(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0025729
(43) 공개일자 2024년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) *C12Q 1/6883* (2018.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
C12Q 1/6883 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2022-0103691
(22) 출원일자 2022년08월19일
심사청구일자 2022년08월19일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
송진우
서울특별시 강남구 테헤란로52길 16, 105동 605호(역삼동, 테헤란아이파크)
(74) 대리인
이명진

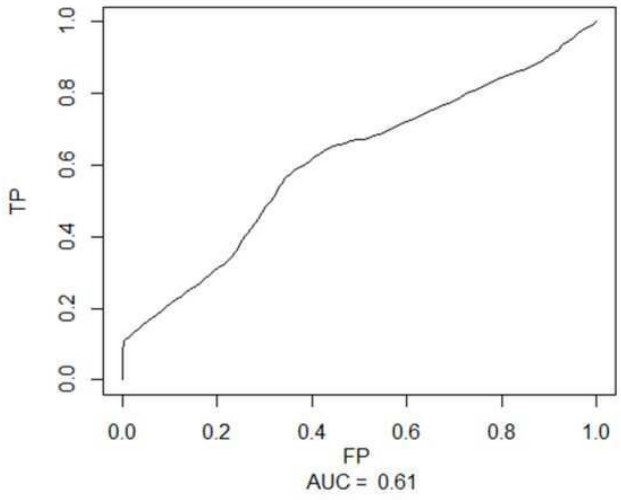
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **특발성 폐섬유증 환자의 진단 및 예후예측용 신규 바이오마커 VISTA (V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation)**

(57) 요 약

본 발명은 특발성 폐섬유증 환자의 진단 또는 예후예측용 신규 바이오마커 VISTA에 관한 것으로, 대상자로부터 분리된 혈액 내의 VISTA 수준을 분석하여 간이하게 특발성 폐섬유증 진단 및 예후예측이 가능할 뿐만 아니라 그 진단 및 예후예측 효과가 우수하므로, 특발성 폐섬유증의 비침습성 진단 또는 예후예측 방법으로서 유용하게 활용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/118 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2800/12 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711154306
과제번호 2022R1A2B5B02001602
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 특발성 폐섬유증 예후예측 호기 대사체 바이오마커 발굴 및 기전 검증
기 여 율 40/100
과제수행기관명 울산대학교
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711170558
과제번호 2022M3A9E4082647
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 바이오의료기술개발
연구과제명 (공동1) 고도화 폐 오가노이드-동물-인체시료 통합플랫폼 기반 한국형 미세먼지 노출에 따른 호흡기질환 병인 기전 규명 및 제어기술 개발
기 여 율 30/100
과제수행기관명 울산대학교
연구기간 2022.04.01 ~ 2022.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1485018818
과제번호 ARQ202201450001
부처명 환경부
과제관리(전문)기관명 한국환경산업기술원
연구사업명 환경성질환 예방관리 핵심 기술개발사업
연구과제명 미세먼지 노출에 의한 간질성 폐질환 건강영향 규명 기술 및 중재요법 개발
기 여 율 30/100
과제수행기관명 울산대학교 산학협력단
연구기간 2022.04.01 ~ 2022.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA(V-domain Ig suppressor of T cell activation)를 검출하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 정보제공방법은

상기 VISTA의 수준과 정상 대조군으로부터 분리된 혈액 내 VISTA 수준을 비교하는 단계를 더 포함하는 것인 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법.

청구항 3

VISTA 검출용 제제를 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 제제는 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA 수준을 검출하는 것인 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항의 정보제공방법이 기재된 설명서; 및

제3항의 조성물을 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특발성 폐섬유증 환자의 진단 및 예후예측용 신규 바이오마커 VISTA에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 특발성 폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)은 폐 간질 조직에 염증이 반복적으로 발생하여 영구적인 상흔 및 조직 섬유화를 초래하게 되고, 이로 인하여 폐 조직의 구조적 변화가 유발되어 폐 기능 저하로 인한 사망에 이르게 되는 치명적인 질환이다. 전 세계 약 5백만 명의 IPF 환자가 발생하고, 국내 환자 수는 10만 명당 1.7명으로, 간질성 폐질환 중 50% 이상에 해당할 정도로 가장 흔히 발병하는 질환이다.

[0003] IPF는 진행성 질병으로, 1년 내지 2년에 걸쳐 천천히 발병하고, 병이 진행될수록 호흡 곤란이 발생한다. 평균 생존 기간은 60개월이지만, 1년에 14%에 해당하는 환자에게서 급성 악화가 발생한다. 본 질환은 면역억제제 및 코르티코스테로이드에 대한 반응성이 크지 않고, 일반적으로 항섬유화제 등의 약물 치료로 진행 속도를 늦추는

치료 방법이 적용되며, 이외에는 항응고제, 티로신인산화효소(Tyrosine kinase) 억제제, ER-A 내피 수용체 길항체, 또는 제산제 등이 치료법으로 제시되고 있다.

[0004] 극희귀질환으로 불리기도 하는 IPF는 정확한 발병 원인이 밝혀지지 않아 치료가 더욱 어려우므로 가급적 건강검진 등의 방법으로 조기 발견하는 것이 중요하다. IPF에 의한 섬유증과 염증의 크기는 병의 진행 과정에서 현저하게 달라지기 때문에 이상적으로는 흉부 CT 및 외과적 폐생검을 통한 병에 걸린 폐 유래의 균질 세포의 선택적 분리가 필요하나, 고령 등의 이유로 인하여 침습적 검사만을 적용하기에는 현실적으로 문제가 있는 실정이다.

[0005] 상기의 문제를 해결하기 위하여, 영상 촬영 또는 침습적 검사 등 일반적인 진단 방법 외에, 상기 방법이 적용되기 어려운 경우에도 선택될 수 있는 방법을 개발하기 위하여 다양한 진단 방법에 대한 연구가 진행되고 있으며, 혈액 검사는 그 중 하나에 해당한다. 혈액 검사는 신체 부위별 혈액 내에 존재하는 다양한 바이오마커를 분석하여 암 등의 질병의 발생 및 전이 등에 대한 정보 획득이 신속하게 이루어질 수 있다는 장점이 있다.

[0006] VISTA(V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, PD-1H, Programmed Death One Homolog)는 면역글로불린 슈퍼패밀리 분자이며 주로 항원에 대한 T 세포 반응의 개시에서 공동 억제제로 작용하는 것으로 알려져 있으나, 극소수의 암에 대한 진단과 관련이 있다는 연구가 존재할 뿐, 특발성 폐섬유증의 진단 또는 예후예측을 위한 용도는 알려진 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) (대한민국 공개특허) 제10-2020-0144541호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 상기 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 하기와 같은 정보제공방법, 조성물 및 키트를 개발하였다.

[0009] 본 발명의 하나의 목적은 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 VISTA 검출용 제제를 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 방법이 기재된 설명서 및 상기 조성물을 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 키트를 제공하는 것이다.

[0013] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 정보제공방법은 상기 VISTA의 수준과 정상 대조군으로부터 분리된 혈액 내 VISTA 수준을 비교하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명은 VISTA 검출용 제제를 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 제제는 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA를 검출할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 본 발명은 상기 방법이 기재된 설명서 및 상기 조성물을 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 키트를 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명의 VISTA 검출용 제제를 포함하는 조성물의 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측 용도를 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명의 VISTA 검출용 제제를 제조하기 위한 용도를 제공한다.

[0022] 또한, 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증의 진단 방법을 제공한다.

[0023] 또한, 본 발명은 본 발명의 VISTA 검출용 제제로 대상자 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계; 상기 VISTA 수준을 정상 대조군과 비교하는 단계; 및 특발성 폐섬유증을 치료하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증 치료 방법을 제공한다.

[0024] 또한, 본 발명은 본 발명의 VISTA 검출용 제제로 대상자 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계; 상기 VISTA 수준을 정상 대조군과 비교하는 단계; 및 특발성 폐섬유증에 대한 대상자의 예후를 예측하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증 예후예측 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0025] 특발성 폐섬유증 환자의 진단 또는 예후예측용 신규 바이오마커 VISTA는 대상자로부터 분리된 혈액 내의 VISTA 수준을 분석하여 간이하게 특발성 폐섬유증 진단 및 예후예측이 가능할 뿐만 아니라 그 진단 및 예후예측 효과가 우수하므로, 특발성 폐섬유증의 비침습성 진단 또는 예후예측 방법으로서 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 특발성 폐섬유증 환자 생존자 및 사망자의 VISTA 수치에 대한 ROC 분석 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 VISTA 발현율에 따른 생존율을 나타낸 Kaplan-Meier 생존곡선 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA(V-domain Ig suppressor of T cell activation)으로부터 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측할 수 있는 방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따르면 IPF 진단에 있어서 혈액 내 VISTA의 수준이 정상 대조군 대비 현저히 높게 발현되는 것이 확인되었으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 혈액 내 320pg/ml가 IPF 예후예측에 대한 컷오프 값인 것으로 확인되어, 진단 또는 예후예측에 있어서 모두 우수한 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0029] 본 발명은 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA(V-domain Ig suppressor of T cell activation)를 검출하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증을 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0030] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 정보제공방법은 상기 VISTA의 수준과 정상 대조군으로부터 분리된 혈액 내 VISTA 수준을 비교하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 또한, 상기 혈액 내 VISTA 수준이 정상 대조군 대비 높은 경우 특발성 폐섬유증으로 판정할 수 있는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 또한, 상기 혈액 내 VISTA 수준이 320pg/ml 이상인 경우 특발성 폐섬유증 환자 또는 대상자의 예후가 좋지 않은 것으로 판단할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명에 있어서, "상기 혈액 내 VISTA 수준은 320pg/ml 이상인 경우"는 320pg/ml 이상으로 대상자의 혈액 내 VISTA 수준으로 검출될 수 있는 임의의 수치를 의미할 수 있고, 상한에 의하여 특별히 제한되는 것은 아니며, 본 발명의 내용을 불명확하게 하는 것이 아닐 수 있다.

[0034] 본 발명에서, "예후가 좋지 않은 것"은 정상 대조군 또는 혈액 내 VISTA 수준이 정상 범위 이상 본 발명에 따른 컷오프값 미만인 대상자 대비 특정 기간(예를 들어, 단기간)내의 생존율(생존 가능성)이 더 낮거나, 특발성 폐

섬유증으로 인한 2 이상의 합병증이 발생하거나, 특발성 폐섬유증의 증상이 급속하게 악화되거나, 치료 효과가 저조한 것을 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에서는 예후가 좋지 않은 대상자는 정상 대조군 대비 3년 내지 5년 사이에 사망에 이를 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명에서, 혈액 내 VISTA 수준이 높은 경우 대상자의 FVC(노력성폐활량), 또는 DLCO(폐확산능) 수준이 현저히 저조할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 있어서, 혈액 내 VISTA 수준이 높은 경우 FVC 또는 DLCO와 관련된 폐 기능성 질환, 합병증, 전이 등이 발생되거나, 증상이 악화되거나, 치료 효과가 미미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 본 발명에서, "VISTA(V-domain Ig suppressor of T cell activation)"란, 골수 세포, 림프 세포 및 종양 세포에서 발현되는 새로운 Immune checkpoints(ICs)로, PD-1H(Programmed-1h)로도 불리며, 선천성 및 적응성 항종양 면역 반응을 실질적으로 조절한다.

[0038] 본 발명에서, "혈액"은 분석을 위해 대상자로부터 분리된 것을 의미하며, 예를 들어, 팔꿈치 근처의 팔의 정맥 또는 손가락 끝으로부터 채취될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 분석을 위해 필요한 양에 따라 일반적으로 적용되는 채취 방법에 따라 분리될 수 있다.

[0039] 혈액 검체를 위하여 혈액을 채취할 경우, 전혈(Whole blood), 혈청(Serum), 또는 혈장(Plasma) 등이 채취될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 본 발명에 따른 진단 또는 예후예측하기 위한 정보제공방법이 적용될 수 있으면 어떤 형태이든 가능하다.

[0040] 혈액 채취 장치는 일반적으로 대상으로부터 혈액을 수집하기 위하여 일반적으로 사용되는 장치를 의미하고, 채취 장치의 종류에 따라 불필요한 이물질 등이 혈액과 함께 채취되지 않도록 추가 장치가 부가적으로 더 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041] 채취된 혈액은 바이오마커 검출에 용이하도록 전처리될 수 있다. 예를 들어, 온도 또는 습기 조절, 불필요한 이물질 제거 등을 위하여 균질화(homogenization), 여과, 증류, 추출, 농축, 냉각 과정 등이 적용될 수 있고, 방해 성분의 불활성화를 위하여 추가적인 과정 또는 시약이 적용될 수 있으며, 항응고제 등을 포함한 시약 등이 첨가될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042] 상기 채취된 혈액은 대상자로부터 분리된 즉시 분석되거나, 혹은 일정 기간 보관되었다가 분석될 수 있으며, 이 때, 필요한 경우에는 보관에 필요한 물질이 첨가될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 또한, 본 발명은 VISTA 검출용 제제를 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 조성물을 제공한다.

[0045] 본 발명에 있어서, 상기 VISTA는 바이오마커로, 상기 VISTA 검출용 제제는 단백질, 폴리뉴클레오티드, 핵산, 화합물, 항체, 앱타머 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 일반적으로 상기 VISTA를 확인하기 위하여 사용될 수 있는 형태의 제제는 모두 적용될 수 있다.

[0046] 본 발명에서, “바이오마커”란 정상이나 병적인 상태를 구분할 수 있거나 치료 반응을 예측할 수 있고 객관적으로 측정이 가능한 표지자로서, “특발성 폐섬유증 바이오마커”란 대상체의 생물학적 시료에서 특발성 폐섬유증 환자를 구분하여 진단할 수 있는 세포, 단백질, DNA, RNA, 대사 물질 등을 의미한다. 본 발명에서는 특발성 폐섬유증 환자를 정상 대조군 또는 간질성 폐질환군으로부터 구분하기 위한 바이오마커를 제시한다.

[0047] 본 발명에서, "단백질"은 "폴리펩타이드(polypeptide)" 또는 "펩타이드(peptide)"와 호환성 있게 사용되며, 예컨대, 자연 상태의 단백질에서 일반적으로 발견되는 바와 같이 아미노산 잔기의 중합체를 말한다.

[0048] 본 발명에서, “폴리뉴클레오티드(polynucleotide)” 또는 “핵산”은 단일 또는 이중 가닥의 형태로 된 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA) 또는 리보핵산(ribonucleic acid, RNA)를 말한다. 다른 제한이 없는 한, 자연적으로 생성되는 뉴클레오티드와 비슷한 방법으로 핵산에 혼성화되는 자연적 뉴클레오티드의 공지된 아날로그도 포함된다.

[0049] 본 발명에서, "항체"란 항원성 부위에 대해서 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미한다. 본 발명의 목적상, 항체는 마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 또한 항원-항체 결합성을 갖는 것이면 전체 항체의 일부도 본 발명의 항체에 포함되며, 본 발명

단백질에 특이적으로 결합하는 모든 종류의 면역글로불린 항체가 포함된다. 예를 들어 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 갖는 완전한 형태의 항체뿐 아니라 항체 분자의 기능적인 단편, 즉 항원 결합 기능을 갖는 Fab, F(ab'), F(ab')2 및 Fv 등을 포함한다. 나아가 본 발명의 항체에는 본 발명 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 것이라면 인간화 항체, 키메릭 항체 등의 특수 항체와 재조합 항체도 포함된다.

[0050] 본 발명에서, “앱타머”는 시료 내의 검출하고자 하는 분석물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질로 그 자체로 안정된 삼차 구조를 가지는 단일 가닥 핵산(DNA, RNA, 또는 변형 핵산)을 의미하는 것으로, 특이적으로 시료 내의 표적 단백질의 존재를 확인할 수 있다. 앱타머의 제조는 일반적인 앱타머의 제조 방법에 따라, 확인하고자 하는 표적 단백질에 대해 선택적이고 높은 결합력을 가지는 올리고뉴클레오티드의 서열을 결정하여 합성한 후, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단이나 3' 말단을 앱타머 칩의 관능기에 결합할 수 있도록, -SH, -COOH, -OH 또는 NH_2로 변형을 시킴으로써 이루어질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 상기 VISTA를 확인하는 제제 제조시, 일반적으로 사용될 수 있는 염, 화합물, 부가 기능의 역할을 하는 물질 등은 모두 포함될 수 있고, 키트 사용시 첨가될 수 있도록 별도로 존재할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 제제는 대상자로부터 분리된 혈액 내 VISTA 수준을 검출하는 것일 수 있다.

[0053] 또한, 본 발명은 상기 방법이 기재된 설명서 및 상기 조성물을 포함하는 특발성 폐섬유증 진단 또는 예후예측용 키트를 제공한다.

[0054] 본 발명에서, "검출"은 대상의 농도 등을 정량하는 것을 포함할 수 있고, 특정 물질의 유무를 확인하는 정성적인 의미(정성분석)를 포함하므로, 목적하는 물질의 존재(발현) 여부를 측정 및 확인하는 것, 또는 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준)의 변화를 측정 및 확인하는 것을 모두 포함하는 의미이다.

[0055] 본 발명에서, “수준”은 바람직하게 “측정”에 의해 판단될 수 있고, 상기 정성분석은 목적하는 물질의 존재 여부를 측정 및 확인하는 것을 의미하는 것일 수 있으며, 상기 정량분석은 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준) 또는 양의 변화를 측정 및 확인하는 것을 의미하는 것일 수 있다. 본 발명에서 수준 분석은 정성적인 방법과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한없이 수행될 수 있으며, 정량적인 측정이 수행되는 것일 수 있다.

[0056] 본 발명에서, "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 대상(subject)의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 대상이 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 대상의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다.

[0057] 본 발명에서, "키트"는 특발성 폐섬유증 환자를 정상 대조군으로부터 구별할 수 있도록 하는 도구를 의미한다. 본 발명의 키트에는 VISTA를 검출할 수 있는 제제, 및 이 외에도 이들의 검출 방법에 통상적으로 필요한 다른 구성 성분, 조성물, 용액, 장치 등이 포함될 수 있으며, 상기의 물질을 적용하는 선후에는 제한이 없고, 각 물질의 적용은 동시에 진행될 수도 있으며, 미시에 진행될 수도 있다.

[0058] 본 발명에서, 상기 키트는 컨테이너 등을 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 컨테이너는 상기 물질을 포장하는 역할을 할 수 있고, 보관 및 고정하는 역할을 할 수도 있다. 상기 컨테이너의 재질은 예컨대, 플라스틱, 유리병 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 또한, 본 발명은 본 발명의 VISTA 검출용 제제로 대상자 혈액 내 VISTA를 검출하는 단계; 상기 VISTA 수준을 정상 대조군과 비교하는 단계; 및 특발성 폐섬유증을 치료하는 단계를 포함하는 특발성 폐섬유증 치료 방법을 제공한다.

[0061] 본 발명에서, "특발성 폐섬유증 치료 방법"은 특발성 폐섬유증을 치료하기 위한 일반적인 치료 방법과 동시 또는 순차적으로 함께 적용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0062] 본 발명에서, "특발성 폐섬유증 치료 방법"은 특발성 폐섬유증을 예방 또는 치료하기 위한 예방 또는 치료용 조성물이 함께 처방될 수 있다.

[0063] 본 발명의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습

제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0064] 본 발명의 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0065] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0066] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0067] 본 발명의 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명의 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0069] 본 발명의 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0070] 본 발명의 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명의 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0072] 본 발명의 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화

나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩 톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨($NaHSO_3$) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명의 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M ,Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0074] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0075] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0076] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0077] 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0078] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0079] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0080] 본 발명에서, "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0081] 본 발명에서, “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을

의미한다.

[0082] 본 발명에서, "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, “개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0084] 본 발명에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0085] 본 발명의 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명의 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본 발명의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0086] 본 발명의 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0088] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0090] **[실시예]**

[0091] **실시예 1. VISTA의 특발성 폐섬유증 진단 용도 확인**

[0092] 특발성 폐섬유증 진단을 위한 VISTA의 용도를 확인하기 위하여, 특발성 폐섬유증 환자군(IPF) 및 정상 대조군(Control) 혈액에서의 VISTA 함량을 ELISA 방법으로 측정하였다. 구체적으로, 특발성 폐섬유증 환자군으로는 100명, 정상 대조군으로는 60명을 모집하였고(표 1), 데이터는 평균±표준편차 또는 숫자(%)로 제시되었으며, BMI는 체질량 지수, FVC(forced vital capacity)는 노력성 폐활량, 및 DLCO(Diffusing capacity of the Lung for carbon monoxide(CO))는 폐 확산능을 의미한다.

표 1

[0094]

구분	IPF	Control	p value
환자 수	100	60	
나이	67.8±7.8	63.7±3.6	<0.001
성별(남/여)	79/11	54/6	0.072
BM(kg/m^2)	22.9±2.2	-	-
FVC(%, predicted)	64.3±16.3	-	-
DLCO(%, predicted)	48.6±19.3	-	-

[0096] 모집된 총 160명으로부터 혈장 샘플을 채취하였다. 구체적으로, IPF 환자의 혈장 샘플은 서울아산병원의 IRB(Institutional Review Board) 승인(IRB No. 2016-1131) 하에 사전 동의를 얻어 대한민국 아산병원에서 수집되었다. 모든 IPF 환자는 2018년 미국 흉부 학회(ATS), 유럽 호흡기 학회(ERS), 일본 호흡기 학회 및 라틴 아

메리카 흉부 학회 성명의 IPF 진단 기준을 충족하였다. 대조군의 혈장 샘플은 아주대학교병원 바이오뱅크(승인번호:AJHB-2021-31)와 분당서울대학교병원 휴먼바이오뱅크(승인번호:DT-2021-009-01)에서 제공되었다. 대조군은 병력 및 건강 검진을 통해 식별되었으며 향후 연구에서 샘플을 사용하기 위해 서면 동의서를 제공받았다. BD Vaccutainer EDTA 튜브(BD #367844)에 수집된 혈장 샘플을 3000rpm, 4℃에서 10분 동안 원심분리(Eppendorf #5810 R)하고, 분석할 때까지 -70℃에서 유지하였다.

[0098] 상기 수집된 혈장 샘플에서의 VISTA 수치를 측정하기 위하여 VISTA DuoSet ELISA 키트(R&D systems, #DY7126)와 DuoSet 보조 시약 키트(R&D systems, #DY008)를 제조사의 지침에 따라 사용하였다. 구체적으로, 혈장 샘플의 well당 100mL를 각각의 well을 복제하여 ELISA에 적용하였다. 흡광도(A450 - A540)의 빼기 판독 값은 SpectraMax190(Molecular devices) ELISA 판독기에서 수행되었으며, 4개의 매개변수 logistic curve-fit을 생성하여 샘플에서 VISTA 수준을 계산하였다.

표 2

[0100]

구분		IPF	Control	*p* value
VISTA (pg/mℓ)	Mean±SD	403.24±413.84	229.54±145.87	<0.001
	Median (IQR)	312.52 (225.42-429.44)	195.23 (169.12-224.16)	-
	Range	109.20-3139.44	119.28-1121.42	-
* Cohort total : IPF(N=100) and Control(N=60)				

[0102] 그 결과, 특발성 폐섬유증 환자군에서 VISTA 평균값은 정상 대조군 대비 최대 10배(IPF=817.08, Control=83.67)에 해당하였고, 특발성 폐섬유증 환자군에서의 VISTA 평균값의 최댓값과 정상 대조군 VISTA 평균값의 최댓값은 약 2배(IPF=817.08, Control=375.41)에 해당하는 것으로 조사되었다. 또한, 특발성 폐섬유증 환자군에서의 VISTA 중앙값은 약 1.6배로 나타났다. 뿐만 아니라, 특발성 폐섬유증 환자군에서의 VISTA 함량 범위의 최솟값은 정상 대조군과 크게 차이가 없었으나, 최댓값은 약 3배(IPF=3139.44, Control=1121.42)에 달하는 것으로 확인되었다(표 2).

[0104] 이와 같은 결과에 따르면, 특발성 폐섬유증 환자군에서 채취한 혈액에서 VISTA의 함량이 정상 대조군 대비 현저히 높은 것으로 나타났고, 이는 통계적으로 유의한 수치라는 점에서(*p* value = <0.001), VISTA는 특발성 폐섬유증 혈액 바이오마커로 사용될 수 있음이 확인되었다.

[0106] **실시예 2. ROC 분석을 통한 VISTA의 특발성 폐섬유증 예후예측 용도 확인**

[0107] 특발성 폐섬유증 예후예측을 위한 VISTA의 용도 및 최적의 컷오프(cut-off)값을 확인하기 위하여, 시간 의존적 ROC(receiver operating characteristic) 분석을 실시하였다. 구체적으로, ROC 곡선 하 면적(Area under the curve, AUC)을 IPF 및 대조군을 얼마나 잘 구별하는지에 대한 척도로 사용하였으며, 향후 분류를 위한 컷오프를 선택하였다. 여기서, 컷오프는 민감도를 최소화하면서 동시에 특이도를 최대화하는 단일 점수로, SPSS 통계(버전 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)와 R Statistics 소프트웨어 버전 4.0.2(The R Foundation, Vienna, Austria)를 사용하여 분석하였다.

[0109] 상기 방법에 따라 특발성 폐섬유증 환자 생존을 8 내지 37개월(중간값 19개월) 동안 추적한 결과, 생존자(n=47) 보다 사망자 (n=53)에서 VISTA의 수치가 높게 측정되었다(도 1). 이 때, AUC는 0.61 및 *p* value는 0.063으로 나타나, 혈장 내 VISTA 수준에 의한 특발성 폐섬유증 환자군을 유용하게 분류할 수 있는 것으로 확인되었으며, 이때의 최적 컷오프값은 320pg/ml인 것으로 확인되었다.

[0111] **실시예 3. Kaplan-Meier 생존곡선 분석을 통한 VISTA의 특발성 폐섬유증 예후예측 용도 확인**

[0112] 특발성 폐섬유증 예후예측을 위한 VISTA의 용도를 확인하기 위하여, Kaplan-Meier 생존곡선 분석을 R Statistics 소프트웨어 버전 4.0.2(The R Foundation, Vienna, Austria)를 사용하여 분석하였다.

표 3

[0114]

VISTA 수준	0(명)	1 year(명)	2 year(명)	3 year(명)	5 year(명)
<320 pg/mL(0)	55	46	36	35	34
≥320 pg/mL(1)	45	28	21	20	19
p value		0.029	0.087	0.084	0.097

[0116] Kaplan-Meier 생존 곡선 분석에서 5년 후 IPF 환자의 수를 혈장 VISTA 수치의 최적 컷오프 값에 따라 분류한 결과(도 2), VISTA가 높게 발현된(≥320pg/㎖) 그룹은 전체 45명 중에 19명(전체 42.2%)으로 나타났고, VISTA가 낮게 발현된(<320pg/㎖) 그룹은 전체 55명 중에 35명으로 나타났다(표 3). 상기 VISTA가 높게 발현된 그룹은 낮게 발현된 그룹 대비 생존 가능성이 더 낮은 것으로 확인되었다(3년 생존률: adjusted HR, 1.908; 95% confidence interval: 0.992-3.672; P = 0.053).

[0118] **실시예 4. Cox propotional hazard model(콕스 비례위험 모형)을 이용한 VISTA의 특발성 폐섬유증 예후예측 용도 확인**

[0119] 특발성 폐섬유증 예후예측을 위한 VISTA의 용도를 확인하기 위하여, Cox propotional hazard model(콕스 비례위험 모형)의 다변량 분석을 실시하였다. 콕스 비례위험 모형이란 생존율에 영향을 미치는 위험 인자를 분석하는 방법으로, 본 실시예에서는 구체적으로, FVC(forced vital capacity, 노력성 폐활량), DLCO(Diffusing capacity of the Lung for CO, 폐 확산능) 및 항섬유화제 투여에 대하여 분석하였다.

[0121] 그 결과(표 4 및 표 5), 특발성 폐섬유증 환자의 혈중 VISTA 수치는 나이, FVC(노력성폐활량), DLCO(폐확산능) 및 항섬유화제 투여와 유의적인 관련성이 있는 것으로 확인되었다(HR(hazard ratio) 1.001; 95% confidence interval [CI], 1.000-1.001; p=0.002).

표 4

[0123]

구분	단변량 분석		다변량 분석	
	HR(95% CI)	*p* value	adgusted HR (95% CI)	*p* value
Age	1.041 (1.004-1.080)	0.031	1.022 (0.980-1.066)	0.315
FVC(%)	0.919 (0.896-0.943)	<0.001	0.960 (0.933-0.988)	0.005
DLCO(%)	0.937 (0.918-0.956)	<0.001	0.958 (0.934-0.983)	0.001

표 5

[0125]

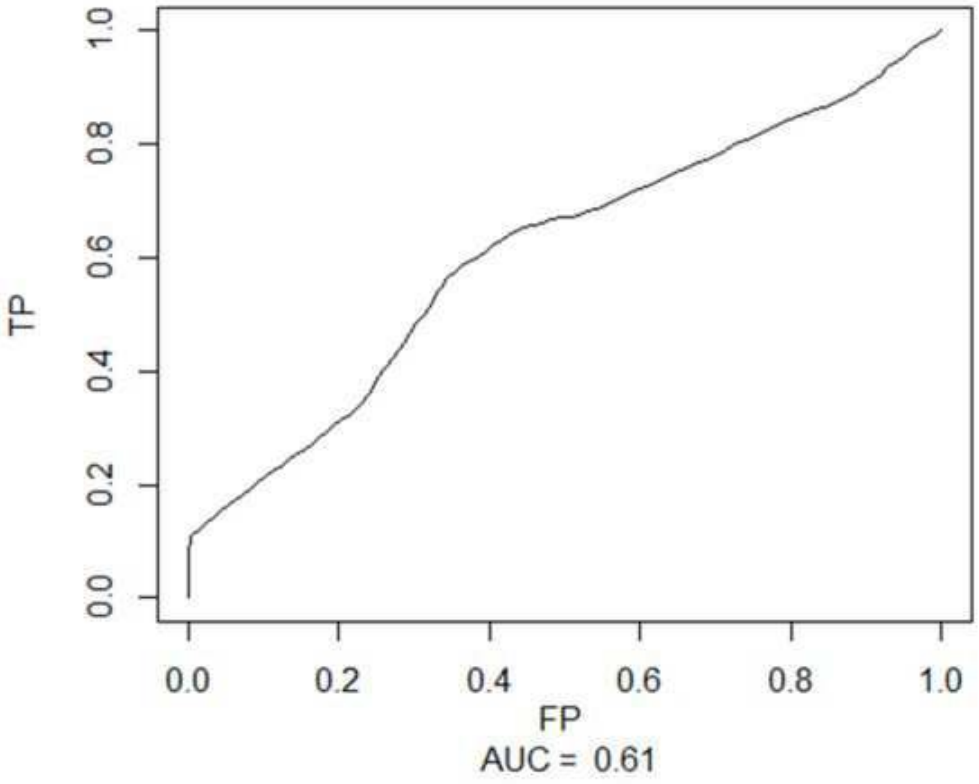
-	단변량 분석		다변량 분석	
Treatment modality	Reference	*p* value	Reference	*p* value
Steroid	0.933 (0.383-2.273)	0.879	0.747 (0.273-2.040)	0.569
Anti-fibrotic agent	0.209 (0.101-0.433)	<0.001	0.184 (0.079-0.430)	<0.001

VISTA (pg/mL)	1.001 (1.000-1.001)	0.025	1.001 (1.000-1.001)	0.020
*다변량 분석은 나이, FVC (%), DLco (%), treatment modality에 의하여 조절되었음				

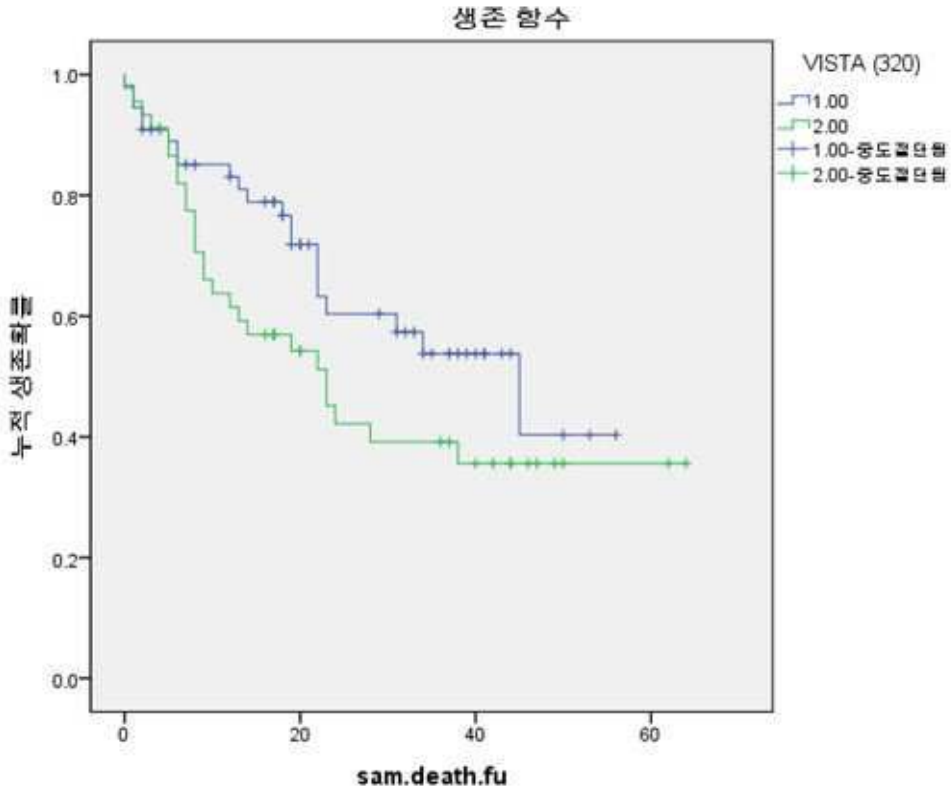
[0127] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

도면

도면1



도면2


생존 함수
누적 생존확률
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
20
40
60
sam.death.fu
VISTA (320)
1.00
2.00
1.00-중도절단됨
2.00-중도절단됨