用されていないため、このことは、DAIスコアが、進行性の関節損傷の予測に関して従来の臨床変数よりも優れた性能を示す可能性を有することを示唆している。DAIスコアはまた、第1年TSSを除く他の臨床変数よりも、TSS増大患者を特定するための受信者動作特性曲線下面積が大きいことが観察された。

【0355】

(表22)

	P値	相関性	AUROC
TSS	<0.001	0.541	0.765
DAI	<0.001	0.435	0.686
CRP	<0.001	0.366	0.64
ESR	0.027	0.216	0.527
DAS-ESR	0.001	0.33	0.567
DAS-CRP	0.001	0.351	0.595
TJC28	0.012	0.252	0.492
SJC28	0.003	0.3	0.653
RAI	0.164	0.11	0.485
SJC44	0.106	0.14	0.56
VAS	0.06	0.174	0.554

【0356】

実施例13

DAIスコアは共存疾患に影響されない

512名の対象を、InFoRMコホートから、年齢、性別、DAS28CRP (DAS28) および疾患期間に関してコホート全体を代表するよう選択した。共存疾患を有する患者のCRP、CDAI、DAS28およびDAI中央値の比率を、共存疾患を有さない患者と比較し、DAIのロバスト性を評価した。DAIを計算するため、多項目免疫アッセイを用いてIL-6、EGF、VEGF-A、レプチン、SAA、CRP、VCAM-1、MMP-1、MMP-3、レジスチン、YKL-40およびTNF-RIの濃度を測定し、これらを実施例11に示されるアルゴリズムで組み合わせた。関心対象の共存疾患には、高血圧、骨関節炎、骨折既往、糖尿病、精神病、消化性潰瘍、シェーグレン症候群、線維筋痛、COPDおよび喘息を含めた。差の有意性は、マルチプルテスト補正を適用するWilcoxon順位和検定により判定した。マルチプルテスト補正については、Benjamini and Hochberg. J. Royal Stat. Soc. B 1995 57(1): 289-300に記載されている。結果は、その状態を有する人における測定 (例えばCDAI) 中央値を、その状態を有さない人に対する比率として報告する。

【0357】

この結果により、いくつかの共存疾患が疾患活動性尺度中央値の差に関連し、その大部分はこれを増大させることが示された。各々の共存疾患を有する人とその共存疾患を有さない人を比較すると、中央スコアの比率は、概ね、DAS28 [1.0~1.4の範囲] およびDAI [1.0~1.2の範囲] よりもCRP [0.8~2.1の範囲] およびCDAI [1.0~1.8の範囲] において大きかった。4つの結果指標をあわせると、中央スコアの有意差の大多数は、線維筋痛、精神病、シェーグレンおよび高血圧を有する患者において観察された (表1)。DAIは、男

性対女性（中央値41.7 vs 42.3、p値：0.46）または現喫煙者対非喫煙者（中央値：38.5 vs 42.7、p値：0.13）では有意差がなかった。スコアは、BMIにより有意に変化し：BMI ≤ 30の対象ではDAIスコア中央値は38.7であり、BMI > 30の対象の中央値は46.3であった。

【0358】

（表23）疾患活動性尺度の中央値の比率

サブグループ	N (%)	CRP	CDAI	DAS28	DAI
線維筋痛	33 (6)	1.6*	1.6*	1.3*	1.1
精神病	24 (5)	1.7	1.7*	1.4*	1.1
シェーグレン	20 (4)	1.0	1.8*	1.3*	1.1
高血圧	223 (44)	1.0	1.3*	1.1*	1.1
消化性潰瘍	19 (4)	0.8	1.5*	1.2	1.0
骨関節炎	173 (34)	1.0	1.2	1.1	1.0
骨粗しょう症性骨折	131 (26)	0.9	1.0	1.0	1.0
糖尿病	72 (14)	0.9	1.1	1.1	1.1
喘息	50 (10)	1.5	1.2	1.1	1.1
COPD	20 (4)	2.1	1.1	1.0	1.2

1.0の値は、共存疾患を有する人対有さない人の測定中央値に差がないことを示唆している。

*共存疾患を有さない集団に対する有意差あり、偽検出率 < 10%

【0359】

結論として、DAIは、関節リウマチ（「RA」）の疾患活動性を評価およびモニターすることが確認された。一般的な共存疾患を有する患者のRA疾患活動性を評価すると、DAIは、検定した他の尺度よりも共存疾患の存在による交絡が小さいようである。これは、RAにおける生物学的経路を代表する複数のバイオマーカーが含まれていることによるものと考えられる。

【0360】

実施例14

DAIスコアによる未分類関節炎の疾患活動性の測定

DASは未分類関節炎（「UA」）の疾患活動性の有効な尺度であることが示されている。F ransen, J. et al. Arthritis Care and Research, 62(10): 1392-8, 2010を参照のこと。したがって、DASを推定する実施例11のモデルは、UA疾患活動性の尺度であるDAIスコアを計算していることになる。あるいは、実施例11と同様のモデルは、DAIスコアがUA疾患活動性の尺度となるようにトレーニングされる。

【0361】

本明細書において引用したすべての刊行物および特許出願は、それぞれ個別の刊行物または特許出願が具体的かつ個別に参照により組み入れられていることが示されているものとして、参照により本明細書に組み入れられる。

【0362】

上記発明は、十分な理解をはかるために実例および実施例によりある程度詳細に記載さ

れているが、当業者には、本発明の教示に照らして、添付の特許請求の範囲に定義される発明の精神または範囲から逸脱することなく一定の変更および修正がなされ得ることが容易に理解できるであろう。

【図 1 - 1】

TWOMRK セット

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
1	CRP	IL8	0.79	1.00	0.59
2	CRP	EGF	0.77	1.00	0.57
3	SAA1	EGF	0.75	0.99	0.53
4	VCAM1	IL8	0.75	0.99	0.45
5	CRP	RETN	0.75	0.98	0.48
6	SAA1	IL8	0.75	0.98	0.52
7	IL18	CRP	0.75	1.00	0.52
8	カルプロテクチン	IL8	0.75	0.97	0.45
9	ICAM1	IL8	0.75	0.97	0.40
10	CRP	LEP	0.74	0.96	0.49
11	IL8	CHI3L1	0.74	0.96	0.44
12	ICTP	CRP	0.74	0.98	0.50
13	ケラタン硫酸	CRP	0.73	0.96	0.50
14	IL1RN	IL8	0.73	0.95	0.48
15	ICTP	IL1RN	0.73	0.95	0.35
16	カルプロテクチン	CRP	0.73	0.95	0.48
17	LEP	IL8	0.73	0.94	0.41
18	EGF	LEP	0.73	0.94	0.43
19	IL8	TNFRSF1A	0.73	0.93	0.43
20	EGF	ICAM1	0.73	0.93	0.39
21	EGF	IL8	0.72	0.92	0.43
22	CRP	IL1B	0.72	0.92	0.49
23	CRP	ICAM1	0.72	0.91	0.44
24	CRP	CCL22	0.72	0.91	0.47
25	CRP	APOA1	0.72	0.90	0.46
26	IL8	IL6	0.72	0.90	0.43
27	CRP	TNFRSF1A	0.72	0.90	0.47
28	IL1RN	EGF	0.71	0.89	0.43
29	EGF	VCAM1	0.71	0.89	0.42
30	CRP	VEGFA	0.71	0.88	0.45
31	CRP	APOC3	0.71	0.88	0.45
32	CRP	MMP3	0.71	0.87	0.43
33	CRP	IL6	0.71	0.87	0.45
34	CRP	CHI3L1	0.71	0.86	0.45
35	CRP	VCAM1	0.71	0.86	0.46
36	CRP	IL6R	0.71	0.85	0.45
37	EGF	CHI3L1	0.71	0.85	0.41
38	APOA1	IL8	0.71	0.84	0.40

【図 1 - 2】

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
39	CRP	MMP1	0.71	0.84	0.44
40	MMP3	IL8	0.71	0.83	0.39
41	CRP	SAA1	0.71	0.83	0.46
42	IL8	CCL22	0.70	0.82	0.37
43	SAA1	RETN	0.70	0.82	0.41
44	ICTP	カルプロテクチン	0.70	0.93	0.41
45	カルプロテクチン	EGF	0.70	0.81	0.39
46	IL1RN	CRP	0.70	0.81	0.45
47	IL18	SAA1	0.70	0.92	0.39
48	IL8	IL6R	0.70	0.80	0.37
49	EGF	MMP1	0.70	0.80	0.39
50	SAA1	LEP	0.70	0.80	0.41
51	IL8	APOC3	0.70	0.79	0.37
52	RETN	IL8	0.70	0.79	0.39
53	EGF	APOA1	0.70	0.78	0.39
54	EGF	TNFRSF1A	0.70	0.78	0.41
55	IL18	カルプロテクチン	0.70	0.90	0.41
56	ICAM1	LEP	0.69	0.77	0.29
57	IL8	IL1B	0.69	0.77	0.38
58	EGF	MMP3	0.69	0.76	0.39
59	EGF	IL1B	0.69	0.76	0.40
60	LEP	VCAM1	0.69	0.75	0.36
61	ケラタン硫酸	カルプロテクチン	0.69	0.89	0.41
62	EGF	IL6	0.69	0.75	0.39
63	EGF	APOC3	0.69	0.74	0.37
64	EGF	VEGFA	0.69	0.74	0.42
65	EGF	RETN	0.69	0.73	0.39
66	IL8	VEGFA	0.69	0.73	0.38
67	SAA1	IL1B	0.69	0.72	0.42
68	EGF	CCL22	0.69	0.72	0.39
69	IL8	MMP1	0.69	0.71	0.37
70	EGF	IL6R	0.69	0.71	0.38
71	ICTP	LEP	0.69	0.88	0.32
72	LEP	IL1B	0.69	0.70	0.32
73	ICTP	CHI3L1	0.68	0.87	0.30
74	ケラタン硫酸	IL1RN	0.68	0.86	0.35
75	SAA1	VCAM1	0.68	0.70	0.40
76	LEP	APOA1	0.68	0.70	0.34
77	SAA1	APOA1	0.68	0.69	0.39

【図 1 - 3】

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
78	ICTP	SAA1	0.68	0.85	0.37
79	IL18	CHI3L1	0.68	0.83	0.34
80	ICAM1	IL1B	0.68	0.69	0.31
81	ケラタン硫酸	CHI3L1	0.67	0.82	0.34
82	IL1RN	SAA1	0.67	0.68	0.39
83	VCAM1	IL1B	0.67	0.68	0.38
84	SAA1	ICAM1	0.67	0.67	0.35
85	SAA1	CCL22	0.67	0.67	0.40
86	SAA1	VEGFA	0.67	0.66	0.37
87	カルプロテクチン	SAA1	0.67	0.66	0.39
88	VCAM1	RETN	0.67	0.65	0.31
89	LEP	CHI3L1	0.67	0.65	0.28
90	IL18	IL1RN	0.66	0.81	0.34
91	IL18	EGF	0.66	0.80	0.29
92	SAA1	APOC3	0.66	0.64	0.38
93	SAA1	CHI3L1	0.66	0.64	0.37
94	ICTP	VCAM1	0.66	0.77	0.26
95	LEP	TNFRSF1A	0.66	0.63	0.28
96	ICTP	VEGFA	0.66	0.75	0.25
97	ICTP	ICAM1	0.66	0.74	0.25
98	ケラタン硫酸	LEP	0.66	0.73	0.30
99	ケラタン硫酸	TNFRSF1A	0.66	0.71	0.29
100	SAA1	IL6R	0.66	0.63	0.37
101	SAA1	MMP3	0.66	0.62	0.36
102	APOA1	VCAM1	0.66	0.62	0.32
103	SAA1	IL6	0.66	0.61	0.36
104	ICAM1	RETN	0.66	0.61	0.25
105	LEP	RETN	0.66	0.60	0.25
106	SAA1	TNFRSF1A	0.66	0.60	0.37
107	ICTP	TNFRSF1A	0.66	0.70	0.24
108	ICAM1	MMP3	0.66	0.60	0.25
109	ICAM1	VCAM1	0.66	0.59	0.26
110	ICTP	EGF	0.66	0.69	0.26
111	ケラタン硫酸	VCAM1	0.66	0.68	0.29
112	ケラタン硫酸	EGF	0.66	0.67	0.30
113	CHI3L1	IL1B	0.66	0.59	0.33
114	SAA1	MMP1	0.66	0.58	0.37
115	LEP	MMP3	0.66	0.58	0.30
116	ICAM1	CHI3L1	0.65	0.57	0.23

【図 1 - 4】

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
117	ICAM1	IL6R	0.65	0.57	0.28
118	IL18	VEGFA	0.65	0.64	0.31
119	ケラタン硫酸	SAA1	0.65	0.63	0.34
120	IL18	APOC3	0.65	0.62	0.28
121	カルプロテクチン	ICAM1	0.65	0.56	0.25
122	IL18	LEP	0.65	0.61	0.32
123	IL1RN	ICAM1	0.65	0.56	0.26
124	ICTP	APOC3	0.65	0.60	0.24
125	LEP	MMP1	0.65	0.55	0.26
126	ICTP	IL6	0.65	0.58	0.31
127	MMP3	VCAM1	0.65	0.55	0.30
128	IL1RN	IL1B	0.65	0.54	0.36
129	IL18	VCAM1	0.65	0.57	0.29
130	ICAM1	IL6	0.65	0.54	0.25
131	IL18	IL6	0.65	0.56	0.31
132	LEP	IL6R	0.64	0.53	0.25
133	IL18	ICAM1	0.64	0.55	0.28
134	ICAM1	APOA1	0.64	0.53	0.25
135	IL1B	TNFRSF1A	0.64	0.52	0.30
136	IL1RN	LEP	0.64	0.52	0.28
137	IL18	TNFRSF1A	0.64	0.54	0.27
138	IL1RN	VCAM1	0.64	0.51	0.30
139	ICAM1	TNFRSF1A	0.64	0.51	0.25
140	ケラタン硫酸	ICAM1	0.64	0.52	0.28
141	VCAM1	CCL22	0.64	0.50	0.31
142	VCAM1	IL6R	0.64	0.50	0.30
143	IL18	MMP1	0.64	0.51	0.26
144	カルプロテクチン	LEP	0.64	0.50	0.25
145	カルプロテクチン	VCAM1	0.64	0.49	0.31
146	ICTP	IL1B	0.64	0.50	0.23
147	VCAM1	CHI3L1	0.64	0.49	0.29
148	ICAM1	VEGFA	0.64	0.48	0.24
149	ICAM1	CCL22	0.64	0.48	0.26
150	RETN	CHI3L1	0.64	0.47	0.18
151	VCAM1	IL6	0.64	0.47	0.28
152	ICTP	MMP3	0.64	0.48	0.23
153	ICTP	IL6R	0.64	0.46	0.21
154	LEP	CCL22	0.64	0.46	0.24
155	ICAM1	MMP1	0.64	0.46	0.25

【図 1 - 5】

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
156	LEP	IL6	0.64	0.45	0.28
157	LEP	VEGFA	0.64	0.45	0.24
158	ICAM1	APOC3	0.64	0.44	0.25
159	LEP	APOC3	0.64	0.44	0.23
160	VCAM1	TNFRSF1A	0.63	0.43	0.28
161	VCAM1	VEGFA	0.63	0.43	0.29
162	ケラタン硫酸	VEGFA	0.63	0.43	0.28
163	ICTP	CCL22	0.63	0.42	0.23
164	ICTP	MMP1	0.63	0.40	0.22
165	VCAM1	MMP1	0.63	0.42	0.29
166	IL18	IL8	0.63	0.38	0.31
167	APOA1	IL1B	0.63	0.42	0.30
168	IL1RN	RETN	0.63	0.41	0.25
169	IL18	IL6R	0.63	0.36	0.25
170	カルプロテクチン	IL1B	0.63	0.41	0.27
171	IL18	IL1B	0.63	0.33	0.25
172	MMP3	IL1B	0.63	0.40	0.29
173	ケラタン硫酸	APOC3	0.63	0.32	0.25
174	VCAM1	APOC3	0.62	0.40	0.27
175	RETN	TNFRSF1A	0.62	0.40	0.20
176	ICTP	IL8	0.62	0.30	0.27
177	ケラタン硫酸	IL6	0.62	0.27	0.32
178	APOA1	CHI3L1	0.62	0.39	0.24
179	ICTP	RETN	0.62	0.26	0.29
180	IL18	CCL22	0.62	0.25	0.25
181	MMP3	CHI3L1	0.62	0.39	0.18
182	IL18	MMP3	0.62	0.24	0.24
183	ケラタン硫酸	RETN	0.62	0.23	0.31
184	IL6	IL1B	0.62	0.38	0.27
185	IL1B	IL6R	0.61	0.38	0.24
186	CCL22	IL1B	0.61	0.37	0.25
187	IL1RN	APOA1	0.61	0.37	0.26
188	IL18	APOA1	0.61	0.18	0.26
189	IL1B	APOC3	0.61	0.36	0.25
190	IL1RN	CHI3L1	0.61	0.36	0.21
191	ケラタン硫酸	IL6R	0.61	0.17	0.24
192	IL1B	MMP1	0.61	0.35	0.24
193	IL18	RETN	0.61	0.15	0.31
194	カルプロテクチン	CHI3L1	0.61	0.35	0.16

【図 1 - 6】

TWOMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	AUC	%	r
195	IL1RN	MMP3	0.61	0.34	0.22
196	ケラタン硫酸	IL8	0.61	0.14	0.30
197	RETN	IL1B	0.61	0.34	0.25
198	IL1RN	TNFRSF1A	0.61	0.33	0.23
199	APOA1	TNFRSF1A	0.61	0.33	0.24
200	VEGFA	IL1B	0.60	0.32	0.24
201	ケラタン硫酸	IL1B	0.60	0.11	0.23
202	ICTP	APOA1	0.60	0.10	0.21
203	ケラタン硫酸	MMP1	0.60	0.08	0.23
204	ケラタン硫酸	APOA1	0.60	0.07	0.27
205	CHI3L1	TNFRSF1A	0.60	0.32	0.18
206	CHI3L1	IL6R	0.60	0.31	0.16
207	MMP3	TNFRSF1A	0.60	0.31	0.18
208	ケラタン硫酸	MMP3	0.60	0.04	0.23

【図 2 - 1】

THREEMRK セット

THREEMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	AUC	%	r
1	LEP	IL1B	SAA1	0.72	0.81	0.46
2	LEP	APOA1	SAA1	0.71	0.78	0.44
3	LEP	RETN	VCAM1	0.71	0.76	0.37
4	ICAM1	IL1B	LEP	0.71	0.75	0.35
5	EGF	IL1B	TNFRSF1A	0.71	0.74	0.43
6	ICAM1	LEP	RETN	0.71	0.73	0.31
7	ICAM1	LEP	SAA1	0.71	0.73	0.39
8	LEP	CCL22	SAA1	0.71	0.72	0.43
9	ICAM1	APOA1	LEP	0.71	0.72	0.34
10	CHI3L1	IL1B	SAA1	0.70	0.70	0.43
11	IL8	APOC3	RETN	0.70	0.70	0.40
12	APOA1	VCAM1	LEP	0.70	0.70	0.40
13	LEP	IL1B	VCAM1	0.70	0.70	0.41
14	EGF	MMP3	TNFRSF1A	0.70	0.70	0.42
15	IL1	LEP	SAA1	0.70	0.69	0.42
16	ICAM1	IL1B	SAA1	0.70	0.69	0.43
17	LEP	IL6R	SAA1	0.70	0.69	0.42
18	CCL22	TNFRSF1A	EGF	0.70	0.69	0.41
19	LEP	TNFRSF1A	SAA1	0.70	0.68	0.42
20	LEP	VCAM1	SAA1	0.70	0.68	0.41
21	ICAM1	IL6R	LEP	0.70	0.68	0.31
22	LEP	VCAM1	VEGFA	0.70	0.68	0.37
23	LEP	CHI3L1	SAA1	0.70	0.68	0.41
24	カルプロテクチン	LEP	SAA1	0.70	0.67	0.42
25	LEP	APOC3	SAA1	0.70	0.67	0.42
26	CCL22	IL1B	SAA1	0.70	0.67	0.45
27	ICAM1	LEP	MMP3	0.70	0.67	0.33
28	カルプロテクチン	ICAM1	LEP	0.70	0.67	0.31
29	SAA1	IL1B	VCAM1	0.70	0.67	0.43
30	IL8	APOC3	VEGFA	0.70	0.66	0.41
31	EGF	IL1B	MMP1	0.70	0.66	0.42
32	EGF	APOA1	MMP3	0.70	0.66	0.40
33	APOA1	MMP1	EGF	0.70	0.66	0.40
34	LEP	VEGFA	SAA1	0.70	0.66	0.41
35	LEP	MMP1	SAA1	0.70	0.66	0.41
36	EGF	MMP1	MMP3	0.70	0.66	0.40
37	EGF	CCL22	MMP3	0.70	0.66	0.42
38	LEP	IL6	SAA1	0.70	0.65	0.41

【図 2 - 2】

THREEMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	AUC	%	r
39	IL6R	APOC3	IL8	0.70	0.65	0.36
40	EGF	IL6R	MMP3	0.70	0.65	0.40
41	LEP	MMP3	SAA1	0.70	0.65	0.41
42	APOA1	IL1B	EGF	0.69	0.65	0.41
43	APOA1	IL1B	SAA1	0.69	0.65	0.45
44	IL1	IL1B	SAA1	0.69	0.65	0.46
45	IL8	IL1B	VEGFA	0.69	0.65	0.41
46	EGF	TNFRSF1A	VEGFA	0.69	0.65	0.42
47	EGF	MMP3	RETN	0.69	0.64	0.40
48	IL1B	APOC3	IL8	0.69	0.64	0.37
49	SAA1	IL1B	VEGFA	0.69	0.64	0.43
50	CHI3L1	IL1B	LEP	0.69	0.64	0.36
51	ICAM1	LEP	VCAM1	0.69	0.64	0.34
52	EGF	MMP1	TNFRSF1A	0.69	0.64	0.40
53	IL8	IL1B	RETN	0.69	0.64	0.41
54	LEP	IL6R	VCAM1	0.69	0.63	0.36
55	IL8	IL6R	RETN	0.69	0.63	0.39
56	APOA1	TNFRSF1A	EGF	0.69	0.63	0.42
57	APOA1	IL6R	EGF	0.69	0.63	0.39
58	LEP	CHI3L1	VCAM1	0.69	0.63	0.36
59	APOA1	CCL22	EGF	0.69	0.63	0.40
60	EGF	IL1B	RETN	0.69	0.63	0.42
61	ICAM1	CHI3L1	LEP	0.69	0.63	0.31
62	APOC3	TNFRSF1A	EGF	0.69	0.62	0.39
63	EGF	MMP3	VEGFA	0.69	0.62	0.41
64	LEP	CHI3L1	RETN	0.69	0.62	0.30
65	IL1B	IL6R	SAA1	0.69	0.62	0.43
66	IL1B	TNFRSF1A	SAA1	0.69	0.62	0.43
67	APOA1	RETN	EGF	0.69	0.62	0.40
68	EGF	IL1B	VEGFA	0.69	0.62	0.42
69	EGF	IL1B	IL6R	0.69	0.62	0.40
70	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.62	0.36
71	IL8	IL6R	VEGFA	0.69	0.62	0.40
72	EGF	IL1B	MMP3	0.69	0.61	0.42
73	IL8	VEGFA	RETN	0.69	0.61	0.42
74	IL6	IL1B	SAA1	0.69	0.61	0.44
75	EGF	APOC3	IL1B	0.69	0.61	0.39
76	IL6R	MMP1	IL8	0.69	0.61	0.37
77	MMP3	IL1B	SAA1	0.69	0.61	0.43

【図 2 - 3】

THREEMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	AUC	%	r
78	IL1B	IL6R	IL8	0.69	0.61	0.38
79	IL1B	MMP1	IL8	0.69	0.61	0.39
80	カルプロテクチン	IL1B	SAA1	0.69	0.61	0.44
81	IL8	MMP1	RETN	0.69	0.61	0.40
82	EGF	IL6	MMP3	0.69	0.61	0.41
83	EGF	IL6	VEGFA	0.69	0.61	0.42
84	APOA1	APOC3	EGF	0.69	0.61	0.38
85	EGF	IL6	TNFRSF1A	0.69	0.60	0.42
86	APOA1	VEGFA	EGF	0.69	0.60	0.42
87	CCL22	IL1B	EGF	0.69	0.60	0.41
88	ICAM1	LEP	TNFRSF1A	0.69	0.60	0.32
89	ICAM1	LEP	VEGFA	0.69	0.60	0.29
90	EGF	APOC3	VEGFA	0.69	0.60	0.40
91	EGF	IL1B	IL6	0.69	0.60	0.42
92	EGF	APOC3	MMP3	0.69	0.60	0.38
93	EGF	RETN	TNFRSF1A	0.69	0.60	0.40
94	EGF	MMP1	VEGFA	0.69	0.60	0.41
95	ICAM1	IL6	LEP	0.69	0.60	0.31
96	カルプロテクチン	LEP	VCAM1	0.69	0.60	0.35
97	CCL22	MMP1	EGF	0.69	0.60	0.40
98	EGF	IL6R	TNFRSF1A	0.69	0.59	0.39
99	ICAM1	APOA1	SAA1	0.69	0.59	0.38
100	EGF	IL6R	MMP1	0.69	0.59	0.39
101	カルプロテクチン	SAA1	VCAM1	0.69	0.59	0.40
102	ICAM1	LEP	MMP1	0.68	0.59	0.30
103	APOA1	CHI3L1	LEP	0.68	0.59	0.35
104	ICAM1	APOC3	LEP	0.68	0.59	0.29
105	LEP	MMP3	VCAM1	0.68	0.59	0.36
106	IL1B	APOC3	SAA1	0.68	0.59	0.43
107	IL1B	TNFRSF1A	LEP	0.68	0.59	0.34
108	EGF	IL6R	VEGFA	0.68	0.59	0.41
109	カルプロテクチン	IL1B	LEP	0.68	0.59	0.34
110	APOC3	MMP1	IL8	0.68	0.58	0.37
111	IL1	LEP	VCAM1	0.68	0.58	0.35
112	CHI3L1	IL1B	ICAM1	0.68	0.58	0.33
113	IL8	MMP1	VEGFA	0.68	0.58	0.41
114	ICAM1	VEGFA	SAA1	0.68	0.58	0.35
115	LEP	MMP1	VCAM1	0.68	0.58	0.35
116	カルプロテクチン	APOA1	SAA1	0.68	0.58	0.42

【図 2 - 4】

THREEMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	AUC	%	r
117	CCL22	IL6R	EGF	0.68	0.58	0.38
118	ICAM1	CCL22	LEP	0.68	0.58	0.30
119	IL1B	MMP1	SAA1	0.68	0.58	0.42
120	APOA1	IL6	EGF	0.68	0.58	0.41
121	LEP	IL1B	MMP3	0.68	0.58	0.36
122	EGF	APOC3	IL6R	0.68	0.58	0.37
123	EGF	IL6	IL6R	0.68	0.57	0.41
124	EGF	IL6	MMP1	0.68	0.57	0.40
125	EGF	CCL22	VEGFA	0.68	0.57	0.41
126	ICAM1	IL1B	VCAM1	0.68	0.57	0.35
127	LEP	IL6	VCAM1	0.68	0.57	0.36
128	EGF	IL6	RETN	0.68	0.57	0.41
129	LEP	APOC3	VCAM1	0.68	0.57	0.36
130	ICAM1	LEP	IL1	0.68	0.57	0.31
131	EGF	CCL22	RETN	0.68	0.57	0.40
132	APOC3	MMP1	EGF	0.68	0.57	0.37
133	EGF	CCL22	IL6	0.68	0.57	0.41
134	IL1B	APOC3	LEP	0.68	0.57	0.32
135	LEP	CCL22	VCAM1	0.68	0.57	0.36
136	LEP	IL1B	VEGFA	0.68	0.56	0.32
137	EGF	IL6R	RETN	0.68	0.56	0.38
138	ICAM1	IL6	SAA1	0.68	0.56	0.36
139	IL1B	IL6R	LEP	0.68	0.56	0.33
140	EGF	APOC3	IL6	0.68	0.56	0.39
141	LEP	APOA1	MMP3	0.68	0.56	0.35
142	CCL22	APOC3	EGF	0.68	0.56	0.38
143	MMP3	VCAM1	SAA1	0.68	0.56	0.38
144	SAA1	CCL22	VEGFA	0.68	0.56	0.40
145	APOA1	IL1B	LEP	0.68	0.56	0.37
146	LEP	MMP3	RETN	0.68	0.56	0.30
147	APOA1	VEGFA	LEP	0.68	0.56	0.33
148	カルプロテクチン	APOA1	LEP	0.68	0.56	0.32
149	EGF	MMP1	RETN	0.68	0.55	0.38
150	CHI3L1	CCL22	SAA1	0.68	0.55	0.40
151	MMP3	IL1B	VCAM1	0.68	0.55	0.38
152	EGF	APOC3	RETN	0.68	0.55	0.38
153	SAA1	APOC3	VCAM1	0.68	0.55	0.40
154	ICAM1	CHI3L1	RETN	0.68	0.55	0.25
155	APOA1	IL1B	VCAM1	0.68	0.55	0.40

【図 2 - 5】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
156	カルプロテクチン	ICAM1	SAA1	0.68	0.55	0.37
157	EGF	RETN	VEGFA	0.68	0.55	0.40
158	LEP	IL1B	RETN	0.68	0.55	0.33
159	APOA1	APOC3	SAA1	0.68	0.55	0.41
160	IL1B	MMP1	LEP	0.68	0.55	0.32
161	APOA1	VCAM1	SAA1	0.68	0.55	0.39
162	カルプロテクチン	APOC3	SAA1	0.67	0.54	0.40
163	APOA1	RETN	LEP	0.67	0.54	0.31
164	MMP3	RETN	VCAM1	0.67	0.54	0.32
165	IL1	SAA1	VCAM1	0.67	0.54	0.39
166	ICAM1	IL1B	TNFRSF1A	0.67	0.54	0.32
167	ICAM1	TNFRSF1A	SAA1	0.67	0.54	0.36
168	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.67	0.54	0.39
169	APOA1	VEGFA	SAA1	0.67	0.54	0.39
170	IL1	RETN	VCAM1	0.67	0.54	0.34
171	ICAM1	IL1B	IL6R	0.67	0.54	0.31
172	IL1	APOC3	SAA1	0.67	0.54	0.38
173	SAA1	APOC3	VEGFA	0.67	0.54	0.38
174	ICAM1	VCAM1	SAA1	0.67	0.54	0.36
175	カルプロテクチン	IL1	SAA1	0.67	0.53	0.40
176	ICAM1	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.53	0.27
177	IL6	IL1B	LEP	0.67	0.53	0.34
178	RETN	CHI3L1	VCAM1	0.67	0.53	0.31
179	ICAM1	CHI3L1	SAA1	0.67	0.53	0.35
180	ICAM1	IL1B	MMP3	0.67	0.53	0.34
181	APOA1	CCL22	SAA1	0.67	0.53	0.42
182	LEP	CHI3L1	VEGFA	0.67	0.53	0.30
183	カルプロテクチン	SAA1	VEGFA	0.67	0.53	0.39
184	SAA1	CCL22	VCAM1	0.67	0.53	0.40
185	CCL22	APOC3	SAA1	0.67	0.53	0.39
186	APOA1	TNFRSF1A	LEP	0.67	0.53	0.34
187	カルプロテクチン	CHI3L1	SAA1	0.67	0.53	0.39
188	IL1	ICAM1	SAA1	0.67	0.52	0.36
189	APOA1	MMP1	LEP	0.67	0.52	0.32
190	ICAM1	RETN	VCAM1	0.67	0.52	0.30
191	SAA1	IL6	VCAM1	0.67	0.52	0.38
192	SAA1	MMP1	VCAM1	0.67	0.52	0.39
193	CHI3L1	IL1B	VCAM1	0.67	0.52	0.37
194	カルプロテクチン	ICAM1	IL1B	0.67	0.52	0.32

【図 2 - 6】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
195	MMP3	CCL22	SAA1	0.67	0.52	0.40
196	ICAM1	CCL22	SAA1	0.67	0.52	0.36
197	IL1	SAA1	VEGFA	0.67	0.52	0.38
198	IL6	CCL22	SAA1	0.67	0.52	0.39
199	IL1	LEP	RETN	0.67	0.52	0.33
200	APOA1	IL1B	ICAM1	0.67	0.52	0.34
201	SAA1	IL6R	VCAM1	0.67	0.51	0.39
202	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.51	0.29
203	カルプロテクチン	IL1B	VCAM1	0.67	0.51	0.38
204	カルプロテクチン	MMP3	SAA1	0.67	0.51	0.39
205	APOA1	RETN	VCAM1	0.67	0.51	0.33
206	IL1	CHI3L1	RETN	0.67	0.51	0.27
207	ICAM1	IL1B	IL1	0.67	0.51	0.35
208	SAA1	CHI3L1	VCAM1	0.67	0.51	0.39
209	ICAM1	IL6R	SAA1	0.67	0.51	0.35
210	CCL22	IL1B	VCAM1	0.67	0.51	0.38
211	IL1	IL1B	LEP	0.67	0.51	0.38
212	IL1	IL1B	VCAM1	0.67	0.51	0.39
213	ICAM1	MMP1	SAA1	0.67	0.51	0.35
214	IL1	APOA1	LEP	0.67	0.50	0.34
215	CCL22	TNFRSF1A	SAA1	0.67	0.50	0.39
216	MMP3	APOC3	SAA1	0.67	0.50	0.39
217	IL1	APOA1	SAA1	0.67	0.50	0.40
218	ICAM1	MMP3	SAA1	0.67	0.50	0.37
219	IL1B	MMP1	VCAM1	0.67	0.50	0.38
220	カルプロテクチン	IL6	SAA1	0.67	0.50	0.38
221	ICAM1	MMP3	RETN	0.67	0.50	0.27
222	APOA1	IL6	SAA1	0.67	0.50	0.39
223	CCL22	IL1B	ICAM1	0.67	0.50	0.31
224	LEP	CHI3L1	MMP3	0.67	0.50	0.30
225	IL6	IL1B	VCAM1	0.67	0.50	0.37
226	RETN	IL1B	VCAM1	0.67	0.50	0.36
227	CHI3L1	IL1B	TNFRSF1A	0.67	0.49	0.32
228	SAA1	CHI3L1	VEGFA	0.67	0.49	0.37
229	IL1	CCL22	SAA1	0.67	0.49	0.40
230	APOA1	IL6R	LEP	0.67	0.49	0.32
231	IL1	SAA1	TNFRSF1A	0.67	0.49	0.38
232	ICAM1	APOC3	IL1B	0.67	0.49	0.32
233	RETN	IL6R	VCAM1	0.67	0.49	0.31

【図 2 - 7】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
234	CCL22	MMP1	SAA1	0.67	0.49	0.40
235	APOA1	CHI3L1	SAA1	0.66	0.49	0.39
236	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.49	0.39
237	IL1	IL6R	SAA1	0.66	0.49	0.39
238	CCL22	IL1B	LEP	0.66	0.49	0.31
239	CCL22	IL6R	SAA1	0.66	0.49	0.40
240	APOA1	VCAM1	ICAM1	0.66	0.48	0.30
241	カルプロテクチン	MMP1	SAA1	0.66	0.48	0.38
242	APOA1	MMP1	SAA1	0.66	0.48	0.39
243	カルプロテクチン	IL6R	SAA1	0.66	0.48	0.39
244	ICAM1	APOC3	SAA1	0.66	0.48	0.35
245	IL6	APOC3	SAA1	0.66	0.48	0.38
246	CHI3L1	APOC3	SAA1	0.66	0.48	0.37
247	IL6R	APOC3	SAA1	0.66	0.48	0.38
248	APOA1	IL6R	SAA1	0.66	0.48	0.39
249	LEP	MMP3	TNFRSF1A	0.66	0.48	0.30
250	IL1B	IL6R	VCAM1	0.66	0.48	0.36
251	ICAM1	IL1B	MMP1	0.66	0.48	0.30
252	SAA1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.48	0.36
253	カルプロテクチン	CCL22	SAA1	0.66	0.47	0.40
254	SAA1	MMP1	VEGFA	0.66	0.47	0.37
255	ICAM1	RETN	IL1	0.66	0.47	0.27
256	ICAM1	IL1B	RETN	0.66	0.47	0.30
257	APOA1	VCAM1	IL1	0.66	0.47	0.34
258	ICAM1	MMP3	VCAM1	0.66	0.47	0.30
259	APOA1	CCL22	LEP	0.66	0.47	0.32
260	CHI3L1	CCL22	LEP	0.66	0.47	0.29
261	IL1	MMP3	SAA1	0.66	0.47	0.38
262	APOA1	CHI3L1	IL1B	0.66	0.47	0.35
263	IL1B	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.47	0.37
264	カルプロテクチン	SAA1	TNFRSF1A	0.66	0.47	0.37
265	MMP3	CHI3L1	SAA1	0.66	0.47	0.37
266	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.46	0.31
267	SAA1	IL6R	VEGFA	0.66	0.46	0.36
268	APOA1	APOC3	LEP	0.66	0.46	0.31
269	カルプロテクチン	RETN	VCAM1	0.66	0.46	0.30
270	MMP1	TNFRSF1A	SAA1	0.66	0.46	0.38
271	VCAM1	IL1B	VEGFA	0.66	0.46	0.36
272	APOA1	CHI3L1	ICAM1	0.66	0.46	0.28

【図 2 - 8】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
273	IL1B	APOC3	VCAM1	0.66	0.46	0.36
274	APOC3	TNFRSF1A	SAA1	0.66	0.46	0.38
275	CHI3L1	TNFRSF1A	LEP	0.66	0.46	0.29
276	ICAM1	IL1B	VEGFA	0.66	0.46	0.30
277	ICAM1	IL1B	IL6	0.66	0.46	0.31
278	IL6	CHI3L1	SAA1	0.66	0.46	0.36
279	CHI3L1	MMP1	LEP	0.66	0.45	0.27
280	IL6	CHI3L1	LEP	0.66	0.45	0.29
281	IL1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.45	0.27
282	APOA1	TNFRSF1A	SAA1	0.66	0.45	0.39
283	CHI3L1	IL1B	RETN	0.66	0.45	0.32
284	カルプロテクチン	CHI3L1	LEP	0.66	0.45	0.27
285	CHI3L1	TNFRSF1A	RETN	0.66	0.45	0.22
286	CHI3L1	IL6R	SAA1	0.66	0.45	0.36
287	カルプロテクチン	LEP	RETN	0.66	0.45	0.26
288	MMP3	APOA1	SAA1	0.66	0.45	0.38
289	CHI3L1	TNFRSF1A	SAA1	0.66	0.45	0.36
290	CHI3L1	APOC3	LEP	0.66	0.45	0.28
291	ICAM1	CHI3L1	MMP3	0.66	0.45	0.25
292	RETN	CCL22	VCAM1	0.66	0.44	0.32
293	IL1	CHI3L1	LEP	0.66	0.44	0.31
294	APOA1	VCAM1	MMP3	0.66	0.44	0.33
295	IL6	VEGFA	SAA1	0.66	0.44	0.36
296	APOA1	IL6	LEP	0.66	0.44	0.33
297	カルプロテクチン	ICAM1	RETN	0.66	0.44	0.23
298	RETN	IL6	VCAM1	0.66	0.44	0.30
299	ICAM1	APOC3	VCAM1	0.66	0.44	0.29
300	MMP3	VEGFA	SAA1	0.66	0.44	0.36
301	IL6R	TNFRSF1A	LEP	0.66	0.44	0.28
302	APOC3	MMP1	SAA1	0.66	0.44	0.37
303	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.66	0.44	0.28
304	IL1	IL6	SAA1	0.66	0.44	0.37
305	IL1	CHI3L1	SAA1	0.66	0.43	0.36
306	IL1	MMP1	SAA1	0.66	0.43	0.37
307	CHI3L1	IL6R	LEP	0.65	0.43	0.27
308	MMP3	IL6R	SAA1	0.65	0.43	0.37
309	CHI3L1	IL1B	IL6R	0.65	0.43	0.32
310	ICAM1	MMP3	IL1	0.65	0.43	0.28
311	LEP	IL6	RETN	0.65	0.43	0.28

【図 2 - 9】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
312	APOA1	VCAM1	カルプロテクチン	0.65	0.43	0.31
313	カルプロテクチン	LEP	TNFRSF1A	0.65	0.43	0.28
314	IL6R	TNFRSF1A	SAA1	0.65	0.43	0.36
315	CHI3L1	IL1B	VEGFA	0.65	0.43	0.32
316	ICAM1	IL6R	RETN	0.65	0.43	0.24
317	APOA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.43	0.31
318	LEP	APOC3	MMP3	0.65	0.42	0.28
319	APOA1	IL6R	VCAM1	0.65	0.42	0.32
320	IL6	IL6R	SAA1	0.65	0.42	0.36
321	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.42	0.27
322	APOA1	RETN	ICAM1	0.65	0.42	0.26
323	MMP3	TNFRSF1A	SAA1	0.65	0.42	0.37
324	CHI3L1	IL1B	IL1	0.65	0.42	0.36
325	APOA1	CHI3L1	VCAM1	0.65	0.42	0.31
326	IL1	IL1B	MMP3	0.65	0.42	0.38
327	MMP3	IL6	SAA1	0.65	0.42	0.37
328	LEP	MMP1	RETN	0.65	0.42	0.25
329	ICAM1	IL6R	MMP3	0.65	0.42	0.27
330	LEP	RETN	VEGFA	0.65	0.42	0.25
331	カルプロテクチン	LEP	MMP3	0.65	0.41	0.27
332	IL1	IL1B	RETN	0.65	0.41	0.35
333	IL1	LEP	MMP3	0.65	0.41	0.30
334	CHI3L1	IL1B	MMP1	0.65	0.41	0.32
335	IL1	LEP	TNFRSF1A	0.65	0.41	0.29
336	APOA1	CCL22	VCAM1	0.65	0.41	0.33
337	RETN	APOC3	VCAM1	0.65	0.41	0.30
338	RETN	VEGFA	VCAM1	0.65	0.41	0.31
339	ICAM1	APOA1	MMP3	0.65	0.41	0.28
340	APOA1	IL6R	ICAM1	0.65	0.41	0.28
341	CHI3L1	MMP1	SAA1	0.65	0.41	0.35
342	カルプロテクチン	CHI3L1	IL1B	0.65	0.41	0.31
343	CHI3L1	CCL22	IL1B	0.65	0.41	0.31
344	IL6R	MMP1	SAA1	0.65	0.40	0.36
345	CHI3L1	IL1B	IL6	0.65	0.40	0.32
346	カルプロテクチン	ICAM1	VCAM1	0.65	0.40	0.27
347	IL6	MMP1	SAA1	0.65	0.40	0.36
348	MMP3	MMP1	SAA1	0.65	0.40	0.36
349	MMP3	IL6R	VCAM1	0.65	0.40	0.30
350	IL1B	TNFRSF1A	IL1	0.65	0.40	0.36

【図 2 - 10】

THREEMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	AUC	%	r
351	ICAM1	IL6	VCAM1	0.65	0.40	0.26
352	MMP3	CHI3L1	RETN	0.65	0.40	0.19
353	APOA1	IL1B	TNFRSF1A	0.65	0.40	0.33
354	CCL22	TNFRSF1A	LEP	0.65	0.40	0.27
355	APOA1	APOC3	VCAM1	0.65	0.40	0.32
356	ICAM1	VCAM1	IL1	0.65	0.40	0.29
357	CHI3L1	APOC3	IL1B	0.65	0.39	0.31
358	ICAM1	MMP3	VEGFA	0.65	0.39	0.27
359	カルプロテクチン	MMP3	VCAM1	0.65	0.39	0.30
360	LEP	IL6R	RETN	0.65	0.39	0.24
361	APOC3	TNFRSF1A	LEP	0.65	0.39	0.27
362	MMP3	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.39	0.30
363	IL6	TNFRSF1A	SAA1	0.65	0.39	0.36
364	RETN	MMP1	VCAM1	0.65	0.39	0.30
365	ICAM1	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.39	0.27
366	APOA1	TNFRSF1A	ICAM1	0.65	0.39	0.27
367	IL1B	IL6R	TNFRSF1A	0.65	0.39	0.29
368	CHI3L1	IL1B	MMP3	0.65	0.39	0.32
369	MMP3	MMP1	VCAM1	0.65	0.39	0.30
370	ICAM1	MMP1	RETN	0.65	0.38	0.24
371	APOA1	IL1B	IL1	0.65	0.38	0.39
372	ICAM1	MMP3	TNFRSF1A	0.65	0.38	0.26
373	IL1	MMP3	RETN	0.65	0.38	0.26
374	カルプロテクチン	APOA1	ICAM1	0.65	0.38	0.26
375	ICAM1	CHI3L1	VCAM1	0.65	0.38	0.26
376	MMP3	APOC3	VCAM1	0.65	0.38	0.30
377	LEP	APOC3	RETN	0.65	0.38	0.23
378	ICAM1	RETN	VEGFA	0.65	0.38	0.24

【図 3 - 1】

FOURMRK セット

FOURMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	マーカー 4	AUC	%	r
1	APOA1	CHI3L1	LEP	RETN	0.71	0.66	0.36
2	カルプロテクチン	LEP	SAA1	VEGFA	0.71	0.66	0.42
3	APOA1	CCL22	IL1B	SAA1	0.71	0.65	0.47
4	IL6	VEGFA	LEP	SAA1	0.71	0.64	0.42
5	LEP	MMP3	SAA1	VEGFA	0.71	0.64	0.41
6	APOA1	CHI3L1	IL1B	LEP	0.71	0.64	0.41
7	LEP	APOC3	SAA1	VEGFA	0.71	0.63	0.41
8	ICAM1	LEP	MMP3	VCAM1	0.71	0.63	0.35
9	ICAM1	LEP	MMP3	VEGFA	0.70	0.60	0.34
10	CCL22	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.60	0.46
11	APOA1	IL1B	SAA1	VEGFA	0.70	0.60	0.44
12	APOC3	MMP1	LEP	SAA1	0.70	0.59	0.42
13	CHI3L1	IL1B	LEP	RETN	0.70	0.58	0.35
14	カルプロテクチン	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.58	0.45
15	カルプロテクチン	IL6	LEP	SAA1	0.70	0.58	0.41
16	LEP	CHI3L1	SAA1	VEGFA	0.70	0.58	0.41
17	カルプロテクチン	CHI3L1	LEP	SAA1	0.70	0.58	0.42
18	IL1RN	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.57	0.46
19	カルプロテクチン	LEP	MMP3	SAA1	0.70	0.57	0.42
20	APOA1	IL1B	EGF	MMP1	0.70	0.57	0.43
21	IL1B	APOC3	SAA1	VCAM1	0.70	0.57	0.44
22	CHI3L1	APOC3	LEP	SAA1	0.70	0.57	0.41
23	APOA1	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.57	0.45
24	EGF	MMP1	MMP3	VEGFA	0.70	0.57	0.42
25	APOA1	IL1B	EGF	IL6R	0.70	0.57	0.41
26	IL1B	TNFRSF1A	SAA1	VEGFA	0.70	0.57	0.45
27	APOA1	IL1B	IL1RN	SAA1	0.70	0.57	0.46
28	EGF	CCL22	MMP3	RETN	0.70	0.57	0.42
29	カルプロテクチン	LEP	MMP1	SAA1	0.70	0.57	0.41
30	CHI3L1	CCL22	IL1B	LEP	0.70	0.57	0.37
31	IL1B	IL6R	SAA1	VCAM1	0.70	0.56	0.44
32	カルプロテクチン	APOC3	LEP	SAA1	0.70	0.56	0.42
33	APOA1	CCL22	EGF	MMP3	0.70	0.56	0.42
34	APOA1	RETN	EGF	TNFRSF1A	0.70	0.56	0.40
35	IL1B	IL6R	SAA1	VEGFA	0.70	0.56	0.42
36	CCL22	IL1B	EGF	MMP3	0.70	0.56	0.44
37	APOA1	APOC3	EGF	TNFRSF1A	0.70	0.56	0.40
38	APOA1	IL1B	SAA1	TNFRSF1A	0.70	0.56	0.45

【図 3 - 2】

FOURMRK セット番号	マーカー 1	マーカー 2	マーカー 3	マーカー 4	AUC	%	r
39	LEP	MMP1	MMP3	SAA1	0.70	0.56	0.39
40	APOA1	IL1B	EGF	MMP3	0.70	0.55	0.44
41	APOA1	APOC3	EGF	MMP3	0.70	0.55	0.40
42	IL1RN	CHI3L1	LEP	RETN	0.70	0.55	0.33
43	CCL22	IL1B	SAA1	VEGFA	0.70	0.55	0.45
44	APOA1	IL6R	EGF	TNFRSF1A	0.70	0.55	0.40
45	LEP	APOC3	MMP3	SAA1	0.70	0.55	0.41
46	EGF	APOC3	MMP3	VEGFA	0.70	0.55	0.41
47	IL1B	MMP1	IL1RN	SAA1	0.70	0.55	0.45
48	APOA1	IL1B	MMP3	SAA1	0.70	0.55	0.45
49	EGF	IL1B	MMP3	RETN	0.70	0.55	0.43
50	カルプロテクチン	CCL22	IL1B	SAA1	0.70	0.54	0.44
51	SAA1	IL1B	VCAM1	VEGFA	0.70	0.54	0.43
52	IL1B	APOC3	SAA1	VEGFA	0.70	0.54	0.43
53	IL6	IL1B	IL1RN	SAA1	0.70	0.54	0.45
54	EGF	IL1B	IL6R	MMP3	0.70	0.54	0.42

【図 4-1】

FIVEMRK セット

セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	AUC	%	r
1	IL1RN	LEP	MMP3	RETN	TNFRSF1A	0.71	0.66	0.34
2	IL1RN	CHI3L1	LEP	MMP3	RETN	0.71	0.65	0.34
3	CCL22	IL1B	IL1RN	SAA1	VEGFA	0.70	0.62	0.45
4	IL1RN	IL1B	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.70	0.61	0.46
5	APOA1	APOC3	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.60	0.44
6	CHI3L1	APOC3	IL6	LEP	SAA1	0.70	0.60	0.40
7	APOA1	RETN	IL1RN	LEP	MMP3	0.70	0.60	0.38
8	APOA1	APOC3	EGF	IL1B	MMP3	0.70	0.60	0.42
9	APOA1	IL6R	EGF	MMP1	MMP3	0.70	0.60	0.40
10	APOC3	MMP1	IL1B	SAA1	VCAM1	0.70	0.59	0.45
11	IL6	IL1B	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.70	0.59	0.43
12	APOA1	RETN	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.70	0.58	0.36
13	IL1B	IL6R	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.58	0.43
14	APOA1	IL1B	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.58	0.44
15	IL6	IL1B	MMP3	SAA1	VCAM1	0.70	0.58	0.42
16	IL1RN	IL1B	MMP3	SAA1	VEGFA	0.70	0.58	0.44
17	APOA1	APOC3	EGF	MMP1	TNFRSF1A	0.70	0.57	0.41
18	IL1B	MMP1	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.70	0.57	0.43
19	カルプロテクチン	IL1B	IL1RN	SAA1	VEGFA	0.70	0.57	0.46
20	EGF	APOC3	IL1B	MMP3	VEGFA	0.70	0.57	0.43
21	IL1B	IL6R	IL1RN	SAA1	VEGFA	0.70	0.57	0.44
22	APOA1	IL1B	IL1RN	SAA1	VCAM1	0.70	0.57	0.46
23	EGF	IL1B	IL6	IL6R	MMP3	0.70	0.57	0.44
24	APOA1	RETN	LEP	MMP3	TNFRSF1A	0.70	0.57	0.35
25	APOA1	IL1B	IL6R	SAA1	VCAM1	0.70	0.56	0.45
26	APOA1	IL1B	MMP3	SAA1	VCAM1	0.70	0.56	0.44
27	CCL22	IL1B	IL6	SAA1	VEGFA	0.70	0.56	0.43
28	CHI3L1	CCL22	IL1B	IL6R	LEP	0.70	0.56	0.35
29	IL1B	APOC3	IL6R	SAA1	VCAM1	0.70	0.56	0.43
30	カルプロテクチン	IL6R	LEP	MMP3	VCAM1	0.70	0.56	0.36
31	IL1B	TNFRSF1A	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.70	0.56	0.44
32	APOA1	CCL22	EGF	IL1B	MMP3	0.70	0.56	0.44
33	CHI3L1	IL6R	LEP	MMP3	RETN	0.70	0.56	0.30
34	CHI3L1	IL1B	LEP	MMP3	TNFRSF1A	0.70	0.56	0.38
35	CHI3L1	TNFRSF1A	IL1RN	LEP	RETN	0.70	0.56	0.32
36	CHI3L1	IL1B	IL1RN	RETN	VCAM1	0.70	0.56	0.41
37	CHI3L1	APOC3	LEP	MMP3	SAA1	0.70	0.56	0.40
38	IL1B	IL6R	IL1RN	MMP3	SAA1	0.70	0.56	0.45

【図 4-2】

セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	AUC	%	r
39	IL1B	IL6R	IL8	RETN	VEGFA	0.70	0.56	0.43
40	APOA1	APOC3	EGF	MMP3	VEGFA	0.70	0.56	0.41
41	APOA1	IL1B	IL1RN	RETN	VEGFA	0.70	0.56	0.42
42	CCL22	IL1B	EGF	MMP3	VEGFA	0.70	0.55	0.45
43	APOA1	IL1B	MMP1	SAA1	VCAM1	0.70	0.55	0.45
44	APOA1	IL1B	EGF	IL6R	MMP3	0.70	0.55	0.43

【図 5-1】

SIXMRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	マーカー-6	AUC	%	r
1	APOA1	IL1B	IL6R	IL1RN	SAA1	VCAM1	0.71	0.59	0.46
2	APOA1	RETN	ICAM1	IL1RN	MMP3	TNFRSF1A	0.71	0.58	0.32
3	CHI3L1	IL6R	IL1RN	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.71	0.57	0.34
4	APOA1	IL6	IL1RN	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.71	0.56	0.38
5	IL1B	APOC3	IL6	MMP3	SAA1	VEGFA	0.71	0.55	0.44
6	CCL22	IL1B	IL6	MMP3	SAA1	TNFRSF1A	0.70	0.54	0.48
7	APOA1	IL1B	カルプロテクチン	IL1RN	SAA1	VCAM1	0.70	0.53	0.47
8	APOA1	IL1B	IL1RN	MMP1	SAA1	MMP3	0.70	0.53	0.43
9	APOA1	APOC3	CCL22	EGF	MMP1	MMP3	0.70	0.53	0.48
10	APOA1	IL1B	カルプロテクチン	IL1RN	MMP1	SAA1	0.70	0.53	0.48
11	APOA1	CCL22	IL6R	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.52	0.34
12	カルプロテクチン	APOC3	CHI3L1	IL1B	LEP	VEGFA	0.70	0.52	0.37
13	APOA1	IL1B	IL1RN	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.51	0.42
14	カルプロテクチン	CCL22	IL1B	IL6	SAA1	VEGFA	0.70	0.51	0.45
15	APOA1	RETN	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.70	0.51	0.36
16	APOA1	CCL22	EGF	IL1B	IL6R	VCAM1	0.70	0.50	0.45
17	APOA1	IL1B	MMP3	SAA1	TNFRSF1A	MMP3	0.70	0.50	0.44
18	CHI3L1	TNFRSF1A	ICAM1	IL1RN	MMP3	RETN	0.70	0.50	0.30
19	APOA1	IL1B	カルプロテクチン	IL6R	IL1RN	SAA1	0.70	0.50	0.47
20	IL1B	IL6R	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.70	0.49	0.42
21	カルプロテクチン	IL1B	IL1RN	MMP3	SAA1	VEGFA	0.70	0.49	0.45
22	EGF	IL1B	IL6R	MMP3	VCAM1	VEGFA	0.70	0.49	0.43
23	カルプロテクチン	IL1B	IL6R	LEP	TNFRSF1A	RETN	0.70	0.49	0.34
24	APOC3	MMP1	IL1B	IL6R	SAA1	VCAM1	0.70	0.49	0.43
25	APOA1	APOC3	EGF	IL6R	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.49	0.41
26	CHI3L1	IL1B	IL1RN	RETN	VCAM1	VEGFA	0.70	0.49	0.42

【図 5-2】

SIXMRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	マーカー-6	AUC	%	r
27	APOA1	CCL22	EGF	IL1B	MMP1	MMP3	0.70	0.49	0.46
28	IL1B	APOC3	IL6R	SAA1	VCAM1	VEGFA	0.70	0.49	0.44
29	CHI3L1	IL1B	IL6R	LEP	MMP1	MMP3	0.70	0.49	0.38
30	APOA1	IL6	IL1RN	MMP3	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.48	0.36
31	ICAM1	CCL22	IL1B	IL6	LEP	VCAM1	0.70	0.48	0.39
32	CHI3L1	CCL22	IL1B	IL6	LEP	VCAM1	0.70	0.48	0.38
33	APOA1	CHI3L1	ICAM1	IL1B	RETN	VCAM1	0.70	0.48	0.38
34	APOA1	RETN	カルプロテクチン	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.70	0.48	0.36
35	EGF	IL1B	IL6	MMP1	MMP3	VEGFA	0.70	0.48	0.42
36	APOC3	TNFRSF1A	ICAM1	IL6R	LEP	MMP3	0.70	0.48	0.32
37	CHI3L1	IL1B	ICAM1	MMP3	RETN	VCAM1	0.70	0.48	0.36
38	CHI3L1	IL6R	ICAM1	LEP	MMP1	MMP3	0.70	0.48	0.34
39	CCL22	APOC3	IL1B	IL6	IL1RN	SAA1	0.70	0.48	0.46
40	APOA1	IL1B	カルプロテクチン	MMP3	SAA1	TNFRSF1A	0.70	0.48	0.46
41	APOA1	APOC3	EGF	IL6	IL6R	TNFRSF1A	0.70	0.48	0.43
42	APOA1	IL6R	IL1RN	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.48	0.36
43	APOA1	CCL22	EGF	IL1B	MMP3	VEGFA	0.70	0.48	0.44
44	APOC3	MMP1	EGF	MMP3	RETN	VEGFA	0.70	0.47	0.41
45	カルプロテクチン	CCL22	LEP	MMP3	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.47	0.37
46	ICAM1	IL6R	IL1RN	MMP3	SAA1	VEGFA	0.70	0.47	0.43
47	カルプロテクチン	CHI3L1	IL1RN	LEP	MMP1	MMP3	0.70	0.47	0.31
48	APOA1	IL1B	IL6	IL1RN	SAA1	VCAM1	0.70	0.47	0.44
49	APOA1	IL6R	IL1RN	MMP3	RETN	VCAM1	0.70	0.47	0.37
50	IL1B	TNFRSF1A	IL1RN	MMP3	SAA1	VEGFA	0.70	0.47	0.43
51	CCL22	IL1B	IL6	IL1RN	MMP1	SAA1	0.70	0.47	0.46
52	APOA1	APOC3	CCL22	EGF	MMP3	RETN	0.70	0.47	0.41
53	APOA1	IL6	LEP	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.70	0.47	0.35
54	APOA1	MMP1	カルプロテクチン	LEP	MMP3	RETN	0.70	0.47	0.34

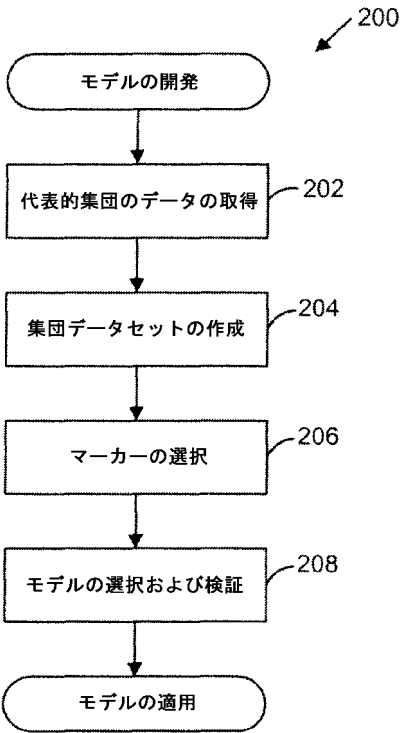
【図 5-3】

SIXMRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	マーカー-6	AUC	%	r
55	APOA1	IL6R	IL1B	MMP3	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.47	0.54
56	APOC3	TNFRSF1A	IL1B	IL6R	SAA1	VCAM1	0.70	0.47	0.42
57	CHI3L1	IL6R	LEP	MMP3	RETN	VEGFA	0.70	0.47	0.30
58	APOA1	CHI3L1	カルプロテクチン	CCL22	SAA1	VEGFA	0.70	0.47	0.42
59	APOA1	IL1B	カルプロテクチン	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.47	0.39
60	CCL22	APOC3	IL1B	IL6	SAA1	VEGFA	0.70	0.46	0.44
61	CHI3L1	IL6R	ICAM1	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.46	0.34
62	APOA1	IL1B	IL6	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.46	0.45
63	カルプロテクチン	APOC3	CHI3L1	IL1RN	LEP	RETN	0.70	0.46	0.32
64	CCL22	TNFRSF1A	ICAM1	LEP	VCAM1	VEGFA	0.70	0.46	0.33
65	APOA1	CCL22	EGF	MMP3	RETN	VEGFA	0.70	0.46	0.43
66	IL1B	IL6R	IL1RN	LEP	MMP3	RETN	0.70	0.46	0.39
67	IL6R	TNFRSF1A	LEP	MMP3	VCAM1	VEGFA	0.70	0.46	0.35
68	APOC3	TNFRSF1A	CCL22	IL1B	IL1RN	SAA1	0.70	0.46	0.46
69	カルプロテクチン	CHI3L1	IL1B	IL6R	LEP	TNFRSF1A	0.70	0.46	0.35
70	カルプロテクチン	APOC3	IL1B	IL1RN	SAA1	VEGFA	0.70	0.46	0.45
71	APOA1	IL1B	EGF	IL6	MMP1	MMP3	0.70	0.46	0.45
72	カルプロテクチン	APOC3	CHI3L1	IL1B	IL6R	LEP	0.70	0.46	0.34
73	CHI3L1	MMP1	IL1B	LEP	MMP3	SAA1	0.70	0.45	0.39
74	CCL22	IL6R	EGF	MMP1	MMP3	VEGFA	0.70	0.45	0.43
75	IL1B	MMP1	TNFRSF1A	SAA1	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.45	0.46
76	IL6	IL1B	IL1RN	MMP3	SAA1	VEGFA	0.70	0.45	0.44
77	IL6	IL1B	IL1RN	MMP3	SAA1	VCAM1	0.70	0.45	0.45
78	APOA1	RETN	カルプロテクチン	LEP	MMP3	TNFRSF1A	0.70	0.45	0.35
79	APOA1	CHI3L1	IL1B	IL1RN	RETN	VCAM1	0.70	0.45	0.41
80	APOA1	RETN	IL1RN	MMP3	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.45	0.36
81	EGF	APOC3	IL1B	IL6R	MMP3	VEGFA	0.70	0.45	0.42
82	カルプロテクチン	CHI3L1	CCL22	IL1B	IL6R	LEP	0.70	0.45	0.34

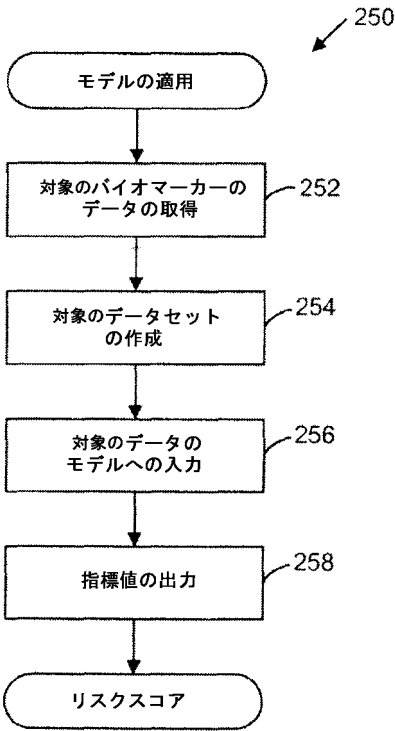
【図 5 - 4】

SIXVRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	マーカー-4	マーカー-5	マーカー-6	AUC	%	r
83	IL1B	APOC3	IL1RN	MMP3	SAA1	VCAM1	0.70	0.45	0.43
84	APOA1	RETN	ICAM1	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.45	0.33

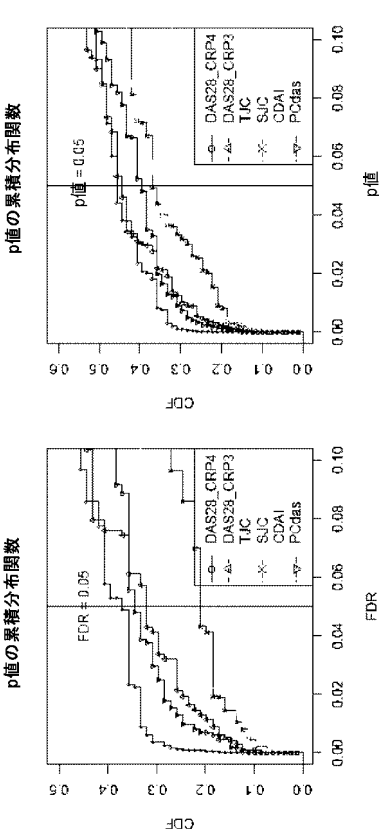
【図 6】



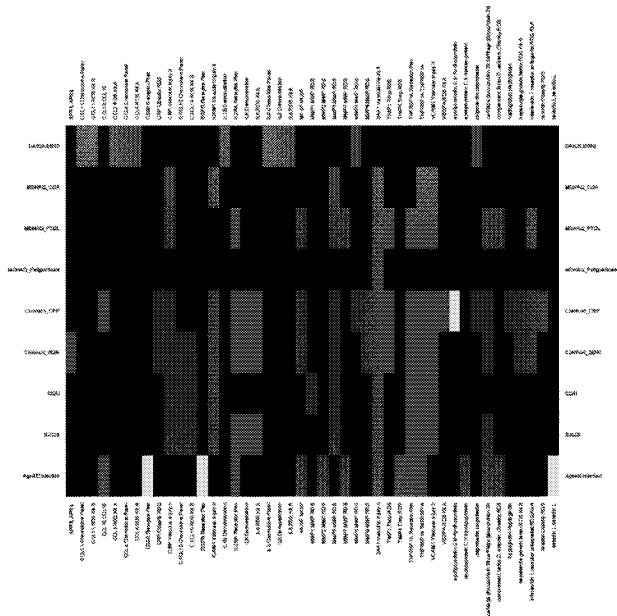
【図 7】



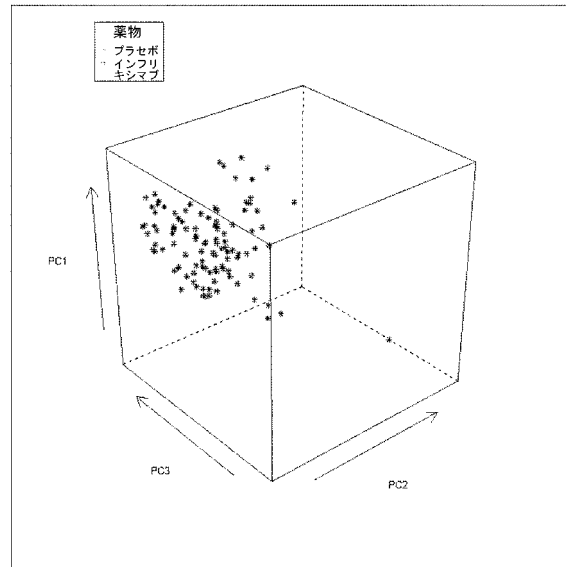
【図 8】



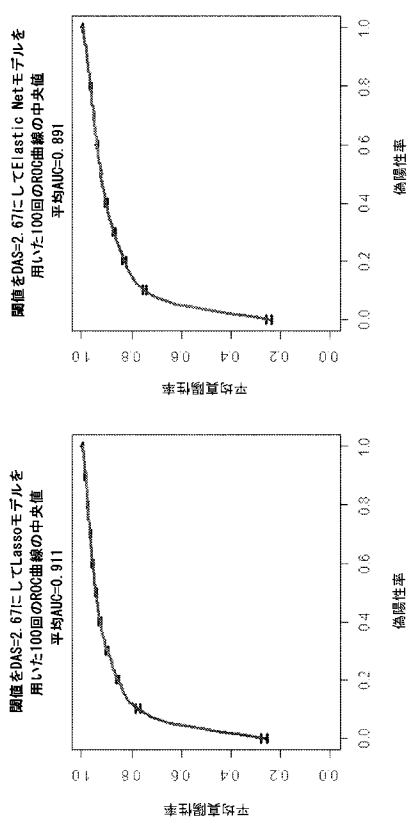
【図 9】



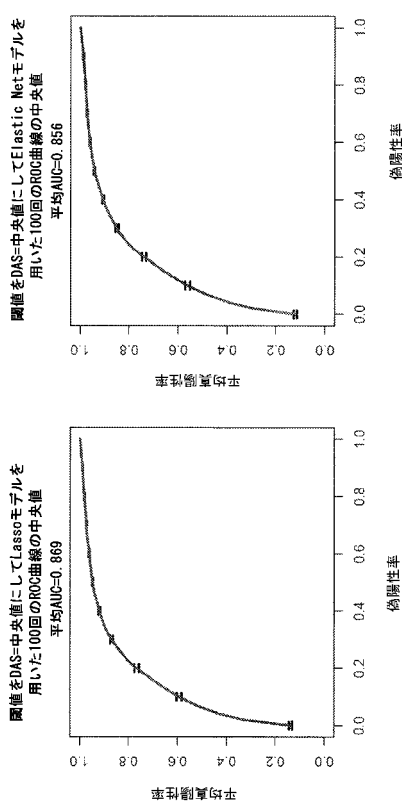
【図 11】



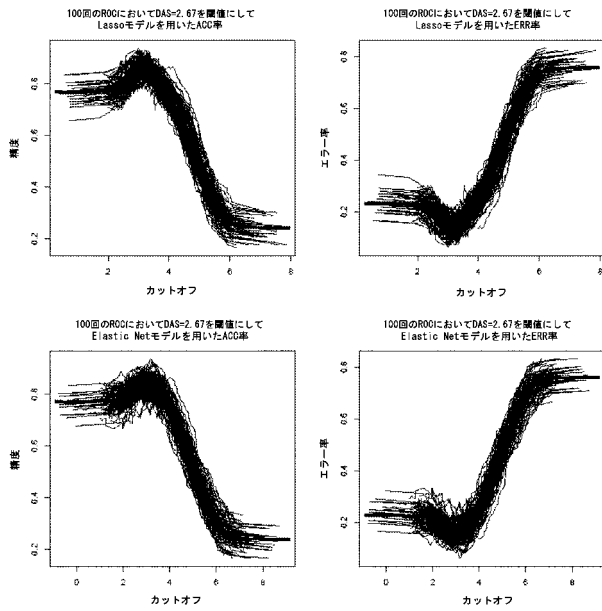
【図 12】



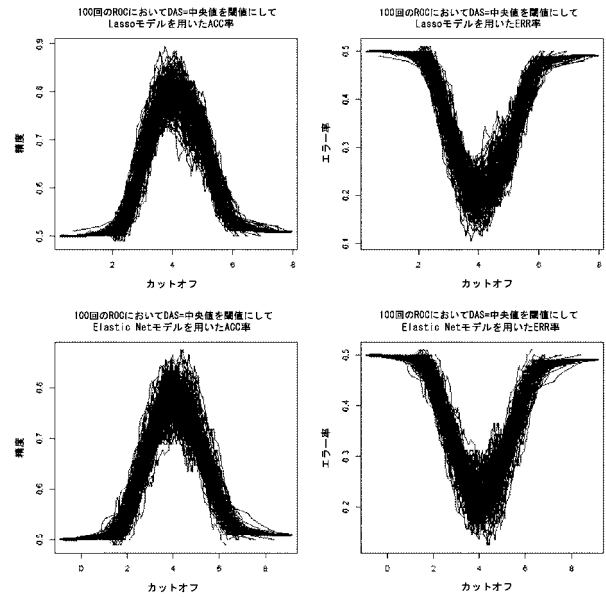
【図 13】



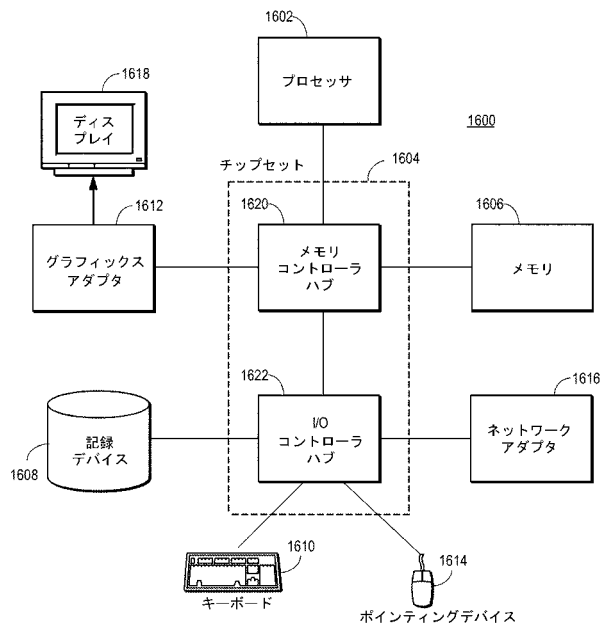
【図 14】



【図 15】



【図 16】



【図 17-1】

TWOMRKセット

TWOMRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	AUC	%	r
1	CCL22	IL6	0.85	1	0.68
2	CRP	IL6	0.85	0.99	0.7
3	IL18	IL6	0.85	0.99	0.68
4	IL6	IL1RN	0.85	0.98	0.67
5	IL6	SAA1	0.85	0.98	0.68
6	CRP	ICAM1	0.84	0.92	0.65
7	CRP	RETN	0.84	0.93	0.64
8	EGF	IL6	0.84	0.95	0.68
9	ICAM1	IL6	0.84	0.94	0.66
10	IL6	カルプロテクチン	0.84	0.91	0.67
11	IL6	IL8	0.84	0.93	0.67
12	IL6	LEP	0.84	0.92	0.66
13	IL6	MMP1	0.84	0.97	0.67
14	IL6	MMP3	0.84	0.91	0.67
15	IL6	ビリジノリン	0.84	0.96	0.67
16	IL6	RETN	0.84	0.96	0.67
17	IL6	TNFRSF1A	0.84	0.95	0.66
18	IL6	VCAM1	0.84	0.97	0.66
19	IL6	VEGFA	0.84	0.94	0.67
20	CCL22	CRP	0.83	0.86	0.64
21	CRP	カルプロテクチン	0.83	0.88	0.64
22	CRP	CHI3L1	0.83	0.87	0.64
23	CRP	IL18	0.83	0.87	0.64
24	CRP	IL1RN	0.83	0.84	0.64
25	CRP	IL8	0.83	0.89	0.66
26	CRP	MMP3	0.83	0.86	0.64
27	CRP	ビリジノリン	0.83	0.88	0.65
28	CRP	TNFRSF1A	0.83	0.85	0.64
29	CRP	VEGFA	0.83	0.89	0.65
30	IL6	CHI3L1	0.83	0.85	0.67
31	IL6R	IL6	0.83	0.9	0.65
32	SAA1	カルプロテクチン	0.83	0.84	0.63
33	CRP	EGF	0.82	0.82	0.64
34	CRP	IL6R	0.82	0.81	0.63
35	CRP	LEP	0.82	0.81	0.64
36	CRP	MMP1	0.82	0.83	0.64
37	CRP	SAA1	0.82	0.8	0.64
38	CRP	VCAM1	0.82	0.82	0.63

【図 17-2】

39	IL1B	SAA1	0.82	0.79	0.61
40	MMP3	SAA1	0.82	0.83	0.61
41	CCL22	SAA1	0.81	0.76	0.6
42	ICAM1	SAA1	0.81	0.79	0.61
43	IL8	SAA1	0.81	0.77	0.62
44	SAA1	CHI3L1	0.81	0.78	0.59
45	SAA1	LEP	0.81	0.77	0.59
46	SAA1	ビリジノリン	0.81	0.78	0.61
47	SAA1	RETN	0.81	0.76	0.6
48	カルプロテクチン	CHI3L1	0.80	0.72	0.55
49	EGF	SAA1	0.80	0.75	0.61
50	IL6R	SAA1	0.80	0.74	0.59
51	MMP1	SAA1	0.80	0.75	0.59
52	SAA1	IL1RN	0.80	0.73	0.6
53	SAA1	TNFRSF1A	0.80	0.73	0.6
54	SAA1	VCAM1	0.80	0.74	0.6
55	SAA1	VEGFA	0.80	0.72	0.61
56	カルプロテクチン	LEP	0.79	0.68	0.53
57	ICAM1	カルプロテクチン	0.79	0.69	0.53
58	IL1B	カルプロテクチン	0.79	0.71	0.56
59	IL6R	カルプロテクチン	0.79	0.71	0.52
60	TNFRSF1A	カルプロテクチン	0.79	0.69	0.53
61	VEGFA	カルプロテクチン	0.79	0.7	0.53
62	カルプロテクチン	インターロイキン	0.78	0.66	0.52
63	カルプロテクチン	ビリジノリン	0.78	0.65	0.53
64	カルプロテクチン	RETN	0.78	0.65	0.52
65	CCL22	カルプロテクチン	0.78	0.67	0.52
66	EGF	カルプロテクチン	0.78	0.64	0.52
67	MMP1	カルプロテクチン	0.78	0.66	0.54
68	MMP3	カルプロテクチン	0.78	0.67	0.55
69	VCAM1	カルプロテクチン	0.78	0.68	0.52
70	IL8	カルプロテクチン	0.77	0.64	0.54
71	MMP3	CHI3L1	0.76	0.63	0.5
72	IL1B	MMP3	0.75	0.62	0.52
73	IL8	MMP3	0.75	0.63	0.52
74	IL1B	IL8	0.74	0.61	0.5
75	MMP1	MMP3	0.74	0.59	0.47
76	MMP3	ビリジノリン	0.74	0.62	0.46
77	MMP3	RETN	0.74	0.6	0.48
78	MMP3	TNFRSF1A	0.74	0.61	0.48
79	EGF	MMP3	0.73	0.56	0.45

【図 17-3】

80	ICAM1	MMP3	0.73	0.57	0.46
81	IL6R	MMP3	0.73	0.58	0.45
82	MMP3	IL1RN	0.73	0.57	0.45
83	MMP3	LEP	0.73	0.56	0.47
84	MMP3	VCAM1	0.73	0.58	0.46
85	MMP3	VEGFA	0.73	0.59	0.47
86	CCL22	IL1B	0.72	0.55	0.39
87	CCL22	IL8	0.72	0.54	0.46
88	CCL22	MMP3	0.72	0.54	0.45
89	IL1B	CHI3L1	0.72	0.53	0.45
90	IL8	CHI3L1	0.72	0.55	0.47
91	IL1B	MMP1	0.71	0.52	0.42
92	IL1B	VEGFA	0.71	0.52	0.4
93	IL8	MMP1	0.71	0.53	0.47
94	IL8	RETN	0.71	0.51	0.44
95	CCL22	CHI3L1	0.70	0.51	0.39
96	ICAM1	IL1B	0.70	0.49	0.4
97	ICAM1	IL8	0.70	0.48	0.44
98	IL1B	IL1RN	0.70	0.47	0.38
99	IL1B	IL6R	0.70	0.5	0.4
100	IL1B	TNFRSF1A	0.70	0.47	0.41
101	IL8	IL1RN	0.70	0.46	0.42
102	IL8	ビリジノリン	0.70	0.46	0.42
103	IL8	VEGFA	0.70	0.45	0.42
104	MMP1	CHI3L1	0.70	0.48	0.4
105	TNFRSF1A	CHI3L1	0.70	0.49	0.4
106	CHI3L1	RETN	0.69	0.42	0.38
107	EGF	IL1B	0.69	0.44	0.38
108	EGF	IL8	0.69	0.41	0.42
109	ICAM1	CHI3L1	0.69	0.42	0.38
110	IL1B	LEP	0.69	0.41	0.36
111	IL1B	ビリジノリン	0.69	0.43	0.38
112	IL1B	VCAM1	0.69	0.44	0.37
113	IL6R	CHI3L1	0.69	0.39	0.38
114	IL6R	IL8	0.69	0.4	0.42
115	IL8	LEP	0.69	0.39	0.41
116	IL8	TNFRSF1A	0.69	0.45	0.43
117	IL8	VCAM1	0.69	0.38	0.41
118	VEGFA	CHI3L1	0.69	0.43	0.39
119	CHI3L1	IL1RN	0.68	0.36	0.37
120	CHI3L1	LEP	0.68	0.35	0.37

【図 17-4】

121	CHI3L1	ビリジノリン	0.68	0.37	0.38
122	EGF	CHI3L1	0.68	0.37	0.39
123	IL1B	RETN	0.68	0.38	0.37
124	VCAM1	CHI3L1	0.68	0.36	0.37
125	IL6R	TNFRSF1A	0.67	0.35	0.34
126	MMP1	VEGFA	0.67	0.34	0.34
127	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.34	0.34
128	CCL22	VEGFA	0.66	0.33	0.27
129	MMP1	RETN	0.66	0.32	0.34
130	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.33	0.36
131	TNFRSF1A	ビリジノリン	0.66	0.32	0.34
132	CCL22	TNFRSF1A	0.65	0.31	0.34
133	ICAM1	MMP1	0.65	0.29	0.32
134	ICAM1	TNFRSF1A	0.65	0.31	0.32
135	ICAM1	VEGFA	0.65	0.28	0.27
136	MMP1	ビリジノリン	0.65	0.29	0.33
137	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.27	0.33
138	VEGFA	IL1RN	0.65	0.3	0.24
139	VEGFA	ビリジノリン	0.65	0.28	0.29
140	CCL22	MMP1	0.64	0.27	0.31
141	EGF	MMP1	0.64	0.23	0.34
142	EGF	TNFRSF1A	0.64	0.25	0.34
143	IL6R	MMP1	0.64	0.26	0.32
144	MMP1	IL1RN	0.64	0.25	0.31
145	TNFRSF1A	RETN	0.64	0.24	0.32
146	VCAM1	VEGFA	0.64	0.24	0.25
147	VEGFA	LEP	0.64	0.26	0.24
148	IL6R	VEGFA	0.63	0.22	0.24
149	MMP1	LEP	0.63	0.21	0.3
150	MMP1	VCAM1	0.63	0.22	0.31
151	TNFRSF1A	IL1RN	0.63	0.23	0.31
152	VEGFA	RETN	0.63	0.21	0.26
153	CCL22	ICAM1	0.62	0.19	0.2
154	EGF	VEGFA	0.62	0.19	0.24
155	TNFRSF1A	LEP	0.62	0.2	0.31
156	ICAM1	ビリジノリン	0.62	0.18	0.23
157	ICAM1	RETN	0.60	0.18	0.22

【図 18-1】

THREEMRK セット

THREEMRK セット番号	マーカー-1	マーカー-2	マーカー-3	AUC	%	r
1	IL8	TNFRSF1A	VEGFA	0.72	0.49	0.40
2	IL8	ビリジノリン	VEGFA	0.71	0.47	0.42
3	IL8	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.71	0.46	0.41
4	IL6R	IL8	VEGFA	0.71	0.45	0.41
5	ICAM1	IL8	VEGFA	0.70	0.44	0.43
6	ICAM1	IL8	TNFRSF1A	0.70	0.44	0.42
7	IL1B	LEP	TNFRSF1A	0.70	0.44	0.40
8	IL6R	CHI3L1	VEGFA	0.70	0.42	0.34
9	EGF	IL1B	ビリジノリン	0.70	0.42	0.38
10	IL1B	RETN	TNFRSF1A	0.70	0.41	0.41
11	IL8	IL1RN	VEGFA	0.70	0.41	0.43
12	EGF	IL8	VEGFA	0.70	0.40	0.42
13	CHI3L1	RETN	ICAM1	0.70	0.40	0.37
14	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	0.70	0.39	0.41
15	CHI3L1	IL1RN	IL6R	0.70	0.39	0.32
16	IL1B	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.70	0.39	0.41
17	IL1B	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.38	0.39
18	ICAM1	IL8	LEP	0.69	0.38	0.41
19	EGF	ICAM1	IL8	0.69	0.38	0.41
20	ICAM1	IL8	ビリジノリン	0.69	0.37	0.40
21	EGF	IL1B	LEP	0.69	0.37	0.36
22	ICAM1	IL6R	IL8	0.69	0.37	0.41
23	EGF	IL8	TNFRSF1A	0.69	0.37	0.42
24	EGF	IL1B	TNFRSF1A	0.69	0.37	0.41
25	ICAM1	IL8	IL1RN	0.69	0.36	0.43
26	IL6R	CHI3L1	VCAM1	0.69	0.36	0.36
27	ICAM1	IL8	VCAM1	0.69	0.36	0.39
28	CHI3L1	RETN	EGF	0.69	0.35	0.38
29	CHI3L1	RETN	VEGFA	0.69	0.35	0.35
30	IL8	VCAM1	VEGFA	0.69	0.35	0.38
31	ICAM1	CHI3L1	IL6R	0.69	0.35	0.35
32	ICAM1	CHI3L1	VEGFA	0.69	0.34	0.37
33	EGF	IL8	IL1RN	0.69	0.34	0.41
34	CHI3L1	ビリジノリン	VEGFA	0.69	0.34	0.37
35	IL8	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.34	0.42
36	IL6R	IL8	TNFRSF1A	0.69	0.34	0.40
37	EGF	CHI3L1	VEGFA	0.69	0.33	0.37
38	IL6R	IL8	ビリジノリン	0.69	0.33	0.40

【図 18-2】

39	IL8	IL1RN	ビリジノリン	0.69	0.33	0.40
40	IL8	LEP	VEGFA	0.69	0.33	0.41
41	IL1B	IL1RN	TNFRSF1A	0.69	0.33	0.38
42	IL1B	IL1RN	ビリジノリン	0.69	0.33	0.36
43	IL1B	LEP	ビリジノリン	0.69	0.33	0.36
44	CH13L1	ビリジノリン	VCAM1	0.69	0.33	0.37
45	CH13L1	ビリジノリン	EGF	0.69	0.32	0.39
46	CH13L1	RETN	IL6R	0.69	0.32	0.34
47	ICAM1	CH13L1	VCAM1	0.68	0.32	0.35
48	CH13L1	LEP	VEGFA	0.68	0.32	0.34
49	EGF	CH13L1	IL6R	0.68	0.31	0.36
50	CH13L1	RETN	VCAM1	0.68	0.31	0.35
51	CH13L1	IL1RN	VEGFA	0.68	0.31	0.37
52	CH13L1	IL1RN	ICAM1	0.68	0.31	0.35
53	IL6R	IL8	LEP	0.68	0.30	0.39
54	VCAM1	CH13L1	VEGFA	0.68	0.30	0.35
55	CH13L1	LEP	ICAM1	0.68	0.30	0.37
56	IL8	LEP	TNFRSF1A	0.68	0.30	0.40
57	EGF	CH13L1	ICAM1	0.68	0.29	0.37
58	CH13L1	ビリジノリン	IL6R	0.68	0.29	0.36
59	EGF	IL1B	VCAM1	0.68	0.29	0.35
60	CH13L1	ビリジノリン	ICAM1	0.68	0.29	0.34
61	IL1B	ビリジノリン	VCAM1	0.68	0.29	0.35
62	IL8	IL1RN	LEP	0.68	0.29	0.39
63	CH13L1	IL1RN	RETN	0.68	0.29	0.33
64	CH13L1	ビリジノリン	RETN	0.68	0.28	0.37
65	CH13L1	LEP	ビリジノリン	0.68	0.28	0.37
66	CH13L1	IL1RN	ビリジノリン	0.68	0.28	0.35
67	IL6R	IL8	IL1RN	0.68	0.28	0.40
68	EGF	IL8	ビリジノリン	0.68	0.28	0.38
69	EGF	IL1B	RETN	0.68	0.28	0.35
70	IL1B	IL1RN	LEP	0.68	0.27	0.32
71	IL8	ビリジノリン	VCAM1	0.68	0.27	0.39
72	IL8	LEP	ビリジノリン	0.68	0.27	0.37
73	CH13L1	IL1RN	LEP	0.68	0.27	0.34
74	EGF	IL8	LEP	0.68	0.27	0.38
75	IL6R	IL8	VCAM1	0.68	0.27	0.39
76	EGF	CH13L1	VCAM1	0.68	0.27	0.36
77	EGF	IL6R	IL8	0.68	0.27	0.39
78	CH13L1	LEP	RETN	0.68	0.26	0.35
79	CH13L1	IL1RN	VCAM1	0.68	0.26	0.33

【図 18-3】

80	IL1B	ビリジノリン	RETN	0.68	0.26	0.35
81	IL1B	IL1RN	RETN	0.67	0.26	0.36
82	IL8	IL1RN	VCAM1	0.67	0.26	0.41
83	CH13L1	IL1RN	EGF	0.67	0.26	0.37
84	EGF	IL8	VCAM1	0.67	0.26	0.37
85	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.25	0.34
86	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.67	0.25	0.34
87	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.25	0.33
88	CCL22	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.25	0.31
89	CH13L1	LEP	IL6R	0.67	0.25	0.34
90	IL1B	LEP	VCAM1	0.67	0.25	0.33
91	CH13L1	LEP	VCAM1	0.67	0.25	0.35
92	IL1B	IL1RN	VCAM1	0.67	0.25	0.36
93	EGF	IL1B	IL1RN	0.67	0.24	0.35
94	CCL22	IL6R	TNFRSF1A	0.67	0.24	0.32
95	CCL22	MMP1	VEGFA	0.67	0.24	0.31
96	CCL22	ICAM1	TNFRSF1A	0.67	0.24	0.32
97	IL8	LEP	VCAM1	0.67	0.24	0.39
98	CH13L1	LEP	EGF	0.67	0.24	0.37
99	IL1B	RETN	VCAM1	0.66	0.24	0.34
100	ICAM1	MMP1	ビリジノリン	0.66	0.24	0.30
101	IL6R	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.66	0.24	0.32
102	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	0.66	0.23	0.30
103	EGF	MMP1	VEGFA	0.66	0.23	0.36
104	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.23	0.30
105	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	0.66	0.23	0.32
106	IL1B	LEP	RETN	0.66	0.23	0.31
107	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.23	0.32
108	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.23	0.32
109	MMP1	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.66	0.23	0.34
110	CCL22	MMP1	RETN	0.66	0.23	0.32
111	IL6R	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.22	0.30
112	IL6R	MMP1	VEGFA	0.66	0.22	0.30
113	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.22	0.33
114	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.22	0.35
115	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.22	0.31
116	MMP1	ビリジノリン	VEGFA	0.66	0.22	0.32
117	EGF	IL6R	TNFRSF1A	0.65	0.22	0.33
118	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.65	0.22	0.34
119	ICAM1	MMP1	VEGFA	0.65	0.22	0.32
120	CCL22	ICAM1	MMP1	0.65	0.21	0.33

【図 18-4】

121	MMP1	LEP	TNFRSF1A	0.65	0.21	0.33
122	ICAM1	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.21	0.31
123	TNFRSF1A	IL1RN	VEGFA	0.65	0.21	0.31
124	EGF	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.21	0.37
125	TNFRSF1A	RETN	VEGFA	0.65	0.21	0.30
126	MMP1	LEP	VEGFA	0.65	0.21	0.29
127	TNFRSF1A	ビリジノリン	VEGFA	0.65	0.21	0.31
128	CCL22	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.21	0.32
129	IL6R	LEP	TNFRSF1A	0.65	0.20	0.32
130	CCL22	IL6R	VEGFA	0.65	0.20	0.22
131	TNFRSF1A	LEP	VEGFA	0.65	0.20	0.31
132	CCL22	RETN	VEGFA	0.65	0.20	0.26
133	CCL22	IL1RN	VEGFA	0.65	0.20	0.20
134	ICAM1	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.65	0.20	0.31
135	CCL22	MMP1	ビリジノリン	0.65	0.20	0.30
136	ICAM1	IL6R	MMP1	0.65	0.20	0.30
137	IL6R	MMP1	RETN	0.65	0.20	0.30
138	MMP1	RETN	VCAM1	0.65	0.19	0.29
139	CCL22	LEP	VEGFA	0.65	0.19	0.23
140	CCL22	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.65	0.19	0.29
141	MMP1	IL1RN	TNFRSF1A	0.65	0.19	0.31
142	EGF	MMP1	RETN	0.65	0.19	0.33
143	MMP1	IL1RN	VEGFA	0.64	0.19	0.30
144	LEP	RETN	MMP1	0.64	0.19	0.30
145	EGF	TNFRSF1A	VEGFA	0.64	0.19	0.31
146	ICAM1	TNFRSF1A	VCAM1	0.64	0.19	0.30
147	ICAM1	ビリジノリン	VEGFA	0.64	0.18	0.28
148	CCL22	ICAM1	VEGFA	0.64	0.18	0.25
149	CCL22	TNFRSF1A	VCAM1	0.64	0.18	0.30
150	CCL22	ビリジノリン	VEGFA	0.64	0.18	0.27
151	IL6R	ビリジノリン	VEGFA	0.64	0.18	0.25
152	IL1RN	ビリジノリン	VEGFA	0.64	0.18	0.24
153	ビリジノリン	RETN	TNFRSF1A	0.64	0.18	0.29
154	TNFRSF1A	ビリジノリン	VCAM1	0.64	0.18	0.31
155	EGF	ICAM1	MMP1	0.64	0.18	0.35
156	IL6R	MMP1	ビリジノリン	0.64	0.17	0.31
157	TNFRSF1A	LEP	VCAM1	0.64	0.17	0.32
158	EGF	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.64	0.17	0.32
159	IL1RN	RETN	MMP1	0.64	0.17	0.29
160	CCL22	EGF	TNFRSF1A	0.64	0.17	0.32
161	IL1RN	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.64	0.17	0.29

【図 18-5】

162	EGF	TNFRSF1A	VCAM1	0.64	0.17	0.32
163	LEP	ビリジノリン	VEGFA	0.64	0.17	0.25
164	CCL22	RETN	TNFRSF1A	0.64	0.17	0.30
165	EGF	ICAM1	TNFRSF1A	0.64	0.17	0.30
166	CCL22	EGF	VEGFA	0.64	0.16	0.24
167	ICAM1	MMP1	RETN	0.64	0.16	0.28
168	CCL22	LEP	MMP1	0.64	0.16	0.27
169	EGF	MMP1	ビリジノリン	0.63	0.16	0.33
170	ICAM1	LEP	TNFRSF1A	0.63	0.16	0.27
171	ICAM1	IL1RN	VEGFA	0.63	0.16	0.22
172	ICAM1	LEP	MMP1	0.63	0.16	0.26
173	ICAM1	MMP1	VCAM1	0.63	0.16	0.28
174	CCL22	LEP	TNFRSF1A	0.63	0.16	0.29
175	CCL22	IL1RN	TNFRSF1A	0.63	0.15	0.31
176	CCL22	VCAM1	VEGFA	0.63	0.15	0.24
177	ICAM1	RETN	TNFRSF1A	0.63	0.15	0.31
178	EGF	IL6R	MMP1	0.63	0.15	0.31
179	IL6R	IL1RN	MMP1	0.63	0.15	0.27
180	TNFRSF1A	RETN	VCAM1	0.63	0.15	0.30
181	IL6R	MMP1	VCAM1	0.63	0.15	0.27
182	ICAM1	LEP	VEGFA	0.63	0.15	0.21
183	MMP1	ビリジノリン	RETN	0.63	0.15	0.30
184	TNFRSF1A	IL1RN	VCAM1	0.63	0.14	0.29
185	VCAM1	ビリジノリン	VEGFA	0.63	0.14	0.26
186	ICAM1	RETN	VEGFA	0.63	0.14	0.22
187	LEP	ビリジノリン	MMP1	0.63	0.14	0.29
188	EGF	ビリジノリン	VEGFA	0.63	0.14	0.27
189	LEP	ビリジノリン	TNFRSF1A	0.63	0.14	0.28
190	CCL22	ビリジノリン	RETN	0.63	0.14	0.24
191	ICAM1	IL6R	VEGFA	0.63	0.14	0.22
192	MMP1	IL1RN	VCAM1	0.63	0.14	0.24
193	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	0.63	0.13	0.29
194	IL6R	IL1RN	VEGFA	0.63	0.13	0.20
195	CCL22	MMP1	VCAM1	0.63	0.13	0.26
196	MMP1	ビリジノリン	VCAM1	0.63	0.13	0.30
197	ICAM1	IL1RN	MMP1	0.63	0.13	0.27
198	IL1RN	ビリジノリン	MMP1	0.62	0.13	0.27
199	EGF	ICAM1	VEGFA	0.62	0.13	0.22
200	EGF	MMP1	VCAM1	0.62	0.13	0.32
201	CCL22	EGF	MMP1	0.62	0.13	0.32
202	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.62	0.12	0.22

【図 18-6】

203	EGF	IL1RN	TNFRSF1A	0.62	0.12	0.31
204	ICAM1	IL1RN	TNFRSF1A	0.62	0.12	0.29
205	CCL22	IL6R	MMP1	0.62	0.12	0.28
206	IL1RN	LEP	VEGFA	0.62	0.12	0.19
207	IL6R	VCAM1	VEGFA	0.62	0.12	0.20
208	EGF	LEP	VEGFA	0.62	0.12	0.21
209	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.62	0.12	0.29
210	EGF	IL6R	VEGFA	0.62	0.12	0.21
211	EGF	IL1RN	VEGFA	0.62	0.11	0.21
212	CCL22	IL1RN	MMP1	0.62	0.11	0.28
213	CCL22	ICAM1	RETN	0.62	0.11	0.21
214	CCL22	ICAM1	ポリジノリン	0.62	0.11	0.22
215	EGF	VCAM1	VEGFA	0.62	0.11	0.22
216	IL6R	RETN	VEGFA	0.62	0.11	0.23
217	ポリジノリン	RETN	VEGFA	0.62	0.11	0.24
218	EGF	RETN	TNFRSF1A	0.62	0.11	0.29
219	VCAM1	RETN	VEGFA	0.62	0.11	0.23
220	IL6R	LEP	VEGFA	0.62	0.10	0.19
221	EGF	LEP	TNFRSF1A	0.62	0.10	0.29
222	EGF	LEP	MMP1	0.61	0.10	0.31
223	VCAM1	LEP	VEGFA	0.61	0.10	0.19
224	LEP	RETN	VEGFA	0.61	0.10	0.22
225	LEP	RETN	TNFRSF1A	0.61	0.10	0.27
226	MMP1	LEP	VCAM1	0.61	0.10	0.27
227	IL6R	LEP	MMP1	0.61	0.10	0.29
228	EGF	IL1RN	MMP1	0.61	0.10	0.28
229	EGF	RETN	VEGFA	0.61	0.09	0.22
230	IL1RN	RETN	VEGFA	0.61	0.09	0.19
231	VCAM1	IL1RN	VEGFA	0.61	0.09	0.18
232	IL1RN	LEP	MMP1	0.60	0.09	0.26
233	CCL22	ICAM1	IL6R	0.60	0.09	0.15
234	ICAM1	ポリジノリン	RETN	0.60	0.09	0.23
235	ICAM1	LEP	ポリジノリン	0.60	0.09	0.21
236	CCL22	ICAM1	VCAM1	0.60	0.09	0.16

【図 19-1】

FOURMRK セット

FOURMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	マーカー4	AUC	%	r
1	IL1B	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.33	0.40
2	CHI3L1	ポリジノリン	EGF	VEGFA	0.70	0.32	0.38
3	IL1B	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.31	0.39
4	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	0.69	0.29	0.41
5	CHI3L1	ポリジノリン	RETN	VEGFA	0.69	0.29	0.38
6	EGF	ICAM1	IL8	ポリジノリン	0.69	0.29	0.41
7	IL1B	ポリジノリン	RETN	TNFRSF1A	0.69	0.29	0.41
8	EGF	CHI3L1	ICAM1	VCAM1	0.69	0.29	0.39
9	EGF	IL8	IL1RN	VEGFA	0.69	0.29	0.42
10	ICAM1	IL8	ポリジノリン	VCAM1	0.69	0.28	0.40
11	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.69	0.28	0.35
12	CHI3L1	ポリジノリン	IL6R	VCAM1	0.69	0.28	0.36
13	EGF	IL1B	IL1RN	TNFRSF1A	0.69	0.28	0.41
14	EGF	VEGFA	VCAM1	VEGFA	0.69	0.28	0.41
15	CHI3L1	ポリジノリン	VCAM1	VEGFA	0.69	0.28	0.36
16	IL8	IL1RN	VCAM1	VEGFA	0.69	0.27	0.41
17	EGF	ICAM1	IL8	VCAM1	0.69	0.27	0.41
18	IL6R	IL8	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.26	0.40
19	IL6R	IL8	LEP	TNFRSF1A	0.69	0.26	0.41
20	EGF	CHI3L1	ICAM1	VEGFA	0.69	0.26	0.37
21	CHI3L1	ポリジノリン	EGF	ICAM1	0.69	0.26	0.38
22	ICAM1	IL8	LEP	VCAM1	0.69	0.26	0.40
23	IL1B	ポリジノリン	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.25	0.40
24	CHI3L1	RETN	IL6R	VCAM1	0.69	0.25	0.37
25	IL6R	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	0.68	0.25	0.41
26	EGF	IL1B	RETN	TNFRSF1A	0.68	0.25	0.41
27	EGF	IL1B	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.25	0.40
28	ICAM1	IL8	IL1RN	ポリジノリン	0.68	0.25	0.41
29	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	ポリジノリン	0.68	0.25	0.37
30	CHI3L1	ポリジノリン	ICAM1	VEGFA	0.68	0.25	0.36
31	CHI3L1	RETN	ICAM1	VEGFA	0.68	0.25	0.35
32	ICAM1	IL6R	IL8	ポリジノリン	0.68	0.25	0.40
33	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.24	0.41
34	EGF	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	0.68	0.24	0.42
35	CHI3L1	ポリジノリン	ICAM1	RETN	0.68	0.24	0.35
36	CHI3L1	IL1RN	EGF	RETN	0.68	0.24	0.39
37	CHI3L1	RETN	ICAM1	VCAM1	0.68	0.24	0.36
38	EGF	ICAM1	IL8	IL1RN	0.68	0.24	0.42

【図 19-2】

39	IL8	IL1RN	LEP	ポリジノリン	0.68	0.24	0.40
40	IL8	IL1RN	LEP	VEGFA	0.68	0.24	0.40
41	IL1B	IL1RN	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.68	0.23	0.39
42	EGF	IL8	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.23	0.42
43	IL6R	ポリジノリン	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.23	0.33
44	ICAM1	IL8	IL1RN	VCAM1	0.68	0.23	0.41
45	ICAM1	IL8	LEP	ポリジノリン	0.68	0.23	0.39
46	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	0.68	0.23	0.37
47	EGF	ICAM1	IL8	LEP	0.68	0.22	0.40
48	ICAM1	CHI3L1	VCAM1	VEGFA	0.68	0.22	0.35
49	CHI3L1	LEP	ICAM1	VEGFA	0.68	0.22	0.34
50	CHI3L1	RETN	EGF	VEGFA	0.68	0.22	0.36
51	CHI3L1	IL1RN	RETN	VEGFA	0.68	0.22	0.35
52	ICAM1	CHI3L1	IL6R	VCAM1	0.68	0.22	0.35
53	CHI3L1	ポリジノリン	ICAM1	VCAM1	0.68	0.22	0.36
54	IL1B	IL1RN	LEP	ポリジノリン	0.68	0.22	0.34
55	EGF	IL8	LEP	VEGFA	0.68	0.21	0.39
56	CHI3L1	ポリジノリン	ICAM1	IL6R	0.68	0.21	0.35
57	EGF	CHI3L1	IL6R	VCAM1	0.68	0.21	0.36
58	CCL22	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.21	0.31
59	IL8	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.21	0.41
60	ICAM1	IL6R	IL8	VCAM1	0.68	0.21	0.40
61	CHI3L1	RETN	ICAM1	IL6R	0.68	0.21	0.35
62	CHI3L1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.68	0.21	0.35
63	IL8	LEP	VCAM1	VEGFA	0.68	0.21	0.38
64	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	0.68	0.21	0.37
65	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.68	0.21	0.40
66	CCL22	MMP1	ポリジノリン	VEGFA	0.68	0.21	0.34
67	EGF	IL1B	IL1RN	VCAM1	0.68	0.20	0.32
68	CHI3L1	LEP	ポリジノリン	VEGFA	0.68	0.20	0.35
69	IL6R	IL8	IL1RN	ポリジノリン	0.68	0.20	0.39
70	CHI3L1	IL1RN	EGF	ポリジノリン	0.68	0.20	0.37
71	CHI3L1	IL1RN	EGF	VEGFA	0.68	0.20	0.35
72	CHI3L1	LEP	RETN	VEGFA	0.68	0.20	0.35
73	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	0.68	0.20	0.35
74	CHI3L1	ポリジノリン	EGF	IL6R	0.68	0.20	0.37
75	CHI3L1	IL1RN	ポリジノリン	RETN	0.68	0.20	0.36
76	CHI3L1	ポリジノリン	IL6R	RETN	0.68	0.20	0.36
77	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	0.68	0.20	0.38
78	IL8	IL1RN	ポリジノリン	VCAM1	0.68	0.20	0.39
79	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.19	0.34

【図 19-3】

80	EGF	CHI3L1	VCAM1	VEGFA	0.67	0.19	0.37
81	CHI3L1	LEP	IL6R	VCAM1	0.67	0.19	0.34
82	CHI3L1	ポリジノリン	RETN	VCAM1	0.67	0.19	0.35
83	CHI3L1	RETN	EGF	IL6R	0.67	0.19	0.36
84	EGF	IL6R	IL8	ポリジノリン	0.67	0.19	0.39
85	CHI3L1	LEP	ICAM1	ポリジノリン	0.67	0.19	0.36
86	EGF	IL6R	IL8	TNFRSF1A	0.67	0.19	0.41
87	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	0.67	0.19	0.40
88	CCL22	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.67	0.19	0.36
89	CHI3L1	IL1RN	EGF	IL6R	0.67	0.19	0.37
90	IL6R	MMP1	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.67	0.19	0.35
91	CHI3L1	IL1RN	IL6R	ポリジノリン	0.67	0.19	0.36
92	CHI3L1	LEP	ICAM1	VCAM1	0.67	0.18	0.35
93	MMP1	ポリジノリン	VCAM1	VEGFA	0.67	0.18	0.35
94	CHI3L1	IL1RN	ポリジノリン	VEGFA	0.67	0.18	0.35
95	CHI3L1	IL1RN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.18	0.35
96	EGF	IL8	LEP	TNFRSF1A	0.67	0.18	0.38
97	CHI3L1	IL1RN	LEP	RETN	0.67	0.18	0.36
98	CCL22	EGF	MMP1	VEGFA	0.67	0.18	0.37
99	CHI3L1	IL1RN	IL6R	VCAM1	0.67	0.18	0.34
100	CHI3L1	IL1RN	ポリジノリン	VCAM1	0.67	0.18	0.35
101	EGF	CHI3L1	ICAM1	IL6R	0.67	0.18	0.37
102	CHI3L1	LEP	EGF	VCAM1	0.67	0.18	0.35
103	EGF	IL1B	IL1RN	LEP	0.67	0.18	0.33
104	IL1B	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.18	0.39
105	CHI3L1	ポリジノリン	EGF	VCAM1	0.67	0.18	0.36
106	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	VEGFA	0.67	0.18	0.35
107	IL6R	IL8	IL1RN	VCAM1	0.67	0.18	0.39
108	CCL22	IL6R	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.18	0.34
109	EGF	IL8	LEP	ポリジノリン	0.67	0.18	0.38
110	EGF	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.67	0.18	0.40
111	CHI3L1	LEP	IL6R	ポリジノリン	0.67	0.18	0.35
112	CCL22	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	0.67	0.17	0.31
113	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	RETN	0.67	0.17	0.33
114	CCL22	IL6R	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.67	0.17	0.32
115	CHI3L1	RETN	IL6R	RETN	0.67	0.17	0.34
116	CHI3L1	LEP	ICAM1	RETN	0.67	0.17	0.34
117	EGF	IL8	ポリジノリン	VCAM1	0.67	0.17	0.39
118	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	0.67	0.17	0.34
119	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	0.67	0.17	0.39
120	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.17	0.32

【図 19-4】

121	CCL22	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.17	0.30
122	IL1B	ポリジノリン	RETN	VCAM1	0.67	0.17	0.36
123	CH13L1	LEP	RETN	VCAM1	0.67	0.17	0.35
124	CH13L1	IL1RN	IL6R	LEP	0.67	0.17	0.35
125	IL6R	IL8	ポリジノリン	VCAM1	0.67	0.17	0.39
126	CH13L1	IL1RN	IL6R	RETN	0.67	0.17	0.35
127	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.17	0.35
128	CCL22	MMP1	RETN	VEGFA	0.67	0.17	0.33
129	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	0.67	0.17	0.38
130	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	0.67	0.17	0.39
131	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.67	0.17	0.35
132	CH13L1	IL1RN	ICAM1	VCAM1	0.67	0.16	0.36
133	CCL22	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.31
134	CH13L1	LEP	EGF	IL6R	0.67	0.16	0.34
135	EGF	IL8	IL1RN	LEP	0.67	0.16	0.39
136	CCL22	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	0.67	0.16	0.32
137	CH13L1	IL1RN	EGF	LEP	0.67	0.16	0.34
138	CH13L1	LEP	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.33
139	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.32
140	IL1B	IL1RN	ポリジノリン	RETN	0.67	0.16	0.34
141	IL6R	MMP1	ポリジノリン	VEGFA	0.67	0.16	0.34
142	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.33
143	MMP1	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.33
144	EGF	IL8	IL1RN	ポリジノリン	0.67	0.16	0.39
145	IL1B	IL1RN	ポリジノリン	VCAM1	0.67	0.16	0.35
146	CH13L1	ポリジノリン	EGF	RETN	0.67	0.16	0.36
147	EGF	IL6R	IL8	VCAM1	0.67	0.16	0.38
148	CH13L1	IL1RN	ICAM1	LEP	0.67	0.16	0.33
149	EGF	IL1B	RETN	VCAM1	0.67	0.16	0.35
150	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.31
151	CCL22	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.34
152	CH13L1	IL1RN	EGF	VCAM1	0.67	0.16	0.34
153	CCL22	ポリジノリン	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.32
154	CH13L1	IL1RN	EGF	ICAM1	0.67	0.16	0.36
155	LEP	ポリジノリン	MMP1	VEGFA	0.67	0.16	0.32
156	CH13L1	IL1RN	LEP	ポリジノリン	0.67	0.16	0.35
157	IL1B	LEP	ポリジノリン	VCAM1	0.67	0.16	0.33
158	CH13L1	LEP	ポリジノリン	VCAM1	0.66	0.16	0.35
159	IL1B	IL1RN	LEP	RETN	0.66	0.15	0.33
160	IL8	LEP	ポリジノリン	VCAM1	0.66	0.15	0.38
161	EGF	IL8	LEP	VCAM1	0.66	0.15	0.39

【図 19-5】

162	CCL22	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.15	0.32
163	IL6R	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.15	0.32
164	CH13L1	LEP	EGF	VEGFA	0.66	0.15	0.36
165	CH13L1	LEP	EGF	ポリジノリン	0.66	0.15	0.35
166	CH13L1	IL1RN	LEP	VEGFA	0.66	0.15	0.33
167	IL1B	LEP	ポリジノリン	RETN	0.66	0.15	0.33
168	IL1B	LEP	RETN	VCAM1	0.66	0.15	0.33
169	CCL22	IL6R	MMP1	VEGFA	0.66	0.15	0.31
170	CCL22	ICAM1	MMP1	VEGFA	0.66	0.15	0.31
171	ICAM1	IL6R	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.66	0.15	0.31
172	CCL22	IL6R	LEP	TNFRSF1A	0.66	0.15	0.32
173	EGF	MMP1	ポリジノリン	VEGFA	0.66	0.15	0.36
174	EGF	IL8	IL1RN	VCAM1	0.66	0.15	0.38
175	IL1B	IL1RN	LEP	VCAM1	0.66	0.15	0.34
176	IL6R	IL8	LEP	VCAM1	0.66	0.15	0.37
177	CCL22	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.15	0.34
178	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.15	0.34
179	CH13L1	LEP	EGF	RETN	0.66	0.15	0.34
180	IL6R	IL8	LEP	ポリジノリン	0.66	0.15	0.37
181	IL6R	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.15	0.31
182	IL6R	ポリジノリン	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.15	0.31
183	CH13L1	RETN	EGF	VCAM1	0.66	0.15	0.36
184	IL6R	IL1RN	MMP1	VEGFA	0.66	0.15	0.30
185	EGF	MMP1	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.66	0.15	0.37
186	EGF	IL1B	LEP	RETN	0.66	0.15	0.34
187	EGF	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.14	0.31
188	CCL22	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.14	0.32
189	CCL22	LEP	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.31
190	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.14	0.34
191	EGF	ICAM1	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.35
192	ICAM1	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.14	0.31
193	EGF	IL1B	LEP	VCAM1	0.66	0.14	0.32
194	TNFRSF1A	ポリジノリン	VCAM1	VEGFA	0.66	0.14	0.32
195	EGF	IL6R	IL8	IL1RN	0.66	0.14	0.39
196	EGF	IL6R	LEP	LEP	0.66	0.14	0.37
197	EGF	IL1B	IL1RN	RETN	0.66	0.14	0.34
198	ICAM1	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	0.66	0.14	0.31
199	IL1RN	ポリジノリン	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.33
200	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.14	0.35
201	MMP1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.14	0.31
202	IL6R	IL1RN	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.66	0.14	0.31

【図 19-6】

203	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.14	0.35
204	ICAM1	IL6R	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.31
205	CCL22	IL1RN	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.32
206	CH13L1	IL1RN	RETN	VCAM1	0.66	0.14	0.33
207	MMP1	ポリジノリン	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.14	0.34
208	CCL22	ICAM1	RETN	VEGFA	0.66	0.14	0.26
209	MMP1	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.14	0.34
210	EGF	IL6R	MMP1	VEGFA	0.66	0.14	0.34
211	ICAM1	MMP1	ポリジノリン	VEGFA	0.66	0.14	0.32
212	CH13L1	IL1RN	LEP	VCAM1	0.66	0.14	0.33
213	TNFRSF1A	IL1RN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.14	0.30
214	CCL22	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.14	0.33
215	CCL22	EGF	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.14	0.36
216	CCL22	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.14	0.32
217	CH13L1	LEP	ポリジノリン	RETN	0.66	0.14	0.33
218	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.14	0.31
219	CCL22	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.13	0.35
220	CCL22	EGF	IL6R	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.33
221	ポリジノリン	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.13	0.31
222	CCL22	ICAM1	ポリジノリン	VEGFA	0.65	0.13	0.29
223	EGF	LEP	MMP1	VEGFA	0.65	0.13	0.33
224	CCL22	MMP1	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.37
225	CCL22	ICAM1	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.13	0.32
226	EGF	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.65	0.13	0.34
227	MMP1	ポリジノリン	RETN	VEGFA	0.65	0.13	0.34
228	CCL22	EGF	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.13	0.33
229	MMP1	ポリジノリン	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.13	0.33
230	LEP	RETN	MMP1	VEGFA	0.65	0.13	0.30
231	IL6R	MMP1	RETN	VEGFA	0.65	0.13	0.30
232	CCL22	ポリジノリン	RETN	VEGFA	0.65	0.13	0.29
233	IL1B	IL1RN	RETN	VCAM1	0.65	0.13	0.33
234	IL6R	LEP	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.33
235	EGF	MMP1	RETN	VEGFA	0.65	0.13	0.35
236	CCL22	EGF	MMP1	RETN	0.65	0.13	0.35
237	ICAM1	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.32
238	ICAM1	ポリジノリン	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.13	0.30
239	EGF	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.13	0.36
240	EGF	IL1RN	MMP1	VEGFA	0.65	0.13	0.31
241	CCL22	MMP1	ポリジノリン	RETN	0.65	0.13	0.32
242	MMP1	ポリジノリン	RETN	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.34
243	CCL22	ポリジノリン	RETN	TNFRSF1A	0.65	0.13	0.31

【図 19-7】

244	CCL22	ICAM1	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.13	0.30
245	CCL22	IL6R	ポリジノリン	VEGFA	0.65	0.13	0.26
246	MMP1	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.13	0.35
247	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	0.65	0.13	0.32
248	MMP1	LEP	VCAM1	VEGFA	0.65	0.13	0.30
249	ICAM1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.65	0.13	0.31
250	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.12	0.27
251	ICAM1	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.12	0.29
252	ICAM1	IL1RN	MMP1	VEGFA	0.65	0.12	0.31
253	ICAM1	MMP1	RETN	VEGFA	0.65	0.12	0.31
254	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.12	0.33
255	IL1RN	ポリジノリン	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.12	0.33
256	CCL22	EGF	ICAM1	TNFRSF1A	0.65	0.12	0.33
257	EGF	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.12	0.36
258	ICAM1	LEP	MMP1	VEGFA	0.65	0.12	0.30
259	CCL22	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.12	0.30
260	CCL22	EGF	ポリジノリン	VEGFA	0.65	0.12	0.28
261	EGF	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	0.65	0.12	0.36
262	EGF	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.65	0.12	0.35
263	IL6R	ポリジノリン	TNFRSF1A	VCAM1	0.65	0.12	0.30
264	EGF	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.65	0.12	0.31
265	IL1RN	RETN	MMP1	VEGFA	0.65	0.12	0.32
266	IL6R	LEP	ポリジノリン	TNFRSF1A	0.65	0.12	0.29

【図 20-1】

FIVEMRK セット

FIVEMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	マーカー4	マーカー5	AUC	%	r
1	EGF	IL1B	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.70	0.29	0.38
2	CCL22	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.69	0.26	0.33
3	IL1B	PYD	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.26	0.40
4	EGF	IL1B	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.26	0.40
5	CHI3L1	LEP	ICAM1	RETN	VEGFA	0.69	0.25	0.34
6	CHI3L1	LEP	EGF	RETN	VEGFA	0.69	0.25	0.37
7	CHI3L1	PYD	IL6R	RETN	VCAM1	0.69	0.24	0.36
8	CHI3L1	PYD	ICAM1	RETN	VEGFA	0.69	0.24	0.37
9	CHI3L1	PYD	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.69	0.23	0.35
10	IL1B	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.22	0.38
11	CHI3L1	IL1RN	PYD	RETN	VEGFA	0.68	0.22	0.36
12	CHI3L1	IL1RN	EGF	PYD	VEGFA	0.68	0.22	0.36
13	IL1B	IL1RN	PYD	RETN	TNFRSF1A	0.68	0.21	0.40
14	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	0.68	0.21	0.39
15	CHI3L1	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.68	0.21	0.34
16	CHI3L1	PYD	ICAM1	RETN	VCAM1	0.68	0.21	0.35
17	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	VEGFA	0.68	0.21	0.35
18	CHI3L1	LEP	PYD	RETN	VEGFA	0.68	0.21	0.35
19	EGF	ICAM1	IL8	IL1RN	PYD	0.68	0.21	0.40
20	IL6R	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.21	0.40
21	CHI3L1	PYD	EGF	RETN	VEGFA	0.68	0.20	0.37
22	ICAM1	IL8	IL1RN	PYD	VCAM1	0.68	0.20	0.40
23	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.68	0.20	0.36
24	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	VCAM1	0.68	0.20	0.39
25	CHI3L1	LEP	EGF	PYD	VEGFA	0.68	0.20	0.35
26	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	VCAM1	0.68	0.20	0.36
27	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	PYD	0.68	0.20	0.39
28	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	VCAM1	0.68	0.19	0.36
29	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.19	0.36
30	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	VCAM1	0.68	0.19	0.38
31	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	PYD	0.68	0.19	0.38
32	EGF	CHI3L1	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.68	0.19	0.35
33	CHI3L1	LEP	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.68	0.19	0.33
34	EGF	IL8	IL1RN	LEP	VEGFA	0.68	0.19	0.40
35	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	VEGFA	0.68	0.19	0.34
36	EGF	ICAM1	IL8	LEP	PYD	0.68	0.19	0.38
37	EGF	IL6R	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	0.68	0.19	0.41
38	CCL22	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.18	0.33

【図 20-2】

39	EGF	IL6R	IL8	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.18	0.40
40	ICAM1	IL6R	IL8	PYD	VCAM1	0.68	0.18	0.38
41	CHI3L1	PYD	EGF	VCAM1	VEGFA	0.68	0.18	0.35
42	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.68	0.18	0.40
43	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	PYD	0.68	0.18	0.37
44	CHI3L1	LEP	IL6R	PYD	VCAM1	0.68	0.18	0.36
45	CCL22	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.18	0.31
46	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	VEGFA	0.68	0.18	0.35
47	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	IL6R	0.68	0.18	0.38
48	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.68	0.17	0.36
49	CHI3L1	PYD	EGF	RETN	VCAM1	0.68	0.17	0.36
50	IL1B	IL1RN	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.17	0.37
51	CHI3L1	LEP	EGF	VCAM1	VEGFA	0.68	0.17	0.35
52	ICAM1	IL8	LEP	VCAM1	VEGFA	0.67	0.17	0.38
53	IL6R	IL8	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.17	0.37
54	CHI3L1	RETN	ICAM1	VEGFA	VCAM1	0.67	0.17	0.36
55	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	RETN	0.67	0.17	0.36
56	CHI3L1	IL1RN	EGF	IL6R	PYD	0.67	0.17	0.36
57	CHI3L1	LEP	PYD	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.34
58	EGF	IL1B	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.16	0.39
59	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.32
60	CHI3L1	PYD	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.35
61	CHI3L1	LEP	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.33
62	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.16	0.34
63	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	PYD	0.67	0.16	0.35
64	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.38
65	CHI3L1	IL1RN	LEP	PYD	VEGFA	0.67	0.16	0.35
66	EGF	IL8	IL1RN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.16	0.40
67	IL6R	IL8	LEP	PYD	VCAM1	0.67	0.15	0.37
68	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	VEGFA	0.67	0.15	0.34
69	CHI3L1	IL1RN	PYD	RETN	VCAM1	0.67	0.15	0.34
70	EGF	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.15	0.37
71	CHI3L1	RETN	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.67	0.15	0.36
72	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	RETN	0.67	0.15	0.35
73	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	VEGFA	0.67	0.15	0.34
74	EGF	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.15	0.33
75	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	VCAM1	0.67	0.15	0.36
76	CHI3L1	IL1RN	EGF	VCAM1	VEGFA	0.67	0.15	0.34
77	CHI3L1	IL1RN	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.15	0.34
78	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.15	0.34
79	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.15	0.39

【図 20-3】

80	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	IL6R	0.67	0.15	0.34
81	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	VEGFA	0.67	0.15	0.32
82	CCL22	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.15	0.34
83	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.15	0.34
84	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	VEGFA	0.67	0.14	0.34
85	CCL22	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.14	0.30
86	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	IL6R	0.67	0.14	0.36
87	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	VCAM1	0.67	0.14	0.34
88	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	0.67	0.14	0.40
89	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.35
90	CHI3L1	LEP	EGF	IL6R	PYD	0.67	0.14	0.33
91	EGF	ICAM1	IL8	LEP	VCAM1	0.67	0.14	0.38
92	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	VCAM1	0.67	0.14	0.34
93	CCL22	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.29
94	CCL22	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.14	0.33
95	CCL22	IL6R	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.14	0.31
96	CCL22	EGF	MMP1	PYD	VEGFA	0.67	0.14	0.36
97	EGF	IL8	LEP	VCAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.38
98	EGF	IL8	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.14	0.40
99	CCL22	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.14	0.30
100	IL1B	LEP	PYD	RETN	VCAM1	0.67	0.14	0.33
101	EGF	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	0.67	0.14	0.39
102	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.34
103	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.34
104	CCL22	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.67	0.14	0.35
105	CHI3L1	IL1RN	EGF	IL6R	VCAM1	0.67	0.14	0.34
106	CHI3L1	IL1RN	PYD	VCAM1	VEGFA	0.67	0.14	0.33
107	CHI3L1	LEP	ICAM1	RETN	VCAM1	0.67	0.14	0.34
108	CCL22	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.14	0.34
109	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	PYD	0.67	0.14	0.38
110	CHI3L1	LEP	IL6R	PYD	RETN	0.67	0.13	0.34
111	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	PYD	0.67	0.13	0.37
112	EGF	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.13	0.32
113	CHI3L1	IL1RN	IL6R	PYD	RETN	0.67	0.13	0.35
114	CHI3L1	LEP	EGF	RETN	VCAM1	0.67	0.13	0.34
115	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.13	0.34
116	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.67	0.13	0.34
117	CHI3L1	PYD	ICAM1	IL6R	RETN	0.67	0.13	0.34
118	CCL22	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.13	0.33
119	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	RETN	0.67	0.13	0.34
120	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	RETN	VEGFA	0.67	0.13	0.32

【図 20-4】

121	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	0.67	0.13	0.39
122	IL6R	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	0.67	0.13	0.35
123	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.13	0.33
124	CHI3L1	RETN	EGF	VCAM1	VEGFA	0.67	0.13	0.34
125	CHI3L1	LEP	EGF	IL6R	RETN	0.67	0.13	0.36
126	EGF	ICAM1	IL8	IL1RN	VCAM1	0.67	0.13	0.40
127	CHI3L1	IL1RN	LEP	RETN	VEGFA	0.67	0.13	0.34
128	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	IL6R	0.66	0.13	0.34
129	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	RETN	VCAM1	0.66	0.13	0.34
130	CCL22	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.13	0.32
131	CHI3L1	IL1RN	EGF	RETN	VCAM1	0.66	0.13	0.35
132	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	RETN	0.66	0.13	0.34
133	CCL22	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.13	0.30
134	EGF	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.13	0.36
135	ICAM1	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.13	0.30
136	EGF	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.13	0.37
137	CHI3L1	IL1RN	EGF	RETN	VEGFA	0.66	0.13	0.34
138	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.13	0.30
139	CCL22	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.12	0.33
140	ICAM1	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.29
141	ICAM1	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.12	0.34
142	CCL22	EGF	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.12	0.35
143	ICAM1	IL6R	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.32
144	EGF	IL6R	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.12	0.35
145	EGF	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.37
146	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	PYD	0.66	0.12	0.35
147	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.12	0.31
148	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	RETN	0.66	0.12	0.34
149	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.34
150	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	VCAM1	0.66	0.12	0.37
151	CHI3L1	PYD	EGF	IL6R	VCAM1	0.66	0.12	0.35
152	CCL22	EGF	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.37
153	CHI3L1	IL1RN	IL6R	LEP	VCAM1	0.66	0.12	0.32
154	CHI3L1	LEP	EGF	PYD	RETN	0.66	0.12	0.34
155	MMP1	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.12	0.33
156	EGF	IL6R	IL8	LEP	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.39
157	EGF	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	0.66	0.12	0.39
158	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	0.66	0.12	0.37
159	EGF	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	0.66	0.12	0.38
160	IL6R	IL1RN	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.30
161	EGF	IL1RN	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.12	0.30

【図 20-5】

162	CCL22	ICAM1	IL6R	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.31
163	EGF	ICAM1	IL8	PYD	VCAM1	0.66	0.12	0.37
164	CHI3L1	RETN	EGF	IL6R	VCAM1	0.66	0.12	0.35
165	EGF	IL6R	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.12	0.34
166	EGF	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.12	0.38
167	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	RETN	0.66	0.12	0.34
168	EGF	IL8	IL1RN	LEP	PYD	0.66	0.12	0.37
169	CCL22	ICAM1	IL6R	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.31
170	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	VCAM1	0.66	0.12	0.34
171	IL6R	LEP	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.31
172	EGF	LEP	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.12	0.35
173	EGF	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.38
174	CCL22	ICAM1	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.12	0.32
175	EGF	IL8	IL1RN	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.38
176	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.11	0.32
177	IL6R	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.30
178	CHI3L1	LEP	PYD	RETN	VCAM1	0.66	0.11	0.34
179	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	VCAM1	0.66	0.11	0.36
180	CHI3L1	IL1RN	IL6R	RETN	VCAM1	0.66	0.11	0.32
181	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	VCAM1	0.66	0.11	0.34
182	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	RETN	0.66	0.11	0.33
183	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	PYD	0.66	0.11	0.33
184	CCL22	IL6R	LEP	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.11	0.34
185	CHI3L1	IL1RN	IL6R	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.34
186	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	PYD	0.66	0.11	0.34
187	CCL22	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.11	0.33
188	IL6R	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.11	0.32
189	IL6R	LEP	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.33
190	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.11	0.34
191	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.11	0.33
192	CHI3L1	IL1RN	LEP	VCAM1	VEGFA	0.66	0.11	0.32
193	CHI3L1	PYD	EGF	IL6R	RETN	0.66	0.11	0.33
194	CCL22	IL6R	LEP	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.11	0.29
195	ICAM1	IL6R	LEP	MMP1	VEGFA	0.66	0.11	0.29
196	ICAM1	IL6R	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.11	0.30
197	CHI3L1	IL1RN	IL6R	LEP	PYD	0.66	0.11	0.33
198	EGF	ICAM1	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.11	0.34
199	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	RETN	0.66	0.11	0.34
200	EGF	IL8	LEP	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.37
201	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	PYD	0.66	0.11	0.33
202	CCL22	MMP1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.11	0.30

【図 20-6】

203	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.33
204	CHI3L1	IL1RN	EGF	IL6R	RETN	0.66	0.11	0.33
205	IL6R	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.28
206	IL6R	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.11	0.31
207	CHI3L1	LEP	EGF	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.33
208	IL1B	IL1RN	LEP	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.35
209	CHI3L1	LEP	IL6R	RETN	VCAM1	0.66	0.11	0.33
210	LEP	PYD	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.11	0.30
211	CCL22	EGF	LEP	MMP1	VEGFA	0.66	0.11	0.34
212	CCL22	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.11	0.28
213	IL6R	IL1RN	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.11	0.31
214	CCL22	IL6R	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.11	0.30
215	IL8	IL1RN	LEP	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.36
216	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	LEP	0.66	0.11	0.31
217	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.11	0.34
218	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	RETN	0.66	0.11	0.32
219	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	VCAM1	0.66	0.11	0.33
220	ICAM1	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.29
221	EGF	ICAM1	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.11	0.34
222	EGF	CHI3L1	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.66	0.11	0.35
223	CHI3L1	IL1RN	EGF	PYD	VCAM1	0.66	0.11	0.33
224	MMP1	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.11	0.31
225	ICAM1	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.34
226	EGF	IL6R	IL8	LEP	PYD	0.66	0.11	0.36
227	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.11	0.31
228	CCL22	EGF	IL6R	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.31
229	IL1RN	PYD	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.33
230	EGF	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.11	0.36
231	CHI3L1	IL1RN	LEP	RETN	VCAM1	0.66	0.10	0.32
232	EGF	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.10	0.35
233	CCL22	EGF	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	0.66	0.10	0.35
234	CHI3L1	IL1RN	LEP	PYD	RETN	0.66	0.10	0.32
235	CCL22	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.10	0.32
236	CCL22	EGF	ICAM1	MMP1	VEGFA	0.66	0.10	0.33

【図 21-1】

SIXMRK セット

SIXMRK セット番号	マーカー1	マーカー2	マーカー3	マーカー4	マーカー5	マーカー6	AUC	%	r
1	IL1B	IL1RN	PYD	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.69	0.19	0.38
2	CCL22	ICAM1	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.69	0.18	0.32
3	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	RETN	VEGFA	0.69	0.18	0.35
4	IL6R	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.17	0.34
5	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.68	0.17	0.37
6	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	PYD	VEGFA	0.68	0.16	0.34
7	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	IL6R	RETN	0.68	0.16	0.35
8	CCL22	IL6R	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.68	0.16	0.32
9	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	PYD	RETN	0.68	0.16	0.35
10	CHI3L1	LEP	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.68	0.16	0.36
11	CCL22	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.68	0.15	0.29
12	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	RETN	VEGFA	0.68	0.15	0.35
13	EGF	IL1B	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.68	0.15	0.37
14	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.68	0.14	0.35
15	IL6R	IL1RN	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.14	0.34
16	CCL22	ICAM1	IL6R	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.14	0.31
17	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.14	0.33
18	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	PYD	VCAM1	0.68	0.13	0.38
19	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	PYD	VCAM1	0.68	0.13	0.35
20	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.68	0.13	0.32
21	CHI3L1	PYD	EGF	RETN	VCAM1	VEGFA	0.68	0.13	0.36
22	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	VCAM1	VEGFA	0.68	0.13	0.33
23	CCL22	IL6R	LEP	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.68	0.13	0.31
24	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	RETN	VEGFA	0.68	0.13	0.34
25	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.68	0.13	0.34
26	CCL22	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.13	0.34
27	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	PYD	VEGFA	0.67	0.13	0.32
28	EGF	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	VEGFA	0.67	0.12	0.39
29	CCL22	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.12	0.34
30	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.67	0.12	0.33
31	CHI3L1	PYD	EGF	IL6R	RETN	VCAM1	0.67	0.12	0.34
32	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.12	0.33
33	CHI3L1	IL1RN	LEP	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.12	0.32
34	CCL22	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.12	0.33
35	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.12	0.34
36	CHI3L1	LEP	EGF	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.12	0.34
37	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	RETN	VCAM1	0.67	0.11	0.34
38	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	0.67	0.11	0.40

【図 21-2】

39	ICAM1	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.11	0.33
40	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.31
41	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.33
42	CCL22	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.34
43	CCL22	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.32
44	EGF	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.38
45	CHI3L1	PYD	ICAM1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.11	0.34
46	CHI3L1	PYD	EGF	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.67	0.10	0.35
47	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	LEP	PYD	0.67	0.10	0.32
48	ICAM1	IL6R	IL1RN	MMP1	PYD	VEGFA	0.67	0.10	0.33
49	CCL22	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.10	0.32
50	CHI3L1	PYD	ICAM1	IL6R	RETN	VCAM1	0.67	0.10	0.32
51	IL6R	LEP	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.10	0.31
52	CHI3L1	LEP	EGF	PYD	VCAM1	VEGFA	0.67	0.10	0.32
53	EGF	IL6R	IL8	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.10	0.39
54	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	LEP	RETN	VCAM1	0.67	0.10	0.31
55	CHI3L1	LEP	EGF	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.10	0.33
56	CCL22	EGF	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.10	0.35
57	CHI3L1	IL1RN	EGF	PYD	VCAM1	VEGFA	0.67	0.10	0.35
58	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	VCAM1	0.67	0.10	0.37
59	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.10	0.33
60	EGF	ICAM1	IL8	LEP	PYD	VCAM1	0.67	0.10	0.37
61	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	RETN	VEGFA	0.67	0.10	0.33
62	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	PYD	VCAM1	0.67	0.10	0.37
63	EGF	IL6R	IL8	IL1RN	PYD	VCAM1	0.67	0.10	0.39
64	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	IL6R	PYD	0.67	0.10	0.34
65	CCL22	EGF	MMP1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.10	0.34
66	CCL22	ICAM1	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.10	0.29
67	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	PYD	RETN	0.67	0.10	0.35
68	CHI3L1	LEP	EGF	IL6R	PYD	RETN	0.67	0.10	0.33
69	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.10	0.32
70	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	PYD	0.67	0.09	0.38
71	EGF	IL6R	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.09	0.34
72	CCL22	ICAM1	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.09	0.33
73	EGF	IL1RN	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.09	0.37
74	CCL22	EGF	ICAM1	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.67	0.09	0.34
75	EGF	IL6R	IL8	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.09	0.40
76	IL6R	LEP	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.67	0.09	0.34
77	CHI3L1	IL1RN	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.67	0.09	0.33
78	CHI3L1	IL1RN	EGF	PYD	RETN	VEGFA	0.67	0.09	0.33
79	CCL22	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.67	0.09	0.34

【図 2 1 - 3】

80	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.09	0.38
81	CHI3L1	LEP	ICAM1	IL6R	PYD	VCAM1	0.66	0.09	0.33
82	CHI3L1	IL1RN	EGF	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.09	0.32
83	IL6R	LEP	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.09	0.32
84	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.09	0.32
85	CCL22	IL6R	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.09	0.30
86	CCL22	ICAM1	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.09	0.33
87	CHI3L1	LEP	ICAM1	PYD	RETN	VCAM1	0.66	0.09	0.35
88	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.09	0.34
89	CCL22	ICAM1	IL6R	IL1RN	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.09	0.29
90	CCL22	ICAM1	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.09	0.29
91	CCL22	EGF	LEP	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.09	0.35
92	CHI3L1	LEP	ICAM1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.09	0.32
93	CCL22	ICAM1	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.09	0.28
94	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	PYD	RETN	0.66	0.09	0.35
95	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	IL6R	RETN	0.66	0.09	0.32
96	CCL22	IL6R	LEP	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.09	0.32
97	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.09	0.31
98	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	0.66	0.09	0.39
99	EGF	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.09	0.36
100	EGF	MMP1	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.35
101	CCL22	IL6R	IL1RN	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.28
102	CCL22	ICAM1	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.31
103	ICAM1	IL6R	PYD	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.31
104	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	0.66	0.08	0.38
105	CCL22	ICAM1	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.34
106	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	LEP	PYD	0.66	0.08	0.37
107	IL6R	LEP	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.31
108	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	LEP	VCAM1	0.66	0.08	0.32
109	CHI3L1	IL1RN	EGF	PYD	RETN	VCAM1	0.66	0.08	0.34
110	CCL22	IL6R	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.08	0.31
111	LEP	RETN	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31
112	CCL22	ICAM1	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.29
113	CCL22	ICAM1	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.32
114	CCL22	EGF	IL6R	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31
115	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	PYD	VCAM1	0.66	0.08	0.36
116	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	RETN	VEGFA	0.66	0.08	0.31
117	CCL22	EGF	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.35
118	EGF	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.29
119	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	PYD	VCAM1	0.66	0.08	0.33
120	ICAM1	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31

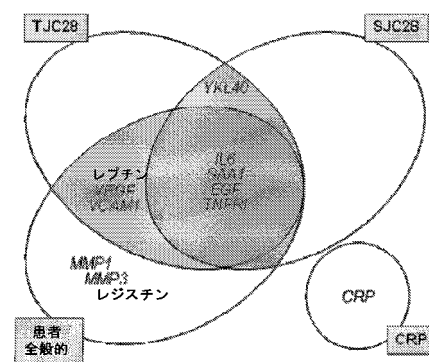
【図 2 1 - 4】

121	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	PYD	RETN	VCAM1	0.66	0.08	0.35
122	CHI3L1	IL1RN	EGF	IL6R	PYD	RETN	0.66	0.08	0.36
123	CCL22	LEP	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.33
124	CCL22	EGF	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.08	0.35
125	EGF	ICAM1	IL8	IL1RN	LEP	VCAM1	0.66	0.08	0.37
126	CHI3L1	IL1RN	LEP	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.33
127	EGF	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31
128	CHI3L1	RETN	EGF	ICAM1	IL6R	VCAM1	0.66	0.08	0.33
129	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31
130	CCL22	EGF	ICAM1	IL6R	MMP1	VEGFA	0.66	0.08	0.34
131	CCL22	PYD	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.30
132	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	IL6R	PYD	0.66	0.08	0.33
133	CCL22	EGF	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.08	0.33
134	CCL22	EGF	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.34
135	CCL22	IL6R	LEP	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.30
136	ICAM1	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.08	0.33
137	CCL22	IL6R	LEP	PYD	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.08	0.32
138	CCL22	EGF	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.31
139	CCL22	EGF	ICAM1	IL6R	IL1RN	TNFRSF1A	0.66	0.08	0.31
140	CCL22	ICAM1	IL1RN	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.31
141	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.08	0.32
142	CCL22	LEP	MMP1	PYD	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.31
143	CCL22	EGF	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.35
144	CCL22	ICAM1	IL6R	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.08	0.27
145	EGF	IL8	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.08	0.36
146	EGF	IL6R	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.36
147	EGF	IL1RN	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.08	0.34
148	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	LEP	RETN	0.66	0.08	0.31
149	CCL22	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.08	0.34
150	EGF	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.35
151	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	LEP	VCAM1	0.66	0.07	0.36
152	EGF	IL6R	MMP1	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.35
153	CCL22	IL6R	IL1RN	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.33
154	EGF	ICAM1	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.36
155	CCL22	ICAM1	IL6R	LEP	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.30
156	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	LEP	RETN	0.66	0.07	0.34
157	CHI3L1	IL1RN	LEP	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.31
158	CCL22	ICAM1	LEP	MMP1	PYD	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.34
159	CCL22	IL6R	MMP1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.30
160	CHI3L1	IL1RN	IL6R	LEP	PYD	VCAM1	0.66	0.07	0.32
161	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.32

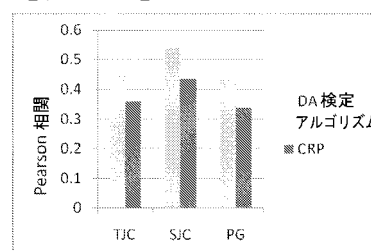
【図 2 1 - 5】

162	CCL22	LEP	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.30
163	ICAM1	IL6R	LEP	PYD	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.28
164	CHI3L1	LEP	IL6R	PYD	RETN	VCAM1	0.66	0.07	0.34
165	CCL22	EGF	LEP	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.35
166	CCL22	EGF	ICAM1	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.07	0.34
167	ICAM1	MMP1	PYD	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.32
168	ICAM1	IL6R	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.32
169	CCL22	ICAM1	IL6R	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.32
170	CCL22	IL1RN	MMP1	RETN	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.31
171	CHI3L1	IL1RN	ICAM1	IL6R	PYD	RETN	0.66	0.07	0.33
172	CHI3L1	LEP	EGF	ICAM1	PYD	VCAM1	0.66	0.07	0.34
173	CCL22	EGF	IL1RN	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.32
174	IL6R	LEP	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.30
175	CCL22	EGF	ICAM1	IL6R	MMP1	RETN	0.66	0.07	0.31
176	CCL22	EGF	ICAM1	IL1RN	MMP1	VEGFA	0.66	0.07	0.31
177	CCL22	ICAM1	IL1RN	MMP1	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.30
178	CHI3L1	IL1RN	IL6R	LEP	PYD	RETN	0.66	0.07	0.30
179	EGF	ICAM1	IL6R	IL8	IL1RN	VCAM1	0.66	0.07	0.39
180	CCL22	IL1RN	MMP1	PYD	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.32
181	IL6R	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.07	0.33
182	ICAM1	IL6R	MMP1	PYD	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.34
183	CCL22	IL6R	IL1RN	MMP1	PYD	VEGFA	0.66	0.07	0.30
184	ICAM1	IL6R	LEP	MMP1	RETN	TNFRSF1A	0.66	0.07	0.32
185	CHI3L1	IL1RN	EGF	LEP	PYD	VEGFA	0.66	0.07	0.34
186	EGF	ICAM1	IL6R	MMP1	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.33
187	CCL22	IL6R	IL1RN	LEP	TNFRSF1A	VEGFA	0.66	0.07	0.30
188	CCL22	ICAM1	IL6R	RETN	TNFRSF1A	VCAM1	0.66	0.07	0.31
189	EGF	MMP1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.37
190	EGF	IL6R	LEP	MMP1	RETN	VEGFA	0.66	0.07	0.33
191	CCL22	ICAM1	PYD	TNFRSF1A	VCAM1	VEGFA	0.66	0.07	0.28
192	CHI3L1	IL1RN	EGF	ICAM1	IL6R	RETN	0.66	0.07	0.33

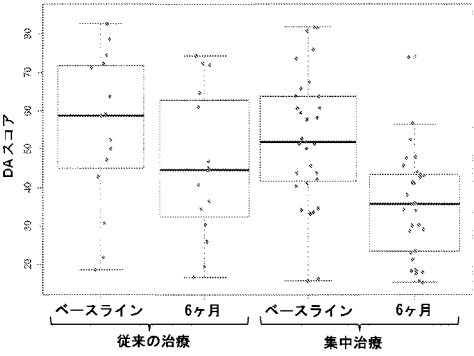
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



【国際調査報告】

PCT/US2010/052970 16.12.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/52970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C12Q 1/00 (2010.01)

USPC - 435/4

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)
USPC - 435/4Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 435/6, 18, 21, 29, 287.2; 436/86; 436/501; 977/924 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WEST - DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; PLUR=YES; OP=ADJ; Google Scholar
search terms: arthritis, autoimmune\$, inflamm\$, immun\$, disease, disorder, rheumatoid, RA, marker, biomarker, signature, profil\$, dataset, data set, disease activity index, dai, cdai, sdai, rdai, score, scoring, scored, diagnos\$, prognos\$, sharp, clinical, computer,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0142569 A1 (GUILD et al.) 30 June 2005 (30.06.2005) para [0011]-[0018], [0024]-[0026], [0081], [0122]-[0123], [0126], [0134]-[0136], [0204], [0287]-[0296], [0302]-[0303], [0320]-[0323], [0340]; Tables 1, 2	1-2, 4-5, 15, 21-23, 30, 39-44, 46, 49, 52, 55-59, 78-80, 87, 98-101, 103, 106, 109, 112-116, 135-137, 144, 152-157, 159, 162, 165, 168-172, 191-193, 200-201, 209-214, 216, 219, 222, 225-227
Y		45, 47-48, 50-51 53-54, 102, 104-105, 107-108, 110-111, 158, 160-161, 163-164, 166-167, 215, 217-218, 220-221, 223-224
X		1, 3, 58, 60
Y	US 2008/0026485 A1 (HUEBER et al.) 31 January 2008 (31.01.2008) para [0010]-[0016], [0024], [0061], [0162]; Tables 1, 2	45, 47-48, 50-51, 53-54, 102, 104-105, 107-108, 110-111 158, 160-161, 163-164, 166-167, 215, 217-218, 220-221, 223-224

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 December 2010 (06.12.2010)

Date of mailing of the international search report

16 DEC 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PCT/US2010/052970 16.12.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/52970

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:

Claims 6-14, 16-20, 24-29, 31-38, 61-77, 81-86, 88-95, 117-134, 138-143, 145-151, 173-190, 194-199 and 202-208

3. ☒ Claims Nos.: see above
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:

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.:

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.

フロントページの続き

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

(71)出願人 594003676

オクラホマ メディカル リサーチ ファウンデーション

OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION

アメリカ合衆国 オクラホマ 73104, オクラホマ シティ, エヌ. イー. 13ティーエッチ ストリート 825

825 N. E. 13th Street, Oklahoma City, Oklahoma 73104, United States of America

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 カヴェット ガイ エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ オイスター ポイント ブールバード 341 クレッシュェンド バイオサイエンス内

(72)発明者 シェン イジン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ オイスター ポイント ブールバード 341 クレッシュェンド バイオサイエンス内

(72)発明者 チェントラ マイケル

アメリカ合衆国 オクラホマ州 オクラホマ シティ ノース イースト 第13 ストリート 825 オクラホマ メディカル リサーチ ファウンデーション内

(72)発明者 ノウルトン ニコラス

アメリカ合衆国 オクラホマ州 オクラホマ シティ ノース イースト 第13 ストリート

825 オクラホマ メディカル リサーチ ファウンデーション内

Fターム(参考) 2G045 AA25 DA36 DA66 JA01

4B063 QA19 QQ02 QR55 QR62 QS39

4C084 AA17 NA20 ZA96 ZB15