

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-545873

(P2024-545873A)

(43)公表日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 B 0 6 3
A 6 1 K 31/7105(2006.01)	A 6 1 K 31/7105	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	M

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全58頁) 最終頁に続く

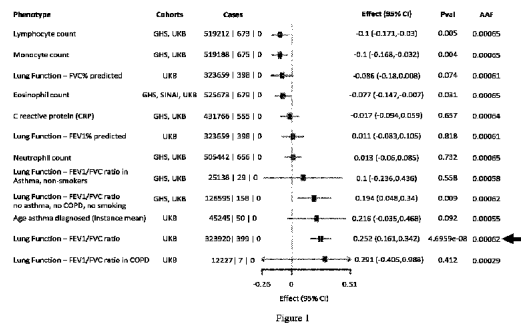
(21)出願番号 特願2024-533988(P2024-533988)
 (86)(22)出願日 令和4年12月16日(2022.12.16)
 (85)翻訳文提出日 令和6年6月6日(2024.6.6)
 (86)国際出願番号 PCT/US2022/081750
 (87)国際公開番号 WO2023/114969
 (87)国際公開日 令和5年6月22日(2023.6.22)
 (31)優先権主張番号 63/291,194
 (32)優先日 令和3年12月17日(2021.12.17)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
 ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(
 AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A
 T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR
 ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
 最終頁に続く

(71)出願人 597160510
 リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
 R E G E N E R O N P H A R M A C E
 U T I C A L S , I N C .
 アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 - 6 7 0 7 ニ
 ューヨーク州タリータウン、オールド・
 ソー・ミル・リバー・ロード 7 7 7 番
 (74)代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74)代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74)代理人 100142907
 弁理士 本田 淳
 (74)代理人 100152489
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤による肺の状態の治療

(57)【要約】

本開示は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、または喘息などの肺疾患を有するかまたは肺疾患を発症するリスクがある対象の治療方法、及び肺疾患を発症する高いリスクを有する対象を特定する方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

線維性肺疾患を有するかまたは線維性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

肺線維症を有するかまたは肺線維症を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 3】

間質性肺疾患を有するかまたは間質性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) を有するかまたは C O P D を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 5】

喘息を有するかまたは喘息を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6】

前記 I T G A 1 阻害剤が阻害性核酸分子を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記阻害性核酸分子が、I T G A 1 核酸分子とハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 R N A (s i R N A)、またはショートヘアピン R N A (s h R N A) を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 I T G A 1 阻害剤が、C a s タンパク質と、I T G A 1 ゲノム核酸分子内のガイド R N A (g R N A) 認識配列にハイブリダイズする g R N A と、を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 C a s タンパク質が C a s 9 または C p f 1 である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 g R N A 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンを含むかまたはこれらに近接している、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 g R N A 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンから約 1 0 0 0、約 5 0 0、約 4 0 0、約 3 0 0、約 2 0 0、約 1 0 0、約 5 0、約 4 5、約 4 0、約 3 5、約 3 0、約 2 5、約 2 0、約 1 5、約 1 0、または約 5 ヌクレオチドの位置に位置している、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 12】

プロトスペーサー隣接モチーフ (P A M) 配列が、前記 g R N A 認識配列の下流の約 2 ~ 約 6 ヌクレオチドである、請求項 8 または請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 g R N A が、約 1 7 ヌクレオチド ~ 約 2 3 ヌクレオチドを含む、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 1 2 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記対象から得られた生体試料中の I T G A 1 バリエーション核酸分子の有無を検出することをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 I T G A 1 バリエーション核酸分子が前記生体試料中に存在しない場合に肺疾患治療薬を標準投与量で対象に投与することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 I T G A 1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である対象に肺疾患治療薬を標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない投与量で投与することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 I T G A 1 バリエーション核酸分子が、 5 : 5 2 9 2 0 4 3 0 : C : T、 5 : 5 2 9 4 4 9 4 2 : G : T、 5 : 5 2 9 1 0 2 4 3 : G : T、 5 : 5 2 9 1 8 8 9 9 : G : C、 5 : 5 2 9 1 8 7 3 0 : A : T、 5 : 5 2 9 5 2 4 0 4 : C A : C、 5 : 5 2 8 6 1 5 6 1 : T : C、 5 : 5 2 9 3 9 6 9 3 : T : C、 5 : 5 2 9 1 0 2 0 1 : C : T、 5 : 5 2 7 8 8 4 1 6 : T : C、 5 : 5 2 7 8 8 3 5 6 : G : A、 5 : 5 2 8 9 3 7 8 3 : G : T、 5 : 5 2 9 2 0 3 3 2 : A T : A、 5 : 5 2 9 5 2 4 3 6 : G A : G、 5 : 5 2 9 3 9 9 4 5 : G : T、 5 : 5 2 9 2 5 3 7 1 : C : T、 5 : 5 2 9 3 9 6 9 0 : T G : T、 5 : 5 2 8 9 8 3 8 5 : T : C、 5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G T : G、 5 : 5 2 9 3 7 4 9 0 : C : G、 5 : 5 2 9 4 7 4 1 2 : C T : C、 5 : 5 2 8 8 2 0 2 2 : G : T、 5 : 5 2 9 3 9 9 4 6 : T : A、 5 : 5 2 8 6 1 5 0 3 : A : A T、 5 : 5 2 8 8 1 9 2 9 : T : G、 5 : 5 2 9 3 2 1 3 4 : C : A、 5 : 5 2 9 3 9 9 3 3 : A C : A、 5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : G、 5 : 5 2 9 2 7 6 4 5 : T C C T G : T、 5 : 5 2 9 3 9 9 3 4 : C T : C、 5 : 5 2 8 9 3 8 4 1 : G : C、 5 : 5 2 8 8 1 9 3 9 : G : T、 5 : 5 2 9 3 2 1 3 4 : C : G、 5 : 5 2 8 6 4 8 1 4 : G A : G、 5 : 5 2 8 4 9 3 8 1 : C : A、 5 : 5 2 9 2 2 8 1 8 : C T : C、 5 : 5 2 9 2 5 2 8 6 : T G : T、 5 : 5 2 8 6 5 0 8 3 : G : A、 5 : 5 2 9 3 9 6 0 6 : C : C A T、 5 : 5 2 9 1 5 5 0 9 : C : C G T G G T G A、 5 : 5 2 8 6 5 0 8 3 : G : T、 5 : 5 2 9 4 4 9 9 9 : A T C : A、 5 : 5 2 9 1 0 1 9 4 : T A : T、 5 : 5 2 9 4 7 4 6 2 : G : A、 5 : 5 2 8 9 8 3 2 3 : C : T、 5 : 5 2 9 4 5 0 0 6 : G T : G、 5 : 5 2 9 1 0 2 9 2 : C T : C、 5 : 5 2 8 6 1 5 6 0 : G : A、 5 : 5 2 9 3 9 6 4 2 : G : G A、 5 : 5 2 8 6 4 9 7 9 : G C : G、 5 : 5 2 9 2 7 5 9 0 : C A : C、 5 : 5 2 9 1 8 8 1 4 : G : T、 5 : 5 2 7 8 8 3 5 1 : G : G C、 5 : 5 2 9 2 0 4 6 9 : G : A、 5 : 5 2 9 0 5 8 0 8 : A : A T、 5 : 5 2 9 2 2 8 7 6 : G T : G、 5 : 5 2 8 6 1 5 0 1 : C : C T、 5 : 5 2 8 6 5 7 7 1 : T : A、 5 : 5 2 9 4 7 4 5 6 : T G G : T、 5 : 5 2 9 1 8 7 3 6 : C : T、 5 : 5 2 9 2 0 3 7 6 : C : T、 5 : 5 2 9 1 5 4 9 6 : G : G A、 5 : 5 2 8 9 8 3 4 6 : G T C : G、 5 : 5 2 9 4 7 4 6 2 : G : T、 5 : 5 2 9 2 0 4 4 4 : C : A、 5 : 5 2 8 8 2 0 2 2 : G : A、 5 : 5 2 9 2 7 6 4 0 : T C : T、 5 : 5 2 9 2 5 4 7 0 : G : G T、 5 : 5 2 9 5 2 4 3 0 : G A : G、 5 : 5 2 9 3 7 5 1 6 : T : C、 5 : 5 2 9 1 5 5 7 0 : G : G C、 5 : 5 2 8 6 1 5 3 0 : C : A、 5 : 5 2 9 3 2 0 4 6 : G : A、 5 : 5 2 8 9 3 8 4 1 : G : T、 5 : 5 2 8 8 7 9 6 5 : T G T A A : T、 5 : 5 2 9 3 7 3 9 9 : A G : A、 5 : 5 2 8 8 7 8 6 3 : A G : A、 5 : 5 2 9 0 5 9 1 0 : T : A、 5 : 5 2 9 2 5 3 0 4 : T A : T、 5 : 5 2 9 1 0 2 2 2 : C : T、 5 : 5 2 8 8 7 9 0 6 : C : T、 5 : 5 2 9 1 0 1 9 9 : A G : A、 5 : 5 2 9 0 9 0 4 2 : G : A、 5 : 5 2 8 9 8 2 6 9 : T A : T、 5 : 5 2 9 3 9 5 8 8 : A : C、 5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 : G : G T、 5 : 5 2 8 6 5 7 4 5 : C : A、 5 : 5 2 9 3 7 4 7 4 : G T : G、 5 : 5 2 9 2 5 2 9 9 : G : T、 5 : 5 2 9 2 0 3 6 7 : C A : C、 5 : 5 2 8 9 8 2 9 6 : C A G : C、 5 : 5 2 9 2 5 2 8 3 : C T : C、 5 : 5 2 8 9 3 8 1 7 : G A G A A : G、 5

10

20

30

40

50

： 5 2 9 1 5 5 6 5 : T G : T、 5 : 5 2 9 3 3 8 9 2 : A : T、 5 : 5 2 9 1 5 5 2 4
 : G : T、 5 : 5 2 8 8 7 8 4 6 : C : T、 5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 : G : A、 5 : 5 2 9
 2 9 6 7 0 : G A : G、 5 : 5 2 9 1 5 4 6 3 : G : A、 5 : 5 2 9 0 5 9 0 0 : G : T
 、 5 : 5 2 8 6 5 6 8 8 : A G : A、 5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : A、 5 : 5 2 9 3 2 1
 3 7 : G : A、 5 : 5 2 7 8 8 3 5 5 : T : C、 5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G : A、 5 : 5
 2 9 4 7 3 4 4 : G : A、 5 : 5 2 9 1 0 4 1 7 : C A A G T : C、 5 : 5 2 8 6 4 7 7
 2 : C : A、 5 : 5 2 9 3 9 6 7 7 : C : T、 5 : 5 2 9 1 8 8 0 7 : C : A、 5 : 5 2
 9 1 5 5 0 2 : T T T T G G : T、 5 : 5 2 8 9 3 6 9 3 : C : T、 5 : 5 2 9 3 9 8 5
 5 : A : T、 5 : 5 2 9 2 5 4 8 9 : T : C、 5 : 5 2 9 3 9 6 7 3 : C : C A、 5 : 5
 2 8 8 7 9 6 6 : G : T、 5 : 5 2 9 1 8 8 7 7 : G A : G、 及び 5 : 5 2 9 4 7 4 6 3 10
 : T : C から選択される、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記検出する工程がインピトロで行われる、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記検出する工程が、前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子は、I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子である、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 21】

前記検出する工程が、前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 m R N A 分子の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 m R N A 分子は、I T G A 1 バリエーション m R N A 分子である、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 22】

前記検出する工程が、前記生体試料中の m R N A 分子から生成された I T G A 1 c D N A 分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 c D N A 分子の前記配列決定される部分が、前記 I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の m R N A から生成された前記 I T G A 1 c D N A 分子は、I T G A 1 バリエーション c D N A 分子である、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 23】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して 50

前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 25】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 cDNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 cDNA 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 26】

前記検出する工程が、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することとあって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

40

【請求項 28】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することとあって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

50

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記検出する工程が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することとあって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

10

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 30】

前記試料中の前記核酸分子が m R N A であり、前記増幅工程の前に前記 m R N A を c D N A に逆転写する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

30

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

40

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配

50

列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、または喘息を有するか、または線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクのある対象を肺疾患治療薬で治療する方法であって、

前記対象から生体試料を得るかまたは生体試料が得られていることと、

前記生体試料に配列分析を行うかまたは配列分析が行われていることによって前記対象がインテグリンサブユニット 1 (ITGA1) バリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判定することと、によって、前記対象が前記 ITGA1 バリエーション核酸分子を有するかどうかを判定することと、

ITGA1 参照である対象に前記肺疾患治療薬を標準投与量で投与するかまたは投与を継続すること、及び/または ITGA1 阻害剤を前記対象に投与することと、

前記 ITGA1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に前記肺疾患治療薬を標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない量で投与するかまたは投与を継続すること、及び/または ITGA1 阻害剤を前記対象に投与することと、を含み、

前記 ITGA1 バリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在が、前記対象が線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことを示す、前記方法。

【請求項 35】

前記対象が ITGA1 参照であり、前記対象に前記肺疾患治療薬が標準投与量で投与されるかまたは投与を継続されており、及び/または ITGA1 阻害剤が投与される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記対象が、ITGA1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象に前記肺疾患治療薬が標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない量で投与されるかまたは投与を継続されており、及び/または ITGA1 阻害剤が投与される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 ITGA1 バリエーション核酸分子が、5 : 52920430 : C : T、5 : 52944942 : G : T、5 : 52910243 : G : T、5 : 52918899 : G : C、5 : 52918730 : A : T、5 : 52952404 : CA : C、5 : 52861561 : T : C、5 : 52939693 : T : C、5 : 52910201 : C : T、5 : 52788416 : T : C、5 : 52788356 : G : A、5 : 52893783 : G : T、5 : 52920332 : AT : A、5 : 52952436 : GA : G、5 : 52939945 : G : T、5 : 52925371 : C : T、5 : 52939690 : TG : T、5 : 52898385 : T : C、5 : 52897529 : GT : G、5 : 52937490 : C : G、5 : 52947412 : CT : C、5 : 52882022 : G : T、5 : 52939946 : T : A、5 : 52861503 : A : AT、5 : 52881929 : T : G、5 : 52932134 : C : A、5 : 52939933 : AC : A、5 : 52933993 : C : G、5 : 52927645 : TCTG : T、5 : 52939934 : CT : C、5 : 52893841 : G : C、5 : 52881939 : G : T、5 : 52932134 : C : G、5 : 52864814 : GA : G、5 : 52849381 : C : A、5 : 52922818 : CT : C、5 : 52925286 : TG : T、5 : 52865083 : G : A、5 : 52939606 : C : CAT、5 : 52915509 : C : CGTGGTGA、5 : 52865083 : G : T、5 : 52944999 : ATC : A、5 : 52910194 : TA : T、5 : 52947462 : G : A、5 : 52898323 : C : T、5 : 52945006 : GT : G、5 : 52910292 : CT : C、5 : 5286

10

20

30

40

50

1 5 6 0 : G : A、5 : 5 2 9 3 9 6 4 2 : G : G A、5 : 5 2 8 6 4 9 7 9 : G C : G
 、5 : 5 2 9 2 7 5 9 0 : C A : C、5 : 5 2 9 1 8 8 1 4 : G : T、5 : 5 2 7 8 8 3
 5 1 : G : G C、5 : 5 2 9 2 0 4 6 9 : G : A、5 : 5 2 9 0 5 8 0 8 : A : A T、5
 : 5 2 9 2 2 8 7 6 : G T : G、5 : 5 2 8 6 1 5 0 1 : C : C T、5 : 5 2 8 6 5 7 7
 1 : T : A、5 : 5 2 9 4 7 4 5 6 : T G G : T、5 : 5 2 9 1 8 7 3 6 : C : T、5 :
 5 2 9 2 0 3 7 6 : C : T、5 : 5 2 9 1 5 4 9 6 : G : G A、5 : 5 2 8 9 8 3 4 6 :
 G T C : G、5 : 5 2 9 4 7 4 6 2 : G : T、5 : 5 2 9 2 0 4 4 4 : C : A、5 : 5 2
 8 8 2 0 2 2 : G : A、5 : 5 2 9 2 7 6 4 0 : T C : T、5 : 5 2 9 2 5 4 7 0 : G :
 G T、5 : 5 2 9 5 2 4 3 0 : G A : G、5 : 5 2 9 3 7 5 1 6 : T : C、5 : 5 2 9 1
 5 5 7 0 : G : G C、5 : 5 2 8 6 1 5 3 0 : C : A、5 : 5 2 9 3 2 0 4 6 : G : A、 10
 5 : 5 2 8 9 3 8 4 1 : G : T、5 : 5 2 8 8 7 9 6 5 : T G T A A : T、5 : 5 2 9 3
 7 3 9 9 : A G : A、5 : 5 2 8 8 7 8 6 3 : A G : A、5 : 5 2 9 0 5 9 1 0 : T : A
 、5 : 5 2 9 2 5 3 0 4 : T A : T、5 : 5 2 9 1 0 2 2 2 : C : T、5 : 5 2 8 8 7 9
 0 6 : C : T、5 : 5 2 9 1 0 1 9 9 : A G : A、5 : 5 2 9 0 9 0 4 2 : G : A、5 :
 5 2 8 9 8 2 6 9 : T A : T、5 : 5 2 9 3 9 5 8 8 : A : C、5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 :
 G : G T、5 : 5 2 8 6 5 7 4 5 : C : A、5 : 5 2 9 3 7 4 7 4 : G T : G、5 : 5 2
 9 2 5 2 9 9 : G : T、5 : 5 2 9 2 0 3 6 7 : C A : C、5 : 5 2 8 9 8 2 9 6 : C A
 G : C、5 : 5 2 9 2 5 2 8 3 : C T : C、5 : 5 2 8 9 3 8 1 7 : G A G A A : G、5
 : 5 2 9 1 5 5 6 5 : T G : T、5 : 5 2 9 3 3 8 9 2 : A : T、5 : 5 2 9 1 5 5 2 4
 : G : T、5 : 5 2 8 8 7 8 4 6 : C : T、5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 : G : A、5 : 5 2 9 20
 2 9 6 7 0 : G A : G、5 : 5 2 9 1 5 4 6 3 : G : A、5 : 5 2 9 0 5 9 0 0 : G : T
 、5 : 5 2 8 6 5 6 8 8 : A G : A、5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : A、5 : 5 2 9 3 2 1
 3 7 : G : A、5 : 5 2 7 8 8 3 5 5 : T : C、5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G : A、5 : 5
 2 9 4 7 3 4 4 : G : A、5 : 5 2 9 1 0 4 1 7 : C A A G T : C、5 : 5 2 8 6 4 7 7
 2 : C : A、5 : 5 2 9 3 9 6 7 7 : C : T、5 : 5 2 9 1 8 8 0 7 : C : A、5 : 5 2
 9 1 5 5 0 2 : T T T T G G : T、5 : 5 2 8 9 3 6 9 3 : C : T、5 : 5 2 9 3 9 8 5
 5 : A : T、5 : 5 2 9 2 5 4 8 9 : T : C、5 : 5 2 9 3 9 6 7 3 : C : C A、5 : 5
 2 8 8 7 9 6 6 : G : T、5 : 5 2 9 1 8 8 7 7 : G A : G、及び5 : 5 2 9 4 7 4 6 3
 : T : C から選択される、請求項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記配列分析が、前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子は、I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子である、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記配列分析が、前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 m R N A 分子の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 m R N A 分子は、I T G A 1 バリエーション m R N A 分子である、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

前記配列分析が、前記生体試料中の前記 I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 c D N A の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 c D N A 分子は、I T G A 1 バリエーション c D N A 分子である、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記配列分析が、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項 3 8 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することであって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅するこ

10

20

30

40

50

とと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することであって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記配列分析が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することであって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記試料中の前記核酸分子が m R N A であり、前記増幅工程の前に前記 m R N A を c D N A に逆転写する、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記配列分析が、

前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 50】

前記配列分析が、

前記生体試料中の I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

前記配列分析が、

前記生体試料中の I T G A 1 cDNA 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 cDNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

前記核酸分子が、前記対象から得られた細胞内に存在する、請求項 34 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

前記 I T G A 1 阻害剤が阻害性核酸分子を含む、請求項 34 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記阻害性核酸分子が、I T G A 1 核酸分子にハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 RNA (siRNA)、またはショートヘアピン RNA (shRNA) を含む、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記 I T G A 1 阻害剤が、Cas タンパク質と、I T G A 1 ゲノム核酸分子内のガイド RNA (gRNA) 認識配列にハイブリダイズする gRNA と、を含む、請求項 34 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

前記 Cas タンパク質が Cas 9 または Cpf 1 である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記 gRNA 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンに対応する位置を含むかまたはこれらに近接している、請求項 55 または 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記 gRNA 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンに対応する位置から約 1000、約 500、約 400、約 300、約 200、約 100、約 50、約 45、約 40、約 35、約 30、約 25、約 20、約 15、約 10、または約 5 ヌクレオチドの位置に位置している、請求項 55 または 56 に記載の方法。

【請求項 59】

プロトスペーサー隣接モチーフ (PAM) 配列が、前記 gRNA 認識配列の下流の約 2 ~ 約 6 ヌクレオチドである、請求項 55 または請求項 56 に記載の方法。

【請求項 60】

前記 gRNA が、約 17 ヌクレオチド ~ 約 23 ヌクレオチドを含む、請求項 55 ~ 59

10

20

30

40

50

のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 1 2 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 5 5 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、または喘息を発症する高いリスクを有する対象を特定する方法であって、

前記対象から得られた生体試料中のインテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) バリエーション核酸分子の有無を決定するかまたは有無が決定されていることを含み、

前記対象が I T G A 1 参照である場合、前記対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、C O P D、または喘息を発症するリスクが高く、

前記対象が I T G A 1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合またはホモ接合である場合、前記対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、C O P D、または喘息を発症するリスクが低い、前記方法。

【請求項 6 3】

前記 I T G A 1 バリエーション核酸分子が、 5 : 5 2 9 2 0 4 3 0 : C : T、 5 : 5 2 9 4 9 4 2 : G : T、 5 : 5 2 9 1 0 2 4 3 : G : T、 5 : 5 2 9 1 8 8 9 9 : G : C、 5 : 5 2 9 1 8 7 3 0 : A : T、 5 : 5 2 9 5 2 4 0 4 : C A : C、 5 : 5 2 8 6 1 5 6 1 : T : C、 5 : 5 2 9 3 9 6 9 3 : T : C、 5 : 5 2 9 1 0 2 0 1 : C : T、 5 : 5 2 7 8 8 4 1 6 : T : C、 5 : 5 2 7 8 8 3 5 6 : G : A、 5 : 5 2 8 9 3 7 8 3 : G : T、 5 : 5 2 9 2 0 3 3 2 : A T : A、 5 : 5 2 9 5 2 4 3 6 : G A : G、 5 : 5 2 9 3 9 9 4 5 : G : T、 5 : 5 2 9 2 5 3 7 1 : C : T、 5 : 5 2 9 3 9 6 9 0 : T G : T、 5 : 5 2 8 9 8 3 8 5 : T : C、 5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G T : G、 5 : 5 2 9 3 7 4 9 0 : C : G、 5 : 5 2 9 4 7 4 1 2 : C T : C、 5 : 5 2 8 8 2 0 2 2 : G : T、 5 : 5 2 9 3 9 9 4 6 : T : A、 5 : 5 2 8 6 1 5 0 3 : A : A T、 5 : 5 2 8 8 1 9 2 9 : T : G、 5 : 5 2 9 3 2 1 3 4 : C : A、 5 : 5 2 9 3 9 9 3 3 : A C : A、 5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : G、 5 : 5 2 9 2 7 6 4 5 : T C C T G : T、 5 : 5 2 9 3 9 9 3 4 : C T : C、 5 : 5 2 8 9 3 8 4 1 : G : C、 5 : 5 2 8 8 1 9 3 9 : G : T、 5 : 5 2 9 3 2 1 3 4 : C : G、 5 : 5 2 8 6 4 8 1 4 : G A : G、 5 : 5 2 8 4 9 3 8 1 : C : A、 5 : 5 2 9 2 2 8 1 8 : C T : C、 5 : 5 2 9 2 5 2 8 6 : T G : T、 5 : 5 2 8 6 5 0 8 3 : G : A、 5 : 5 2 9 3 9 6 0 6 : C : C A T、 5 : 5 2 9 1 5 5 0 9 : C : C G T G G T G A、 5 : 5 2 8 6 5 0 8 3 : G : T、 5 : 5 2 9 4 4 9 9 9 : A T C : A、 5 : 5 2 9 1 0 1 9 4 : T A : T、 5 : 5 2 9 4 7 4 6 2 : G : A、 5 : 5 2 8 9 8 3 2 3 : C : T、 5 : 5 2 9 4 5 0 0 6 : G T : G、 5 : 5 2 9 1 0 2 9 2 : C T : C、 5 : 5 2 8 6 1 5 6 0 : G : A、 5 : 5 2 9 3 9 6 4 2 : G : G A、 5 : 5 2 8 6 4 9 7 9 : G C : G、 5 : 5 2 9 2 7 5 9 0 : C A : C、 5 : 5 2 9 1 8 8 1 4 : G : T、 5 : 5 2 7 8 8 3 5 1 : G : G C、 5 : 5 2 9 2 0 4 6 9 : G : A、 5 : 5 2 9 0 5 8 0 8 : A : A T、 5 : 5 2 9 2 2 8 7 6 : G T : G、 5 : 5 2 8 6 1 5 0 1 : C : C T、 5 : 5 2 8 6 5 7 7 1 : T : A、 5 : 5 2 9 4 7 4 5 6 : T G G : T、 5 : 5 2 9 1 8 7 3 6 : C : T、 5 : 5 2 9 2 0 3 7 6 : C : T、 5 : 5 2 9 1 5 4 9 6 : G : G A、 5 : 5 2 8 9 8 3 4 6 : G T C : G、 5 : 5 2 9 4 7 4 6 2 : G : T、 5 : 5 2 9 2 0 4 4 4 : C : A、 5 : 5 2 8 8 2 0 2 2 : G : A、 5 : 5 2 9 2 7 6 4 0 : T C : T、 5 : 5 2 9 2 5 4 7 0 : G : G T、 5 : 5 2 9 5 2 4 3 0 : G A : G、 5 : 5 2 9 3 7 5 1 6 : T : C、 5 : 5 2 9 1 5 5 7 0 : G : G C、 5 : 5 2 8 6 1 5 3 0 : C : A、 5 : 5 2 9 3 2 0 4 6 : G : A、 5 : 5 2 8 9 3 8 4 1 : G : T、 5 : 5 2 8 8 7 9 6 5 : T G T A A : T、 5 : 5 2 9 3 7 3 9 9 : A G : A、 5 : 5 2 8 8 7 8 6 3 : A G : A、 5 : 5 2 9 0 5 9 1 0 : T : A、 5 : 5 2 9 2 5 3 0 4 : T A : T、 5 : 5 2 9 1 0 2 2 2 : C : T、 5 : 5 2 8 8 7 9 0 6 : C : T、 5 : 5 2 9 1 0 1 9 9 : A G : A、 5 : 5 2 9 0 9 0 4 2 : G : A、 5 : 5 2 8 9 8 2 6 9 : T A : T、 5 : 5 2 9 3 9 5 8 8 : A : C、 5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 : G : G T、 5 : 5 2 8 6 5 7 4 5 : C : A、 5 : 5 2 9 3 7 4 7 4 : G T : G、 5 : 5 2

10

20

30

40

50

9 2 5 2 9 9 : G : T、5 : 5 2 9 2 0 3 6 7 : C A : C、5 : 5 2 8 9 8 2 9 6 : C A
 G : C、5 : 5 2 9 2 5 2 8 3 : C T : C、5 : 5 2 8 9 3 8 1 7 : G A G A A : G、5
 : 5 2 9 1 5 5 6 5 : T G : T、5 : 5 2 9 3 3 8 9 2 : A : T、5 : 5 2 9 1 5 5 2 4
 : G : T、5 : 5 2 8 8 7 8 4 6 : C : T、5 : 5 2 9 3 7 5 1 5 : G : A、5 : 5 2 9
 2 9 6 7 0 : G A : G、5 : 5 2 9 1 5 4 6 3 : G : A、5 : 5 2 9 0 5 9 0 0 : G : T
 、5 : 5 2 8 6 5 6 8 8 : A G : A、5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : A、5 : 5 2 9 3 2 1
 3 7 : G : A、5 : 5 2 7 8 8 3 5 5 : T : C、5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G : A、5 : 5
 2 9 4 7 3 4 4 : G : A、5 : 5 2 9 1 0 4 1 7 : C A A G T : C、5 : 5 2 8 6 4 7 7
 2 : C : A、5 : 5 2 9 3 9 6 7 7 : C : T、5 : 5 2 9 1 8 8 0 7 : C : A、5 : 5 2
 9 1 5 5 0 2 : T T T T G G : T、5 : 5 2 8 9 3 6 9 3 : C : T、5 : 5 2 9 3 9 8 5
 5 : A : T、5 : 5 2 9 2 5 4 8 9 : T : C、5 : 5 2 9 3 9 6 7 3 : C : C A、5 : 5
 2 8 8 7 9 6 6 : G : T、5 : 5 2 9 1 8 8 7 7 : G A : G、及び5 : 5 2 9 4 7 4 6 3
 : T : C から選択される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記判定する工程が、インピット口で行われる、請求項 6 2 または請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記判定する工程が、前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子は、I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記判定する工程が、前記生体試料中の I T G A 1 mRNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 mRNA 分子の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記生体試料中の前記 I T G A 1 mRNA 分子は、I T G A 1 バリエーション mRNA 分子である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記判定する工程が、前記生体試料中の mRNA 分子から調製された前記 I T G A 1 cDNA 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、前記配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含み、

前記生体試料中の前記 I T G A 1 cDNA の前記配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、前記 I T G A 1 cDNA 分子は、I T G A 1 バリエーション cDNA 分子である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 ゲノ

10

20

30

40

50

ム核酸分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、

b) I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の前記ヌクレオチド配列の前記位置を少なくとも介して前記プライマーを伸長させることと、

c) 前記プライマーの前記伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記検出する工程が、前記核酸分子全体を配列決定することを含む、請求項 6 5 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することであって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することであって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

10

20

30

40

50

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記判定する工程が、

a) 前記生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することとあって、前記部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、

b) 前記増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、

c) 前記標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

d) 前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記試料中の前記核酸分子が m R N A であり、前記増幅工程の前に前記 m R N A を c D N A に逆転写する、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記検出する工程が、

前記生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることとあって、前記改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置

10

20

30

40

50

のヌクレオチドを含む前記 I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、

前記検出可能な標識を検出することと、を含む、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記対象が I T G A 1 参照であり、前記対象に肺疾患治療薬が標準投与量で投与されており、及び / または I T G A 1 阻害剤が投与される、請求項 6 2 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記対象が、I T G A 1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象に肺疾患治療薬が標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない量で投与され、かつ I T G A 1 阻害剤が投与される、請求項 6 2 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 1】

インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) バリエーションゲノム核酸分子またはその相補体であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子またはその相補体、

I T G A 1 バリエーション m R N A 分子であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーション m R N A 分子、または

I T G A 1 バリエーション c D N A 分子であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーション c D N A 分子を有するものとして特定された対象の肺疾患の治療に使用するための肺疾患治療薬。

【請求項 8 2】

a) インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) ゲノム核酸分子、I T G A 1 m R N A 分子、または I T G A 1 c D N A 分子の参照であるか、または

b) i) I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子またはその相補体であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子、

i i) I T G A 1 バリエーション m R N A 分子であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーション m R N A 分子、または

i i i) I T G A 1 バリエーション c D N A 分子であって、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体の前記バリエーション位置の前記ヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する、前記 I T G A 1 バリエーション c D N A 分子についてヘテロ接合である対象の線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、または喘息の治療に使用するための I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 3】

阻害性核酸分子である、請求項 8 2 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 4】

前記阻害性核酸分子が、I T G A 1 核酸分子にハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 R N A (s i R N A)、またはショートヘアピン R N A (s h R N A) である、請求項 8 3 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 5】

C a s タンパク質と、I T G A 1 ゲノム核酸分子内のガイド R N A (g R N A) 認識配列にハイブリダイズする g R N A と、を含む、請求項 8 2 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 6】

10

20

30

40

50

前記 C a s タンパク質が、C a s 9 または C p f 1 である、請求項 8 5 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 7】

前記 g R N A 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンを含むかまたはこれらに近接している、請求項 8 5 または 8 6 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 8 8】

前記 g R N A 認識配列が、I T G A 1 ゲノム核酸分子の開始コドンまたは I T G A 1 ゲノム核酸分子の終止コドンに対応する位置から約 1 0 0 0、約 5 0 0、約 4 0 0、約 3 0 0、約 2 0 0、約 1 0 0、約 5 0、約 4 5、約 4 0、約 3 5、約 3 0、約 2 5、約 2 0、約 1 5、約 1 0、または約 5 ヌクレオチドの位置に位置している、請求項 8 5 または 8 6 に記載の I T G A 1 阻害剤。

10

【請求項 8 9】

プロトスペーサー隣接モチーフ (P A M) 配列が、前記 g R N A 認識配列の下流の約 2 ~ 約 6 ヌクレオチドである、請求項 8 5 または 8 6 に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 9 0】

前記 g R N A が、約 1 7 ~ 約 2 3 ヌクレオチドを含む、請求項 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の I T G A 1 阻害剤。

【請求項 9 1】

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 1 2 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の I T G A 1 阻害剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表の参照

本出願は、2 0 2 2 年 1 1 月 3 0 日に作成された、サイズ 8 6 , 8 7 6 キロバイトの 3 8 1 2 0 3 6 3 1 S E Q という名称の X M L ファイルとして電子的に提出された配列表を含む。この配列表を参照によって本明細書に援用する。

【0 0 0 2】

本開示は、一般的には、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、または喘息などの肺疾患を有するか、または肺疾患を発症するリスクのある対象の、インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) 阻害剤による治療、及び肺疾患を発症するリスクが高い対象を特定する方法に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

線維性肺疾患は進行性かつ不可逆的である。標準的な治療法はあくまで緩和療法に過ぎず、対象が症状が現れる段階にまで進行してしまうと根本的な疾患機序に対処できない。したがって、この分野では、疾患の発症を予防し、疾患の発症を遅らせ、または疾患症状の重要度を軽減するため、無症状の対象だけでなく、線維性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法が長きにわたって待望されているがそのニーズは満たされていない。本開示の方法は、単なる緩和治療とは異なり、無症状の対象だけでなく、疾患を発症するリスクのある対象に対する予防的または効果的な治療法を提供するものである。

40

【0 0 0 4】

インテグリンサブユニット 1 (I T G A 1) は、1 サブユニットとヘテロ二量体化してコラーゲン及びラミニンに対する細胞表面受容体を形成する細胞表面インテグリン受容体の構成要素である。I T G A 1 は、コラーゲン中のプロリンヒドロキシル化配列 G - F - P - G - E - R を認識し、E G F により刺激される細胞増殖の固定依存型の負の調節に関与している。I T G A 1 は、ラミニン及びコラーゲンへの細胞結合及び神経突起伸展及び末梢神経再生に対して作用する。適正なコラーゲン - インテグリン相互作用は、骨折の治癒に重要であり、I T G A 1 遺伝子が間葉系幹細胞増殖及び軟骨形成に関与している

50

ことを示唆している。このヘテロ二量体受容体は、細胞間接着にも関与しており、炎症及び線維症に一定の役割を果たしている。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、線維性肺疾患を有するかまたは線維性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法を提供する。

本開示はまた、線維性肺疾患を有するかまたは線維性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。

【0006】

本開示はまた、間質性肺疾患を有するかまたは間質性肺疾患を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。

【0007】

本開示はまた、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を有するかまたはCOPDを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。

【0008】

本開示はまた、喘息を有するかまたは喘息を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。

本開示はまた、肺疾患治療薬によって対象を治療する方法であって、対象が線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、もしくは喘息を有するか、または線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、もしくは喘息を発症するリスクを有し、対象から生体試料を得るかまたは生体試料が得られていることと、対象がITGA1バリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するか否かを判定するために生体試料に配列分析を行うかまたは配列分析が行われていることとにより、対象がITGA1バリエーション核酸分子を有するか否かを判定することと；ITGA1参照である対象に標準投与量の肺疾患治療薬を投与するかまたは投与を継続することと、及び/またはITGA1阻害剤を対象に投与することと；及び/またはITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である対象に標準投与量と同じまたはそれよりも少ない量の肺疾患治療薬を投与するかまたは投与を継続することと、ITGA1阻害剤を対象に投与することと、を含み；ITGA1バリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在が、対象が線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことを示す、方法も提供する。

【0009】

本開示はまた、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高い対象を特定する方法であって、対象から得られた生体試料中のITGA1バリエーション核酸分子の存在もしくは非存在を判定するかまたは存在もしくは非存在が判定されていることを含み、対象がITGA1参照である場合、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高く、対象がITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合またはホモ接合である場合、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低い、方法も提供する。

【0010】

本開示はまた、ITGA1バリエーション核酸分子、またはその相補体を有するものとして特定された対象の肺疾患の治療に使用するための肺疾患治療薬であって、バリエーション核酸分子が、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列、またはその相補体を含む、肺疾患治療薬も提供する。

【0011】

本開示はまた、対象の線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息

10

20

30

40

50

の治療に使用するための I T G A 1 阻害剤であって、対象が、a) I T G A 1 のゲノム核酸分子、I T G A 1 の m R N A 分子、または I T G A 1 の c D N A 分子の参照であるか、または I T G A 1 バリアントのゲノム核酸分子、もしくはその相補体、I T G A 1 バリアントの m R N A 分子、もしくはその相補体、または I T G A 1 バリアントの c D N A 分子、もしくはその相補体についてヘテロ接合である、I T G A 1 阻害剤も提供する。

【0012】

本明細書に援用され、本明細書の一部を構成する添付の図面は、本開示のいくつかの特徴を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】 I T G A 1 における希少な p L o F < 1 % (M 1 . 1) と、さまざまな免疫関連及び呼吸関連の定量的特性との関連を示す。

【図2】 I T G A 1 における希少な p L o F < 1 % (M 1 . 1) と、さまざまな免疫関連及び呼吸関連疾患との関連を示す。赤い棒線は、良好な肺機能における p L o F の結果の負荷、及び喘息及び C O P D に対する保護の傾向を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

本開示の態様に関する様々な用語は、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して使用される。特に指示されない限り、そのような用語には当技術分野における通常の意味を付与するものとする。具体的に定義されている他の用語は、本明細書に示されている定義と一致する形で解釈されるものとする。

【0015】

別段に明示的な定めのない限り、本明細書に示されているいずれの方法または態様も、その工程を特定の順序で行う必要があるものとして解釈するには決して意図されていない。したがって、工程を特定の順序に限定すべきことが、特許請求の範囲または説明において、方法クレームによって具体的に定められていない場合には、いかなる点においても、順序を定めるようには意図されていない。このことは、工程もしくは作業フローの手筈に関する論理事項、文法構成もしくは句読法に由来する一般的意味、または本明細書に記載されている態様の数もしくは種類を含め、あらゆる考え得る非明示的な解釈基準についても同様である。

【0016】

本明細書で使用する場合、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、「a」、「an」及び「the」という単数形には、複数の参照対象が含まれる。

本明細書で使用される場合、用語「約」とは、引用された数値が概算であり、小さな変動が開示された実施形態の実践に有意に影響を及ぼさないことを意味する。数値が使用される場合、文脈によって別段の指示がない限り、用語「約」とは、数値が ± 10 % 変動し、開示された実施形態の範囲内に留まることができることを意味する。

【0017】

本明細書で 사용되는場合、用語「含む (c o m p r i s i n g) 」は、特定の実施形態では、所望により、「～からなる (c o n s i s t i n g) 」または「～から本質的になる (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) 」で置き換えられ得る。

【0018】

本明細書で 사용되는場合、用語「単離された」とは、核酸分子またはポリペプチドに関して、核酸分子またはポリペプチドが、例えば血液及び/または動物組織とは別の、その天然環境以外の状態にあることを意味する。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子またはポリペプチドは、他の核酸分子または他のポリペプチド、特に動物起源の他の核酸分子またはポリペプチドを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、核酸分子またはポリペプチドは、高度に精製された形態、すなわち、95%を超えて純粋または99%を超えて純粋であり得る。この文脈において使用される場合、用語「単離された」は、

10

20

30

40

50

二量体または代替的にリン酸化もしくは誘導体化された形態などの、代替的な物理的形態の同じ核酸分子またはポリペプチドの存在を排除しない。

【0019】

本明細書で使用される場合、用語「核酸」、「核酸分子」、「核酸配列」、「ポリヌクレオチド」、または「オリゴヌクレオチド」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を含み得、DNA及び/またはRNAを含み得、一本鎖、二本鎖、または多重鎖であり得る。核酸の一方の鎖は、その相補鎖も指す。

【0020】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物を含む。哺乳動物は、家畜（例えば、ウマ、ウシ牛、ブタ）、ペット（例えば、イヌ、ネコ）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ）、及び非ヒト霊長類（例えば、類人猿及びサル）を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、医師の管理下にある患者である。いくつかの実施形態では、対象は、喫煙者である。いくつかの実施形態では、対象は、タバコ製品の喫煙者である。

【0021】

ヒトにおける肺疾患発症の低いリスクと関連するITGA1遺伝子の稀少なバリエーションが、本開示によって特定されている。本開示によれば、ITGA1の機能喪失バリエーション核酸分子（特定の対象においてこれらのバリエーションはホモ接合またはヘテロ接合である）が、肺疾患を発症するリスクが低いことと関連していることがさらに観察されている。さらに、本開示によるさらなるバリエーションと遺伝子負荷マスクとの関連の特定は、ITGA1自体が（別の遺伝子のバリエーションとの連鎖不平衡ではなく）肺疾患における保護効果の原因であることを示している。ITGA1の遺伝子またはタンパク質のいずれのバリエーションも、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、または喘息などの肺疾患といかなる既知の関連も有していないと考えられている。これらを合わせると、本明細書に記載の遺伝分析は、驚くべきことに、ITGA1遺伝子、特にITGA1遺伝子における機能喪失バリエーションが、線維性肺疾患の発症の低いリスクと関連していることを示している。したがって、線維性肺疾患を発症するリスクが高いITGA1参照である対象は、線維性肺疾患が予防され、その症状が軽減され、及び/または症状の発症が抑制されるように治療され得る。したがって、本開示は、リスクがある対象または活動性疾患を有する対象がそれに応じて治療され得るように、対象におけるそのようなバリエーションの特定を利用して、線維性肺疾患を発症するそのような対象におけるリスクを特定もしくは層別化するか、または対象が線維性肺疾患を発症する高いリスクを有すると診断する、方法を提供する。

【0022】

本開示の目的のため、任意の特定のヒトは、i) ITGA1参照、ii) ITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合、及びiii) ITGA1バリエーション核酸分子についてホモ接合の3つのITGA1遺伝子型のうちの1つを有するものとして分類することができる。ヒトは、ITGA1バリエーション核酸分子のコピーを有していない場合、ITGA1参照である。ヒトは、ITGA1バリエーション核酸分子の単一コピーを有する場合、ITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である。ヒトは、ITGA1バリエーション核酸分子の2つのコピーを有する場合、ITGA1バリエーション核酸分子についてホモ接合である。部分的機能喪失（または予測される部分的機能喪失）を有するITGA1ポリペプチドを有するヒトは、ITGA1について低形質である。

【0023】

本明細書で使用される場合、ITGA1バリエーション核酸分子とは、部分的機能喪失、完全機能喪失、予測される部分的機能喪失、または予測される完全機能喪失を有するITGA1ポリペプチドをコードする任意のITGA1核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子）である。ITGA1バリエーション核酸分子は、ミスセンスバリエーション、スプライス部位バリエーション、ストップゲインバリエーション、スタートロスバ

10

20

30

40

50

リアント、ストップロスバリアント、フレームシフトバリアント、もしくはインフレームインデルバリアント、または切断型のITGA1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするバリアントであってもよい。ITGA1バリアント核酸分子は、ITGA1 mRNAまたはポリペプチドの完全な喪失、発現の減少、または異常な発現を生じさせる任意の核酸分子（ゲノム核酸分子、mRNA分子、cDNA分子など）であってもよい。ITGA1バリアント核酸分子は、ITGA1活性の低下をもたらす任意のミスセンスバリアント核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子）であってもよい。

【0024】

ITGA1の機能喪失バリアント核酸分子などのITGA1バリアント核酸分子の適当な例としては、以下のバリエーション（染色体：位置（GRCh38.p13）：参照アレル：代替アレル）： 5：52920430：C：T、5：52944942：G：T、5：52910243：G：T、5：52918899：G：C、5：52918730：A：T、5：52952404：CA：C、5：52861561：T：C、5：52939693：T：C、5：52910201：C：T、5：52788416：T：C、5：52788356：G：A、5：52893783：G：T、5：52920332：AT：A、5：52952436：GA：G、5：52939945：G：T、5：52925371：C：T、5：52939690：TG：T、5：52898385：T：C、5：52897529：GT：G、5：52937490：C：G、5：52947412：CT：C、5：52882022：G：T、5：52939946：T：A、5：52861503：A：AT、5：52881929：T：G、5：52932134：C：A、5：52939933：AC：A、5：52933993：C：G、5：52927645：TCCTG：T、5：52939934：CT：C、5：52893841：G：C、5：52881939：G：T、5：52932134：C：G、5：52864814：GA：G、5：52849381：C：A、5：52922818：CT：C、5：52925286：TG：T、5：52865083：G：A、5：52939606：C：CAT、5：52915509：C：CGTGGTGA、5：52865083：G：T、5：52944999：ATC：A、5：52910194：TA：T、5：52947462：G：A、5：52898323：C：T、5：52945006：GT：G、5：52910292：CT：C、5：52861560：G：A、5：52939642：G：GA、5：52864979：GC：G、5：52927590：CA：C、5：52918814：G：T、5：52788351：G：GC、5：52920469：G：A、5：52905808：A：AT、5：52922876：GT：G、5：52861501：C：CT、5：52865771：T：A、5：52947456：TGG：T、5：52918736：C：T、5：52920376：C：T、5：52915496：G：GA、5：52898346：GTC：G、5：52947462：G：T、5：52920444：C：A、5：52882022：G：A、5：52927640：TC：T、5：52925470：G：GT、5：52952430：GA：G、5：52937516：T：C、5：52915570：G：GC、5：52861530：C：A、5：52932046：G：A、5：52893841：G：T、5：52887965：TGTA A：T、5：52937399：AG：A、5：52887863：AG：A、5：52905910：T：A、5：52925304：TA：T、5：52910222：C：T、5：52887906：C：T、5：52910199：AG：A、5：52909042：G：A、5：52898269：TA：T、5：52939588：A：C、5：52937515：G：GT、5：52865745：C：A、5：52937474：GT：G、5：52925299：G：T、5：52920367：CA：C、5：52898296：CAG：C、5：52925283：CT：C、5：52893817：GAGAA：G、5：52915565：TG：T、5：52933892：A：T、5：52915524：G：T、5：52887846：C：T、5：52937515：G：A、5：52929670：GA

10

20

30

40

50

: G、5 : 5 2 9 1 5 4 6 3 : G : A、5 : 5 2 9 0 5 9 0 0 : G : T、5 : 5 2 8 6 5
 6 8 8 : A G : A、5 : 5 2 9 3 3 9 9 3 : C : A、5 : 5 2 9 3 2 1 3 7 : G : A、5
 : 5 2 7 8 8 3 5 5 : T : C、5 : 5 2 8 9 7 5 2 9 : G : A、5 : 5 2 9 4 7 3 4 4 :
 G : A、5 : 5 2 9 1 0 4 1 7 : C A A G T : C、5 : 5 2 8 6 4 7 7 2 : C : A、5 :
 5 2 9 3 9 6 7 7 : C : T、5 : 5 2 9 1 8 8 0 7 : C : A、5 : 5 2 9 1 5 5 0 2 : T
 T T T G G : T、5 : 5 2 8 9 3 6 9 3 : C : T、5 : 5 2 9 3 9 8 5 5 : A : T、5 :
 5 2 9 2 5 4 8 9 : T : C、5 : 5 2 9 3 9 6 7 3 : C : C A、5 : 5 2 8 8 7 9 6 6 :
 G : T、5 : 5 2 9 1 8 8 7 7 : G A : G、及び5 : 5 2 9 4 7 4 6 3 : T : Cが挙げ
 られる。代替アレル（複数可）は、バリエーションヌクレオチド（複数可）である。その位置
 はバリエーション位置である。

10

【0025】

ITGA1参照であると遺伝子型決定または判定された対象の場合、そのような対象は
 線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症する高いリスクを
 有する。ITGA1参照またはITGA1のバリエーション核酸分子についてヘテロ接合のい
 ずれかであると遺伝子型決定または判定された対象の場合、そのような対象はITGA1
 阻害剤で治療することができる。

【0026】

本開示の全体を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、線維性肺疾
 患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息である。本開示の全体を通じて記載
 される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、線維性肺疾患である。本開示の全体を通
 じて記載される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、肺線維症である。本開示の全体
 を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、間質性肺疾患である。本開
 示の全体を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患
 である。本開示の全体を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、肺疾患は、喘息
 である。

20

【0027】

線維性肺疾患などの肺疾患の症状としては、これらに限定されるものではないが、息切
 れ（呼吸困難）、乾性咳、疲労、原因不明の体重減少、筋肉痛及び関節痛、ならびに手指
 または足指の先端が拡がり、丸く膨らむこと（ばち指）が挙げられる。

【0028】

本開示は、線維性肺疾患を有するかまたは線維性肺疾患を発症するリスクのある対象を
 治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法を提供する。
 本開示はまた、線維性肺疾患を有するかまたは線維性肺疾患を発症するリスクのある対
 象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供す
 る。

30

【0029】

本開示はまた、間質性肺疾患を有するかまたは間質性肺疾患を発症するリスクのある対
 象を治療する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供す
 る。

【0030】

本開示はまた、COPDを有するかまたはCOPDを発症するリスクのある対象を治療
 する方法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。
 本開示はまた、喘息を有するかまたは喘息を発症するリスクのある対象を治療する方
 法であって、ITGA1阻害剤を対象に投与することを含む方法も提供する。

40

【0031】

いくつかの実施形態では、ITGA1阻害剤は、阻害性核酸分子を含む。いくつかの実
 施形態では、阻害性核酸分子は、アンチセンス分子、低分子干渉RNA（siRNA）分
 子、または、ショートヘアピンRNA（shRNA）分子を含む。いくつかの実施形態で
 は、阻害性核酸分子は、アンチセンス分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸
 分子は、siRNA分子を含む。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、shRN

50

A分子を含む。そのような阻害性核酸分子は、mRNA分子などのITGA1核酸分子の任意の領域を標的とするように設計することができる。いくつかの実施形態では、阻害性核酸分子は、対象の細胞内でITGA1ゲノム核酸分子またはmRNA分子内の配列にハイブリダイズして、ITGA1ポリペプチドの発現を減少させる。いくつかの実施形態では、ITGA1阻害剤は、対象の細胞内でITGA1のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズしてITGA1ポリペプチドの発現を減少させるアンチセンス分子を含む。いくつかの実施形態では、ITGA1阻害剤は、対象の細胞内でITGA1のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズしてITGA1ポリペプチドの発現を減少させるsiRNAを含む。いくつかの実施形態では、ITGA1阻害剤は、対象の細胞内でITGA1のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズしてITGA1ポリペプチドの発現を減少させるshRNAを含む。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、アンチセンス核酸分子は、配列番号32~18299に示されるヌクレオチド配列のいずれかを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、siRNA分子は、配列番号18300~69677に示されるヌクレオチド配列（順次示されるセンス鎖及びアンチセンス鎖）のいずれかを含むか、またはそれからなる（例えば、センス鎖が例えば配列番号18300であり、対応するアンチセンス鎖が配列番号18301、センス鎖が例えば配列番号18302であり、対応するアンチセンス鎖が配列番号18303、といった具合）。

【0033】

阻害性核酸分子は、RNA、DNA、またはRNAとDNAの両方を含み得る。阻害性核酸分子は、例えばベクター中の異種核酸配列または異種標識へも連結または融合させることができる。例えば、阻害性核酸分子は、阻害性核酸分子と異種核酸配列とを含むベクター内に、またはそれらを含む外来性ドナー配列として存在してもよい。阻害性核酸分子を異種標識に連結させるか、または融合させることもできる。標識は、直接検出可能（例えば、蛍光色素分子）であり得るか、または間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、または蛍光色素分子消光剤）であり得る。そのような標識は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、または化学的手段によって検出可能であることができる。そのような標識としては、例えば、放射性標識、顔料、染料、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が挙げられる。標識はまた、例えば、化学発光物質、金属含有物質、または酵素であることもでき、その場合、酵素依存性の二次シグナル生成が生じる。用語「標識」はまた、複合化分子を基質と共に後で添加する場合に、これを使用して検出可能なシグナルが生成されるように、複合化分子に選択的に結合することができる「タグ」またはハプテンも指し得る。例えば、ビオチンをタグとして、そのタグに結合するための西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）のアビジン複合体またはストレプトアビジン複合体と共に使用し、比色測定基質（例えば、テトラメチルベンジジン（TMB））または蛍光発生基質を用いて試験し、HRPの存在を検出することができる。精製を促進するためのタグとして使用することができる例示的な標識としては、myc、HA、FLAGまたは3xFLAG、6xHisまたはポリヒスチジン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのFc部分が挙げられるが、これらに限定されない。多数の標識には、例えば、粒子、蛍光色素分子、ハプテン、酵素ならびにそれらの比色性、蛍光性及び化学発光性の基質、ならびに他の標識が挙げられる。

20

30

40

【0034】

阻害性核酸分子は、例えば、ヌクレオチド、または、例えば、ヌクレオチド類似体もしくはヌクレオチド置換体のような非天然ヌクレオチドもしくは修飾ヌクレオチドを含み得る。そのようなヌクレオチドには、修飾された塩基、糖、もしくはリン酸基を含有するヌクレオチド、またはその構造内に非天然部分を組み込んでいるヌクレオチドが含まれる。非天然ヌクレオチドの例としては、ジデオキシヌクレオチド、ビオチン化ヌクレオチド、アミノ化ヌクレオチド、脱アミノ化ヌクレオチド、アルキル化ヌクレオチド、ベンジル化

50

ヌクレオチド、及びフルオロフォア標識されたヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

阻害性核酸分子は、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド置換体を含み得る。ヌクレオチド類似体は、塩基、糖、またはリン酸の部分のいずれかに対する修飾を含有するヌクレオチドである。塩基部分への修飾としては、A、C、G、及びT/Uの天然修飾及び合成修飾、ならびに異なるプリン塩基またはピリミジン塩基、例えば、シュードウリジン、ウラシル-5-イル、ヒポキサンチン-9-イル(I)、及び2-アミノアデニン-9-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。修飾塩基として、5-メチルシトシン(5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル(シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル及び他の8-置換アデニン及びグアニン、5-ハロ(例えば、5-プロモなど)、5-トリフルオロメチル、ならびに他の5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン、7-メチルアデニン、8-アザグアニン、8-アザアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、3-デアザグアニン、ならびに3-デアザアデニンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0036】

ヌクレオチド類似体にはまた、糖部位の修飾が含まれ得る。糖部位に対する修飾には、リボース及びデオキシリボースの天然修飾ならびに合成修飾が含まれるがこれらに限定されない。糖修飾には、2'位における以下の修飾：OH；F；O-、S-、もしくはN-アルキル；O-、S-、もしくはN-アルケニル；O-、S-、もしくはN-アルキニル；またはO-アルキル-O-アルキルが含まれるがこれらに限定されず、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、置換または非置換C₁₋₁₀アルキルまたはC₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルであり得る。例示的な2'糖修飾にはまた、-O[(CH₂)_nO]_mCH₃、-O(CH₂)_nOCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、-O(CH₂)_nCH₃、-O(CH₂)_n-ONH₂、及び-O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂(n及びmは、独立して、1~約10である)が含まれるがこれらに限定されない。2'位置における他の修飾には、C₁₋₁₀アルキル、置換低級アルキル、アルカリール、アラルキル、O-アルカリールまたはO-アラルキル、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、インターカレーター、オリゴヌクレオチドの薬物動態特性を改善するための基、またはオリゴヌクレオチドの薬力学的特性を改善するための基、及び同様の特性を有する他の置換基が含まれるがこれらに限定されない。同様の修飾はまた、糖上の他の位置、特に3'末端ヌクレオチド上または2'-5'結合オリゴヌクレオチドにおける糖の3'位、及び5'末端ヌクレオチドの5'4位で行われ得る。修飾された糖は、CH₂及びSのような架橋環酸素での修飾を含有するものも含むことができる。ヌクレオチド糖類似体はペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分のような糖模放体を有することもできる。

30

5'4位

【0037】

ヌクレオチド類似体はリン酸部分にて修飾することもできる。修飾されたリン酸部位には、2つのヌクレオチド間の結合が、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステルの、アミノアルキルホスホトリエステル、メチルホスホネート及び他のアルキルホスホネート(3'-アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む)、ホスフィネート、ホスホロアミデート(3'-アミノホスホロアミデート及びアミノアルキルホスホロアミデートを含む)、チオノホスホロアミデート

50

$/ i 2 F N / m N * N * N$

を有し、式中、「N」は塩基であり、「2F」は2'-F修飾であり、「m」は2'-O-メチル修飾であり、「I」は内部塩基であり、「*」はホスホロチオエート骨格結合である。

【0044】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、阻害性核酸分子を、例えば、1～2時間の静脈内注入または皮下注射として投与してもよい。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、阻害性核酸分子を、約50mg～約900mg、約100mg～約800mg、約150mg～約700mg、または約175～約640mg（体重70kgの想定、及びヒトの場合のmg/kg用量乗数値37に基づいたmg/kgからmg/m²用量レベルへの変換に基づく）、2.5～9.14mg/kg、92.5～338mg/m²）の範囲の用量レベルで投与してもよい。

【0045】

本開示は、阻害性核酸分子のいずれか1つ以上を含むベクターも提供する。いくつかの実施形態では、ベクターは、阻害性核酸分子のいずれか1つ以上、及び異種核酸を含む。ベクターは、核酸分子を輸送することが可能なウイルスベクターまたは非ウイルスベクターであり得る。いくつかの実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはコスミド（例えば追加のDNAセグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖DNAなど）である。いくつかの実施形態では、ベクターは、追加のDNAセグメントがウイルスゲノムにライゲーションされ得る、ウイルスベクターである。発現ベクターとしては、プラスミド、コスミド、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）、植物ウイルス（カリフラワーモザイクウイルス及びタバコモザイクウイルスなど）、酵母人工染色体（YAC）、エプスタイン-バー（EBV）由来エピソーム、及び当技術分野において公知の他の発現ベクターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

本開示は、阻害性核酸分子のいずれか1つ以上を含む組成物も提供する。いくつかの実施形態では、組成物は医薬組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は担体及び/または賦形剤を含む。担体の例としては、ポリ（乳酸）（PLA）ミクロスフェア、ポリ（D,L-乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）ミクロスフェア、リポソーム、ミセル、逆ミセル、脂質コクリエート、及び脂質微小管が挙げられるが、これらに限定されない。担体は、PBS、HBSなどのような緩衝塩溶液を含み得る。

【0047】

いくつかの実施形態では、ITGA1阻害剤は、認識配列（複数可）における1つ以上のニックもしくは二本鎖切断を誘導するヌクレアーゼ剤またはITGA1ゲノム核酸分子内の認識配列に結合するDNA結合タンパク質を含む。認識配列は、ITGA1遺伝子のコード領域内、またはその遺伝子の発現に影響を及ぼす制御性領域内に位置し得る。DNA結合タンパク質またはヌクレアーゼ剤の認識配列は、イントロン、エクソン、プロモーター、エンハンサー、制御領域、または任意の非タンパク質コード領域内に位置し得る。認識配列はITGA1遺伝子の開始コドンを含む、またはそれに近接させることができる。例えば、認識配列は、開始コドンから約10、約20、約30、約40、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置し得る。別の例として、それぞれが開始コドンを含むかまたはそれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とする2つ以上のヌクレアーゼ剤を使用することができる。別の例として、1つが開始コドンを含むかまたはそれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とし、もう1つが終止コドンを含むかまたはそれに近接するヌクレアーゼ認識配列を標的とする2つのヌクレアーゼ剤を使用することができ、これらのヌクレアーゼ剤によって切断することにより、2つのヌクレアーゼ認識配列間のコード領域を欠失させることができる。所望の認識配列にニックまたは二本鎖切断を誘導する任意のヌクレアーゼ剤を本明細書で開示されている方法及び組成物において使用することができる。所望の認識配列に結合する任意のDNA結合タンパク質を本明細書で開示されている方法及び組成物において使用

することができる。

【0048】

本明細書で使用するのに好適なヌクレアーゼ剤及びDNA結合タンパク質には、ジンクフィンガータンパク質またはジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)対、転写活性化因子様エフェクター(TALE)タンパク質もしくは転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)、またはクラスター化された規則的に散在する短いパンドローム反復(CRISPR)/CRISPR関連(Cas)システムが挙げられるが、これらに限定されない。認識配列の長さは異なり得るものであり、例えば、ジンクフィンガータンパク質またはZFN対では約30~36bp、各ZFNでは約15~18bp、TALENタンパク質またはTALENでは約36bp、及びCRISPR/CasガイドRNAでは約20bpである認識配列が含まれる。 10

【0049】

いくつかの実施形態では、CRISPR/Casシステムを使用して、細胞内のITGA1ゲノム核酸分子を改変することができる。本明細書に開示される方法及び組成物では、ITGA1核酸分子の部位特異的切断のためにCRISPR複合体(Casタンパク質と複合体化したガイドRNA(gRNA)を含む)を利用することによってCRISPR-Casシステムを用いることができる。

【0050】

Casタンパク質は、一般的に、gRNAと相互作用することができる少なくとも1つのRNA認識ドメインまたはRNA結合ドメインを含む。Casタンパク質はまた、ヌクレアーゼドメイン(例えば、DNaseまたはRNaseドメインなど)、DNA結合ドメイン、ヘリカーゼドメイン、タンパク質-タンパク質相互作用ドメイン、二量体化ドメイン、及び他のドメインも含み得る。適当なCasタンパク質としては、例えば、野生型Cas9タンパク質及び野生型Cpf1タンパク質(例えば、FnCpf1など)が挙げられる。Casタンパク質は、ITGA1ゲノム核酸分子に二本鎖切断を形成するための完全な切断活性を有してもよく、または、ITGA1ゲノム核酸分子に一本鎖切断を形成するニックーゼであってもよい。Casタンパク質のさらなる例としては、これらに限定されるものではないが、Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas5e(CasD)、Cas6、Cas6e、Cas6f、Cas7、Cas8a1、Cas8a2、Cas8b、Cas8c、Cas9(Csn1またはCsx12)、Cas10、Cas10d、CasF、CasG、CasH、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1(CasA)、Cse2(CasB)、Cse3(CasE)、Cse4(CasC)、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、及びCu1966、ならびにそれらのホモログまたは改変型が挙げられる。いくつかの実施形態では、Cas系、例えば、Cas12aは、単一のcrRNAにコードされた複数のgRNAを有し得る。Casタンパク質はまた、融合タンパク質として異種ポリペプチドに作動可能に連結され得る。例えば、Casタンパク質を、切断ドメイン、エピジェネティック修飾ドメイン、転写活性化ドメイン、または転写抑制因子ドメインに融合させることができる。Casタンパク質は任意の形態で提供することができる。例えば、Casタンパク質を、タンパク質、例えば、gRNAと複合体化したCasタンパク質の形態で提供することができる。あるいは、Casタンパク質は、RNAまたはDNAなど、Casタンパク質をコードする核酸分子の形態で提供されてもよい。 20 30 40

【0051】

いくつかの実施形態では、Casタンパク質と、ITGA1ゲノム核酸分子における標的ゲノム遺伝子座内の1以上のgRNA認識配列とハイブリダイズする1以上のgRNAとに細胞を接触させることによってITGA1ゲノム核酸分子の標的とされた遺伝子組み換えを生成することができる。例えば、gRNA認識配列は、配列番号1の領域内に位置 50

し得る。gRNA認識配列は、バリエーション位置に対応する位置を含むかまたはそれに近接させることもできる。例えば、gRNA認識配列は、バリエーション位置から約1000、約500、約400、約300、約200、約100、約50、約45、約40、約35、約30、約25、約20、約15、約10、または約5ヌクレオチドに位置し得る。gRNA認識配列は、ITGA1ゲノム核酸分子の開始コドンもしくはITGA1ゲノム核酸分子の終止コドンを含み得るかまたはそれに近接し得る。例えば、gRNA認識配列は開始コドンまたは終止コドンから約10、約20、約30、約40、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置し得る。

【0052】

ITGA1ゲノム核酸分子における標的ゲノム遺伝子座内のgRNA認識配列は、プロトスペーサー隣接モチーフ(PAM)配列の近傍に位置し、これはCas9ヌクレアーゼが標的とするDNA配列の直後にある2~6塩基対のDNA配列である。カノニカルなPAMは、配列5'-NGG-3'であり、ただし、「N」は、任意の核酸塩基であり、その後2つのグアニン(「G」)核酸塩基が続く。gRNAは、遺伝子編集のためにCas9をゲノム内のどこにでも輸送することができるが、Cas9がPAMを認識する部位以外の部位では編集は生じ得ない。さらに、5'-NGA-3'はヒト細胞において高度に効率的なノンカノニカルなPAMであってもよい。一般に、PAMはgRNAの標的となるDNA配列の下流の約2~約6ヌクレオチドである。PAMは、gRNA認識配列に隣接し得る。いくつかの実施形態では、gRNA認識配列にPAMを3'末端で隣接させることができる。いくつかの実施形態では、gRNA認識配列の5'末端にPAMを隣接させることができる。例えば、Casタンパク質の切断部位は、PAM配列の上流または下流の約1~約10塩基対、約2~約5塩基対または3塩基対であり得る。いくつかの実施形態(例えば、Spyogenes由来のCas9または密接に関連するCas9を使用する場合)では、非相補鎖のPAM配列は5'-NGG-3'であることができ、Nは任意のDNAヌクレオチドであり、標的DNAの非相補鎖のgRNA認識配列のすぐ3'側にある。そのため、相補鎖のPAM配列は、5'-CCN-3'となり、Nは、任意のDNAヌクレオチドであり、標的DNAの相補鎖のgRNA認識配列のすぐ5'側にある。

【0053】

gRNAは、Casタンパク質に結合してCasタンパク質をITGA1ゲノム核酸分子内の特定の位置に誘導するRNA分子である。例示的なgRNAはITGA1ゲノム核酸分子に結合するかまたはそれを切断するようにCas酵素を誘導するのに有効なgRNAであり、その場合、gRNAはバリエーション位置に対応する位置を含むかまたはそれに近接するITGA1ゲノム核酸分子内のgRNA認識配列にハイブリダイズするDNA標的化セグメントを含む。例えば、gRNAは、バリエーション位置から約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置するgRNA認識配列にハイブリダイズするように選択することができる。他の例示的なgRNAは、開始コドンまたは終止コドンを含むかまたはそれに近接するITGA1ゲノム核酸分子内に存在するgRNA認識配列にハイブリダイズするDNA標的化セグメントを含む。例えば、gRNAは、開始コドンから約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置するgRNA認識配列か、または終止コドンから約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置するgRNA認識配列にハイブリダイズするように選択することができる。適当なgRNAは、約17~約25ヌクレオチド、約17~約23ヌクレオチド、約18~約22ヌクレオチド、または約19~約21ヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、gRNAは、20ヌクレオチドを含み得る。

【0054】

10

20

30

40

50

I T G A 1 参照遺伝子内に位置する適当な g R N A 認識配列の例は、配列番号 1 2 ~ 3 1 として表 1 に記載されている。

【 0 0 5 5 】

【 表 1 】

表 1 : I T G A 1 バリエーション (複数可) の近傍のガイド R N A 認識配列

鎖	gRNA 認識配列	配列番号
—	TGGCCTGTATGATTGTACCG	12
—	TGCAACAAGTACCTCTTCGG	13
+	ACAGCGTATTCCATCAGGTG	14
+	CACAGCGTATTCCATCAGGT	15
+	TAAGTATTCTTCCACCGAAG	16
+	ATTCTTGGCAGCTATAACCG	17
+	TGTGTAAAGTTGGATCTACC	18
—	GGTAGATCCAACCTTACACA	19
+	GAAAACAAAATGAGCCATG	20
+	TTCCAACAGTATTTACCCAT	21
+	AACAACAACCTGACATTGACA	22
+	TAAGCACTCCTTCTACATGT	23
+	TCGGTACAATCATACAGGCC	24
—	TTAGTGAATCTAGGGTGACA	25
+	GAGGCATTCACGGAAGCCCG	26
—	AATTCACGACTTGAAATGTG	27
+	AAGAAAACTGCCATATGGA	28
—	TAAAATCTGTACCTTGTACA	29
+	GAGCAGTAGGAGCCTATGAT	30
+	GTTTGAATATCAAATGAGCC	31

10

20

30

【 0 0 5 6 】

C a s タンパク質と g R N A は複合体を形成し、C a s タンパク質は標的 I T G A 1 ゲノム核酸分子を切断する。C a s タンパク質は、g R N A の D N A 標的化セグメントが結合する標的 I T G A 1 ゲノム核酸分子に存在する核酸配列の内部または外部の部位で核酸分子を切断することができる。例えば、C R I S P R 複合体 (g R N A 認識配列とハイブリダイズし、C a s タンパク質と複合体を形成する g R N A を含む) の形成は、g R N A の D N A 標的化セグメントが結合する I T G A 1 ゲノム核酸分子に存在する核酸配列内またはその近傍 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、または50以内、またはそれ以上の塩基対以内) において一方または双方の鎖の切断を生じることができる。

40

【 0 0 5 7 】

そのような方法により、例えば、配列番号 1 の領域が破壊されているか、開始コドンが破壊されているか、終止コドンが破壊されているか、またはコード配列が破壊または欠失している I T G A 1 ゲノム核酸分子が生じ得る。場合により、細胞を、I T G A 1 ゲノム核酸分子の標的ゲノム遺伝子座内の追加の g R N A 認識配列とハイブリダイズする 1 以上

50

の追加の g R N A とさらに接触させることができる。細胞を、1 つ以上の追加の g R N A (例えば第 2 の g R N A 認識配列とハイブリダイズする第 2 の g R N A など) と、接触させることによって、C a s タンパク質による切断は、2 つ以上の二本鎖切断または 2 つ以上の一本鎖切断を生じることができる。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、I T G A 1 阻害剤は、小分子を含む。いくつかの実施形態では、I T G A 1 阻害剤は、オブツスタチンである。

いくつかの実施形態では、治療の方法は、対象から得られた生体試料中の I T G A 1 バリアント核酸の有無を検出することをさらに含む。

【 0 0 5 9 】

本開示はまた、肺疾患治療薬で対象を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態では、対象は肺疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は肺疾患を発症する高いリスクを有する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から生体試料を得るかまたは生体試料が得られていることと、対象が I T G A 1 バリアントの核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを決定するために生体試料について配列分析を行うか配列分析が行われていることによって対象が I T G A 1 バリアントの核酸分子を有するかどうかを決定することを含む。対象が I T G A 1 参照である場合、対象に肺疾患治療薬が標準投与量で投与されるかまたは投与が継続され、及び/または I T G A 1 阻害が対象に投与される。対象が I T G A 1 バリアント核酸分子についてヘテロ接合である場合、対象に肺疾患治療薬が標準投与量と同じかまたはそれより少ない量で投与されるかもしくは投与が継続され、及び/または I T G A 1 阻害剤が対象に投与される。I T G A 1 バリアント核酸分子を有する遺伝子型の存在は、対象が肺疾患を発症するリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 参照である。いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 バリアント核酸分子についてヘテロ接合である。

【 0 0 6 0 】

I T G A 1 参照であるかまたは I T G A 1 バリアント核酸分子についてヘテロ接合であると遺伝子型決定されているかまたは判定されている対象の場合、そのような対象は本明細書に記載の I T G A 1 阻害剤で治療することができる。

【 0 0 6 1 】

対象由来の生体試料中の I T G A 1 バリアント核酸分子の有無を検出すること、及び/または対象が I T G A 1 バリアント核酸分子を有するかどうかを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれによって行うこともできる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピトコで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法を *i n s i t u* で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行うことができる。これらの実施形態のいずれにおいても、I T G A 1 バリアント核酸分子は、対象から得られた細胞内に存在し得る。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、対象が I T G A 1 参照である場合、対象には標準投与量の肺疾患治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、対象が I T G A 1 バリアント核酸分子についてヘテロ接合である場合、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない投与量の肺疾患治療薬も投与される。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、治療方法は、対象由来の生体試料中の I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドの有無を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象が I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、対象に標準投与量の肺疾患治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、対象が I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない投与量の肺疾患治療薬も投与される。

【 0 0 6 4 】

本開示はまた、肺疾患治療薬で対象を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態で

10

20

30

40

50

は、対象は肺疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は肺疾患を発症する高いリスクを有する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から生体試料を得るまたは生体試料が得られており、生体試料に、対象が I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判定するためのアッセイを行うかまたはアッセイが行われていることにより、対象が I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判断することを含む。対象が、I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、対象に標準投与量の肺疾患治療薬が投与されるかまたは投与が継続され、かつ I T G A 1 阻害剤が対象に投与される。対象が、I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない量の肺疾患治療薬が投与されるかまたは投与が継続され、及び/または対象に I T G A 1 阻害剤が投与される。I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドの存在は、対象が肺疾患を発症するリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない。

10

【0065】

対象の生体試料中の I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドの有無を検出すること、及び/または対象が I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれによっても行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピトロで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法を *in situ* で実施することができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行うことができる。これらの実施形態のいずれにおいても、I T G A 1 の予測される機能喪失ポリペプチドは対象から得られる細胞内に存在し得る。

20

【0066】

肺疾患治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ニンテダニブ、ピルフェニドン、プレドニゾン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、タクロリムス、コトリモキサゾール、レプリキズマブ、デカン酸ナンドロロン、シロリムス、サリドマイド、及びボマリドミドが挙げられる。

【0067】

いくつかの実施形態では、肺疾患治療薬の用量は、I T G A 1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である対象では、I T G A 1 参照である（標準投与量を投与することができる）対象と比較して約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、または約 90% 低減させることができる（すなわち、標準投与量よりも少ない）。いくつかの実施形態では、肺疾患治療薬の用量は、約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、または約 50% 低減させることができる。さらに、I T G A 1 バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である対象における肺疾患治療薬の用量は、I T G A 1 参照である対象と比較して、より少ない頻度で投与することができる。

30

【0068】

肺疾患治療薬及び/または I T G A 1 阻害剤の投与は、例えば、1日後、2日後、3日後、5日後、1週間後、2週間後、3週間後、1か月後、5週間後、6週間後、7週間後、8週間後、2か月後、または3か月後に反復することができる。反復投与は同じ用量または異なる用量とすることができる。投与は、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、またはそれ以上繰り返すことができる。例えば、ある特定の投薬レジメンに従って、対象は、長期間、例えば、6か月、1年、またはそれより長い期間にわたって治療を受けることができる。さらに、肺疾患治療薬及び/または I T G A 1 阻害剤は、順次または同時に投与してもよい。さらに肺疾患治療薬及び/または I T G A 1 阻害剤は、別々の組成物中で投与してもよく、または同じ組成物と一緒に投与してもよい。

40

【0069】

肺疾患治療薬及び/または I T G A 1 阻害剤の投与は、非経口、静脈内、経口、皮下、

50

動脈内、頭蓋内、髄腔内、腹腔内、局所、鼻腔内、または筋肉内が含まれるがこれらに限定されない任意の適当な経路で行うことができる。投与される医薬組成物は、無菌かつ実質的に等張であり、GMP条件下で製造されることが望ましい。医薬組成物は、単位剤形（すなわち、単回投与の用量）で提供することができる。医薬組成物は、1つ以上の生理学的及び薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤または補助剤を使用して製剤化することができる。製剤化は、選択した投与経路に依存する。「薬学的に許容される」という用語は、担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤が製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントにとって実質的に有害ではないことを意味する。

【0070】

本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」ならびに「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、治療効果及び予防効果などの所望される生物学的応答をそれぞれ誘発することを指す。いくつかの実施形態では、治療効果は、薬剤または薬剤を含む組成物の投与後の、肺疾患の減少/低減、肺疾患の重症度低下/低減（例えば、肺疾患の発症の低減または抑制など）、症状及び肺疾患に関連する影響の減少/低減、症状及び肺疾患に関連する影響の発症遅延、肺疾患に関連する影響の症状の重症度低減、急性エピソードの重症度低減、症状及び肺疾患に関連する影響の数の低減、症状及び肺疾患に関連する影響の潜伏期短縮、症状及び肺疾患に関連する影響の改善、二次的症狀の低減、二次感染の低減、肺疾患の再発予防、再発エピソードの回数もしくは頻度の減少、症候性エピソード間の潜伏期延長、持続的進行までの時間の延長、寛解の促進、寛解の誘導、寛解の増大、回復の加速、または代替的治療法の有効性の増大もしくはそれに対する抵抗性の低下、及び/または罹患宿主動物の生存期間の延長のうちの1つ以上を含む。予防効果は、治療プロトコールの実施後の、肺疾患の発症/進行の完全または部分的な回避/阻害、または遅延（例えば、完全または部分的な回避/阻害または遅延など）、及び罹患宿主動物の生存期間延長を含み得る。肺疾患の治療は、任意の臨床ステージまたは症状で任意の形態の肺疾患を有するものとしてすでに診断された対象の治療、肺疾患の症状もしくは徴候の発症もしくは進展もしくは増悪もしくは悪化の遅延、及び/または肺疾患の重症度の予防及び/または低減を包含する。

【0071】

本開示はまた、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症する高いリスクを有する対象を特定する方法も提供する。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた生体試料中のITGA1バリエーション核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、及び/またはcDNA分子）の有無を判定することまたは有無が判定されていることを含む。対象がITGA1バリエーション核酸分子を欠く（すなわち、対象が遺伝子型的にITGA1参照として分類される）場合、対象は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高い。対象がITGA1バリエーション核酸分子を有する（すなわち、対象がITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合またはホモ接合である）場合、対象は、ITGA1参照である対象と比較して線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低い。

【0072】

ITGA1バリエーション核酸分子の単一コピーを有する場合、ITGA1バリエーション核酸分子のコピーを有さない場合と比較して、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の発症からより保護される。いかなる特定の理論または作用機序にも限定されることを意図するものではないが、ITGA1バリエーション核酸分子の単一コピー（すなわち、ITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である）は、対象を線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の発症から保護すると考えられ、また、ITGA1バリエーション核酸分子の2つのコピーを有する（すなわち、ITGA1バリエーション核酸分子についてホモ接合である）ことで、単一コピーを有する対象と比較して、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の発症からさらに保護されるものと考えられる。したがって、いくつかの実施形態では、ITGA1バリエーション核酸分子の単一コピーは、対象を線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患

、COPD、または喘息の発症から完全に保護するわけではないが、代わりに部分的または不完全に保護するものと考えられる。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むわけではないが、ITGA1バリエーション核酸分子の単一コピーを有する対象には、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の発症に關与するさらなる因子または分子が依然存在しており、そのため、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の発症からの保護が不完全になると考えられる。

【0073】

対象由来の生体試料中のITGA1バリエーション核酸分子の有無を検出すること、及び/または対象がITGA1バリエーション核酸分子を有するかどうかを判定することは、本明細書に記載の方法のいずれによって行うこともできる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピトコで行うことができる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチューで行うことができる。これらの実施形態のいずれにおいても、ITGA1バリエーション核酸分子は、対象から得られた細胞内に存在し得る。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、対象が線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症する高いリスクを有するものとして特定された場合、対象は、本明細書に記載されるように肺疾患治療薬及び/またはITGA1阻害剤でさらに治療される。例えば、対象がITGA1参照であり、したがって、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高い場合、対象にITGA1阻害剤が投与される。いくつかの実施形態では、かかる対象には、肺疾患治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、対象がITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である場合、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない投与量の肺疾患治療薬が投与され、また、ITGA1阻害剤も投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である。

20

【0075】

本開示はまた、対象から得られた生体試料中のITGA1変異株センスゲノムバリエーション核酸分子、及び/または対象から得られた生体試料中のITGA1バリエーションmRNA分子、及び/または対象から得られた生体試料中のmRNA分子から生成されたITGA1バリエーションcDNA分子の有無を検出する方法も提供する。集団内の遺伝子配列、及びこれらの遺伝子によってコードされるmRNA分子は一ヌクレオチド多型などの多型のために異なり得る点を理解されたい。ITGA1バリエーションゲノム核酸分子、ITGA1バリエーションmRNA分子、及びITGA1バリエーションcDNA分子について本明細書で提供される配列は、あくまで例示的な配列にすぎない。ITGA1バリエーションゲノム核酸分子、バリエーションmRNA分子、及びバリエーションcDNA分子の他の配列も可能である。

30

【0076】

生体試料は、対象由来の任意の細胞、組織、または生物学的液体に由来するものであってよい。生体試料は、例えば、骨髓試料、腫瘍生検、微細針吸引物、または体液（血液、歯肉溝浸出液、血漿、血清、リンパ液、腹水、囊胞液、または尿など）の試料などの任意の臨床的に意義のある組織を含み得る。いくつかの実施形態では、生体試料は、口腔スワブを含む。本明細書で開示される方法で使用される生体試料は、アッセイフォーマット、検出法の性質、及び試料として使用される組織、細胞、または抽出物に基づいて異なり得る。生体試料は、用いられるアッセイに応じて異なる形で処理することができる。例えば、ITGA1バリエーション核酸分子を検出する際には、ITGA1バリエーション核酸分子について生体試料を単離または濃縮するように設計された予備処理を用いることができる。この目的でさまざまな技術を使用することができる。任意のITGA1バリエーションmRNA分子のレベルを検出する場合、異なる技術を用いてmRNA分子を含む生体試料を濃縮することができる。mRNA分子の存在もしくはレベル、または特定のバリエーションゲノムDNA遺伝子座の存在を検出するためのさまざまな方法を使用することができる。

40

50

【 0 0 7 7 】

本開示はまた、対象における I T G A 1 のバリエーション核酸分子またはその相補体を検出する方法も提供する。方法は、対象から得られた生体試料をアッセイして生体試料中の核酸分子が I T G A 1 バリエーション核酸分子であるかどうかを判定することを含む。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子である。いくつかの実施形態では、I T G A 1 バリエーション核酸分子は、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する m R N A 分子、またはその相補体である。いくつかの実施形態では、I T G A 1 バリエーション核酸分子は、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する生体試料中の m R N A 分子から生成された c D N A、またはその相補体である。

10

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、生体試料には細胞または細胞ライセートが含まれる。そのような方法はさらに、例えば、I T G A 1 ゲノム核酸分子または m R N A 分子を含む生体試料を対象から取得することと、m R N A の場合、場合により m R N A を c D N A に逆転写することと、を含むことができる。そのようなアッセイは、例えば、特定の I T G A 1 核酸分子のこれらの位置の同一性を判定することを含むことができる。いくつかの実施形態において、方法は、インピトロの方法である。

20

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子、I T G A 1 の m R N A 分子、または、生体試料中の m R N A 分子から生成された I T G A 1 の c D N A 分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定された部分は、機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こす、または機能喪失（部分的もしくは完全な）を引き起こすと予測される 1 つ以上の変異を含む。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、i) 配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置を含む、生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列、またはその相補体、i i) 配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置を含む、生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子のヌクレオチド配列、またはその相補体、及び/または、i i i) 配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置を含む、生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子のヌクレオチド配列、またはその相補体、の少なくとも一部分を配列決定することを含む。生体試料中の I T G A 1 核酸分子の配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む場合、生体試料中のその I T G A 1 核酸分子は、I T G A 1 バリエーション核酸分子である。

30

40

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含む。生体試料中の I T G A 1 核酸分子の配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む場合、生体試料中のその I T G A 1 核酸分子は、I T G A 1 バリエーションゲノム核酸分子である。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料

50

中の I T G A 1 m R N A 分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含む。生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子の配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、生体試料中の I T G A 1 核酸分子は、I T G A 1 バリエーション m R N A 分子である。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中の m R N A 分子から生成された I T G A 1 c D N A 分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部分を配列決定することを含み、配列決定される部分は、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含む。生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子の配列決定される部分が、I T G A 1 バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含む場合、生体試料中の I T G A 1 核酸分子は、I T G A 1 バリエーション c D N A 分子である。

10

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料を i) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置に近接した I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体、ii) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置に近接した I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体、及び/または、iii) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置に近接した I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の一部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、b) i) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する、I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体、ii) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する、I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体、及び/または、iii) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する、I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、c) プライマーの伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む。

20

30

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、b) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する、I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、c) プライマーの伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む。

40

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料を、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 m R N A またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、b) I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する、前記 I T G A 1 m R N A 分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、c) プライマーの伸長産物が、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む。

【 0 0 8 8 】

50

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料を、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置に対応する位置に近接した、I T G A 1 c D N A またはその相補体のヌクレオチド配列の部分にハイブリダイズするプライマーと接触させることと、b) I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置に対応する、前記 I T G A 1 c D N A 分子のヌクレオチド配列の位置を少なくとも介してプライマーを伸長させることと、c) プライマーの伸長産物が、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むかどうかを判定することと、を含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、核酸分子全体が配列決定される。いくつかの実施形態では、I T G A 1 ゲノム核酸分子のみが分析される。いくつかの実施形態では、I T G A 1 m R N A のみが分析される。いくつかの実施形態では、I T G A 1 m R N A から得られた I T G A 1 c D N A のみが分析される。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料中の I T G A 1 核酸分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することと、増幅される部分が、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、b) 増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、c) 標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、を含む。

20

【0091】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料中の I T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することと、部分が、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、b) 増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、c) 標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、d) 検出可能な標識を検出することと、を含む。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料中の I T G A 1 m R N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することと、部分が、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、b) 増幅された核酸分子を検出可能な標識で標識することと、c) 標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、d) 検出可能な標識を検出することと、を含む。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、a) 生体試料中の I T G A 1 c D N A 分子またはその相補体の少なくとも一部分を増幅することと、部分が、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む、前記増幅することと、b) 増幅され

50

た核酸分子を検出可能な標識で標識することと、c) 標識された核酸分子を、改変特異的プローブを含む支持体と接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含む増幅された核酸分子の核酸配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、d) 検出可能な標識を検出することと、を含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、核酸分子はmRNAであり、判定する工程は、増幅する工程の前にmRNAをcDNAに逆転写することをさらに含む。

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中のI T G A 1 核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むI T G A 1 核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中のI T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むI T G A 1 ゲノム核酸分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中のI T G A 1 mRNA分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むI T G A 1 mRNA分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料中のmRNA分子から生成されたI T G A 1 cDNA分子またはその相補体を、検出可能な標識を含む改変特異的プローブと接触させることと、改変特異的プローブが、I T G A 1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むI T G A 1 cDNA分子またはその相補体のヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させることと、検出可能な標識を検出することと、を含む。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、I T G A 1 核酸分子は、対象から得られた細胞内に存在する。

改変特異的なポリメラーゼ連鎖反応技術を使用して、核酸配列中のSNPなどの変異を検出することができる。変異特異的プライマーは、鋳型とのミスマッチが存在する場合にDNAポリメラーゼは伸長しないことから使用することができる。

【0099】

いくつかの実施形態では、判定する工程、検出する工程、または配列分析は、生体試料を、ストリンジェントな条件下でI T G A 1 バリエーションゲノム配列、バリエーションmRNA配列、またはバリエーションcDNA配列と特異的にハイブリダイズし、対応するI T G A 1

50

参照配列とはハイブリダイズしない改変特異的プライマーまたは改変特異的プローブなどのプライマーまたはプローブと接触させることと、ハイブリダイゼーションが起こったかどうかを判定することと、を含む。

【0100】

いくつかの実施形態では、アッセイはRNAの配列決定(RNA-Seq)を含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、例えば逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によってmRNAをcDNAに逆転写することも含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、方法は、標的ヌクレオチド配列に結合し、ITGA1のバリエーションゲノム核酸分子、バリエーションmRNA分子、またはバリエーションcDNA分子を含むポリヌクレオチドを特異的に検出する及び/または特定するのに十分なヌクレオチド長のプローブ及びプライマーを利用する。この結果を得るためのハイブリダイゼーション条件または反応条件は操作者により決定することができる。ヌクレオチド長は、本明細書に記載されているまたは例示されている任意のアッセイを含む、最適な検出方法にて使用するのに十分である任意の長さであってもよい。そのようなプローブ及びプライマーは、高ストリンジェントなハイブリダイズ条件下で標的ヌクレオチド配列と特異的にハイブリダイズすることができる。プローブ及びプライマーは、標的ヌクレオチド配列内の連続ヌクレオチドの完全なヌクレオチド配列同一性を有していてもよいが、標的ヌクレオチド配列とは異なるが標的ヌクレオチド配列を特異的に検出及び/または識別する能力を保持しているプローブを従来の方法によって設計してもよい。プローブ及びプライマーは、標的核酸分子のヌクレオチド配列と、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または100%の配列同一性または相補性を有することができる。

【0102】

いくつかの実施形態では、生体試料中のITGA1ゲノム核酸分子(ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子)またはその相補体が、ITGA1ゲノム核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を含むかどうかを判定するため、生体試料を、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドに隣接する5'フランキング配列に由来する第1のプライマーと、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドに隣接する3'フランキング配列に由来する第2のプライマーとを含むプライマー対を使用する増幅法に供することで、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置のSNPの存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、アンプリコンは、プライマー対に1ヌクレオチド塩基対を加えた長さから、DNA増幅プロトコールによって生成できるアンプリコンの任意の長さまでの範囲であり得る。この距離は、1ヌクレオチド塩基対から、増幅反応の限界値まで、または約20000ヌクレオチド塩基対までの範囲にわたり得る。場合により、プライマー対は、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置と、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応する位置の両側の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれ以上のヌクレオチドを含む領域に隣接する。

【0103】

同様のアンプリコンを、mRNA配列及び/またはcDNA配列から生成することができる。PCRプライマー対は、例えば、Vector NTIバージョン10(Informax Inc., Bethesda Md.)、Primer Select(DNA STAR Inc., Madison, Wis.)、及びPrimer3(Version 0.4.0.COPYRIGHT, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, Mass.)におけるPCRプライマー解析ツールなど、その目的を意図したコンピュータープログラムを使用することにより、既知の配列から得ることができる。さらに、配列を視覚的

にスキャンし、既知のガイドラインを使用してプライマーを手動で同定することができる。

【0104】

核酸配列決定技術の説明に役立つ実例としては、連鎖停止剤 (Sanger) 配列決定及びダイターミネーター配列決定が挙げられるが、これらに限定されない。他の方法には、精製DNA、増幅DNA及び固定細胞標本に対する標識プライマーまたは標識プローブの使用を含めて、配列決定以外の核酸ハイブリダイズ法 (蛍光原位置ハイブリダイズ (FISH)) が含まれる。いくつかの方法では、検出の前にまたは検出と同時に標的核酸分子を増幅してもよい。核酸増幅技術の説明に役立つ実例としては、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、リガーゼ連鎖反応 (LCR)、鎖置換型増幅法 (SDA)、及び核酸配列に

10

【0105】

ハイブリダイズ技術では、プローブまたはプライマーがその標的と特異的にハイブリダイズするように、ストリンジェントな条件を採用することができる。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の非標的配列よりも検出可能に高い程度で、例えば、バックグラウンドの10倍超を含む、バックグラウンドの少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、またはそれ以上高い程度でその標的配列とハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも2倍ハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも3倍ハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列と少なくとも4倍ハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下のポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列よりも検出可能に高い程度でその標的ヌクレオチド配列とバックグラウンドの10倍超でハイブリダイズする。ストリンジェントな条件は、配列に依存し、異なる状況では異なる。

20

30

【0106】

DNAのハイブリダイズを促進する適当なストリンジェントな条件、例えば、約45での6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム (SSC)、その後の50での2×SSCの洗浄は、公知であるか、またはCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見いだすことができる。通常、ハイブリダイズ及び検出のためのストリンジェントな条件は、塩濃度が、pH7.0~8.3において約1.5M未満のNa⁺イオン、通常、約0.01~1.0MのNa⁺イオン濃度 (または他の塩) であり、温度が、短いプローブ (例えば10~50ヌクレオチド) では少なくとも約30、それよりも長いプローブ (例えば50ヌクレオチド超) では少なくとも約60の条件である。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドなどの不安定化剤を添加することによって達成してもよい。任意選択で、洗浄緩衝液に約0.1%~約1%のSDSを含ませてもよい。ハイブリダイズの持続期間は、一般に約24時間未満、通常、約4~約12時間である。洗浄時間の長さは、少なくとも平衡に達するのに十分な時間の長さとなる。

40

【0107】

本開示はまた、生体試料におけるITGA1ポリペプチドが、ポリペプチドに機能喪失 (部分的なまたは完全な) または予測される機能喪失 (部分的なまたは完全な) を持たせる1以上の変異を含有するかどうかを決定するために、対象から得られた生体試料にてアッセイを実施することを含む、ITGA1の予測される機能喪失型ポリペプチドの存在を

50

検出する方法も提供する。I T G A 1の予測される機能喪失ポリペプチドは、本明細書に記載のI T G A 1の予測される機能喪失ポリペプチドのいずれかであり得る。

【0108】

いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた生体試料にアッセイを行って、生体試料中のI T G A 1ポリペプチドが、本明細書に記載のI T G A 1バリエーション核酸分子のいずれかによってコードされる変異を含むアミノ酸配列を含むかどうかを判定することを含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、検出する工程は、本明細書に記載のI T G A 1バリエーション核酸分子のいずれかによってコードされる変異を含むアミノ酸配列を含むI T G A 1ポリペプチドの少なくとも一部分を配列決定することを含む。

10

【0110】

いくつかの実施形態では、検出する工程は、本明細書に記載のI T G A 1バリエーション核酸分子のいずれかによってコードされる変異を含むアミノ酸配列を含むI T G A 1ポリペプチドの存在を検出するためのイムノアッセイを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、対象がI T G A 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、対象は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、C O P D、または喘息を発症するリスクが高い。いくつかの実施形態では、対象がI T G A 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、対象は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、C O P D、または喘息を発症するリスクが低い。

20

【0112】

本開示はまた、I T G A 1バリエーションゲノム核酸分子、I T G A 1バリエーションm R N A分子、及び/またはI T G A 1バリエーションc D N A分子（例えば、本明細書で開示されるゲノムバリエーション核酸分子、m R N Aバリエーション分子、及びc D N Aバリエーション分子のいずれか）にハイブリダイズする単離された核酸分子も提供する。いくつかの実施形態では、そのような単離された核酸分子は、ストリンジェントな条件下でI T G A 1バリエーション核酸分子にハイブリダイズする。そのような核酸分子は、例えば、本明細書に記載または例示されるプローブ、プライマー、改変特異的プローブ、または改変特異的プライマーとして使用することができる。

30

【0113】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、I T G A 1バリエーション核酸分子のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むI T G A 1核酸分子の部分にハイブリダイズする。

【0114】

いくつかの実施形態では、かかる単離された核酸分子は、少なくとも約5、少なくとも約8、少なくとも約10、少なくとも約11、少なくとも約12、少なくとも約13、少なくとも約14、少なくとも約15、少なくとも約16、少なくとも約17、少なくとも約18、少なくとも約19、少なくとも約20、少なくとも約21、少なくとも約22、少なくとも約23、少なくとも約24、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40、少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なくとも約80、少なくとも約85、少なくとも約90、少なくとも約95、少なくとも約100、少なくとも約200、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500、少なくとも約600、少なくとも約700、少なくとも約800、少なくとも約900、少なくとも約1000、少なくとも約2000、少なくとも約3000、少なくとも約4000、もしくは少なくとも約5000ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、そのような単離された核酸分子は、少なくとも約5、少なくとも約8、少なくとも約10、少なくとも約11、少なくとも約12、少なくとも約13、少なくとも約14、少なくとも約15、少なくとも約16、少なくとも約17、少なく

40

50

とも約 18、少なくとも約 19、少なくとも約 20、少なくとも約 21、少なくとも約 22、少なくとも約 23、少なくとも約 24、または少なくとも約 25ヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約 18ヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約 15ヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約 10～約 35、約 10～約 30、約 10～約 25、約 12～約 30、約 12～約 28、約 12～約 24、約 15～約 30、約 15～約 25、約 18～約 30、約 18～約 25、約 18～約 24、または約 18～約 22ヌクレオチドからなるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約 18～約 30ヌクレオチドからなるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、少なくとも約 15ヌクレオチド～少なくとも約 35ヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、ITGA1バリエーションゲノム核酸分子、ITGA1バリエーションmRNA分子、及び/またはITGA1バリエーションcDNA分子と少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または100%同一である核酸分子の少なくとも約15個の連続したヌクレオチドにハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約15～約100ヌクレオチド、または約15～約35ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約15～約100ヌクレオチドからなるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子は、約15～約35ヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、単離された改変特異的プローブまたは改変特異的プライマーは少なくとも約15ヌクレオチドを含み、改変特異的プローブまたは改変特異的プライマーは、IITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体の一部分のヌクレオチド配列と相補的なヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、部分は、ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置に対応する位置を含む。

【0117】

いくつかの実施形態において、改変特異的プローブ及び改変特異的プライマーは、DNAを含む。いくつかの実施形態では、改変特異的プローブ及び改変特異的プライマーは、RNAを含む。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているプローブ及びプライマー（改変特異的プローブ及び改変特異的プライマーを含む）は、本明細書で開示されている核酸分子のいずれかまたはその相補体と特異的にハイブリダイズするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、プローブ及びプライマーはストリンジェントな条件下にて本明細書で開示されている核酸分子のいずれかと特異的にハイブリダイズする。

【0119】

いくつかの実施形態では、改変特異的プライマーを含めて、プライマーを、第2世代シーケンシングまたはハイスループットシーケンシングにおいて使用することができる。いくつかの例では、改変特異的プライマーを含めて、プライマーを修飾することができる。特に、プライマーは、例えば、大規模並行シグネチャーシーケンシング(Massive Parallel Signature Sequencing)(MPSS)、Polonyシーケンシング、及び454パイロシーケンシングの様々な工程で使用される様々な修飾を含み得る。クローニング工程におけるビオチン化プライマー、ならびにビーズ負荷工程及び検出工程にて使用される蛍光標識プライマーを含む、修飾されたプライマーを、プロセスのうちのいくつかの工程で使用することができる。Polonyシーケンシングは一般に、DNA鋳型の各分子が長さ約135bpであるペアエンドライブラリを

40

50

使用して行われる。ビオチン化プライマーは、ビーズ負荷工程及びエマルジョンPCRにおいて使用される。蛍光標識された縮重ノナーオリゴヌクレオチドは、検出工程で使用される。アダプターは、ストレプトアビジンでコートしたビーズ上にDNAライブラリーを固定するための5'-ビオチンタグを含むことができる。

【0120】

本明細書に記載のプローブ及びプライマーを使用して、本明細書で開示されるITGA1バリエーションゲノム核酸分子、ITGA1バリエーションmRNA分子、及び/またはITGA1バリエーションcDNA分子のいずれかにおけるヌクレオチド変異を検出することができる。本明細書に記載のプライマーを使用して、ITGA1バリエーションゲノム核酸分子、ITGA1バリエーションmRNA分子、もしくはITGA1バリエーションcDNA分子、またはそれらの断片を増幅することができる。

10

【0121】

本開示はまた、上述したプライマーのいずれかを含むプライマー対を提供する。

本開示との関連において、「特異的にハイブリダイズする」とは、プローブまたはプライマー（例えば、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー）が、ITGA1参照ゲノム核酸分子、ITGA1参照mRNA分子、及び/またはITGA1参照cDNA分子をコードする核酸配列にハイブリダイズしないことを意味する。

【0122】

本開示全体を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、プローブ（例えば、改変特異的プローブ）は標識を含むことができる。いくつかの実施形態では、標識は、蛍光標識、放射性標識、またはビオチンである。

20

【0123】

本開示はまた、本明細書で開示されているプローブのいずれか1つ以上が結合している基材を含む支持体も提供する。固体支持体は、本明細書で開示されているプローブのいずれかのような分子が会合することができる固体状態の基材または支持体である。固体支持体の形態はアレイである。固体支持体の別の形態はアレイ検出器である。アレイ検出器は、複数の異なるプローブが、アレイ状、グリッド状、または他の組織化されたパターンで結合している固体支持体である。固体状態の基材の形態は、標準的な96ウェル型などのマイクロタイターディッシュである。いくつかの実施形態では、通常1ウェル当たり1つのアレイを含むマルチウェルスライドガラスを使用することができる。いくつかの実施形態では、支持体は、マイクロアレイである。

30

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれも、ITGA1バリエーション核酸分子、及び/または線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことに関連するITGA1の予測される機能喪失バリエーションポリペプチドを有する対象の負荷を決定することをさらに含み得る。負荷は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息などの肺疾患との関連分析で行うことができるITGA1遺伝子のすべてのバリエーションの総計である。いくつかの実施形態では、対象は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことに関連する1つ以上のITGA1バリエーション核酸分子についてホモ接合である。いくつかの実施形態では、対象は、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことに関連する1つ以上のITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である。関連分析の結果は、ITGA1バリエーション核酸分子が、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低いことに関連していることを示唆している。対象が低い負荷を有する場合、対象は、高い負荷を有する対象と比較して線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高く、対象に標準投与量の肺疾患治療薬、及び/またはITGA1阻害剤が投与されるかまたは投与が継続される。対象が高い負荷を有する場合、対象は、低い負荷を有する対象と比較して線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低く、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない

40

50

量の肺疾患治療薬が投与されるかまたは投与が継続される。負荷が高いほど、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクは低くなる。ITGA1バリエーション核酸分子は、本明細書に記載の変異のいずれかを有するITGA1バリエーション核酸分子のいずれであってもよい。

【0125】

いくつかの実施形態では、任意の1つ以上のITGA1バリエーション核酸分子を有する対象の負荷は、複数のITGA1バリエーション核酸分子の重み付けされた総計を表す。いくつかの実施形態では、負荷は、ITGA1遺伝子内またはその周辺(10Mbまで)に存在する少なくとも約2個、少なくとも約3個、少なくとも約4個、少なくとも約5個、少なくとも約10個、少なくとも約20個、少なくとも約30個、少なくとも約40個、少なくとも約50個、少なくとも約60個、少なくとも約70個、少なくとも約80個、少なくとも約100個、少なくとも約120個、少なくとも約150個、少なくとも約200個、少なくとも約250個、少なくとも約300個、少なくとも約400個、少なくとも約500個、少なくとも約1,000個、少なくとも約10,000個、少なくとも約100,000個、または少なくとも約、または1,000,000個よりも多い遺伝子バリエーションを使用して計算され、遺伝子負荷は、アレルの数に各アレルについての線維性肺疾患または関連する予後との関連性推定値を乗じたもの(例えば、重み付けされた多遺伝子負荷スコア)である。これは、ゲノムアノテーションに関係なく、遺伝的関連分析における線維性肺疾患関連特性とゼロでない関連性を示すITGA1遺伝子に近接した(遺伝子の周辺の10Mbまで)、任意の遺伝子バリエーションを含み得る。いくつかの実施形態では、対象が所望の閾値スコアよりも高い負荷を有する場合、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低い。いくつかの実施形態では、対象が所望の閾値スコアよりも低い負荷を有する場合、対象は線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高い。

【0126】

いくつかの実施形態では、負荷は、例えば、上位五分位、中間五分位、及び下位五分位の五分位に分けることができ、負荷の上位五分位は最低リスク群に相当し、負荷の下位五分位は最高リスク群に相当する。いくつかの実施形態では、より大きな負荷を有する対象は、これらに限定されるものではないが、対象集団からの上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%の負荷を含む最高重み付け負荷を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子バリエーションは、関連性についてのp値範囲の上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%で線維性肺疾患との関連を有する遺伝子バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子バリエーションの各々は、約 10^{-2} 以下、約 10^{-3} 以下、約 10^{-4} 以下、約 10^{-5} 以下、約 10^{-6} 以下、約 10^{-7} 以下、約 10^{-8} 以下、約 10^{-9} 以下、約 10^{-10} 以下、約 10^{-11} 以下、約 10^{-12} 以下、約 10^{-13} 以下、約 10^{-14} 以下、または約 10^{-15} 以下のp値で線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息との関連を有する遺伝子バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子バリエーションは、 5×10^{-8} 未満のp値で線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息との関連を有する遺伝子バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子バリエーションは、参照集団の残りの部分と比較して、分布の上位20%について約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、もしくは約2.25以上、または約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、約2.25以上、約2.5以上、もしくは約2.75以上のオッズ比(OR)で、高リスク対象における線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息との関連を有する遺伝子バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、オッズ比(OR)は、約1.0~約1.5、約1.5~約2.0、約2.0~約2.5、約2.5~約3.0、約3.0~約3.5、約3.5~約4.0、約4.0~約4.5、約4.5~約5.0、約5.0~約5.5、約5.5~約6.0、約6.0~約6.5、約6.5~約7.0の範囲であってよく、または7.0超であり得る。いくつかの実施形態では、高リスク対象は、参照集団における下位十分位、五分位、または三分位の負荷を

有する対象を含む。負荷の閾値は、意図される実際の用途の性質と、その実際の用途によって意味があると考えられるリスク差に基づいて決定される。

【0127】

いくつかの実施形態では、対象が線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症する高いリスクを有するものとして特定された場合、対象に、本明細書に記載の肺疾患治療薬及び/またはITGA1阻害剤がさらに投与される。例えば、対象がITGA1参照であり、したがって、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが高い場合、対象にITGA1阻害剤が投与される。いくつかの実施形態では、かかる対象には、肺疾患治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、対象がITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である場合、対象に標準投与量と同じかまたはそれよりも少ない投与量の肺疾患治療薬が投与され、また、ITGA1阻害剤も投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーション核酸分子についてヘテロ接合である。さらに、対象がITGA1バリエーション核酸分子を有することについて低い負荷を有する場合、したがって、線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を発症するリスクが低い場合、対象に肺疾患治療薬が投与される。いくつかの実施形態では、対象がITGA1バリエーション核酸分子を有することについて低い負荷を有する場合、ITGA1バリエーション核酸分子を有することについて高い負荷を有する対象に投与される標準投与量と同じかまたはそれよりも多い投与量で対象に肺疾患治療薬が投与される。

10

【0128】

ITGA1参照ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号1に記載されている。ITGA1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号2に記載されている。別のITGA1参照mRNA分子のヌクレオチド配列が、配列番号2に記載されている。別のITGA1参照mRNA分子のヌクレオチド配列が、配列番号3に記載されている。別のITGA1参照mRNA分子のヌクレオチド配列が、配列番号5に記載されている。

20

【0129】

別のITGA1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号6に記載されている。別のITGA1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号7に記載されている。別のITGA1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号8に記載されている。別のITGA1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号9に記載されている。

30

【0130】

ゲノム核酸分子、mRNA分子、及びcDNA分子は、任意の生物由来のものであり得る。例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、及びcDNA分子は、ヒト、または別の生物、例えば、非ヒト哺乳動物、げっ歯類、マウス、もしくはラット由来のオーソログであり得る。集団内の遺伝子配列は、一塩基多型のような多型に起因して異なり得ることが理解される。本明細書で提供される例は、例示的な配列にすぎない。他の配列もまた可能である。

【0131】

本明細書で提供されるのはまた、開示されている核酸分子と相互作用することができる機能性ポリヌクレオチドである。機能性ポリヌクレオチドの例としては、アンチセンス分子、アプタマー、リボザイム、三重鎖形成分子、及び外部ガイド配列が挙げられるが、これらに限定されない。機能性ポリヌクレオチドは標的分子が有する特定の活性のエフェクター、阻害剤、モジュレーター、及び刺激因子として作用することもできるし、または機能性ポリヌクレオチドはいずれの他の分子とも無関係なデノボ活性を有することもできる。

40

【0132】

単離された核酸分子またはその相補体は、宿主細胞内に存在してもよい。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、本明細書に記載の核酸分子、またはその相補体のいずれかを含むベクターを含み得る。いくつかの実施形態では、核酸分子は、宿主細胞内で活性化プロ

50

モーターと機能的に連結される。いくつかの実施形態では、プロモーターは外因性プロモーターである。いくつかの実施形態では、プロモーターは誘導性プロモーターである。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、酵母細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、昆虫細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞である。

【0133】

哺乳動物宿主細胞発現のための所望の制御性配列には、例えば、哺乳動物細胞における高レベルのポリペプチド発現を誘導するウイルスエレメント、例えば、レトロウイルスLTR、サイトメガロウイルス(CMV)(例えば、CMVプロモーター/エンハンサーなど)、シミアンウイルス40(SV40)(例えば、SV40プロモーター/エンハンサーなど)、アデノウイルス(例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター(AdMLP)など)、ポリオーマに由来するプロモーター及び/またはエンハンサーならびに強力な哺乳動物プロモーター、例えば、ネイティブ免疫グロブリンプロモーター及びアクチンプロモーターが含まれ得る。細菌細胞または真菌細胞(例えば、酵母細胞など)においてポリペプチドを発現させる方法もよく知られている。プロモーターは、例えば、構成的活性プロモーター、コンディショナルプロモーター、誘導性プロモーター、時間的に制限されるプロモーター(例えば、発生的に制御されるプロモーターなど)、または空間的に制限されるプロモーター(例えば、細胞特異的または組織特異的プロモーターなど)であり得る。

【0134】

核酸分子内のヌクレオチド配列またはポリペプチド内のアミノ酸配列の特定伸長部間の同一性の割合(または相補率)は、BLASTプログラム(基礎的ローカルアラインメント検索ツール)及びPowerBLASTプログラム(Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)を使用して、またはSmith及びWatermanのアルゴリズム(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489)を使用するデフォルト設定を使用するGapプログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)を使用することによって慣例的に決定され得る。本明細書において、配列同一率(%)に言及する場合、配列同一率(%)は、低いよりも高い方が好ましい。

【0135】

本明細書で使用する場合、「~に対応する」という表現またはその文法的変化形は、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列または位置の番号付けとの関連で使用される場合、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列を参照配列(例えば、配列番号1、配列番号2、または配列番号6など)と比較した場合の指定された参照配列の番号付けを指す。換言すれば、特定のポリマーの残基(例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸など)番号または残基(例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸など)位置は、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列内における残基の実際の数字の位置によってではなく、参照配列を基準として指定される。例えば、特定のヌクレオチド配列は、ギャップを導入して、2つの配列間の残基の一致を最適化することによって参照配列に対して並べることができる。これらの場合では、ギャップが存在するものの、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列における残基の番号付けは、そのヌクレオチドまたはヌクレオチド配列がアラインされた参照配列に対して行われる。

【0136】

本明細書に記載されるように、例えば、バリエーション位置に対応するITGA1バリエーションゲノム核酸分子内の位置は、特定のITGA1核酸分子のヌクレオチド配列とバリエーション核酸分子のヌクレオチド配列との間の配列アラインメントを行うことによって特定する

ことができる。例えば、ITGA1バリエーション核酸分子のバリエーション位置に対応するヌクレオチド位置を特定するための配列アラインメントを行うために使用することができるさまざまな計算アルゴリズムが存在する。例えば、NCBI BLASTアルゴリズム (Altschul et al., Nucleic Acids Res., 1997, 25, 3389 - 3402) または CLUSTALW ソフトウェア (Sievers and Higgins, Methods Mol. Biol., 2014, 1079, 105 - 116) を使用して配列アラインメントを行うことができる。しかしながら、配列同士を手動でアラインメントすることもできる。

【0137】

ITGA1 参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 10 (アイソフォーム 1) 及び配列番号 11 (アイソフォーム 2) に記載されている。配列番号 10 (アイソフォーム 1) を参照すると、ITGA1 参照ポリペプチドはアミノ酸 1,179 個の長さである。配列番号 11 (アイソフォーム 2) を参照すると、ITGA1 参照ポリペプチドはアミノ酸 1,173 個の長さである。

10

【0138】

添付の配列表に列挙されているヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、ヌクレオチド塩基では標準的な略記、アミノ酸では 3 文字コードを使用して示されている。ヌクレオチド配列は、配列の 5' 末端での開始から 3' 末端の方に (すなわち、各配列において左から右に) 進む標準的な慣例に従う。各ヌクレオチド配列の片方の鎖のみが示されているが、示されている鎖の参照によって相補鎖が含まれるものと理解される。アミノ酸配列は、配列のアミノ末端からカルボキシ末端の方向 (すなわち、それぞれの行で左から右に) に向かう標準的規則に従う。

20

【0139】

本開示はまた、本明細書に記載の ITGA1 バリエーションゲノム核酸分子、バリエーション mRNA 分子、及び/またはバリエーション cDNA 分子のいずれかを有する対象の線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の治療に使用するための (または線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を治療するための薬剤の調製に使用するための) 肺疾患治療薬も提供する。肺疾患治療薬は、本明細書に記載の肺疾患治療薬のいずれであってもよい。

【0140】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1 バリエーションゲノム核酸分子を有するものとして特定され、ゲノムバリエーション核酸分子は、ITGA1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1 バリエーション mRNA 分子を有するものとして特定され、mRNA 分子は、ITGA1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

【0142】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1 バリエーション cDNA 分子を有するものとして特定され、cDNA 分子は、ITGA1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、対象は、i) ITGA1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する ITGA1 バリエーションゲノム核酸分子、ii) ITGA1 バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する mRNA 分子、または iii) ITGA1 バリエーション核酸分子

50

またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有するcDNA分子を有するものとして特定される。

【0144】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有するITGA1バリエーションゲノム核酸分子を有するものとして特定される。

【0145】

いくつかの実施形態では、対象は、i) ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有するITGA1バリエーションmRNA分子を有するものとして特定される。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、対象は、i) ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有するITGA1バリエーションcDNA分子を有するものとして特定される。

【0147】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のITGA1バリエーション核酸分子のいずれかによってコードされる変異を含むアミノ酸配列を含むITGA1の予測される機能喪失ポリペプチドを有するものとして特定される。

【0148】

本開示はまた、ITGA1バリエーションゲノム核酸分子、バリエーションmRNA分子、及び/またはバリエーションcDNA分子のいずれかについてヘテロ接合であるかまたはITGA1バリエーションゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子について参照である対象の線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息の治療に使用するための(または線維性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患、COPD、または喘息を治療するための薬剤の調製に使用するための)ITGA1阻害剤も提供する。ITGA1阻害剤は、本明細書に記載のITGA1阻害剤のいずれであってもよい。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1ゲノム核酸分子、ITGA1 mRNA分子、またはITGA1 cDNA分子について参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1ゲノム核酸分子について参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1 mRNA分子について参照である。いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1 cDNA分子について参照である。

30

【0150】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーションゲノム核酸分子についてヘテロ接合であるものとして特定され、ゲノム核酸分子は、ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

【0151】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーションmRNA分子についてヘテロ接合であるものとして特定され、mRNA分子は、ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

40

【0152】

いくつかの実施形態では、対象は、ITGA1バリエーションcDNA分子についてヘテロ接合であるものとして特定され、cDNA分子は、ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する。

【0153】

いくつかの実施形態では、対象は、i) ITGA1バリエーション核酸分子またはその相補体のバリエーション位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配

50

列を有する I T G A 1 バリアントゲノム核酸分子、i i) I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する I T G A 1 バリアント m R N A 分子、または i i i) I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する I T G A 1 バリアント c D N A 分子についてヘテロ接合であるものとして特定される。

【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する I T G A 1 バリアントゲノム核酸分子についてヘテロ接合であるものとして特定される。

10

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する I T G A 1 バリアント m R N A 分子についてヘテロ接合であるものとして特定される。

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、対象は、I T G A 1 バリアント核酸分子またはその相補体のバリアント位置のヌクレオチドに対応する位置のヌクレオチドを含むヌクレオチド配列を有する I T G A 1 バリアント c D N A 分子についてヘテロ接合であるものとして特定される。

20

【 0 1 5 7 】

上記または下記に引用される特許文書、ウェブサイト、他の刊行物、アクセッション番号などはすべて、あたかも個々の項目をそのように参照によって組み込むことを具体的に且つ個別に指示されたかのように同じ程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照によって組み込まれる。配列の様々なバージョンが異なる時点でのアクセッション番号に関連付けられている場合、本出願の有効出願日での受入番号に関連付けられているバージョンを意味する。有効出願日とは、該当する場合、そのアクセッション番号について言及している実際の出願日または優先権主張出願の出願日のうちの早い方を意味する。同様に、異なるバージョンの刊行物、ウェブサイトなどが異なる時点で公開されている場合、特に指示されない限り、出願の有効出願日において最後に公開されたバージョンを意味するものとする。本開示のいずれの特徴、工程、要素、実施形態、または態様も、特に指示されない限り、任意の他の特徴、工程、要素、実施形態、または態様と組み合わせることができる。明瞭性及び理解を目的として本開示を説明及び実例として多少詳細に説明してきたが、特定の変更及び改変が添付のクレームの範囲内で実施されてもよいことは明らかであろう。

30

【 0 1 5 8 】

以下の実施例は、実施形態をさらに詳細に説明するために提供されている。これらは、特許請求する実施形態を例示することを意図しており、限定することを意図していない。以下の実施例は、本明細書に記載されている化合物、組成物、物品、装置及び/または方法がどのように作製され、かつ評価されるかについての開示及び説明を当業者に提供し、単に例示的なものであるように意図されており、いかなる特許請求の範囲も限定するようには意図されていない。数(例えば、量、温度など)については、精度を確保するように努めてきたが、ある程度の誤差及び偏差が考慮され得る。別途示されない限り、部は、重量部であり、温度は、または周囲温度であり、圧力は、大気圧または大気圧近傍である。

40

【 実施例 】

【 0 1 5 9 】

実施例 1 I T G A 1 の機能喪失バリアントと肺機能の改善との関連

一般的なバリアント及び稀少バリアントと、1秒量(F E V 1)、努力性肺活量(F V

50

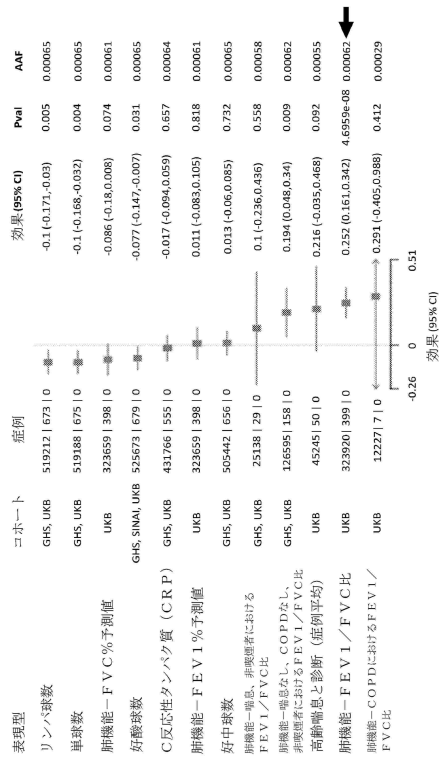
C)、及び気道閉塞の目安であるFEV1/FEV1比の3つの肺機能特性との関連を調べた。ITGA1の稀少な(1%未満の低いアレル頻度)予測される機能喪失バリエーションと肺機能の改善(高いFEV1/FEV1比、図1)との関連が示された。喘息及びCOPDからの保護の傾向のあるわずかな関連も観察され、ITGA1の喪失が肺機能を改善し、喘息/COPDまたは他の線維性肺疾患において保護を与えうることを示唆した(図2)。

【0160】

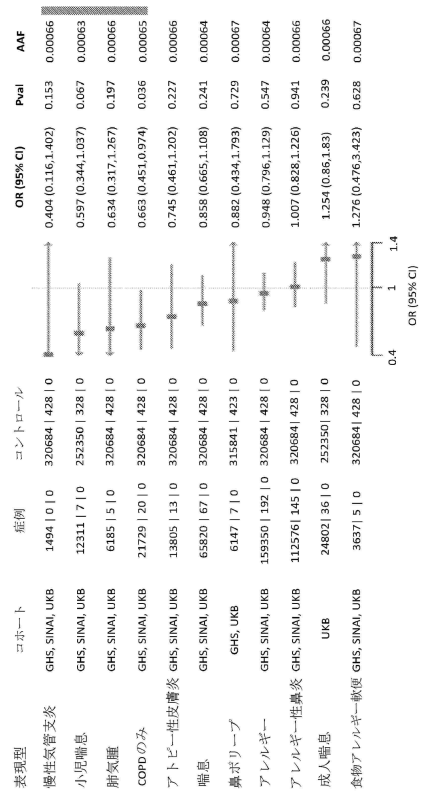
本明細書に記載されているものに加えて、記載されている主題の種々の改変は、前述の説明から当業者には明らかとなろう。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。本出願で引用される各参考文献(学術誌記事、米国及び米国以外の特許、特許出願公開、国際特許出願公開、遺伝子バンクアクセス番号などを含むが、これらに限定されない)は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。

【図面】

【図1】



【図2】



【配列表】

2024545873000001.xml

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C12N15/113 A61K31/7088 A61P11/00
 ADD.

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)
C12N A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE, EMBL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/124269 A2 (AMGEN FREMONT INC [US]; KELLERMANN SIRID-AIMEE [US] ET AL.) 23 November 2006 (2006-11-23)	1, 5, 82
Y	examples 10, 14	3, 4, 6-33, 83-91
X	----- CN 111 643 649 A (CAPITALBIO CORP; UNIV TSINGHUA) 11 September 2020 (2020-09-11) claims 1-4, 8, 10, 11	1, 2, 5, 82
X	----- US 2007/048321 A1 (GOTWALS PHILIP J [US] ET AL) 1 March 2007 (2007-03-01)	1, 2, 82
Y	claims 1-4, 8, 14; example 1	3, 4, 6-33, 83-91
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search: **21 April 2023**

Date of mailing of the international search report: **26/06/2023**

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:
Bucka, Alexander

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	EP 3 591 038 A1 (ROHTO PHARMA [JP]) 8 January 2020 (2020-01-08) paragraphs [0007], [0070] - [0073]; claims 1,2,6	1-33, 82-91	
A	----- WAIN LOUISE V ET AL: "Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets", NATURE GENETICS, vol. 49, no. 3, 6 February 2017 (2017-02-06), pages 416-425, XP093038615, New York ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.3787 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/ng.3787 > figure 1; table 1 -s Wain Louise V ET AL: "Supplementary Information: Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets", Nature Genetics, 6 February 2017 (2017-02-06), XP093038618, DOI: 10.1038/ng.3787 Retrieved from the Internet: URL:https://static-content.springer.com/es m/art%3A10.1038%2Fng.3787/MediaObjects/415 88_2017_BFng3787_MOESM92_ESM.pdf [retrieved on 2023-04-12] figure 4; tables 8,16	1-33, 82-91	
A	----- SHAIKH SADIYA BI ET AL: "CRISPR/Cas9 Genome Editing Tool: A Promising Tool for Therapeutic Applications on Respiratory Diseases", CURRENT GENE THERAPY, vol. 20, no. 5, 11 December 2020 (2020-12-11), pages 333-346, XP093001725, NL ISSN: 1566-5232, DOI: 10.2174/1566523220666201012145731 page 340, left-hand column - page 341, left-hand column	1-33, 82-91	
1	A	----- WO 2017/201491 A1 (MOMENTA PHARMACEUTICALS INC [US]) 23 November 2017 (2017-11-23) pages 4, 19; claims 1,2,4,13; table 1 ----- -/--	1-33, 82-91
1			

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/120350 A2 (EFFECTOR THERAPEUTICS INC [US]) 13 August 2015 (2015-08-13) page 51; claims 1,2,4,18; table 1 -----	1-33, 82-91
A	SUI XIAOJUN ET AL: "Network and Pathway-Based Prioritization and Analyses of Genes Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease", CYTOLOGIA, vol. 83, no. 3, 25 September 2018 (2018-09-25), pages 251-258, XP093038606, TOKYO, JP ISSN: 0011-4545, DOI: 10.1508/cytologia.83.251 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/cytologia/83/3/83_D-18-00006/_pdf> table 2 -----	1-33, 82-91
A	HALL ROBERT ET AL: "Genetic risk factors for the development of pulmonary disease identified by genome-wide association", RESPIROLOGY, vol. 24, no. 3, 13 November 2018 (2018-11-13), pages 204-214, XP093038608, Hoboken, USA ISSN: 1323-7799, DOI: 10.1111/resp.13436 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/resp.13436> figures 2,3 -----	1-33, 82-91
A	SAKORNSAKOLPAT PHUWANAT ET AL: "Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 51, no. 3, 25 February 2019 (2019-02-25), pages 494-505, XP036900916, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/S41588-018-0342-2 [retrieved on 2019-02-25] figure 4 ----- -/--	1-33, 82-91

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WALTERS DIANNE M. ET AL: "Genetic susceptibility to interstitial pulmonary fibrosis in mice induced by vanadium pentoxide (V 2 O 5)", THE FASEB JOURNAL, vol. 28, no. 3, 16 March 2014 (2014-03-16), pages 1098-1112, XP093038638, US ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.13-235044 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1096/fj.13-235044> table 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-33, 82-91
A	<p>SAKORNSAKOLPAT PHUWANAT ET AL: "Integrative genomics identifies new genes associated with severe COPD and emphysema", RESPIRATORY RESEARCH, vol. 19, no. 1, 1 December 2018 (2018-12-01), XP093038610, DOI: 10.1186/s12931-018-0744-9 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863845/pdf/12931_2018_Article_744.pdf> figure 2; tables 3,5</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-33, 82-91

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/081750

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

- 1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
 - accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
- 2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
- 3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/081750

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:

10

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

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

20

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

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

see additional sheet

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

30

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

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

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-33, 82-91

40

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-33, 82-91

A method of treating a subject having or at risk of developing a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, COPD or asthma, the method comprising administering an Integrin Subunit Alpha 1 (ITGA1) inhibitor to the subject.

2. claims: 34-61, 81

A method of treating a subject with a lung disease therapeutic agent, wherein the subject has a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or asthma, or wherein the subject is at risk of developing a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, COPD, or asthma, the method comprising: determining whether the subject has an Integrin Subunit Alpha 1 (ITGA1) variant nucleic acid.

3. claims: 62-80

A method of identifying a subject having an increased risk of developing a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or asthma, the method comprising: determining or having determined the presence or absence of an Integrin Subunit Alpha 1 (ITGA1) variant nucleic acid molecule in a biological sample obtained from the subject; wherein: when the subject is ITGA1 reference, then the subject has an increased risk of developing a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, COPD, or asthma; and when the subject is heterozygous or homozygous for an ITGA1 variant nucleic acid molecule, then the subject has a decreased risk of developing a fibrotic lung disease, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, COPD, or asthma.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/081750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006124269 A2	23-11-2006	TW 200716677 A	01-05-2007
		US 2006286112 A1	21-12-2006
		WO 2006124269 A2	23-11-2006

CN 111643649 A	11-09-2020	NONE	

US 2007048321 A1	01-03-2007	UA 73300 C2	15-07-2005
		US 2007048321 A1	01-03-2007

EP 3591038 A1	08-01-2020	CN 110177872 A	27-08-2019
		EP 3591038 A1	08-01-2020
		JP WO2018159432 A1	26-12-2019
		US 2020016211 A1	16-01-2020
		WO 2018159432 A1	07-09-2018

WO 2017201491 A1	23-11-2017	EP 3458157 A1	27-03-2019
		US 2019218299 A1	18-07-2019
		WO 2017201491 A1	23-11-2017

WO 2015120350 A2	13-08-2015	AU 2015213721 A1	28-07-2016
		CA 2938592 A1	13-08-2015
		CN 106102775 A	09-11-2016
		EP 3102703 A2	14-12-2016
		JP 2017510552 A	13-04-2017
		US 2015224132 A1	13-08-2015
		US 2019038657 A1	07-02-2019
		WO 2015120350 A2	13-08-2015

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z Z N A
C 1 2 Q 1/6827(2018.01)	C 1 2 Q 1/6827	Z
C 1 2 Q 1/6869(2018.01)	C 1 2 Q 1/6869	Z
C 1 2 Q 1/6844(2018.01)	C 1 2 Q 1/6844	Z

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 中村 美樹

- (72)発明者 フェレイラ、マヌエル アレン レベズ
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7
- (72)発明者 ホロウィッツ、ジュリー イー .
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7
- (72)発明者 シミノビッチ、キャサリン
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7
- (72)発明者 アベカシス、ゴンサロ
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7
- (72)発明者 バラス、アリス
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7
- (72)発明者 スチウ、マリア クリスティーナ
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

F ターム (参考) 2G045 AA25 AA35 DA12 DA13 DA14 FB01 FB02
4B063 QA01 QA08 QA13 QA19 QQ43 QR08 QR42 QR56 QR62 QS24
QS34
4C084 AA13 AA17 NA14 ZA591 ZA592 ZC412
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZC41