

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5411129号  
(P5411129)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月15日(2013.11.15)

(51) Int.Cl.

F I

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)  
C 1 2 N 15/09 (2006.01)C 1 2 Q 1/68 A  
C 1 2 N 15/00 A

請求項の数 4 (全 153 頁)

(21) 出願番号	特願2010-506715 (P2010-506715)	(73) 特許権者	504333972
(86) (22) 出願日	平成20年5月5日(2008.5.5)		メディミュン、エルエルシー
(65) 公表番号	特表2010-527917 (P2010-527917A)		アメリカ合衆国 20878 メリーラン
(43) 公表日	平成22年8月19日(2010.8.19)		ド州、ゲイサーズバーグ、ワン メディミ
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/062646		ューン ウェイ
(87) 国際公開番号	W02008/137838	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成20年11月13日(2008.11.13)		弁理士 平木 祐輔
審査請求日	平成23年4月25日(2011.4.25)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	60/924, 219		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成19年5月3日(2007.5.3)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	60/924, 220	(74) 代理人	100122389
(32) 優先日	平成19年5月3日(2007.5.3)		弁理士 新井 栄一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100111741
			弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターフェロン $\alpha$ 誘導性薬力学的マーカー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

MEDI-545を受ける候補として全身性エリテマトーデス(SLE)、筋炎又は慢性関節リウマチを有する患者を同定する方法であって、

該患者に由来するサンプル中のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在又は非存在を検出することを含み、ここで、該IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2及びRSAD2の発現又は活性の上方調節を含み、

IFN に誘導されるPDマーカー発現プロファイルの存在の検出が、MEDI-545を受ける候補として該患者を同定する、  
前記方法。

【請求項 2】

前記患者が慢性関節リウマチを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者が全身性エリテマトーデス(SLE)を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記サンプルが全血である、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インターフェロン(IFN) により誘導可能な薬力学的(PD)マーカー、該PDマーカーを検出するプローブおよびキット、ならびにそれを用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、IFN により誘導されるPDマーカーを包含する。PDマーカーを、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を用いて患者を治療する方法、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として患者を同定する方法、IFN レベルの増加と関連する障害を有するものと患者を診断する方法、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を用いる治療を受けている患者の疾患進行をモニターする方法、ならびにIFN により媒介される障害を治療するための候補治療剤を同定する方法において用いることができる。

10

【発明の概要】

【0003】

本発明の一実施形態は、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として患者を同定する方法を包含する。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在または非存在を、該患者に由来するサンプル中で検出する。

【0004】

本発明の別の実施形態は、I型IFNまたはIFN 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法を包含する。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を、患者に投与する。この薬剤は、患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する。

20

【0005】

本発明のさらに別の実施形態は、中程度または強いI型IFNまたはIFN PDマーカープロファイルを含む自己免疫疾患患者を治療する方法を包含する。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を、患者に投与する。この薬剤は、患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する。

【0006】

本発明のさらなる実施形態は、それを必要とする患者においてI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する方法を包含する。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を、患者に投与する。この薬剤は、患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する。

30

【0007】

本発明の別の実施形態は、IFN レベルの増加と関連する障害を有するものと患者を診断する方法を包含する。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在または非存在を、該患者に由来するサンプル中で検出する。

【0008】

本発明のさらなる実施形態は、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を用いる治療を受けている患者の疾患進行をモニターする方法を包含する。第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを、患者に由来する第1のサンプル中で取得する。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を、患者に投与する。第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを、患者に由来する第2のサンプル中で取得する。第1および第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを比較する。

40

【0009】

本発明のさらに別の実施形態は、IFN により媒介される障害を治療するための候補治療剤を同定する方法を包含する。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを含む細胞を、薬剤と接触させる。この細胞のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの変化の存在または非存在を検出する。

【0010】

本発明のさらなる実施形態は、プローブのセットを包含する。

【0011】

本発明のさらに別の実施形態は、該プローブを含むキットを包含する。

50

## 【 0 0 1 2 】

本発明の別の実施形態は、サンプル中のIFN活性を検出する方法を包含する。IFNにより刺激される応答エレメントの制御下にリポーター遺伝子を含むポリヌクレオチド配列を含む細胞を、サンプルと共にインキュベートする。このリポーター遺伝子の発現を検出する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 3 】

【図 1】健康なドナーのIFN により刺激された全血のTaqMan qPCR IFI44遺伝子発現分析を示す。

【図 2】健康なドナーのIFN により刺激された全血のTaqMan qPCR IRF2遺伝子発現分析を示す。

10

【図 3】健康なドナーのIFN により刺激された全血のTaqMan qPCR RSAD2遺伝子発現分析を示す。

【図 4】健康なドナーのIFN により刺激された全血のTaqMan qPCR G1P3遺伝子発現分析を示す。

【図 5】健康なドナーのIFN により刺激された全血のTaqMan qPCR HERC5遺伝子発現分析を示す。

【図 6】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたRAB8B遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 7】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたIRF7遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

20

【図 8】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたMARCKS遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 9】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたIL6ST遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 10】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたLy6E遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 11】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたIFIT3遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 12】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたIFIT1遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

30

【図 13】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたHERC5遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 14】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたOAS1遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 15】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたOAS3遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 16】健康なドナーの全血中でIFN- により誘導されたRSAD2遺伝子発現のMEDI-545による中和を示す。

【図 17】全血中でのex vivo刺激はI型IFNにより誘導可能な遺伝子を同定することを示す。

40

【図 18】個々の狼瘡患者の全血中でのトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子のMEDI-545による中和を示す。

【図 19】MEDI-545治療の前後での患者1541の全血中のトップ25個の上方調節されたI型IFN誘導性プローブセットを用いる標的調節のヒートマップおよびPCAプロットを示す。

【図 20】MEDI-545治療の前後での患者1449の全血中の25個の最も上方調節されたI型IFN誘導性遺伝子に基づく標的調節のヒートマップおよびPCAプロットを示す。

【図 21】0.3 mg/kg MEDI-545で治療された1人の患者の全血中で上方調節された165個のI型IFN誘導性遺伝子に基づいて算出された標的調節のヒートマップを示す。

【図 22】I型IFN誘導性である169個のプローブセットを用いるPCA-全血中で統計的に有

50

意なI型IFN特性を有する24/35のSLE患者を示す。

【図23】MEDI-545は狼瘡患者のトップ25個の最も上方調節されるI型IFN誘導性プローブセットを中和することを示す。トップ25個の最も上方調節されるI型IFN誘導性遺伝子の標的中和を、各患者につき、1、4、7、14、28および84日目に測定した。用量範囲は1(偽薬)~3 mg/kgのMEDI-545であった。

【図24】MEDI-545は狼瘡患者のトップ25個の最も上方調節されるI型IFN誘導性プローブセットを中和することを示す。トップ25個の最も上方調節されるI型IFN誘導性遺伝子の標的中和を、各患者につき、1、4、7、14、および28日目に測定した。用量範囲は0(偽薬)~30 mg/kgのMEDI-545であった。

【図25】投与後0、1、4、7、および14日目での、30 mg/kgのMEDI-545で治療されたSLE患者の全血中でのトップ25個のI型IFN誘導性プローブセットの中和を示すヒートマップ(a)およびPCA(b)を示す。

【図26】偽薬対照を投与する前(a)および投与した後(b)の狼瘡患者のPCAプロットは、I型IFN誘導性遺伝子特性の変化における傾向を示さなかったことを示す。25個の最も上方調節されるI型IFN誘導性プローブセットを用いて、PCA分析を実施した。

【図27】I型IFN サブタイプは個々の狼瘡患者の全血中で上方調節されることを示す。

【図28】個々の狼瘡患者の全血中でのトップ25個のI型IFN誘導性プローブセットの平均倍数変化の分布を示す。

【図29a-b】ペアワイズ倍数変化ランキング試験が、MEDI-545が臨床試験においてI型IFN遺伝子を中和することを証明することを示す。中和されたトップの遺伝子を、(a)MEDI-545治療後14日目のI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者；(b)MEDI-545治療後14日目のI型IFN遺伝子特性を有さないSLE患者；および(c)偽薬で治療した14日後のSLE患者について示す。黄色で強調された遺伝子は、I型IFN特性を有するものと同定された遺伝子である。

【図29c】図29a-bの続きである。

【図30】ex vivoで刺激された全血中でIFN サブタイプ、IFN 、IFN 、およびTNF により示差的に調節される1384個のプローブセットの階層的クラスター分析を示す。それぞれの行は1個のプローブセットに対応するが、それぞれの列は1個のサンプルに対応する。枝の長さは、どのプローブセット/サンプルが結合するかの相関を示し、長い方の枝はより弱い相関を示す。色は、治療しない対照の平均発現と比較した個々のプローブの相対発現レベルを表す。赤色は上方調節対対照を示す；緑色は下方調節対対照を示す；黒色は変化がないことを示す。

【図31】(a)様々なIFN サブタイプ、IFN 、IFN 、およびTNF でex vivoでチャレンジした全血中でのトップ25個の最も過剰発現されるI型IFN誘導性プローブセットの相対発現の階層的クラスター分析を示す。(b)IFN 2a、IFN 、IFN 、およびTNF でex vivoでチャレンジしたケラチノサイト中での治療しない対照と比較した同じ25個のプローブセットの相対発現のヒートマップを示す。赤色は、治療しない対照と比較した上方調節された遺伝子発現を示し、緑色は治療しない対照と比較した下方調節された遺伝子発現を示し、黒色は対照と比較したチャレンジしたサンプルの遺伝子発現の有意な変化がないことを示す。

【図32】非病変皮膚と比較した26対の病変皮膚におけるトップ25個の最も過剰発現されたI型IFN誘導性プローブセットの平均(a)および中央(b)倍数変化の分布を示す。(c)26対の病変皮膚および非病変皮膚におけるトップ25個の最も過剰発現されたI型IFN誘導性プローブセットの平均および中央倍数変化の平均を示す。

【図33】マイクロアレイデータに基づく乾癬患者における、非病変皮膚(NS)と比較した病変皮膚(LS)、および正常皮膚(NN)と比較した非病変皮膚における、選択されたI型IFN誘導性遺伝子((a)HPSE、(b)OASL、および(c)HERC6)および非I型IFN誘導性遺伝子((d)SERPINB4)の相対発現を示す。LSにおけるこれらの遺伝子の倍数変化を、その対になるNSと比較し、NSを21個の正常皮膚対照の平均と比較する。HPSE、OASL、HERC6、およびSERPINB4に関するp値は、NSとNN、LSとNSの比較である(対で列挙する)：0.468, <0.00001; 0.376, <0.00001; 0.03, <0.00001; 0.0002, <0.00001。

10

20

30

40

50

【図3 4 a】ほとんど対形成した非病変皮膚におけるものと比較した、病変皮膚における164個の上方調節されたI型IFN誘導性プローブセットを用いてプロファイルされた全乾癬患者の階層的クラスター分析を示す(24人の乾癬患者に由来する21個の正常皮膚(青いバー)、26個の対形成した非病変皮膚(黒いバー)および病変皮膚(赤いバー)、ならびに対形成した非病変皮膚がハイブリダイゼーションのための十分なcRNAをもたらさなかったか、または走査されたアレイが平均の3倍を超えるスケール因子を有していた3人の乾癬患者に由来する3個の病変皮膚(赤いバー))。それぞれの行は1個のプローブセットに対応し、それぞれの列は単一のサンプルに対応する。枝の長さは、サンプルが結合した相関の程度を示し、より長い枝はより弱い相関を示す。色は、21個の正常皮膚の平均発現と比較した個々のプローブの相対発現レベルを表す。赤色は上方調節対対照を表し、緑色は下方調節対対照を表す。

10

【図3 4 b】ほとんど対形成した非病変皮膚におけるものと比較した病変皮膚における164個の上方調節されたI型IFN誘導性プローブセットを用いてプロファイルされた全乾癬患者のPCAを示す(PCAを算出し、データをSpotfireで可視化する)。それぞれの円は1個のサンプルを表す(青い円 = 正常皮膚; 黒い円 = 非病変皮膚; 赤い円 = 病変皮膚)。

【図3 5】Fluidigm's BioMark(商標)48.48動的アレイを用いるtaqMan QRT-PCRアッセイに基づく18人の乾癬患者に由来する18対の病変皮膚および非病変皮膚における選択されたI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現を示す。

【図3 6】taqManおよびアレイ結果間の、乾癬患者の病変皮膚における過剰発現された遺伝子の相関係数分布を示す。これらの遺伝子を、taqMan QRT-PCRとマイクロアレイ測定との相関係数に基づいてグループ化する。(a)taqMan QRT-PCRにより検証された病変皮膚における全部で40個の上方調節される遺伝子の相関係数分布を示す; (b)29個のI型IFN誘導性遺伝子の相関係数分布を示す。

20

【図3 7】選択されたI型IFN誘導性遺伝子ISG15およびMX1に関する、BioMark(商標)48.48動的アレイを用いるtaqMan QRT-PCRに基づくアッセイとAffymetrix(登録商標)遺伝子チップの結果との比較を示す。

【図3 8】I型IFN誘導性遺伝子IFI27およびCXCL10の過剰発現のAffymetrix(登録商標)遺伝子チップ結果のTaqMan QRT-PCR検証を示す。

【図3 9】白血球IFNおよびIFN 2aを用いる正常ケラチノサイトのex vivoでの刺激ならびにIFN 抗体によるI型IFN誘導遺伝子の用量依存的中和を示す。(a)350 I.U./mLのIFN 2aに応答するISG15過剰発現の中和、(b)150 I.U./mLの白血球IFNに応答するISG15過剰発現の中和、(c)350 I.U./mLのIFN 2aに応答するUSP18過剰発現の中和、(d)150 I.U./mLの白血球IFNに応答するUSP18過剰発現の中和、(e)350 I.U./mLのIFN 2aに応答するIFIT2過剰発現の中和、および(f)150 I.U./mLの白血球IFNに応答するIFIT2過剰発現の中和を示す。それぞれの用量滴定曲線を3個の技術的複製物に対して作製する。IFN 抗体を用いない場合の個々の遺伝子の過剰発現を、1に正規化する。

30

【図4 0】健康な正常対照に由来する皮膚(NN)と比較した病変皮膚(LS)または非病変皮膚(NS)における、I型IFN サブタイプ(図40a)、I型IFNの他のメンバー(図40b)、およびIFN

受容体(図40c)のmRNAの相対発現および中央倍数変化を示す。2人の健康なドナーの正常皮膚におけるこれらのサイトカインとその受容体の相対mRNAレベルの平均を、Applied Biosciences社製のTLDAを用いるtaqMan QRT-PCRアッセイに基づいて1にスケール化した。黒色: 正常皮膚と比較した非病変皮膚におけるmRNAの相対倍数変化(NS/NN); 赤色: 正常皮膚と比較した病変皮膚におけるmRNAの相対倍数変化(LS/NS)。健康な正常皮膚と比較した非病変皮膚または病変皮膚におけるこれらの個々の遺伝子の過剰発現に関するp値(対で列挙する)は以下の通りである: それぞれ、IFN 1, 0.303, <0.001; IFN 2, 0.389, 0.072; IFN 5, <0.001, 0.002; IFN 6, 0.664, 0.093; IFN 7, 0.586, 0.077; IFN 8, 0.430, 0.049; IFN 14, 0.224, 0.049; IFN 17, 0.552, 0.0203; IFN 21, 0.113, 0.003; IFN , 0.255, 0.022; IFN , 0.03, <0.001; IFN , 0.516, 0.049; IFNAR1, 0.192, <0.001; IFNAR2, <0.001, <0.001。

40

【図4 1】健康な正常対照に由来する皮膚(NN)と比較した病変皮膚(LS)、または非病変皮

50

膚(NS)におけるIFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、およびIFN $\gamma$ 受容体のmRNAの相対発現および中央倍数変化を示す。2人の健康なドナーの正常皮膚におけるこれらのサイトカインおよびその受容体の相対mRNAレベルの平均を、Applied Biosciences社製のTLDAを用いるtaqMan QRT-PCRアッセイに基づいて1にスケール化した。黒色：正常皮膚と比較した非病変皮膚におけるmRNAの相対倍数変化；赤色：正常皮膚と比較した病変皮膚におけるmRNAの相対倍数変化。健康な正常皮膚と比較した非病変皮膚または病変皮膚におけるこれらの個々の遺伝子の過剰発現に関するp値(対で列挙する)は以下の通りである：それぞれ、IFN $\gamma$ 、0.02, <0.001；IFNGR1, <0.001, <0.001；IFNGR2, <0.001, <0.001；TNF $\alpha$ , <0.001, <0.001。

【図4 2】ex vivoでの刺激の間にI型IFN、IFN $\gamma$ 、およびTNF $\alpha$ により変化したプローブセット数と、非病変皮膚と比較した病変皮膚において変化したプローブセット数の両方を示すベン図を示す。赤色の番号：サイトカイン治療による発現増加を示すか、または非病変皮膚の基線と比較したプローブセット；緑色の番号：サイトカイン治療による発現低下を示すか、または非病変皮膚の基線と比較したプローブセット。交差している領域は両方の比較にとって共通であるプローブセットを表す。

【図4 3】Affymetrix遺伝子チップ(登録商標)結果に基づく乾癬患者の病変皮膚/非病変皮膚におけるI型IFN、II型IFN、およびTNF誘導性遺伝子の同時過剰発現を示す。I型IFN、II型IFN、およびTNF誘導性遺伝子を、ex vivoでの刺激実験に基づいて選択した(実施例10および16)。非病変皮膚から病変皮膚への少なくとも2倍の倍数変化を示すプローブセットを、過剰発現されたと考えた。(a)病変皮膚における上方調節されたI型IFN、IFN $\gamma$ 、およびTNF誘導性遺伝子の数は強い相関を示す。(b)病変皮膚におけるI型IFN、IFN $\gamma$ 、およびTNF誘導性遺伝子の数は、ペアワイズ比較間で有意に異なっていた。

【図4 4】乾癬皮膚、非病変皮膚および正常ドナーに由来する皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。BDCA2は、非病変皮膚と比較して病変皮膚においてより多い数で存在するが、正常皮膚には全く存在しない、pDCの特異的マーカーである。CD83は、mDCのマーカーであり、CD4はT細胞および樹状細胞上に存在する。STAT1タンパク質染色は、病変皮膚の表皮(核および細胞質の両方)ならびに真皮単核炎症細胞中では観察されたが、非病変皮膚または正常皮膚においては観察されなかった。ISG15タンパク質増加は乾癬皮膚において、およびより低い程度であるが、非病変皮膚においては観察されたが、正常皮膚においては検出されなかった。

【図4 5】非病変皮膚と比較した病変皮膚、または乾癬患者の正常皮膚と比較した非病変皮膚におけるmRNAレベルでの発現の変化を示すプローブセット数を示すベン図である。赤色で影を付けた値は有意に上方調節されたプローブセット数を示すが、緑色で影を付けた値は有意に下方調節されたプローブセット数を示す。交差している領域は、両方の比較にとって共通であるプローブセットを表す。

【図4 6】乾癬患者の病変皮膚において活性化されるIFN型シグナリング経路の模式図を示す。経路の画像を、GeneGo's MetaCore統合ソフトウェアスイートを用いて作製した。画像内の個々の記号は、よく特性評価されたタンパク質またはタンパク質複合体を表す。タンパク質を結ぶ矢印は、標的タンパク質に対する該タンパク質の刺激、阻害、または相互作用効果を現す。個々の記号に隣接する温度計は、特定の経路内に前記タンパク質(またはタンパク質複合体)を含む転写物の相対発現レベル(赤色は過剰発現を示すが、緑色は過少発現を示す)を示す。

【図4 7 a】乾癬における非病変皮膚と比較した病変皮膚において上方調節されたトップ100個のプローブセットの倍数変化(fc; log2変換)およびq値(FDRにより算出)を提供する表を示す。また、非病変皮膚と健康な正常皮膚対照とを比較する場合のこれらの遺伝子のlog2変換された倍数変化およびq値も列挙する。I型IFN誘導性遺伝子を太字で列挙する。

【図4 7 b】図47aの続きである。

【図4 8】非病変皮膚および正常皮膚からの病変皮膚の示差的分離-全ゲノムアレイ(Affymetrix全ゲノムU133 plus v2.0アレイ)上での全遺伝子の転写物プロファイルを用いる全サンプルの階層的クラスター分析を示す。

【図4 9 a】図42での重複によりIFN $\gamma$ 誘導性であると同定されたプローブセットを示す

10

20

30

40

50

。

【図 4 9 b】図49aの続きである。

【図 4 9 c】図49bの続きである。

【図 4 9 d】図49cの続きである。

【図 5 0 a】図42での重複によりTNF 誘導性であると同定されたプローブセットを示す

。

【図 5 0 b】図50aの続きである。

【図 5 1 a】図42での重複によりI型IFN誘導性であると同定されたプローブセットを示す

。

【図 5 1 b】図51aの続きである。

10

【図 5 1 c】図51bの続きである。

【図 5 1 d】図51cの続きである。

【図 5 1 e】図51dの続きである。

【図 5 1 f】図51eの続きである。

【図 5 1 g】図51fの続きである。

【図 5 2】pDC、mDC、およびT細胞浸潤物を検出するための偽薬治療されたSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

【図 5 3】I型IFN誘導性遺伝子から発現されるタンパク質であるHERC5、ISG15、およびIP 10タンパク質を検出するための、偽薬治療されたSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

20

【図 5 4】pDC、mDC、およびT細胞浸潤物を検出するための10 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

【図 5 5】I型IFN誘導性遺伝子から発現されるタンパク質であるHERC5、ISG15、およびIP 10タンパク質を検出するための、10 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

【図 5 6】pDC、mDC、およびT細胞浸潤物を検出するための10 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

【図 5 7】I型IFN誘導性遺伝子から発現されるタンパク質であるHERC5、ISG15、およびIP 10タンパク質を検出するための、10 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の病変皮膚に由来する生検の免疫組織化学分析を示す。

30

【図 5 8】投与後0および7日目での、10 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の皮膚生検におけるトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子の中和を示すヒートマップ(a)およびPCA(b)を示す。

【図 5 9】IFNバイオアッセイにおけるI型およびII型IFN活性の検出を示す。

【図 6 0】IFNバイオアッセイにおけるIFN 活性のMEDI-545(a)およびMEDI-546(b)に媒介される中和の検出を示す。

【図 6 1】IFNバイオアッセイにおけるIFN 活性の抗IFN により媒介される中和の検出を示す。

【図 6 2】IFNバイオアッセイにおけるIFN 活性の抗IFN により媒介される中和の検出を示す。

40

【図 6 3】IFNバイオアッセイにおけるIFN 活性の抗IFN により媒介される中和の検出を示す。

【図 6 4】IFN 、TNF 、またはIFN / でex vivoで刺激された健康なドナーに由来する全血中での遺伝子発現の調節を示すヒートマップを示す。陰性対照(NT)。

【図 6 5】I型IFN誘導性遺伝子がSLE患者の全血中で最も上方調節される遺伝子であったことを示す。

【図 6 6】IFN 、IFN 、IFNAR1およびIFNAR2 mRNAが狼瘡患者の全血中で上方調節されることを示す。

【図 6 7】狼瘡患者の血清でex vivoで刺激された健康なドナーのPBMCにおける遺伝子発現の調節を示すヒートマップを示す。

50

【図68】(a)強い/中程度のI型IFN誘導性特性(このサンプリングにおいては約66%)クラスターと一緒に有する狼瘡患者を示すPCAプロットである。(b)PCA分析に用いた25個の遺伝子を提供する表である。

【図69】Fluidigm's BioMark(商標)48.48動的アッセイを用いるtaqMan QRT-PCRアッセイに基づく狼瘡患者における選択されたI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現の確認を示す。

【図70】(a)リポーター遺伝子アッセイにおけるI型IFN活性を誘導する4個の異なるSLE患者血清サンプルの能力を示す。(b)4時間の同時インキュベーション後に4個の異なるSLE患者血清サンプルの各々により健康なヒトのPBMCにおいて少なくとも3倍誘導された転写物の数を示す。

【図71a】SLE患者血清と健康なヒトのPBMCの同時インキュベーションの4時間後に抗IFN Abにより中和された遺伝子の大部分はI型IFN遺伝子であるが、SLE患者血清と健康なヒトのPBMCの同時インキュベーションの18時間後に抗IFN Abにより中和された遺伝子の大部分は(a)ヒートマップ分析により示され、(b)棒グラフで示されるように非I型IFN遺伝子であることを示す。

【図71b】図71aの続きである。

【図72】SLE患者血清と健康なヒトのPBMCの同時インキュベーションの18時間後に抗IFN Abにより上方調節され、中和されたが、SLE患者血清と健康なヒトのPBMCの同時インキュベーションの4時間後に上方調節されなかった(a)I型IFN遺伝子および(b)非I型IFN遺伝子を示す。

【図73】SLE患者血清と健康なヒトのPBMCの同時インキュベーションの18時間後に抗IFN Abにより中和される経路および細胞プロセスを示す。

【図74】狼瘡患者の血清中の特定のタンパク質レベルの(a)増加および(b)低下の検出を示す。

【図75】20 IU/mLのIFN 2bで刺激された5人の健康なドナーの全血に由来するIFN誘導性遺伝子特性のQuantiGenePlex 1.0分析を示す。

【図76】複数の濃度のIFN 2bで治療された1人の健康なドナーに由来する血液中での遺伝子発現の用量依存的変化を示す。

【図77】検出可能な血清IFN 活性を有する、および有さないSLE被験者に由来するPAX遺伝子保存全血サンプル中でのIFN誘導性転写物の検出を示す。

【図78】SLE PAX遺伝子保存全血サンプル中でのQuantiGenePlexとFluidigm技術との相関を示す。

【図79】抗IFN モノクローナル抗体の投与後のSLEサンプルの長期試験：QuantiGenePlexとFluidigm技術との比較を示す。

【図80】24人の健康なドナーに由来する全血(ヒートマップ下で青色のバーにより示される)と比較した46人のSLE患者に由来する全血(ヒートマップ下で赤色のバーにより示される)中での、(降順に)I型IFN遺伝子特性の過剰発現、顆粒球特性の過剰発現、T細胞特性の過少発現、NK細胞特性の過少発現、およびB細胞特性の過少発現を可視化する代表的なヒートマップを示す。IFN = インターフェロン; SLE = 全身性エリテマトーデス。

【図81】SLE患者の全血中のI型IFN誘導性遺伝子を用いて、健康な正常対照に由来するI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者を分離することができることを示す。(a)24人の健康なドナーに由来する全血と比較してSLE患者の全血中で上方調節された114個のI型IFN誘導性プローブセットを用いる46個のSLEサンプルに由来する全血の三次元PCAプロット。(b)SLE患者におけるI型IFN遺伝子特性の過剰発現を確認した114個の上方調節されたI型IFN誘導性プローブセットを用いる予測試験における54人のSLE患者に由来する全血のPCAプロット。(c)24人の健康なドナーと比較したSLE患者における21個の上方調節されたI型IFN誘導性遺伝子パネルを用いる探索試験および予測試験の両方における100個のSLEサンプルに由来する全血のPCAプロット。各点は1個のサンプルを表す(青い点、健康な正常; 赤い点、SLE患者)。IFN = インターフェロン; PCA = 主成分分析; SLE = 全身性エリテマトーデス。

【図82】健康な対照と比較したSLE患者の全血中でのTNF-、IFN-、およびIFN- 受容体のmRNAの相対発現および中央倍数変化(水平バー)を示す(全てについてP<0.05)。24人

10

20

30

40

50



の健康なドナーに由来する全血中のこれらのサイトカインおよびその受容体の相対mRNAレベルの平均を、TaqMan QRT-PCRアッセイに基づいて1にスケール化した。IFN = インターフェロン；QRT-PCR = 定量的リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応；SLE = 全身性エリテマトーデス；TNF = 腫瘍壊死因子。

【図83a】SLE患者の全血中でのI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現を確認したTaqMan QRT-PCRを示す。(a)SLE患者における15個のI型IFN誘導性遺伝子の相対倍数変化(一般的に1~15と標識)を、健康なドナーと比較した(全てについて $p < 0.05$ )。24人の健康なドナーからプールしたRNA中の遺伝子の相対mRNAレベルの平均を、TaqMan QRT-PCRアッセイに基づいて1にスケール化した。水平バーは平均倍数変化を表す。(bおよびc)全ゲノムアレイにより決定されたSLE患者の全血中でのI型IFN誘導性遺伝子の21個の遺伝子パネルの過剰発現のTaqMan QRT-PCR検証。2人のSLE患者における21個のI型IFN誘導性遺伝子の相対過剰発現を、マイクロアレイ(左)およびTaqMan(右)アッセイを介して示す。TaqMan QRT-PCRとマイクロアレイとの間の相関係数は、患者XおよびYについて、それぞれ0.9861および0.9888であった。IFN = インターフェロン；QRT-PCR = 定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応；SLE = 全身性エリテマトーデス。

10

【図83b】図83aの続きである。

【図83c】図83bの続きである。

【図84】25個の最も過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子の中央倍数変化または個々のSLE患者におけるI型IFN遺伝子特性スコアにより測定されたSLE患者の全血中でのI型IFN遺伝子特性の過剰発現の規模を示す。水平バーは中央値を表す。I型IFN遺伝子特性スコアが10以上であった患者を、強いI型IFN遺伝子特性を有すると考えた；4~10のスコアを有するものを中程度のI型IFN遺伝子特性を有すると考えたが、4以下のスコアを有するものを弱いI型IFN遺伝子特性を有すると考えた。IFN = インターフェロン；SLE = 全身性エリテマトーデス。

20

【図85a - b】I型IFN誘導性遺伝子の21個の遺伝子パネルに渡る中央倍数変化に基づく低い(a：緑色)、中程度の(b：灰色)、および高い(c：赤色)I型IFN遺伝子特性の群への35人のSLE患者の層化を示す。それぞれのSLE患者の密度を算出し、それぞれのSLE患者に由来する21個の遺伝子の各々に関する倍数変化を $\log_2$ 規模で用いて図式化して、21個の遺伝子の倍数変化値の分布の表示を提供する。垂直方向の破線は3つのクラスの特性スコアに分割する：弱いI型IFN遺伝子特性を有する7人の患者 = 中央倍数変化 $< 1.91$ ( $\log_2$ 規模で0.93)、中程度のI型IFN遺伝子特性を有する8人の患者 = 中央倍数変化 $1.91 \sim 5.53$ 、および強いI型IFN遺伝子特性を有する20人の患者 = 中央倍数変化 $> 5.53$ ( $\log_2$ 規模で2.47)。IFN = インターフェロン；SLE = 全身性エリテマトーデス。

30

【図85c】図85a-bの続きである。

【図86】MEDI-545によるSLE患者における21個の上方調節されたIFN- / 誘導性遺伝子の用量依存的中和を示す。

【図87】30 mg/kgのMEDI-545で治療したSLE患者の全血中での21個の上方調節されたIFN- / 誘導性遺伝子の中和を示すヒートマップ(a)およびPCA(b)を示す(投与後0、1、4、7および14日)。

【図88】21個の上方調節されたIFN- / 誘導性プローブセットを用いて調製されたPCAプロットは偽薬治療された患者においてIFN特性の中和を示さないことを示す。

40

【図89】0.3、1.0、3.0、10.0、および30.0 mg/kgのMEDI-545で治療された患者における21個の上方調節されたIFN- / 誘導性プローブセットの中和を示す。

【図90】図89に関する標的中和を算出するための方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、患者における疾患進行を同定、診断、治療、およびモニターする方法を包含する。患者としては、I型IFNもしくはIFN 誘導性疾患、障害、または症状を有する任意の動物が挙げられる。この患者は実験研究の結果としてその疾患、障害、または症状を有してもよく、例えば、該疾患、障害、または症状のために開発された実験モデルであって

50

もよい。あるいは、前記患者は、実験操作の非存在下で前記疾患、障害、または症状を有してもよい。患者としては、ヒト、マウス、ラット、ウマ、ブタ、ネコ、イヌ、および研究に用いられる任意の動物が挙げられる。

#### 【0015】

前記患者は、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを含んでもよい。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルは、強いプロファイル、中程度のプロファイル、または弱いプロファイルであってよい。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを、対照サンプルまたは対照患者と比較した、患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルの調節異常倍数(例えば、患者における上方調節されたI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカの発現の増加倍数)を決定し、患者の調節異常倍

10

#### 【0016】

I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルは、任意の遺伝子群または表19、20、21、22、23、24、26、28、もしくは30に同定されたプローブにより検出された遺伝子群の上方調節を含んでもよい。前記遺伝子群または表19、20、21、22、23、24、26、28、もしくは30に同定されたプローブにより検出された遺伝子群は、任意の少なくとも2個、任意の少なくとも3個、任意の少なくとも4個、任意の少なくとも5個、任意の少なく

20

#### 【0017】

前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルに含有させることができる遺伝子群は、MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RASD2、およびIFI44であってよい。前記遺伝子または前記プローブにより検出される遺伝子としては、IFI44、IFI27、IFI44L、DNAPTP6、LAMP3、LY6E、RSAD2、HERC5、IFI6、ISG15、OAS3、SIGLEC1、OAS2、USP18、RTP4、IFIT1、MX1、OAS1、EPSTI1、PLSCR1、およびIFRG28が挙げられる。

30

#### 【0018】

前記遺伝子は、LAMP3、DNAPTP6、FLJ31033、HERC6、SERPING1、EPSTI1、RTP4、OASL、FBXO6、IFIT2、IFI44、OAS3、BATF2、ISG15、IRF7、RSAD2、IFI35、OAS1、LAP3、IFIT1、IFIT5、PLSCR1、IFI44L、MS4A4A、GALM、UBE2L6、TOR1B、SAMD9L、HERC5、TDRD7、TREX1、PARP12、およびAXUD1の任意の少なくとも2個、任意の少なくとも3個、任意の少なくとも4個、任意の少なくとも5個、任意の少なくとも6個、任意の少なくとも7個、任意の少なくとも8個、任意の少なくとも9個、任意の少なくとも10個、または任意の少なくとも11個、または任意の少なくとも12個、または任意の少なくとも13個、または任意の少なくとも14個、または任意の少なくとも15個、または任意の少なくとも16個、または任意の少なくとも17個、または任意の少なくとも18個、または任意の少なくとも19個、または任意の少なくとも20個、または任意の少なくとも21個、または任意の少なくとも22個、または任意の少なくとも23個、または任意の少なくとも24個、または任意の少なくとも25個、または任意の少なくとも26個、または任意の少なくとも27個、または任意の少なくとも28個、または任意の少なくとも29個、または任意の少なくとも30個を含んでもよい。

40

50

## 【 0 0 1 9 】

I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールは、前記全遺伝子群または表19、もしくは表20、もしくは表21、もしくは表22、もしくは表23、もしくは表24、もしくは表26、もしくは表28、もしくは表30の1つに同定されたプローブにより検出される遺伝子群の上方調節を含んでもよく、または図72に同定された遺伝子の任意の1個以上であってよい。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールは、表24に同定された全ての遺伝子の上方調節を含んでもよい。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールは、図72Aまたは図72b、または図72aおよび図72bに同定された遺伝子の上方調節を含んでもよい。

## 【 0 0 2 0 】

10

I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを含む患者は、下方調節されるI型IFNまたはIFN PDマーカ－をさらに含んでもよい。下方調節されるPDマーカ－としては、表31中の任意の1個、任意の2個、任意の3個、任意の4個、任意の5個、任意の6個、任意の7個、任意の8個、任意の9個、任意の10個、任意の15個、任意の20個、任意の25個、任意の30個、任意の35個、任意の40個、任意の45個、もしくは任意の50個の遺伝子またはCYP1B1、TGST1、RRAGD、IRS2、MGST1、TGFB3、およびRGS2のいずれかが挙げられる。

## 【 0 0 2 1 】

I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを含む患者は、IFN またはI型IFNサブタイプの任意のメンバーの発現の上方調節をさらに含んでもよい。IFN またはI型IFNサブタイプは、任意の2個以上、3個以上、4個以上、5個以上、6個以上、7個以上、8個以上、9個以上、10個以上、もしくは11個以上のIFN またはI型IFNサブタイプを含んでもよい。これらのサブタイプとしては、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、またはIFN が挙げられる。前記患者は、IFNサブタイプIFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14の発現の上方調節を含んでもよい。

20

## 【 0 0 2 2 】

あるいは、本発明により包含される方法で治療された患者は単純に、IFN またはI型IFNサブタイプの任意のメンバーの発現の上方調節を有する遺伝子発現プロフィールを含むと同定された者であってよい。IFN またはI型IFNサブタイプは、任意の2個以上、3個以上、4個以上、5個以上、6個以上、7個以上、8個以上、9個以上、10個以上、もしくは11個以上のIFN またはI型IFNサブタイプを含んでもよい。これらのサブタイプとしては、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、またはIFN が挙げられる。これらのサブタイプとしては、IFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14が挙げられる。

30

## 【 0 0 2 3 】

I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを含む患者は、IFN 受容体、IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF 、またはIFN 、またはIFN 受容体(IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1およびIFNGR2の両方)の発現の上方調節をさらに含んでもよい。単純に、この患者を、IFN 受容体、IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF 、またはIFN 、またはIFN 受容体(IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1およびIFNGR2の両方)の発現の上方調節を含む者と同定することができる。

40

## 【 0 0 2 4 】

患者の発現プロフィールにおけるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－の上方調節または下方調節は、対照(患者の疾患組織ではないサンプル(例えば、乾癬患者の非病変皮膚)に由来するか、または疾患もしくは障害に罹患していない健康な人に由来するものであってよい)に由来するサンプルのものと比較した任意の程度によるものであってよい。上方調節または下方調節の程度は、対照または対照サンプルの少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90

50

%、少なくとも100%、少なくとも125%、少なくとも150%、または少なくとも200%、または少なくとも300%、または少なくとも400%、または少なくとも500%であってよい。

【 0 0 2 5 】

さらに、前記患者は、対照の少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも125%、少なくとも150%、または少なくとも200%、または少なくとも300%、または少なくとも400%、または少なくとも500%のI型IFNサブタイプを過剰発現するか、またはそれを過剰発現する組織を有してもよい。I型IFNサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN、またはIFN の任意の1種であってよい。I型IFNサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14の全部を含んでもよい。

【 0 0 2 6 】

前記患者は、血清中のタンパク質のレベルでの変化をさらに含むか、またはあるいは含んでもよい。この患者は、アジポネクチン、-フェットタンパク質、アポリポタンパク質CIII、-2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF-、VCAM-1、またはvWFなどのタンパク質の血清レベルの増加を有してもよい。この患者は、血清中のこれらのタンパク質の任意の1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、または22個、23個、24個、25個、または26個の血清レベルの増加を有してもよい。増加したレベルは、対照、例えば、健康な被験体のものの少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも125%、少なくとも150%、または少なくとも200%、または少なくとも300%、または少なくとも400%、または少なくとも500%であってよい。この変化は、BDNK、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペロキシダーゼ、RANTES、またはトロンボポエチンなどのタンパク質の血清レベルの低下であってよい。患者はこれらのタンパク質の任意の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の低下した血清レベルを有してもよい。低下したレベルは、対照、例えば、健康な被験体のものの少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも100%であってよい。PDマーカープロフィールは、1個以上のこれらの増加した、または低下した血清レベルのタンパク質を含んでもよい。

【 0 0 2 7 】

患者はさらに、以下の自己抗原の任意の1種に結合する自己抗体を含んでもよい：(a)ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b)サーフェイト5、転写物変異体c；(c)プロテアソーム(ポソーム、マクロパイン)活性化因子サブユニット3(PA28；Ki)トランスc；(d)レチノイン酸受容体；(e)熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10)；(f)トロポミオシン3；(g)プレクストリン相同様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h)細胞骨格関連タンパク質1；(i)シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボ核タンパク質自己抗原SS-A/Ro)；(j)NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1、サブ複合体1、8 kDa；(k)NudE核分布遺伝子E相同体1(*A. nidulans*)；(l)MutL相同体1、結腸癌、非ポリーム型2(大腸菌)；(m)ロイシンリッチリピート(FLII中)相互作用タンパク質2；(n)トロポミオシン1( )；(o)瘧疾性対麻痺20、スパルチン(Troyer症候群)；(p)移植前タンパク質、転写物変異体1；(r)ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；(s)Lin-28相同体(*C. elegans*)；(t)熱ショック90 kDaタンパク質1、；(u)dom-3相同体Z(*C. elegans*)；(v)ダイニン、細胞質、軽鎖中間ポリペプチド2；(w)Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1(rhoファミリー、小GTP結合タンパク質)；(x)滑膜肉腫、Xブレイクポイント

ト2、転写物変異体2；(y)モエシン；(z)ホーマー相同体(Drosophila)、転写物変異体1；(aa)アミノ酸合成5-様2のGCN5一般対照(酵母)；(bb)真核翻訳伸長因子1；(cc)真核翻訳伸長因子1、；(dd)DNA損傷誘導性転写物3；(ee)CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)；ならびに2007年5月3日に提出された「自己免疫疾患の自己抗体マーカー(Auto-antibody markers of autoimmune disease)」の表題の仮出願または2007年11月6日に提出される「自己免疫疾患の自己抗体マーカー(Auto-antibody markers of autoimmune disease)」の表題の仮出願に記載の任意の他の自己抗原(例えば、限定されるものではないが、表2、4、5および9に記載のものなど)。患者は、任意の数のこれらの自己抗原、例えば、任意の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個に結合する自己抗体を含んでもよい。

10

#### 【0028】

I型IFNまたはIFN誘導性疾患、障害、または症状は、I型IFNまたはIFN PDマーカー発現プロファイルまたは遺伝子特性を示す任意のものである。PDマーカー発現プロファイルと遺伝子特性は、等価であると理解されるであろう。これらの疾患、障害、または症状としては、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、およびセリアック病患者など)、多発性硬化症、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、慢性関節リウマチ、糸球体腎炎、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、およびサルコイドーシスなどの自己免疫成分を有するものが挙げられる。他の疾患、障害、または症状としては、移植片対宿主疾患および移植片拒絶が挙げられる。

20

#### 【0029】

また、患者は、例えば、2007年4月16日に提出された特許仮出願「全身性エリテマトーデスの治療方法(Methods of Treating Systemic Lupus Erythematosus)」に考察されたいくつかの症候のいずれかを示すか、または同文献に考察された臨床SLEDAIスコアもしくはBILAGスコアを有してもよい。これらの症候としては、疲労、器官損傷、頬部発疹、および脱毛症が挙げられる。患者を、公知の臨床スコアリング系、例えば、最新の10日以内に測定および評価されるSLE疾患活性の指標であるSLEDAIを用いてスコア化することができる(Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, Caron D, Chang C H and the Committee on Prognosis Studies in SLE: Derivation of the SLEDAI for Lupus Patients. Arthritis Rheum 35:630-640, 1992)。SLEDAIスコアリング系の下での疾患活性は、0~105の範囲であってよい。以下のカテゴリーのSLEDAI活性が定義されている：活性なし(SLEDAI = 0)；軽度の活性(SLEDAI = 1~5)；中程度の活性(SLEDAI = 6~10)；高い活性(SLEDAI = 11~19)；非常に高い活性(SLEDAI = 20以上)(Griffithsら、Assessment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and the use of Lupus Disease Activity Indices)。別の疾患スコアリング指標は、8種の器官系：全身、皮膚粘膜系、神経系、骨格筋系、心血管系、呼吸器系、腎臓系、および血液系の結果における特定の臨床徴候に基づくSLEの活性指標であるBILAG指標である。スコアリングは文字系に基づくが、加重数値スコアをそれぞれの文字に割り当て、0~72の範囲のBILAGスコアを算出することができる(Griffithsら、Assessment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and the use of Lupus Disease Activity Indices)。他のスコアリング指標としては、PGAスコア、複合応答指標(CRI)、およびANAM4(商標)試験が挙げられる。例えば、自己免疫障害を治療する本明細書に記載の方法を、例えば、軽度、中程度、高度、または非常に高度などの当業界で公知の任意の分類方法により測定された任意の活性レベルの疾患活性を有すると同定された任意の被験体のために用いることができる。例えば、自己免疫障害を治療する本明細書に記載の方法は、患者の症候の減少をもたらすか、または患者のI型IFNもしくはIFN誘導性疾患、障害、もしくは症状に関する疾患のスコアの改善をもたらす得る。

30

40

#### 【0030】

治療剤を患者に投与するか、または患者を薬剤もしくは治療剤の投与のための候補とし

50

て同定することができる。治療剤は、I型IFNまたはIFN に結合し、これを調節する任意の分子である。治療剤は、小分子または生物学的薬剤であってよい。治療剤が小分子である場合、それを合成するか、または天然の起源から同定し、単離することができる。

#### 【0031】

治療剤が生物学的薬剤である場合、それはI型IFNまたはIFN の任意のサブタイプに特異的な抗体であってよい。例えば、前記抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、またはIFN のうちの任意の1種に特異的であってよい。あるいは、前記抗体は、IFN サブタイプの任意の2種、任意の3種、任意の4種、任意の5種、任意の6種、任意の7種、任意の8種、任意の9種、任意の10種、任意の11種、任意の12種のI型IFNに特異的であってよい。前記抗体が2種以上のI型IFNサブタイプに特異的である場合、該抗体はIFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、IFN 10、およびIFN 21に特異的であってよく、またはそれはIFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、およびIFN 10に特異的であってよく、またはそれはIFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、およびIFN 21に特異的であってよく、またはそれはIFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 10、およびIFN 21に特異的であってよい。I型IFNまたはIFN に特異的な抗体としては、MEDI-545、MEDI-545以外の任意の生物剤もしくは抗体、2004年12月10日に提出された米国特許出願第11/009,410号および2005年6月20日に提出された同第11/157,494号に記載の抗体、9F3ならびに米国特許第7,087,726号(実施例1および実施例2、表3および表4に開示されたもの、ならびに/または第25~54行、第56列の「材料の預託」の表題の表に開示されたもの)、NK-2およびYOK5/19 (WO 84/03105)、LO-22 (米国特許第4,902,618号)、144 BS (米国特許第4,885,166号)、ならびにEBI-1、EBI-2、およびEBI-3 (EP 119476)が挙げられる。IFN 活性を調節する治療剤はIFN 活性を中和することができる。当業者であれば、そのような生物学的薬剤の調製および製剤化ならびにその投与方法をよく知っている。

#### 【0032】

前記抗体は、合成抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え生産された抗体、イントラボディ、多特異的抗体(二特異的抗体など)、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv(scFv)(二特異的scFvなど)、BiTE分子、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、ジスルフィド結合Fv(sdFv)、または上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントであってよい。前記抗体は、任意の免疫グロブリン分子または免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分であってよい。さらに、前記抗体は、任意のアイソタイプのものであってよい。例えば、それはアイソタイプIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4のいずれかであってよい。この抗体は、可変および定常領域を含む完全長抗体、または一本鎖抗体、またはFabもしくはFab'2フラグメントなどのその抗原結合フラグメントであってよい。また、前記抗体を、細胞毒素もしくは放射性アイソトープなどの治療剤にコンジュゲートさせるか、または連結することもできる。

#### 【0033】

治療方法において、IFN に結合してその活性を調節する薬剤以外の第2の薬剤を、前記患者に投与することができる。第2の薬剤としては、限定されるものではないが、イブuproフェン、ナプロキセン、スリンダック、ジクロフェナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、ジフルニサル、ナブメトン、エトドラック、およびオキサプロジン、インドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、およびデキサメタゾンなどのコルチコステロイドホルモン；メトトレキサート；アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの免疫抑制剤；ならびに例えば、アレファセプトおよびエファリズマブなどのT細胞を標的化する生物学的薬剤、またはエンブレル、レミケード、およびヒュミラなどのTNF を標的化する生物学的薬剤が挙げられる。

#### 【0034】

前記薬剤を用いる治療は、I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和をもたらし得る。該薬剤を用いる治療は、I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害の1つ以

10

20

30

40

50

上の症候の減少をもたらし得る。該薬剤を用いる治療は、I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害のより少ない再燃をもたらし得る。該薬剤を用いる治療は、I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害を有する患者に関する予後の改善をもたらし得る。該薬剤を用いる治療は、前記患者に関するより高い生活の質をもたらし得る。該薬剤を用いる治療は、第2の薬剤を同時投与する必要性を軽減するか、または前記患者への第2の薬剤の投与量を低下させ得る。該薬剤を用いる治療は、I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害に関連する患者の入院回数を減少させ得る。

#### 【0035】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤は、I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールを中和することができる。I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和は、I型IFNまたはIFN により上方調節される少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、もしくは少なくとも50個の遺伝子の減少であってよい。I型IFNまたはIFN により上方調節される遺伝子は、上記で考察された表19、20、21、22、23、24、26、28、または30に記載の任意の遺伝子群であってよい。I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和は、任意のI型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールにおいて上方調節される少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、もしくは少なくとも50個の遺伝子のいずれかの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の減少である。あるいは、I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和とは、対照サンプル中でのこれらのI型IFNまたはIFN 誘導性遺伝子の発現レベルの多くても50%、多くても45%、多くても40%、多くても35%、多くても30%、多くても25%、多くても20%、多くても15%、多くても10%、多くても5%、多くても4%、多くても3%、多くても2%、もしくは多くても1%以内にある上方調節されたI型IFNまたはIFN 誘導性遺伝子の発現の低下を指す。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量でI型IFNまたはIFN プロフィールを中和することができる。

#### 【0036】

I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和は、発現がI型IFNまたはIFN により低下する少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、もしくは少なくとも50個の遺伝子の発現の増加であってよい。発現がI型IFNまたはIFN により低下する遺伝子は、表30に記載の任意の遺伝子群であってよい。I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィール中で下方調節される遺伝子の中和は、発現が任意のI型IFNまたはIFN 誘導性プロフィール中で下方調節される少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、もしくは少なくとも25個の遺伝子のいずれかの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%、もしくは少なくとも100%、もしくは少なくとも125%、もしくは少なくとも130%、もしくは少なくとも140

10

20

30

40

50

%、もしくは少なくとも150%、もしくは少なくとも175%、もしくは少なくとも200%、もしくは少なくとも250%、もしくは少なくとも300%、もしくは少なくとも500%の増加である。あるいは、I型IFNまたはIFN 誘導性プロフィールの中和とは、対照サンプル中でのこれらのI型IFNまたはIFN 誘導性(下方調節される)遺伝子の発現レベルの多くても50%、多くても45%、多くても40%、多くても35%、多くても30%、多くても25%、多くても20%、多くても15%、多くても10%、多くても5%、多くても4%、多くても3%、多くても2%、もしくは多くても1%以内にあるI型IFNまたはIFN 誘導性遺伝子の発現の増加を指す。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量でI型IFNまたはIFN プロフィールを中和することができる。

10

#### 【0037】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤はさらに、またはあるいは、1個以上のI型IFNまたはIFN サブタイプの発現を中和することができる。このIFN またはI型IFNサブタイプは、任意の2個以上、3個以上、4個以上、5個以上、6個以上、7個以上、8個以上、9個以上、10個以上、もしくは11個以上のIFN またはI型IFNサブタイプを含んでもよい。これらのサブタイプとしては、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、またはIFN が挙げられる。これらのサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14の全部を含んでもよい。あるいは、これらのサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、IFN 10、IFN 21を含んでもよい。IFN またはI型IFNサブタイプの中和は、任意の少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも8個、もしくは少なくとも10個のサブタイプの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の減少であってよい。IFN またはI型IFNサブタイプの中和は、対照サンプル中でのこれらのIFN またはI型IFNサブタイプの発現レベルの多くても50%、多くても45%、多くても40%、多くても35%、多くても30%、多くても25%、多くても20%、多くても15%、多くても10%、多くても5%、多くても4%、多くても3%、多くても2%、もしくは多くても1%以内にあるIFN またはI型IFNサブタイプの発現の低下であってよい。INF またはI型IFNに結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量でIFN またはI型IFNサブタイプを中和することができる。

20

30

#### 【0038】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤はさらに、またはあるいは、IFN 受容体、IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF 、またはIFN 、またはIFN 受容体(IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1とIFNGR2の両方)の発現の中和は、任意の少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、もしくは少なくとも6個のこれらの遺伝子の少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の減少であってよい。IFN 受容体、IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF 、またはIFN 、またはIFN 受容体(IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1とIFNGR2の両方)の発現の中和は、対照サンプル中でのこれらの遺伝子の発現レベルの多くても50%、多くても45%、多くても40%、多くても35%、多くても30%、多くても25%、多くても20%、多くても15%、多くても10%、多くても

40

50



5%、多くても4%、多くても3%、多くても2%、もしくは多くても1%の発現の低下である。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量でIFN 受容体IFNAR1もしくはIFNAR2、またはTNF 、またはIFN 、またはIFN 受容体IFNGR1もしくはIFNGR2の発現を中和することができる。

#### 【0039】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤はさらに、またはあるいは、血清中のタンパク質のレベルの変化を中和する、例えば、対照被験体のタンパク質レベルにより近いレベルに、血清レベルが下方調節されるタンパク質レベルを増加させるか、または血清レベルが上方調節されるタンパク質レベルを低下させることができる。アジポネクチン、 $\alpha$ -フェットタンパク質、アポリポタンパク質CIII、 $\alpha$ -2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF $\alpha$ 、VCAM-1、vWF、BDNK、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペルオキシダーゼ、RANTES、もしくはトロンボポエチンなどの血清中のタンパク質の発現の中和は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、もしくは少なくとも25個のこれらのタンパク質のレベルを、健康な被験体の血清中での該タンパク質のレベルの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%以内に持つて行くことによるものであってよい。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量で、血清タンパク質、例えば、アジポネクチン、 $\alpha$ -フェットタンパク質、アポリポタンパク質CIII、 $\alpha$ -2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF $\alpha$ 、VCAM-1、vWF、BDNK、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペルオキシダーゼ、RANTES、もしくはトロンボポエチンのレベルを中和することができる。

#### 【0040】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤はさらに、またはあるいは、以下の自己抗原：(a)ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b)サーフェイト5、転写物変異体c；(c)プロテアソーム(ボソーム、マクロパイン)活性化因子サブユニット3(PA28 $\alpha$ ；Ki)トランスc；(d)レチノイン酸受容体 $\alpha$ ；(e)熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10)；(f)トロポミオシン3；(g)プレクストリン相同様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h)細胞骨格関連タンパク質1；(i)シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボ核タンパク質自己抗原SS-A/Ro)；(j)NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ)1、 $\alpha$  /  $\beta$  サブ複合体1、8 kDa；(k)NudE核分布遺伝子E相同体1(A. nidulans)；(l)MutL相同体1、結腸癌、非ポリープ型2(大腸菌)；(m)ロイシンリッチリピート(FLII中)相互作用タンパク質2；(n)トロポミオシン1( )；(o)痙性対麻痺20、スパルチン(Troyer症候群)；(p)移植前タンパク質、転写物変異体1；(r)ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；(s)Lin-28相同体(C. elegans)；(t)熱ショック90 kDaタンパク質1、 $\alpha$ ；(u)dom-3相同体Z(C. elegans)；(v)ダイニン、細胞質、軽鎖中間ポリペプチド2；(w)Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1(rhoファミリー、小GTP結合タンパク質)；(x)滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写物変異体2；(y)モエシン；(z)ホーマー相同体(Drosophila

10

20

30

40

50

)、転写物変異体1；(aa)アミノ酸合成5-様2のGCN5一般対照(酵母)；(bb)真核翻訳伸長因子1；(cc)真核翻訳伸長因子1、；(dd)DNA損傷誘導性転写物3；(ee)CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP)；ならびに2007年5月3日に提出された「自己免疫疾患の自己抗体マーカー(Auto-antibody markers of autoimmune disease)」の表題の仮出願に記載の任意の他の自己抗原；および2007年11月6日に提出された「自己免疫疾患の自己抗体マーカー(Auto-antibody markers of autoimmune disease)」の表題の仮出願に記載の任意の他の自己抗原(例えば、限定されるものではないが、表2、4、5および9に記載のものなど)の任意の1個、任意の少なくとも2個、個、任意の少なくとも3個、任意の少なくとも4個、任意の少なくとも5個、任意の少なくとも6個、任意の少なくとも7個、任意の少なくとも8個、任意の少なくとも9個、任意の少なくとも10個、任意の少なくとも15個、もしくは任意の少なくとも20個に結合する自己抗体の数またはレベルを減少させることができる。自己抗体のレベルの低下は、任意の自己抗体の存在下での少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の低下であってよい。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が抗体などの生物学的薬剤である場合、該薬剤は、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量で自己抗体の数またはレベルを減少させることができる。

#### 【0041】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤は、インターフェロン誘導性特性またはPDマーカープロファイルに含まれない遺伝子の発現を中和しなくてもよい。

#### 【0042】

また、サンプルを本発明の方法において患者から取得することもできる。サンプルとしては、全血、唾液、尿、滑液、骨髄、脳脊髄液、鼻分泌物、痰、羊水、気管支肺胞洗浄液、末梢血単核細胞、総白血球、リンパ節細胞、脾臓細胞、扁桃腺細胞、または皮膚などの任意の生物学的液体または組織が挙げられる。前記サンプルを、当業界で公知の任意の手段により取得することができる。

#### 【0043】

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルは、基線と比較して上昇したIFN レベルに曝露された細胞中での遺伝子の発現または活性の上方調節を含んでもよい。遺伝子の発現または活性の上方調節としては、遺伝子からのmRNAの発現の増加、遺伝子によりコードされるタンパク質の発現の増加、または遺伝子によりコードされるタンパク質の活性の増加が挙げられる。遺伝子の発現または活性を、IFN に対する直接的または間接的応答として上方調節することができる。

#### 【0044】

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイル中での、プローブにより、またはキット中のプローブによりサンプル中で検出される任意の遺伝子の発現または活性の上方調節は、対照細胞、例えば、健康なボランティアの細胞または対照動物の細胞または培養中でIFN に曝露されていない細胞の基線レベルと比較して、少なくとも1.2倍、少なくとも1.25倍、少なくとも1.3倍、少なくとも1.4倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.25倍、少なくとも2.5倍、少なくとも2.75倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも6.0倍、少なくとも7.0倍、少なくとも8.0倍、少なくとも9.0倍、少なくとも10.0倍、少なくとも15.0倍、少なくとも20.0倍、少なくとも25.0倍、もしくは少なくとも50.0倍であってよい。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイル中の全ての遺伝子は、同じ増加倍数で上方調節された発現または活性を有してもよい。あるいは、PDマーカー発現プロファイル中の遺伝子は、変化するレベルの上方調節された発現または活性を有してもよい。

#### 【0045】

IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィール中での、プローブにより、またはキット中のプローブによりサンプル中で検出される任意の遺伝子の発現または活性の下方調節は、対照細胞、例えば、健康なボランティアの細胞または対照動物の細胞または培養中でIFNに曝露されていない細胞の基線レベルと比較して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%であってよい。IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィール中の全ての遺伝子は、同じ減少倍数で下方調節された発現または活性を有してもよい。あるいは、PDマーカ－発現プロフィール中の遺伝子は、変化するレベルの下方調節された発現または活性を有してもよい。

10

#### 【0046】

IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールに含まれる遺伝子数は、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも50個、少なくとも75個、少なくとも100個、少なくとも150個、少なくとも200個、少なくとも250個、少なくとも300個、少なくとも400個、少なくとも500個、少なくとも750個、少なくとも1000個、少なくとも1500個、少なくとも2000個、少なくとも2500個、少なくとも5000個、少なくとも10000個、または少なくとも15000個の遺伝子であってよい。これらの遺伝子は、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30および/もしくは31に列挙されたものならびに/または図72、74、75もしくは77に同定された遺伝子のいずれかを含んでもよい。IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールに含まれる遺伝子は、上方調節された遺伝子、下方調節された遺伝子、または上方および下方調節された遺伝子の組合せであってよい。

20

#### 【0047】

IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールに含まれる遺伝子は、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30および/もしくは31に提供された遺伝子ならびに/または図72、74、75もしくは77に同定された遺伝子のいずれかであってよい。IFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールに含まれる遺伝子は、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30および/もしくは31に提供された遺伝子ならびに/または図72、74、75もしくは77に同定された遺伝子のいずれかの少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは少なくとも100%からなるか、またはそれを含んでもよい。

30

#### 【0048】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカ－は、例えば、MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1; or MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFI6; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFI44L; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、ISG15; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、LAMP3; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、OASL; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、RSAD2; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFI44; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT2; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、OAS3; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、USP18; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、SIGLEC1; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、HERC5; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、DNAPTP6; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、LOC129607; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、EPSTI1; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、BIRC4BP; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、SIGLEC1; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、

40

50

プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6  
 ；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI44L；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、  
 ISG15；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、LAMP3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFI  
 T1、OASL；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、RSAD2；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、  
 IFIT1、IFI44；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI2；もしくはLLY6E、IFI27、OA  
 S1、IFIT1、OAS3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、USP18；もしくはLLY6E、IFI27  
 、OAS1、IFIT1、SIGLEC1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、HERC5；もしくはLLY6E  
 、IFI27、OAS1、IFIT1、DNAPTP6；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、LOC129607；も  
 しくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、EPSTI1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、BIRC  
 4BP；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、SIGLEC1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFI 10  
 T1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、  
 プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44  
 L、ISG15；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、LAMP3；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、I  
 FI6、OASL；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、RSAD2；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、  
 IFI6、IFI44；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI2；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1  
 、IFI6、OAS3；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、USP18；もしくはIFI27、OAS1、IFIT  
 1、IFI6、SIGLEC1；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、HERC5；もしくはIFI27、OAS1、  
 IFIT1、IFI6、DNAPTP6；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、LOC129607；もしくはIFI27  
 、OAS1、IFIT1、IFI6、EPSTI1；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、BIRC4BP；もしくは  
 IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、SIGLEC1；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、プローブ229 20  
 450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、プローブ235276\_a  
 tにより検出される遺伝子；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15；もしくはOAS1  
 、IFIT1、IFI6、IFI44L、LAMP3；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OASL；もしくはO  
 AS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、RSAD2；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI44；もし  
 くはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI2；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OAS3；  
 もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、USP18；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、SIG  
 LEC1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、HERC5；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44  
 L、DNAPTP6；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、LOC129607；もしくはOAS1、IFIT1、I  
 FI6、IFI44L、EPSTI1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、BIRC4BP；もしくはOAS1、I  
 FIT1、IFI6、IFI44L、SIGLEC1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ229450\_a 30  
 tにより検出される遺伝子；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ235276\_atに  
 より検出される遺伝子；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3；もしくはIFIT1、  
 IFI6、IFI44L、ISG15、OASL；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、RSAD2；もしくはIF  
 IT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFI44；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFI2；もし  
 くはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、OAS3；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、USP18；  
 もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、SIGLEC1；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15  
 、HERC5；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、DNAPTP6；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44  
 L、ISG15、LOC129607；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、EPSTI1；もしくはIFIT1、  
 IFI6、IFI44L、ISG15、BIRC4BP；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、プローブ229450 40  
 \_atにより検出される遺伝子；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、プローブ235276\_at  
 により検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、HERC5；もしくはIFI6  
 、IFI44L、ISG15、LAMP3、DNAPTP6；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、LOC129607；  
 もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、EPSTI1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、  
 BIRC4BP；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、プローブ229450\_atにより検出される遺  
 伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、プローブ235276\_atにより検出される遺伝  
 子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、SIGLEC1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LA  
 MP3、USP18；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OAS3；もしくはIFI6、IFI44L、ISG1  
 5、LAMP3、IFI2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、IFI44；もしくはIFI6、IFI44L  
 、ISG15、LAMP3、RSAD2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL；もしくはIFI44L  
 、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、IFI44；もしくは 50

IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、IFIT2; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、OAS3; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、USP18; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、SIGLEC1; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、HERC5; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、DNAPTP6; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、LOC129607; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、EPSTI1; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、BIRC4BP; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFIT2; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、OAS3; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、USP18; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、SIGLEC1; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、HERC5; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、DNAPTP6; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、LOC129607; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、EPSTI1; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、BIRC4BP; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、OAS3; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、USP18; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、SIGLEC1; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、HERC5; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、DNAPTP6; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、LOC129607; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、EPSTI1; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、BIRC4BP; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、USP18; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、SIGLEC1; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、HERC5; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、DNAPTP6; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、LOC129607; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、EPSTI1; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、BIRC4BP; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、SIGLEC1; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、HERC5; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、DNAPTP6; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、LOC129607; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、EPSTI1; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、BIRC4BP; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、HERC5; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、DNAPTP6; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、LOC129607; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、EPSTI1; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、BIRC4BP; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、DNAPTP6; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、LOC129607; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、EPSTI1; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、BIRC4BP; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、LOC129607; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、EPSTI1; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、BIRC4BP; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、EPSTI1; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、BIRC4BP; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; も

10

20

30

40

50

しくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、BIRC4BP；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP；もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはDNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはDNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはLOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子などの任意の少なくとも5個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロファイル中でのIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

# 【 0 0 4 9 】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI44L；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、ISG15；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、LAMP3；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、OASL；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、RSAD2；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI44；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI2；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、OAS3；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、USP18；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、SIGLEC1；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、HERC5；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、DNAPTP6；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、LOC129607；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、EPSTI1；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、BIRC4BP；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、ISG15；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、LAMP3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、OASL；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、RSAD2；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI2；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、OAS3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、USP18；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、SIGLEC1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、HERC5；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、DNAPTP6；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、LOC129607；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、EPSTI1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、BIRC4BP；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、LAMP3；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OASL；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、RSAD2；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI44；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI2；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OAS3；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、USP18；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、SIGLEC1；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、HERC5；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、DNAPTP6；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、LOC129607；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、EPSTI1；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、BIRC4BP；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ235276\_atにより検

10

20

30

40

50

出される遺伝子；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、OASL；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、RSAD2；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFI44；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFIT2；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、OAS3；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、USP18；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、SIGLEC1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、HERC5；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、DNAPTP6；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LOC129607；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、EPSTI1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、BIRC4BP；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、RSAD2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、IFI44；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、IFIT2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OAS3；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、USP18；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、SIGLEC1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、HERC5；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、DNAPTP6；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、LOC129607；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、EPSTI1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、BIRC4BP；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、IFI44；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、IFIT2；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、OAS3；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、USP18；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、SIGLEC1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、HERC5；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、DNAPTP6；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、LOC129607；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、EPSTI1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、BIRC4BP；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFIT2；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、OAS3；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、USP18；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、SIGLEC1；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、HERC5；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、DNAPTP6；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、LOC129607；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、EPSTI1；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、BIRC4BP；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、OAS3；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、USP18；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、SIGLEC1；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、HERC5；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、DNAPTP6；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、LOC129607；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、EPSTI1；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、BIRC4BP；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、USP18；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、SIGLEC1；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、HERC5；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、DNAPTP6；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、LOC129607；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、EPSTI1；もしくはLAMP3、OASL、RS

10

20

30

40

50

AD2、IFI44、IFIT2、BIRC4BP; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、SIGLEC1; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、HERC5; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、DNAPTP6; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、LOC129607; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、EPSTI1; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、BIRC4BP; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、HERC5; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、DNAPTP6; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、LOC129607; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、EPSTI1; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、BIRC4BP; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはRSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、DNAPTP6; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、LOC129607; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、EPSTI1; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、BIRC4BP; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、LOC129607; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、EPSTI1; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、BIRC4BP; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、EPSTI1; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、BIRC4BP; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、BIRC4BP; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP; もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはDNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子などの任意の少なくとも6個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

# 【 0 0 5 0 】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、ISG15; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、LAMP3; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、OASL; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、RSAD2; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IF

10

20

30

40

50



[illegible]

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

FIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、LOC129607；もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、EPSTI1；もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、BIRC4BP；もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607；もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、EPSTI1；もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、BIRC4BP；もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1；もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、BIRC4BP；もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはOAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP；もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはUSP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはSIGLEC1、HERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはHERC5、DNAPTP6、LOC129607、EPSTI1、BIRC4BP、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子などの任意の少なくとも7個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

# 【 0 0 5 1 】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、LAMP3；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OASL；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、RSAD2；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI44；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、IFI44L、IFI27；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、OAS3；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、USP18；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、SIGLEC1；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、HERC5；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、DNAPTP6；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、LOC129607；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、EPSTI1；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、BIRC4BP；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、プローブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、OASL；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、RSAD2；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFI44；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、IFI27；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、OAS3；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、USP18；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、SIGLEC1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、HERC5；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、DNAPTP6；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LOC129607；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、EPSTI1；もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15

50

50

子などの任意の少なくとも8個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【 0 0 5 2 】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、MX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI27; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、OAS3; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、USP18; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、SIGLEC1; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、HERC5; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、DNAPTP6; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、LOC129607; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、EPSTI1; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、BIRC4BP; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、gene detected by プロ  
 ープ229450\_at; もしくはMX1、LLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、プロープ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、OAS3; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、USP18; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、SIGLEC1; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、HERC5; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、DNAPTP6; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、LOC129607; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、EPSTI1; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、BIRC4BP; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プロープ229450\_atにより検出される遺伝子; もしくはLLY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、プロープ235276\_atにより検出される遺伝子; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、OAS3; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、USP18; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、SIGLEC1; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、HERC5; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、DNAPTP6; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、LOC129607; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、EPSTI1; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、BIRC4BP; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、DNAPTP6; もしくはIFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、OAS3、SIGLEC1; もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、OAS3、HERC5; もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFI27、OAS3、DNAPTP6; もしくはOAS1

、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、LOC129607；  
もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS  
3、EPSTI1；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、  
IFIT2、OAS3、BIRC4BP；もしくはOAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSA  
D2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはOAS1、I  
FIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、プローブ23527  
6\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSA  
D2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP  
3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、HERC5；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、I  
SG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、DNAPT6；もしくはIFIT1、IFI  
6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、LOC129607；もし  
くはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、E  
PSTI1；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS  
3、USP18、BIRC4BP；もしくはIFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44  
、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFIT1、IF  
I6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、プローブ235276  
\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI4  
4、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL  
、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、DNAPT6；もしくはIFI6、IFI44L、ISG1  
5、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、LOC129607；もしくはIF  
I6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、EPSTI  
1；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、S  
IGLEC1、BIRC4BP；もしくはIFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、  
OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI6、IFI  
44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、プローブ2352  
76\_atにより検出される遺伝子；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、I  
FIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、  
RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、LOC129607；もしくはIFI44L、ISG  
15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、EPSTI1；もし  
くはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5  
、BIRC4BP；もしくはIFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18  
、SIGLEC1、HERC5、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはIF  
I44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、プロ  
ーブ235276\_atにより検出される遺伝子；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、I  
FIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、LOC129607；もしくはISG15、LAMP3、OAS  
L、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、EPSTI1；もしくはIS  
G15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、BIR  
C4BP；もしくはISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HER  
C5、DNAPT6、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはISG15、LAMP3、OASL  
、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、プローブ235276\_atに  
より検出される遺伝子；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIG  
LEC1、HERC5、DNAPT6、LOC129607、EPSTI1；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT  
2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、LOC129607、BIRC4BP；もしくはLAMP3、OASL  
、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、LOC129607、プローブ  
229450\_atにより検出される遺伝子；もしくはLAMP3、OASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3  
、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、LOC129607、プローブ235276\_atにより検出される遺  
伝子；もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、L  
OC129607、EPSTI1、BIRC4BP；もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLE  
C1、HERC5、DNAPT6、LOC129607、EPSTI1、プローブ229450\_atにより検出される遺伝子；  
もしくはOASL、RSAD2、IFI44、IFIT2、OAS3、USP18、SIGLEC1、HERC5、DNAPT6、LOC1296





6、SAMD9L、GBP1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびSRGAP2などの任意の少なくとも6個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

#### 【0056】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1；もしくはSAMD9L、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはSAMD9L、GBP1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはSAMD9L、GBP1、OAS1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはSAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはSAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、GBP1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、GBP1、OAS1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI6、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI6、SAMD9L、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、SAMD9L、OAS1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびSRGAP2；もしくはIFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BP；もしくはIFI44、GBP1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、GBP1、OAS1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、SAMD9L、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI44、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、SAMD9L、GBP1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI44、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2；もしくはIFI44、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびSRGAP2；もしくはIFI44、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BP；もしくはIFI44、IFI6、OAS1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、SRGAP2、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、OAS1、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、GBP1、OAS1、およびBIRC4BP；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、BIRC4BP、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、BIRC4BP、およびSRGAP2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、およびRSAD2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、およびSRGAP2；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびBIRC4BP；もしくはIFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびSRGAP2などの任意の少なくとも5個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

#### 【0057】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2からなる群より選択される任意の少なくとも4個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさ

10

20

30

40

50

らに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0058】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2からなる群より選択される任意の少なくとも3個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

10

【0059】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、例えば、IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2からなる群より選択される任意の少なくとも2個の遺伝子を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0060】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

20

【0061】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCHO2を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

30

【0062】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

40

【0063】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、EPSTI1、およびRSAD2を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0064】

50

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子BCL2、BAK1、BAD、BAX、およびBCL2L1を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0065】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

10

【0066】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

20

【0067】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0068】

30

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0069】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

40

【0070】

発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、LY6E、SIGLEC1、およびUSP18を含んでもよい。そのような発現プロフィール中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28お

50

よび／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0071】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、およびIFIT1を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0072】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

10

【0073】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

20

【0074】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子IFI27、IL-121R 2、IL-15R、IL-15、サイトカインシグナリング抑制因子1 (SOCS1)、janus(ヤヌス)キナーゼ2、CXCL11 (T-TAC)、TNFSF13B (BAFF)、TRAF-型ドメイン1 (TRAFD1)、SERPING1、CD274 (PD1-L)、インドールアミン2,3ジオキシゲナーゼ (INDO)、リンパ球活性化遺伝子3 (LAG3)、およびカスパーゼ5を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

【0075】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、少なくとも遺伝子、補体因子B、インスリン様増殖因子(IGF2BP3)、サイクリンA1、ニューロピリン2、補体1qB、補体1qC、CD80、CD47、MMP14、toll-様受容体3 (TLR3)、TLRアダプター分子 2 (TICAM2)、マクロファージスカベンジャー受容体-1 (MSR1)、デスモブラキン、PDGR受容体、CCL13 (MCP-4)、CXCL13 (BCA-1)、CCL19 (CCR7)、IL-1ファミリー5、プリン作動性受容体P2X7、IRS1、カスパーゼ3、およびサイクリン依存的キナーゼ様1 (CDKL1)を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および／もしくは20および／もしくは21および／もしくは22および／もしくは23および／もしくは24および／もしくは26および／もしくは28および／もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

30

40

【0076】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、アジポネクチン、 $\alpha$ -フェットタンパク質、アポリポタンパク質CIII、 $\alpha$ -2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、vWF、BDNF、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペルオキシダーゼ、RANTES、またはトロンボポエチンの血清タンパク質レベルの任意の1つ以上の変化を含んでもよい。

【0077】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、アジポネクチン、 $\alpha$ -フェットタンパク

50

質、アポリポタンパク質CIII、 $\alpha$ -2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、またはvWFの血清タンパク質レベルの任意の1つ以上の変化を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

#### 【0078】

発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーは、BDNK、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペルオキシダーゼ、RANTES、またはトロンボポエチンの血清タンパク質レベルの任意の1つ以上の変化を含んでもよい。そのような発現プロファイル中のIFN 誘導性PDマーカーはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30に列挙された少なくとも1個以上の遺伝子を含んでもよい。

#### 【0079】

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルは、発現または活性が、非基線レベルのIFNに曝露された細胞中で下方調節される遺伝子をさらに含んでもよい。発現または活性が下方調節される遺伝子は、表31に同定された遺伝子のいずれかであってもよい。これらの遺伝子は、SLC4A1、PRSS33、FCER1A、BACH2、KLRB1、D4S234E、T細胞受容体 $\alpha$ 座/T細胞受容体 $\beta$ 座、FEZ1、AFF3、CD160、ABCB1、PTCH1、OR2W3、IGHD、NOG、NR3C2、TNS1、PDZK1IP1、SH2D1B、STRBP、ZMYND11、TMOD1、FCRLA、DKFZp761P0423、EPB42、NR6A1、LOC341333、MS4A1、IGHM、SIGLECP3、KIR2DS2、PKIA、BLR1、C5orf4、MYLK、LOC283663、MAD1L1、CXC L5、D4S234E、FCRLA、KRT1、c16orf74、ABCB4、またはGPRASP1のいずれか1個以上を含んでもよい。任意の数のこれらの遺伝子は、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルにおけるPDマーカーとして役立つ。例えば、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、または少なくとも50個の下方調節される遺伝子が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルに含まれていてもよい。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28に列挙された遺伝子を含んでもよい。

#### 【0080】

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルは、遺伝子FEZ1を含んでもよく、または遺伝子FEZ1およびNOGを含んでもよく、または遺伝子NOGを含んでもよく、または遺伝子FEZ1、NOG、およびSLC4A1を含んでもよく、または遺伝子SLC4A1を含んでもよく、または遺伝子NOGおよびSLC4A1を含んでもよく、または遺伝子FEZ1、NOG、SLC4A1、およびD4S234Eを含んでもよく、または遺伝子FEZ1、NOG、SLC4A1、D4S234E、およびPRSS33を含んでもよい。IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルはさらに、表19および/もしくは20および/もしくは21および/もしくは22および/もしくは23および/もしくは24および/もしくは26および/もしくは28および/もしくは30および/もしくは31に列挙された遺伝子を含んでもよい。

#### 【0081】

下方調節される遺伝子は、対照細胞、例えば、健康なボランティアの細胞または対照動物の細胞または培養中でIFN に曝露された細胞のものの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%

10

20

30

40

50

、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の下方調節された発現または活性を有してもよい。

【0082】

IFN 誘導性PDマーカの遺伝子発現または活性の上方または下方調節を、当業界で公知の任意の手段により決定することができる。例えば、遺伝子発現の上方または下方調節を、mRNAレベルを決定することにより検出することができる。mRNA発現を、ノーザンブロットティング、スロットブロットティング、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応、または遺伝子チップハイブリダイゼーション技術により決定することができる。例えば、遺伝子チップハイブリダイゼーション技術のための核酸アレイの作製については、米国特許第5,744,305号および第5,143,854号を参照されたい。

10

【0083】

IFN 誘導性PDマーカの遺伝子発現または活性の上方または下方調節を、タンパク質レベルを検出することにより決定することができる。タンパク質レベルが検出される上方または下方調節される遺伝子は、アジポネクチン、 $\alpha$ -フェットタンパク質、アポリポタンパク質CIII、 $\alpha$ -2ミクログロブリン、癌抗原125、癌抗原19-9、エオタキシン、FABP、第VII因子、フェリチン、IL-10、IL-12p70、IL-16、IL-18、IL-1ra、IL-3、MCP-1、MMP-3、ミオグロビン、SGOT、組織因子、TIMP-1、TNF RII、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、vWF、BDNF、補体3、CD40リガンド、EGF、ENA-78、EN-RAGE、IGF-1、MDC、ミエロペルオキシダーゼ、RANTES、またはトロンボポエチンのうちの任意の1個、任意の2個、任意の3個、任意の4個、任意の5個、任意の6個、任意の7個、任意の8個、任意の9個、任意の10個、任意の12個、任意の15個、任意の20個、任意の25個、任意の30個、任意の35個以上であってもよい。タンパク質発現レベルを検出する方法としては、酵素結合免疫吸着アッセイ、ウェスタンブロットティング、タンパク質アレイ、および銀染色などの免疫に基づくアッセイが挙げられる。

20

【0084】

IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルは、タンパク質活性のプロファイルを含んでもよい。IFN 誘導性PDマーカの遺伝子発現または活性の上方または下方調節を、限定されるものではないが、検出可能なリン酸化活性、脱リン酸化活性、または切断活性などのタンパク質の活性を検出することにより決定することができる。さらに、IFN 誘導性PDマーカの遺伝子発現または活性の上方または下方調節を、これらの遺伝子発現レベルまたは活性の任意の組合せを検出することにより決定することができる。

30

【0085】

IFN により媒介される障害を治療するための候補治療剤を、本発明により包含される方法により同定することができる。候補治療剤は、小分子または生物学的薬剤などの任意の型の分子であってよい。本発明により包含される方法により同定される候補治療剤を、疾患、障害、または症状のための治療剤として有用なものとしてすぐに同定することができる。あるいは、本発明により包含される方法により同定される候補治療剤を、患者を治療するための選択の前にさらに試験し、および/または改変する必要がある。あるいは、本発明により包含される方法により同定される候補治療剤を、さらに試験した後、患者を治療するための分子として選択除去することができる。

【0086】

40

候補治療剤を同定する方法においては、IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを含む細胞を、薬剤と接触させる。この細胞は、IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを含む市販の不死化細胞系、IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを誘導するようにIFN で処理された市販の不死化細胞系、IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを有する患者から単離された細胞、または健康な患者から単離され、IFN 誘導性PDマーカ発現プロファイルを誘導するようにIFN で処理された細胞などの任意の型の細胞であってよい。

【0087】

前記細胞のIFN 誘導性PDマーカ発現プロファイル中の変化の存在または非存在を、該細胞を前記薬剤と接触させた後に検出する。変化の存在は、IFN 誘導性PDマーカ発

50

現プロフィール中の少なくとも1個の遺伝子の上方調節された発現もしくは活性の少なくとも10%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも20%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも30%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも40%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも50%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも60%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも70%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも75%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも80%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも85%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも90%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも95%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも96%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも97%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも98%の減少、少なくとも1個の上方調節された遺伝子の少なくとも99%の減少、または少なくとも1個の上方調節された遺伝子の100%の減少などのIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールの任意の変化であってよい。あるいは、またはさらに、変化の存在は、IFN 誘導性PDマーカー発現プロフィール中の少なくとも1個の下方調節された遺伝子の発現もしくは活性の少なくとも10%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも20%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも30%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも40%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも50%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも60%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも70%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも75%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも80%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも85%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも90%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも95%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも96%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも97%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも98%の増加、少なくとも1個の下方調節された遺伝子の少なくとも99%の増加、または少なくとも1個の下方調節された遺伝子の100%の増加などのIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールの任意の変化であってよい。

【0088】

患者の疾患進行をモニターする方法においては、患者に由来するサンプルを、薬剤、例えば、I型IFNもしくはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤、またはI型IFNもしくはIFN に結合し、その活性を調節しない薬剤、またはI型IFNもしくはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を含んでもよい薬剤の組合せの投与の前後に取得することができる。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを、サンプル中で取得する(薬剤投与の前後に)。サンプル中のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを比較する。比較は、サンプル中に存在するI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数のものであるか、またはサンプル中に存在するI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの量のものであるか、またはその任意の組合せであってよい。上方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数またはレベル(またはその任意の組合せ)が治療剤の投与の前に得られたサンプルと比較して該治療剤の投与の後に得られたサンプルにおいて減少する場合、該治療剤の効力を示す変化を示し得る。上方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個減少してもよい。任意の所与の上方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーのレベルは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少してもよい。減少したレベルを有する上方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6

10

20

30

40

50

個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。減少した数および減少したレベルの上方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカの任意の組合せは、効力を示唆し得る。下方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカの数またはレベル(またはその任意の組合せ)が、治療剤の投与の前に得られたサンプルと比較して、該治療剤の投与の後に得られたサンプルにおいて減少する場合、該治療剤の効力を示す変化を示し得る。下方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカ数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個減少してもよい。任意の所与の下方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカのレベルは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少してもよい。増加したレベルを有する下方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカ数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。減少した数および増加したレベルの下方調節されるI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカの任意の組合せは、効力を示し得る。

10

## 【0089】

20

患者から得られるサンプルを、前記薬剤の1回目の投与の前に、すなわち、該患者が該薬剤に対してナイーブであるときに取得する。あるいは、該患者から得られるサンプルは、治療の過程において該薬剤の投与後に生じてもよい。例えば、前記薬剤を、モニタリングプロトコルの開始前に投与することができる。前記薬剤の投与後、さらなるサンプルを患者から取得することができ、サンプル中のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカを比較する。サンプルは、同じか、または異なる型のものであってよく、例えば、得られた各サンプルは血液サンプルであるか、または得られた各サンプルは血清サンプルであってよい。各サンプル中で検出されたI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカは同じであってもよく、実質的に重複してもよく、または類似していてもよい。

## 【0090】

30

サンプルを、前記治療剤の投与の前後の任意の時間に取得することができる。前記治療剤の投与後に得られるサンプルを、該治療剤の投与の少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも8日後、少なくとも9日後、少なくとも10日後、少なくとも12日後、または少なくとも14日後に取得することができる。前記治療剤の投与後に取得されるサンプルを、該治療剤の投与の少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、少なくとも5週間後、少なくとも6週間後、少なくとも7週間後、または少なくとも8週間後に取得することができる。前記治療剤の投与後に得られるサンプルを、該治療剤の投与の少なくとも2ヶ月後、少なくとも3ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、少なくとも5ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に取得することができる。

40

## 【0091】

さらなるサンプルを、前記治療剤の投与後に患者から取得することができる。少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個のサンプルを患者から取得して、長時間に渡る疾患または障害の進行または退行をモニターすることができる。疾患の進行を、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、少なくとも3年間、少なくとも4年間、少なくとも5年間、少なくとも10年間に渡って、または患

50



者の生涯に渡ってモニターすることができる。さらなるサンプルを、毎月、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、年に2回、または毎年の間隔などの規則的な間隔で患者から取得することができる。サンプルを、規則的な間隔で前記薬剤の投与後に患者から取得することができる。例えば、サンプルを、前記薬剤のそれぞれの投与の1週間後に、または該薬剤のそれぞれの投与の2週間後に、または該薬剤のそれぞれの投与の3週間後に、または該薬剤のそれぞれの投与の1ヶ月後に、または該薬剤のそれぞれの投与の2ヶ月後に患者から取得することができる。あるいは、複数のサンプルを、前記薬剤の1回の投与後またはそれぞれの投与後に患者から取得することができる。

【0092】

患者における疾患の進行を、薬剤の投与の非存在下で同様にモニターすることができる。10  
サンプルを、前記疾患または障害を有する患者から定期的に取得することができる。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数が、より早く得られたサンプルと比較してより後に得られたサンプル中で増加する場合、疾患の進行を同定することができる。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個増加してもよい。任意の所与の上方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-のレベルが少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する場合、疾患の進行を同定することができる。任意の所与の下方調節されるI型IFNまたはIFN 20  
誘導性PDマーカ-のレベルが少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少する場合、疾患の進行を同定することができる。増加したレベルを有する上方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。減少したレベルを有する下方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。増加した数および増加したレベルの上方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の任意の組合せは、疾患の進行を示し得る。あるいは、または一緒に、減少した数および減少したレベルの下方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の任意の組合せは、疾患の進行を示し得る。また、疾患の退行を、薬剤により治療されていない疾患または障害を有する患者において同定することもできる。この例においては、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数が、より早く得られたサンプルと比較してより後に得られたサンプルにおいて減少する場合、退行を同定することができる。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個減少してもよい。任意の所与の上方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-のレベルが、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少する場合、疾患の退行を同定することができる。任意の所与の下方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-のレベルが、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する場合、疾患の退行を同定することができる。減少したレベルを有する上方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ-の数は、少なくとも1個、少 50

なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。増加したレベルを有する下方調節されるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカーの数は、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、または少なくとも35個であってよい。任意の期間に渡って、また任意の間隔でサンプルを取得することにより、疾患の進行または疾患の退行をモニターすることができる。疾患の進行または疾患の退行を、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、少なくとも3年間、少なくとも4年間、少なくとも5年間、少なくとも10年間に渡って、または患者の生涯に渡ってサンプルを取得することによりモニターすることができる。疾患の進行または疾患の退行を、少なくとも毎月、月に2回、3ヶ月に1回、年に2回、または毎年、サンプルを取得することによりモニターすることができる。このサンプルを厳密な間隔で取得する必要はない。

10

**【0093】**

本発明はまた、キットおよびプローブも包含する。このプローブは、INF 誘導性PDマーカー発現プロフィールに含有させることができる任意の遺伝子の任意の発現または活性を検出する任意の分子であってよい。

20

**【0094】**

本発明はまた、IFN活性を検出する方法も包含する。これらの方法は、インターフェロンにより刺激される応答エレメントの制御下でリポーター遺伝子を含むポリヌクレオチド配列を含む細胞を用いることができる。該ポリヌクレオチド配列を含む細胞は、ポリヌクレオチド配列を用いるトランスフェクションもしくは形質転換の影響を受けやすく、培養物中で維持することができる任意の細胞であってよい。これらの細胞としては、動物細胞、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、または植物細胞が挙げられる。これらの細胞は、付着性であってもよく、または懸濁液中で増殖してもよい。細胞が動物細胞である場合、それらはHeLa、COS、NIH3T3、AGS、293、CHO、Huh-7、HUVEC、MCF-7、C6、BHK-21、BNL CL2、C2C12、HepG2、およびATDC5などの公知の細胞系に由来するものであってよい。数え切れない他の細胞系が公知であり、当業者であれば取得することができる。あるいは、この細胞は不死化されていてもよい一次細胞であってもよい。

30

**【0095】**

前記細胞は、インターフェロンにより刺激される応答エレメントの制御下にリポーター遺伝子を含むポリヌクレオチド配列を含んでもよい。このポリヌクレオチド配列は、前記細胞のDNA中に安定に組込まれたものであるか、または該細胞中で安定であるか、もしくは一過的であってよい染色体外エレメントであってよい。該ポリヌクレオチドは、裸のポリヌクレオチド分子、脂質もしくは他の分子と複合体化されたポリヌクレオチド分子、またはウイルス粒子中のポリヌクレオチドとして前記細胞に導入されたものであってよい。

40

**【0096】**

前記ポリヌクレオチドを裸のポリヌクレオチド分子として導入した場合、該ポリヌクレオチドは線状または環状の分子であってよい。環状ポリヌクレオチド分子の非限定例としては、プラスミド、および人工染色体が挙げられる。これらのベクターを酵素を用いて切断して、例えば、線状ポリヌクレオチド分子を作製することができる。

**【0097】**

さらに、前記ポリヌクレオチドを裸のポリヌクレオチドとして導入した場合、それは当業界でよく知られた多くの技術のいずれかにより細胞中に導入されたものであってよい。これらの技術としては、限定されるものではないが、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、および微粒子銃送達が挙げられる。また、例えば、LoefflerおよびBe

50

hr, 1993, Meth. Enzymol. 217:599-618; Cohenら、1993, Meth. Enzymol. 217:618-644; Clin. Pharma. Ther. 29:69-92 (1985)、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989ならびにAusubelら(編)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., N.Y., N.Y. (1987-2001)も参照されたい。

#### 【 0 0 9 8 】

前記ポリヌクレオチドを脂質もしくはリポソームとの複合体として導入した場合、それも当業者にとって公知の多くの技術の1つにより導入されたものであってよい。脂質またはリポソームは、DNAまたはRNAに結合して、疎水性コーティングされた送達ビヒクルを提供する脂肪粒子または脂質の混合物を含む。好適なりポソームは、卵、植物などの天然起源またはホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリンもしくはホスファチジリノシトールなどの動物起源のリン脂質などの従来の合成または天然のリン脂質リポソーム材料のいずれかを含んでもよい。また、例えば、ジミリスチルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリンならびに対応する合成ホスファチジリエタノールアミンおよびホスファチジルグリセロールなどの合成リン脂質を用いることもできる。ベクターとコンジュゲートさせることができる脂質またはリポソームも、当業者にとっては商業的に入手可能である。当業者には公知の市販の脂質またはリポソームトランスフェクション試薬の例としては、LIPOFECTAMINE(商標)(Invitrogen)、GENEJUICE(登録商標)(Novagen)、GENEJAMMER(登録商標)(Stratagene)、FUGENE(登録商標)HD(Roche)、MEGAFECTIN(商標)(Qbiogene)、SUPERFECT(登録商標)(Qiagen)、およびEFFECTENE(登録商標)(Qiagen)が挙げられる。

#### 【 0 0 9 9 】

前記ポリヌクレオチドを他の分子との複合体として導入した場合、それは圧縮されたものであるか、またはナノスフィア中であってもよい。圧縮されたポリヌクレオチド複合体は、米国特許第5,972,901号、第6,008,336号、および第6,077,835号に記載されている。ナノスフィアは、米国特許第5,718,905号および第6,207,195号に記載されている。核酸を複合体化するこれらの圧縮されたポリヌクレオチド複合体およびナノスフィアは、ポリマーカチオンを用いる。典型的なポリマーカチオンとしては、ゼラチン、ポリ-L-リジン、およびキトサンが挙げられる。あるいは、前記ポリヌクレオチドは、DEAE-デキストランと複合体化されたものであるか、またはリン酸カルシウム共沈降、もしくは塩化カルシウム共沈降などの技術を用いてトランスフェクトされたものであってよい。

#### 【 0 1 0 0 】

前記ポリヌクレオチドをウイルスと結合させて導入した場合、該ウイルスはポリヌクレオチド送達のための任意のよく知られた好適なウイルスであってよい。ベクターとして用いることができるウイルスの例としては、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス(例えば、単純ヘルペスウイルス)、ワクシニアウイルス、パポバウイルス、センダイウイルス、SV40ウイルス、呼吸器合胞体ウイルスなどが挙げられる。

#### 【 0 1 0 1 】

前記ポリヌクレオチド配列は、リポーター遺伝子およびインターフェロン刺激応答エレメントを含んでもよい。該リポーター遺伝子は、ルシフェラーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、または分泌胎盤アルカリホスファターゼのいずれか1種であってよい。様々な多くのこれらのリポーター遺伝子、例えば、緑色蛍光タンパク質およびルシフェラーゼが公知であり、当業者であれば容易に同定および/または製造することができる。列挙されたものに加えて、他のリポーター遺伝子も当業者には公知であり、容易に入手可能である。インターフェロン刺激応答エレメントも当業者には公知である。それらを、Stratagene、Clontech、およびBiomaxなどの業者から取得することができる。また、それらは例え

ば、Alcantaraら(Nuc. Acid. Res. 30 (2002):2068-2075)およびKirchhoffら(Oncogene 18 (1999):3725-3736)に報告されている。

【0102】

前記アッセイにおいて用いられる細胞を、サンプルと共にインキュベートすることができる。このサンプルを、患者から、患者サンプルを有する業者から取得するか、または対照サンプルを補正のために、もしくは対照として用いることができる。前記サンプルを患者から取得する場合、それは、全血、唾液、尿、滑液、骨髓、脳脊髄液、鼻分泌物、痰、羊水、気管支肺胞洗浄細胞、末梢血単核細胞、総白血球、リンパ節細胞、脾臓細胞、扁桃腺細胞、または皮膚などの任意の生物学的液体または組織であってよい。

【0103】

リポーター遺伝子の発現を、当業界でよく知られた任意の手段により検出する。この発現は、「0」であっても、サンプル中のIFN活性を示す。さらに、当業者であれば、任意のレベルのリポーター遺伝子発現を定量化した後、サンプル中のIFN活性のレベルと関連させることができる。

【0104】

出願人は、本発明の態様のいくつかを説明するための非限定的な実施形態のセットを提供する。

【0105】

実施形態

実施形態1. I型IFNまたはIFNにより媒介される疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、

I型IFNまたはIFNに結合し、その活性を調節する薬剤を投与することを含み；

該患者はI型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルを含み；

ならびに該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する、前記方法。

【0106】

実施形態2. 前記患者のI型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルの中和を検出することをさらに含む、実施形態1に記載の方法。

【0107】

実施形態3. I型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0108】

実施形態4. 前記薬剤が生物学的薬剤である、実施形態1に記載の方法。

【0109】

実施形態5. 前記薬剤が抗体である、実施形態4に記載の方法。

【0110】

実施形態6. 前記抗体がMEDI-545である、実施形態5に記載の方法。

【0111】

実施形態7. 前記抗体が1種以上のI型IFNまたはIFNサブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態5に記載の方法。

【0112】

実施形態8. 前記薬剤の投与が、前記疾患または障害の1つ以上の症候を軽減する、実施形態1に記載の方法。

【0113】

実施形態9. 前記抗体を、約0.03~30 mg/kgの用量で投与する、実施形態5に記載の方法。

【0114】

実施形態10. 前記抗体を0.3~3 mg/kgの用量で投与する、実施形態9に記載の方法。

【0115】

10

20

30

40

50

実施形態11．前記抗体を0.03～1 mg/kgの用量で投与する、実施形態10に記載の方法。

【0116】

実施形態12．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを少なくとも10%中和する、実施形態9～11のいずれか1つに記載の方法。

【0117】

実施形態13．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを少なくとも20%中和する、実施形態12に記載の方法。

【0118】

実施形態14．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを少なくとも30%中和する、実施形態13に記載の方法。

10

【0119】

実施形態15．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを少なくとも40%中和する、実施形態14に記載の方法。

【0120】

実施形態16．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを少なくとも50%中和する、実施形態15に記載の方法。

【0121】

実施形態17．I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態1に記載の方法。

20

【0122】

実施形態18．I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が狼瘡である、実施形態17に記載の方法。

【0123】

実施形態19．I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が乾癬である、実施形態17に記載の方法。

【0124】

実施形態20．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8および14の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

30

【0125】

実施形態21．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、PDマーカー遺伝子の転写物を含む、実施形態1に記載の方法。

【0126】

実施形態22．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、PDマーカー遺伝子から発現されたポリペプチドを含む、実施形態1に記載の方法。

【0127】

実施形態23．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

40

【0128】

実施形態24．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCH02の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0129】

実施形態25．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の

50

上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0130】

実施形態26. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0131】

実施形態27. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

10

【0132】

実施形態28. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0133】

実施形態29. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

20

【0134】

実施形態30. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0135】

実施形態31. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

30

【0136】

実施形態32. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態1に記載の方法。

【0137】

実施形態33. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1およびIFIT1の発現または活性の上方調節をさらに含む、実施形態32に記載の方法。

【0138】

実施形態34. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子OAS2およびOAS1の発現または活性の上方調節をさらに含む、実施形態33に記載の方法。

40

【0139】

実施形態35. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、実施形態3または33のいずれか1つに記載の方法。

【0140】

実施形態36. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、実施形態1に記載の方法。

【0141】

50

実施形態37．前記ポリペプチドが血清中に増加したレベルで検出される、実施形態22に記載の方法。

【0142】

実施形態38．ポリペプチドが癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3を含む、実施形態37に記載の方法。

【0143】

実施形態39．前記ポリペプチドが血清中に減少したレベルで検出される、実施形態22に記載の方法。

【0144】

実施形態40．前記ポリペプチドがEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドを含む、実施形態39に記載の方法。

10

【0145】

実施形態41．中程度または強いI型IFNまたはIFN PDマーカープロファイルを含む自己免疫疾患患者を治療する方法であって、  
I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与することを含み；  
該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する、前記方法。

【0146】

実施形態42．前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの中和を検出することをさらに含む、実施形態41に記載の方法。

20

【0147】

実施形態43．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1 IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0148】

実施形態44．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0149】

30

実施形態45．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCH02の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0150】

実施形態46．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0151】

40

実施形態47．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0152】

実施形態48．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0153】

50

実施形態49．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0154】

実施形態50．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0155】

10

実施形態51．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0156】

実施形態52．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0157】

20

実施形態53．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

【0158】

実施形態54．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1およびIFIT1の発現または活性の上方調節をさらに含む、実施形態53に記載の方法。

【0159】

実施形態55．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8、および14の発現または活性の上方調節を含む、実施形態41に記載の方法。

30

【0160】

実施形態56．前記薬剤が生物学的薬剤である、実施形態41に記載の方法。

【0161】

実施形態57．前記薬剤が抗体である、実施形態41に記載の方法。

【0162】

実施形態58．前記抗体がMEDI-545である、実施形態57に記載の方法。

【0163】

実施形態59．前記抗体が1個以上のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態57に記載の方法。

【0164】

40

実施形態60．前記薬剤の投与が前記疾患または障害の1種以上の症候を軽減する、実施形態41に記載の方法。

【0165】

実施形態61．前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、実施形態57に記載の方法。

【0166】

実施形態62．前記抗体を0.3～3 mg/kgの用量で投与する、実施形態57に記載の方法。

【0167】

実施形態63．前記抗体を0.03～1 mg/kgの用量で投与する、実施形態57に記載の方法。

【0168】

50



実施形態64．前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも10%中和する、実施形態41に記載の方法。

【0169】

実施形態65．前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも20%中和する、実施形態64に記載の方法。

【0170】

実施形態66．前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも30%中和する、実施形態65に記載の方法。

【0171】

実施形態67．前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも40%中和する、実施形態66に記載の方法。

10

【0172】

実施形態68．前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも50%中和する、実施形態67に記載の方法。

【0173】

実施形態69．前記自己免疫疾患患者が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎患者である、実施形態41に記載の方法。

【0174】

実施形態70．前記患者が狼瘡患者である、実施形態69に記載の方法。

【0175】

20

実施形態71．前記患者が乾癬患者である、実施形態69に記載の方法。

【0176】

実施形態72．それを必要とする患者においてI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを中和する方法であって、I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を該患者に投与することを含み、該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを中和する、前記方法。

【0177】

実施形態73．前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールの中和を検出することをさらに含む、実施形態72に記載の方法。

【0178】

30

実施形態74．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1 IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0179】

実施形態75．前記薬剤が生物学的薬剤である、実施形態72に記載の方法。

【0180】

実施形態76．前記薬剤が抗体である、実施形態75に記載の方法。

【0181】

実施形態77．前記抗体がMEDI-545である、実施形態76に記載の方法。

【0182】

40

実施形態78．前記抗体が1個以上のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態76に記載の方法。

【0183】

実施形態79．前記薬剤の投与が前記疾患または障害の1種以上の症候を軽減する、実施形態72に記載の方法。

【0184】

実施形態80．前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、実施形態76に記載の方法。

【0185】

実施形態81．前記抗体を0.3～3 mg/kgの用量で投与する、実施形態80に記載の方法。

50

## 【 0 1 8 6 】

実施形態82．前記抗体を0.03～1 mg/kgの用量で投与する、実施形態81に記載の方法。

## 【 0 1 8 7 】

実施形態83．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも10%中和する、実施形態80～82のいずれか1つに記載の方法。

## 【 0 1 8 8 】

実施形態84．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも20%中和する、実施形態83に記載の方法。

## 【 0 1 8 9 】

実施形態85．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも30%中和する、実施形態84に記載の方法。

10

## 【 0 1 9 0 】

実施形態86．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも40%中和する、実施形態85に記載の方法。

## 【 0 1 9 1 】

実施形態87．前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも50%中和する、実施形態86に記載の方法。

## 【 0 1 9 2 】

実施形態88．前記自己免疫疾患患者が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎患者である、実施形態72に記載の方法。

20

## 【 0 1 9 3 】

実施形態89．前記患者が狼瘡患者である、実施形態88に記載の方法。

## 【 0 1 9 4 】

実施形態90．前記患者が乾癬患者である、実施形態88に記載の方法。

## 【 0 1 9 5 】

実施形態91．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8、および14の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

## 【 0 1 9 6 】

実施形態92．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、PDマーカー遺伝子の転写物を含む、実施形態72に記載の方法。

30

## 【 0 1 9 7 】

実施形態93．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、PDマーカー遺伝子から発現されるポリペプチドを含む、実施形態72に記載の方法。

## 【 0 1 9 8 】

実施形態94．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

## 【 0 1 9 9 】

実施形態95．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCH02の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

40

## 【 0 2 0 0 】

実施形態96．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

## 【 0 2 0 1 】

50

実施形態97. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0202】

実施形態98. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0203】

実施形態99. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0204】

実施形態100. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0205】

実施形態101. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0206】

実施形態102. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0207】

実施形態103. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0208】

実施形態104. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1およびIFIT1の発現または活性の上方調節をさらに含む、実施形態103に記載の方法。

【0209】

実施形態105. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、実施形態74または94~104のいずれか1つに記載の方法。

【0210】

実施形態106. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節を含む、実施形態72に記載の方法。

【0211】

実施形態107. 前記ポリペプチドが、血清中で増加したレベルで検出される、実施形態93に記載の方法。

【0212】

実施形態108. 前記ポリペプチドが癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3を含む、実施形態107に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 3 】

実施形態109．前記ポリペプチドが血清中で減少したレベルで検出される、実施形態93に記載の方法。

## 【 0 2 1 4 】

実施形態110．前記ポリペプチドがEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドを含む、実施形態109に記載の方法。

## 【 0 2 1 5 】

実施形態111．患者の自己免疫疾患進行をモニターまたは当該進行の予後を判定する方法であって、患者に由来する第1のサンプル中で第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを取得することを含む、前記方法。

10

## 【 0 2 1 6 】

実施形態112．第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが強いプロフィールであり、患者の予後が疾患進行である、実施形態111に記載の方法。

## 【 0 2 1 7 】

実施形態113．前記自己免疫疾患がSLEであり、その進行がSLE再燃である、実施形態112に記載の方法。

## 【 0 2 1 8 】

実施形態114．前記第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが弱いプロフィールであり、患者の予後が疾患退行である、実施形態111に記載の方法。

## 【 0 2 1 9 】

20

実施形態115．患者に由来する第2のサンプル中で第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを取得することを含み、第1の発現プロフィールと比較して、第2の発現プロフィール中のI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数もしくはレベルの増加が、疾患の進行を予測するか、または第1の発現プロフィールと比較して、第2の発現プロフィール中のI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数もしくはレベルの減少が、疾患の退行を予測することをさらに含む、実施形態111に記載の方法。

## 【 0 2 2 0 】

実施形態116．IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を用いる治療を受けている患者の疾患進行をモニターする方法であって、

該患者に由来する第1のサンプル中の第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを取得すること；

30

IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を投与すること；

該患者に由来する第2のサンプル中の第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを取得すること；ならびに

第1および第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを比較すること、を含み、第1および第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールにおける変化が、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の効力レベルを示す、前記方法。

## 【 0 2 2 1 】

実施形態117．第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

40

## 【 0 2 2 2 】

実施形態118．第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

## 【 0 2 2 3 】

実施形態119．第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCHO2の発現ま

50

たは活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

【0224】

実施形態120. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

【0225】

実施形態121. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

10

【0226】

実施形態122. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

【0227】

実施形態123. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

20

【0228】

実施形態124. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子AMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

【0229】

実施形態125. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子AMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

30

【0230】

実施形態126. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

【0231】

実施形態127. 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態116に記載の方法。

40

【0232】

実施形態128. 前記変化が前記遺伝子の発現または活性レベルの上方調節の減少である、実施形態116に記載の方法。

【0233】

実施形態129. 前記疾患が狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイドーシス、および乾癬である、実施形態116に記載の方法。

【0234】

実施形態130. 前記疾患が狼瘡である、実施形態129に記載の方法。

【0235】

実施形態131. 前記治療剤が小分子または生物学的薬剤である、実施形態116に記載の方法。

50

法。

【0236】

実施形態132．生物学的薬剤が抗体である、実施形態131に記載の方法。

【0237】

実施形態133．前記抗体がMEDI-545である、実施形態132に記載の方法。

【0238】

実施形態134．第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを、前記治療剤を投与する前に取得する、実施形態116に記載の方法。

【0239】

実施形態135．第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを、前記治療剤を投与する時点で取得する、実施形態116に記載の方法。

10

【0240】

実施形態136．第1および第2のサンプルが全血または血清である、実施形態116に記載の方法。

【0241】

実施形態137．前記患者に由来する第3のサンプル中の第3のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得することをさらに含む、実施形態116に記載の方法。

【0242】

実施形態138．前記患者に由来する第4のサンプル中の第4のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得することをさらに含む、実施形態137に記載の方法。

20

【0243】

実施形態139．前記患者に由来する第5のサンプル中の第5のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得することをさらに含む、実施形態138に記載の方法。

【0244】

実施形態140．前記患者に由来する第6のサンプル中の第6のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得することをさらに含む、実施形態139に記載の方法。

【0245】

実施形態141．第2のサンプルを、前記治療剤の投与の少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、実施形態116に記載の方法。

30

【0246】

実施形態142．第3のサンプルを、第2のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、実施形態137に記載の方法。

【0247】

実施形態143．第4のサンプルを、第3のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、実施形態138に記載の方法。

【0248】

実施形態144．第5のサンプルを、第4のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、実施形態139に記載の方法。

40

【0249】

実施形態145．変化が前記遺伝子の発現または活性の上方調節の減少である、実施形態116に記載の方法。

【0250】

実施形態146．前記減少が、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%である、

50

実施形態145に記載の方法。

【0251】

実施形態147. IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として患者を同定する方法であって、該患者に由来するサンプル中のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在または非存在を検出することを含み、IFN に誘導されるPDマーカー発現プロファイルの存在の検出が、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として該患者を同定する、前記方法。

【0252】

実施形態148. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

10

【0253】

実施形態149. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPT6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【0254】

実施形態150. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCH02の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

20

【0255】

実施形態151. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPIN G1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPT6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【0256】

実施形態152. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPT6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

30

【0257】

実施形態153. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPT6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【0258】

実施形態154. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPT6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

40

【0259】

実施形態155. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【0260】

実施形態156. I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載

50

の方法。

【 0 2 6 1 】

実施形態157 . I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【 0 2 6 2 】

実施形態158 . I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

10

【 0 2 6 3 】

実施形態159 . 前記患者が、狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイドーシス、および乾癬からなる群より選択される障害を有すると診断された、実施形態147に記載の方法。

【 0 2 6 4 】

実施形態160 . 前記障害が狼瘡である、実施形態159に記載の方法。

【 0 2 6 5 】

実施形態161 . 前記治療剤が小分子または生物学的薬剤である、実施形態147に記載の方法。

【 0 2 6 6 】

実施形態162 . 前記生物学的薬剤が抗体である、実施形態161に記載の方法。

20

【 0 2 6 7 】

実施形態163 . 前記抗体がMEDI-545である、実施形態162に記載の方法。

【 0 2 6 8 】

実施形態164 . 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現の少なくとも2倍の増加を含む、実施形態148～158のいずれか1つに記載の方法。

【 0 2 6 9 】

実施形態165 . 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現の少なくとも3倍の増加を含む、実施形態148～158のいずれか1つに記載の方法。

【 0 2 7 0 】

実施形態166 . 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、実施形態148～158のいずれか1つに記載の方法。

30

【 0 2 7 1 】

実施形態167 . 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、実施形態148～158のいずれか1つに記載の方法。

【 0 2 7 2 】

実施形態168 . 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子から発現されたタンパク質の酵素活性の増加を含む、実施形態148～158のいずれか1つに記載の方法。

【 0 2 7 3 】

実施形態169 . 前記サンプルが全血である、実施形態147に記載の方法。

40

【 0 2 7 4 】

実施形態170 . I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節を含む、実施形態147に記載の方法。

【 0 2 7 5 】

実施形態171 . I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加を含む、実施形態147に記載の方法。

【 0 2 7 6 】

実施形態172 . I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド

50



EGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少を含む、実施形態147に記載の方法。

【0277】

実施形態173. IFN レベルの増加に関連する障害を有すると患者を診断する方法であって、該患者に由来するサンプル中のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在または非存在を検出することを含み、IFN により誘導されるPDマーカー発現プロファイルの存在の検出が、IFN レベルの増加と関連する障害を有すると該患者を同定する、前記方法。

【0278】

実施形態174. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

10

【0279】

実施形態175. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0280】

実施形態176. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子FIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCHO2の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

20

【0281】

実施形態177. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0282】

実施形態178. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

30

【0283】

実施形態179. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0284】

実施形態180. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

40

【0285】

実施形態181. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0286】

実施形態182. IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL

50

、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0287】

実施形態183．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0288】

実施形態184．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態173に記載の方法。

【0289】

実施形態185．前記障害が狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイドーシス、または乾癬である、実施形態173に記載の方法。

10

【0290】

実施形態186．前記障害が狼瘡である、実施形態185に記載の方法。

【0291】

実施形態187．発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現または活性の少なくとも2倍の増加を含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

【0292】

実施形態188．発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現または活性の少なくとも3倍の増加を含む、実施形態187に記載の方法。

【0293】

20

実施形態189．発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

【0294】

実施形態190．発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

【0295】

実施形態191．発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子から発現されるタンパク質の酵素活性の増加を含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

【0296】

実施形態192．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

30

【0297】

実施形態193．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加をさらに含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

【0298】

実施形態194．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチドEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少をさらに含む、実施形態174～184のいずれか1つに記載の方法。

40

【0299】

実施形態195．IFN により媒介される障害を治療するための候補治療剤を同定する方法であって、

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを含む細胞と、薬剤とを接触させること；および

該細胞のIFN により誘導されるPDマーカー発現プロファイルの変化の存在または非存在を検出することを含み、

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節の減少を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、前記方法。

【0300】

50

実施形態196 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 1 】

実施形態197 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFI27、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 2 】

実施形態198 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCHO2の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 3 】

実施形態199 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 4 】

実施形態200 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 5 】

実施形態201 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 6 】

実施形態202 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 7 】

実施形態203 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 8 】

実施形態204 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 0 9 】

実施形態205 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、SIGLEC1、およびUSP18の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 1 0 】

実施形態206 . IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27の発現または活性の上方調節を含む、実施形態195に記載の方法。

【 0 3 1 1 】

実施形態207．前記細胞をIFN レベルの増加と関連する障害を有する患者から取得する、実施形態195に記載の方法。

【0312】

実施形態208．前記細胞が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを誘導するようにIFN で処理された細胞である、実施形態195に記載の方法。

【0313】

実施形態209．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、該プロファイルの1個以上の遺伝子の発現の少なくとも2倍の増加である、実施形態195に記載の方法。

【0314】

実施形態210．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子の発現の少なくとも3倍の増加である、実施形態195に記載の方法。

【0315】

実施形態211．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、実施形態195に記載の方法。

【0316】

実施形態212．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、実施形態195に記載の方法。

【0317】

実施形態213．IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子から発現されるタンパク質の酵素活性の増加を含む、実施形態195に記載の方法。

【0318】

実施形態214．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含み；ならびに下方調節された遺伝子の発現または活性の増加を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、実施形態196～206のいずれか1つに記載の方法。

【0319】

実施形態215．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加をさらに含み；ならびに

該ポリペプチドの血清レベルの減少を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、実施形態196～206のいずれか1つに記載の方法。

【0320】

実施形態216．I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチドEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少をさらに含み；

該ポリペプチドの血清レベルの増加を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、実施形態196～206のいずれか1つに記載の方法。

【0321】

実施形態217．遺伝子セット：

(a) MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44；または

(b) IFI27、SIGLEC1、RSAD2、IFI6、IFI44L、IFI44、USP18、IFIT2、SAMD9L、BIRC4BP、DNAPTP6、OAS3、LY6E、IFIT1、LIPA、LOC129607、ISG15、PARP14、MX1、OAS2、OASL、CCL2、HERC5、OAS1；または

(c) IFIT1、IFIT3、IRF7、IFI6、IL6ST、IRF2、LY6E、MARCKS、MX1、MX2、OAS1、EIF2AK2、ISG15、STAT2、OAS3、IFI44、IFI44L、HERC5、RAB8B、LILRA5、RSAD2、およびFCH02；

10

20

30

40

50

または

(d) SERPING1、IFIT2、IFIT3、IFI6、LY6E、MX1、OAS1、ISG15、IFI27、OAS3、IFI44、LAMP3、DNAPTP6、ETV7、HERC5、OAS2、USP18、XAF1、RTP4、SIGLEC1、およびEPSTI1；または

(e) RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSX1、APAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15；または

(f) LAMP3、SIGLEC1、DNAPTP6、IFIT2、ETV7、RTP4、SERPING1、HERC5、XAF1、MX1、EPSTI1、OAS2、OAS1、OAS3、IFIT3、IFI6、USP18、RSAD2、IFI44、LY6E、ISG15、およびIFI27；または

(g) DNAPTP6、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6、IFIT1、IFIT3、ISG15、LAMP3、LY6E、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、PLSCR1、RSAD2、RTP4、SIGLEC1、およびUSP18；または

(h) SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、ZC3HAV1、ETV6、DAPP1、IL1RN、CEACAM1、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1；または

(i) SAMD9L、IFI6、IFI44、IFIT2、OAS1、IFI27、OAS3、IFI44L、HERC5、IFIT1、EPSTI1、ISG15、SERPING1、OASL、GBP1、およびMX1；または

(j) IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPSTI1、IFIT3、OAS2、SIGLEC1、およびUSP18；または

(k) IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、およびIFI27；または

(l) NOGSLC4A1、PRSS33、およびFEZ1

のいずれか1つの発現を特異的に検出するポリヌクレオチドを含むプローブのセット。

【0322】

実施形態218．実施形態217に記載のプローブのセットのいずれかを含むキット。

【0323】

実施形態219．サンプル中のIFN活性を検出する方法であって、インターフェロンにより刺激される応答エレメントの制御下にリポーター遺伝子を含むポリヌクレオチド配列を含む細胞を、サンプルと共にインキュベートすること；および該リポーター遺伝子の発現を検出すること、

を含み、該リポーター遺伝子の発現が該サンプル中のIFN活性を示す、前記方法。

【0324】

実施形態220．細胞がHEK293H細胞である、実施形態219に記載の方法。

【0325】

実施形態221．前記リポーター遺伝子がルシフェラーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、または分泌胎盤アルカリホスファターゼである、実施形態219に記載の方法。

【0326】

実施形態222．前記リポーター遺伝子がルシフェラーゼである、実施形態221に記載の方法。

【0327】

実施形態223．ルシフェラーゼがガウシア・プリンケプス(*Gaussia princeps*)のルシフェラーゼである、実施形態222に記載の方法。

【0328】

実施形態224．前記リポーター遺伝子の発現レベルを定量化することをさらに含む、実施形態219に記載の方法。

【0329】

実施形態225．前記リポーター遺伝子の発現レベルを、サンプル中のIFN活性のレベルと関連させることをさらに含む、実施形態224に記載の方法。

【0330】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の全刊行物、特許および特許出願は、あたかもそれぞれ個々の刊行物、特許または特許出願が特異的かつ個別に参照により本明細書に組み入れられると示されるのと同じ程度まで、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0331】

本出願は、あらゆる目的で参照により本明細書に組み入れられるものとする、2007年5月3日に提出された米国特許仮出願第60/924,219号、2007年5月21日に提出された米国特許仮出願第60/924,584号、2007年9月19日に提出された米国特許仮出願第60/960,187号、2007年11月5日に提出された米国特許仮出願第60/996,176号、および2007年12月6日に提出されたPCT出願PCT/US2007/024947の優先権の利益を主張するものである。本出願はまた、あらゆる目的で参照により本明細書に組み入れられるものとする、2007年5月3日に提出された米国特許仮出願第60/924,220号、2007年11月6日に提出された米国特許仮出願第60/996,219号、および2007年12月6日に提出された米国特許仮出願第60/996,820号の優先権の利益を主張するものである。本出願はさらに、あらゆる目的で参照により本明細書に組み入れられるものとする、2007年11月5日に提出された米国特許仮出願第60/996,174号、および2007年12月6日に提出されたPCT出願PCT/US2007/024941の優先権の利益を主張するものである。本出願はさらに、あらゆる目的で参照により本明細書に組み入れられるものとする、2008年2月8日に提出された米国特許仮出願第61/006,963号の優先権の利益を主張するものである。

10

【0332】

以下の実施例のセットは、例示目的でのみ提供されるものであり、本発明はいかなる意味でもこれらの実施例に限定されると解釈されるべきではない。

20

【実施例】

【0333】

実施例1a：狼瘡患者における上方調節される遺伝子の最初の同定

5人の狼瘡患者(2人は皮膚患者および3人は重篤患者)および5人の健康なボランティアの全血中での遺伝子発現を、Affymetrix全ゲノムアレイ技術およびqPCR検証を用いてプロファイルした。遺伝子発現の倍数変化値を、個々の狼瘡患者サンプル間の $\log_2$ シグナル強度差および5人の健康なドナーサンプルに関する平均 $\log_2$ シグナル強度を算出することにより決定した。118個の遺伝子が、健康なボランティアと比較して、5人全ての狼瘡患者の全血中で少なくとも2倍上方調節されると同定された。

30

【0334】

表1は、5人全ての狼瘡患者において少なくとも2倍上方調節されると同定された118個の注釈を付けられた遺伝子のうちの71個に関する概要を提供する。表2は、健康なボランティアと比較して、5人の狼瘡患者の各々に関する118個の遺伝子のサブセットの遺伝子発現における上方調節倍率を提供する。表2はまた、2つのユニークなプラットフォーム(Affy GeneChipおよびTaqMan(すなわち、qPCR))上で決定された倍数変化値間の比較を提供する。

。

表 1：狼瘡患者の全血中で少なくとも 2 倍上方調節されると同定された遺伝子

Probe ID	UniGene Gene Title	Gene Sym	Gene Ontology	BI Gene Ontic	Gene Ontic Pathway	Accession	Norm	Avg	SLE	LE	Log	p value	SSR1/Arg199R	Arg199R	Arg26C/R	Arg199R/KHR	Arg33R/K
223674_x	Hs.122055 CDC42 small effector 1	CDC42E25	7165 // signal trans	5886 // pla 5095 // GT	---	2.355	6.012	3.657	1.20E-05	2.787	4.166	4.429	3.165	3.737			
204415_at	Hs.523847 Interferon, alpha-inducible GTP3	9595 // Immune re	16021 // in	---	---	6.515	9.733	3.218	0.018746	1.626	1.102	2.325	5.854	5.183			
228220_at	Hs.165762 FCH domain only 2	FCHO2	---	---	---	4.381	7.761	2.980	0.023153	4.085	2.810	1.084	2.995	3.828			
228312_at	Hs.407926 TORC2-specific protein AAVO3	---	---	5488 // bin	---	7.034	9.818	2.764	0.025167	3.163	2.487	1.046	3.274	3.953			
215245_x	Hs.103183 fragile X mental retardation 1	FMR1	5397 // mRNA proc	5825 // so.3723 // RN	---	8.070	8.828	2.758	0.052438	3.156	2.258	1.234	3.377	3.787			
202194_at	Hs.482973 transmembrane, emp24 or TMED5	5886 // intracellu	5783 // enc 5320 // pro	---	---	8.965	9.064	2.699	0.055531	3.433	2.392	1.051	2.593	4.064			
226841_at	Hs.432708 Aynkin repeat domain 44	LOC915126	---	---	---	7.476	10.170	2.694	0.030007	3.184	2.337	1.070	2.878	4.001			
212585_at	Hs.430545 oxyester binding protein: OSCP1B	5869 // lipid trans	---	---	---	8.182	10.815	2.636	0.028512	3.093	2.358	1.163	2.445	4.120			
201237_at	Hs.446123 capping protein (actin fil	CAPZC2	5461 // protein c	6290 // F-3779 // act	---	6.438	9.060	2.822	0.026777	3.338	2.289	1.004	2.644	3.836			
225934_x	Hs.369606 Cleavage and polyadenylation	CPFSF6	5397 // mRNA proc	5834 // nuc165 // nuc	---	5.618	8.241	2.822	0.007761	2.441	2.553	1.672	2.505	3.940			
203983_at	Hs.96247 Transin-associated factor 1	TNAX	---	5834 // nuc3677 // DN	---	5.522	8.141	2.619	0.018885	2.958	2.306	1.051	2.878	3.900			
212428_x	Hs.438970 transducin (beta)-like 1X	TLX1R1	5350 // transcript	5834 // nuc	---	5.859	8.427	2.568	0.017844	3.004	2.256	1.524	2.398	3.654			
215838_at	Hs.512233 leukocyte immunoglobulin	LLR5	---	---	---	6.647	9.190	2.543	0.000349	2.071	2.389	2.263	2.840	3.144			
209884_x	Hs.250072 solute carrier family 4	SLC4A7	5820 // anion trans	16020 // m 5452 // no	---	4.525	7.068	2.543	0.006863	2.579	2.292	1.32	2.495	3.918			
222805_at	Hs.358399 REST corepressor 3	RCOR3	45449 // regulator	5834 // nuc3877 // DN	---	5.249	7.775	2.526	0.023918	2.965	1.850	1.330	2.689	3.795			
222034_at	Hs.508010 fibronectin type III domain	FNDC3A	---	---	---	4.793	7.265	2.475	0.014487	2.700	2.013	1.088	2.686	3.510			
212579_at	Hs.8118 structural maintenance of	SMCHD1	51276 // chromos	5894 // chr15515 // pro	---	8.996	11.436	2.440	0.014165	2.930	2.327	1.088	3.002	3.143			
200783_x	Hs.510402 membrane cofactor	PCP6M	6955 // immune re	5886 // pla 4872 // rec	---	8.998	11.431	2.435	0.035227	3.161	2.237	1.100	2.518	3.068			
1555643_s	Hs.512233 leukocyte immunoglobulin	LLR5	---	---	---	6.942	9.367	2.426	0.011663	2.004	2.183	1.987	2.854	3.140			
226817_at	Hs.470233 ADP-ribosylation factor	ARL5	6886 // intracellu	168 // nuc	---	4.385	6.781	2.395	0.07287	2.903	1.994	1.025	2.496	3.570			
229584_at	Hs.187636 leucine-rich repeat kinase	LRKK2	5468 // protein an	4672 // pro	---	6.541	10.826	2.385	0.008927	2.872	1.812	1.216	2.938	3.087			
211967_at	Hs.503706 von-oncosis receptor intr	PORCIN	---	16021 // in 4872 // rec	---	8.352	10.735	2.383	0.023836	2.049	1.805	1.025	3.397	3.640			
212192_at	Hs.109438 potassium channel tetra	KCTD12	5813 // potassium	8076 // vol15249 // vol	---	8.386	10.763	2.377	0.040801	2.993	1.615	1.076	2.365	3.838			
200719_x	Hs.528305 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)	DDX17	5939 // RNA proc	5856 // nuc165 // nuc	---	4.196	6.546	2.349	0.006291	1.614	1.874	1.826	2.018	1.415			
201669_x	Hs.519099 myristoylated alanine-rich	MARCKS	5628 // cell motili	5886 // pla 5516 // cel	---	8.355	10.888	2.333	0.007803	2.738	2.177	1.128	3.141	2.479			
222572_at	Hs.422865 protein phosphatase 2C,	PP2MC2	5470 // protein an	5739 // mt287 // mag	Krebs-TCA	5.335	7.664	2.329	0.088260	2.631	1.957	1.016	2.279	3.712			
212195_at	Hs.532082 Interleukin 6 signal trans	IL6ST	6955 // Immune re	5886 // pla 4872 // rec	Ribosomal	8.733	11.015	2.282	0.008603	2.104	2.242	1.440	2.020	3.605			
226711_at	Hs.468478 human T cell leukemia vi	TLST	5350 // transcript	5834 // nuc3700 // tra	---	7.581	8.859	2.278	0.015463	2.791	1.734	1.043	2.440	3.384			
222846_at	Hs.389733 RAB8B, member RAB	RAB8B	6886 // intracellu	168 // nuc	---	5.584	7.857	2.373	0.044318	2.897	1.665	1.193	2.829	2.779			
203566_x	Hs.504 amylo-1,6-galactosidase, 4	AGL	5975 // carboxyhyd	5739 // in 4134 // 4A-Glycogen	---	4.652	7.131	2.269	0.011967	2.283	1.758	1.057	2.759	3.668			
207564_x	Hs.405410 O-linked N-acetylglucos	OGT	6493 // protein an	5834 // nuc5515 // pro	---	6.918	9.156	2.235	0.004017	2.212	2.086	1.479	2.355	3.048			
219237_x	Hs.512743 DnaK (Hsp40) homolog,	DNABJ14	---	31072 // bi	---	6.022	8.229	2.207	0.004813	2.454	1.832	1.172	3.232	3.253			
214059_x	Hs.5672564 put upstream element (F	UFUBP	5350 // transcript	5834 // nuc3587 // sin	---	5.205	7.403	2.198	0.007941	1.994	1.644	1.199	2.491	3.661			
218589_at	Hs.123454 puting receptor P2Y, (P2	RYR5	7165 // signal trans	16021 // in 1684 // m	GOGPCRDB	6.422	8.576	2.154	0.011493	2.283	1.386	1.174	1.868	4.067			
217941_x	Hs.519346 erbB2 interacting protein	ERBB2IP	7049 // cell cycle	5834 // nuc3700 // tra	---	7.497	9.637	2.134	0.020584	2.313	2.026	1.112	2.354	2.895			
203603_x	Hs.34871 zinc finger homeobox 1b	ZFXH1B	5935 // regulation	5834 // nuc3700 // tra	TGF- $\beta$ Beta	4.781	6.915	2.142	0.021477	2.790	1.278	1.039	2.527	3.694			
213111_at	Hs.179393 phosphatidylinositol-3-ph	PI3K $\beta$	7242 // intracellu	45121 // bi5515 // pro	---	5.914	8.033	2.119	0.013802	2.394	1.869	1.048	2.315	2.968			
213070_at	Hs.175343 phosphoinositide-3-kinas	PIK3C2A	6661 // phosphatid	5834 // nuc4428 // in	inositol ph	4.886	6.958	2.111	0.043279	2.405	1.563	1.103	1.921	3.472			
218041_x	Hs.221847 solute carrier family 38,	SLC38A2	6965 // amino ac	16020 // nuc5279 // pro	---	7.527	9.629	2.102	0.023984	2.417	1.890	1.140	1.927	3.135			
202033_x	Hs.168102 RB1-inducible coiled-coi	RB1CC1	5350 // transcript	5834 // nuc1530 // ki	---	7.096	9.178	2.082	0.018164	2.798	1.460	1.272	2.225	2.709			
200603_at	Hs.280342 protein kinase, cAMP-de	PRKAR1A	6357 // regulation	5952 // ca165 // nuc	G-Protein	9.283	11.373	2.080	0.030496	2.651	2.062	1.004	2.031	2.653			
228896_at	Hs.495097 ring finger and CCHC-ty	RCR31	16587 // protein	151 // ubiq 3723 // DN	---	4.368	6.436	2.070	0.040022	3.233	1.738	1.435	1.897	2.026			
1554479_s	Hs.46146 caspase recruitment dom	CARD8	42081 // regulator	5834 // nuc5515 // pro	---	7.947	10.012	2.065	0.023062	2.558	1.733	1.084	2.133	2.848			
223101_at	Hs.482120 inositol (myo)-(4- $\alpha$ -m	IMPAT1	5975 // carboxyhyd	---	287 // mag Streptomy	5.383	7.442	2.059	0.043964	2.487	1.447	1.001	2.187	3.173			
223940_x	Hs.167199 metastasis associated lu	MLA1	---	---	---	4.166	6.212	2.048	0.003564	2.139	1.028	1.120	2.671	3.273			
222317_at	Hs.445711 phosphodiesterase 3B,	PD3B3	7165 // signal trans	16020 // m 4118 // cG	---	4.840	6.865	2.025	0.021022	2.593	1.664	1.155	1.901	2.612			
228187_at	Hs.500775 zinc finger protein 202	ZNF207	6355 // regulation	5834 // nuc3700 // tra	---	6.352	8.371	2.019	0.040641	2.300	1.363	1.074	2.263	3.084			
221598_at	Hs.385913 acidie (leucine-rich) nuc	ANP32E	---	5834 // nuc16212 // pl	---	7.489	9.501	2.012	0.057164	2.070	1.656	1.053	2.251	3.028			
1554472_s	Hs.304362 PCD finger protein 20-k	PFH201	6355 // regulation	---	5515 // bi	4.062	6.074	2.012	0.006292	2.270	1.460	1.355	2.254	2.718			
226345_at	Hs.25362 ADP-ribosylation factor	ARL6	6886 // intracellu	166 // nuc	---	5.050	7.057	2.007	0.034947	2.308	1.707	1.169	1.898	2.953			
224862_at	Hs.259382 Guanine nucleotide bindi	GNAQ1	6471 // protein an	5737 // cyt166 // nuc	G-Protein	6.863	8.685	2.002	0.046272	2.678	1.850	1.194	1.605	2.682			
207387_s	Hs.1466 glycerol kinase	GK	5975 // carboxyhyd	5737 // cyt166 // nuc	Glycerolip	6.577	8.585	1.987	0.006585	2.683	1.071	1.146	2.292	2.785			
222933_at	Hs.438970 transducin (beta)-like	TLX1R1	5350 // transcript	5834 // nuc	---	5.358	7.324	1.966	3.89E-05	2.171	1.460	1.799	1.689	2.711			
236224_at	Hs.491234 Ras-like without CAAX 1	IRIT1	6888 // intracellu	5886 // pla 166 // nuc	---	5.105	7.084	1.960	0.018708	2.825	2.017	1.110	2.178	1.899			
203080_s	Hs.470369 bromodomain adjacent to	BAD2B	6350 // transcript	5834 // nuc3677 // DN	---	7.254	9.212	1.959	0.008344	2.597	1.166	1.051	2.058	2.921			
222587_s	Hs.127407 UCD-N-acetyl-alpha-D-g	GALNT7	5975 // carboxyhyd	5795 // Go 4653 // pol	O-Glycan	4.095	6.038	1.944	0.006824	2.585	1.283	1.121	2.393	2.936			
235057_at	Hs.472509 Itchy homolog CS3 ubiq	ITCH	1558 // regulation	5834 // nuc3677 // DN	---	3.238	5.811	1.923	0.001003	1.885	1.781	1.343	1.272	3.337			
1554154_s	Hs.310809 ganglioside Induced dif	GADP2	---	---	---	4.572	6.494	1.922	0.010031	2.092	1.729	1.615	1.761	2.413			
226444_at	Hs.413434 solute carrier family 39	SLC39A10	30001 // metal ion	5834 // nuc3676 // nuc	---	5.668	7.583	1.915	0.024435	1.542	1.851	1.070	1.880	3.221			
204846_at	Hs.335034 dihydropyrimidine dehydr	DPYD	6118 // electron tr	5737 // cyt4152 // nuc	Pyrimidine	7.632	9.545	1.913	0.046899	2.288	1.489	1.263	1.806	2.719			
205321_at	Hs.336864 eukaryotic translation inh	EIF2S3	6412 // protein bi	5834 // cyt166 // nuc	Translation	6.852	8.553	1.881	0.030586	2.094	2.213	1.758	1.938	2.030			
202165_at	Hs.535731 protein phosphatase 1,	rePP1R2	5975 // carboxyhyd	---	4865 // typ	5.580	7.494	1.874	0.046475	2.078	1.532	1.055	1.783	2.943			
201968_x	Hs.519099 myristoylated alanine-rich	MARCKS	6928 // cell motili	5886 // pla 5516 // cel	---	4.137	5.987	1.850	0.001437	2.370	1.760	1.413	2.538	1.170			
213701_at	Hs.494204 hypothetical protein DKF2	DKF2p434	---	---	---	3.954	5.602	1.848	0.044061	1.893	1.388	1.137	1.485	3.345			
201110_x	Hs.184226 thrombospondin 1	THBS1	6928 // cell motili	5576 // ext 4666 // ent	TGF- $\beta$ Beta	4.265	6.196	1.841	0.000553	1.953	1.984	1.016	2.122	2.149			
224800_at	Hs.358358 WD repeat and FYVE dom	WDYF1	---	5834 // nuc5545 // phc	---	6.372	8.193	1.820	0.027641	2.080	1.251	1.067	2.247	2.457			
216396_at	Hs.511668 vacular protein sorting	VAPB13C	8104 // protein loc	---	---	7.271	8.068	1.798	0.020416	1.839	1.550	1.168	1.532	2.902			
213737_x	Hs.146211 hypothetical LOC263768	LOC263768	---	---	---	7.771	9.551	1.780	0.02147	1.892							

30

【表 2】

表 2: 5 人の狼瘡患者の各々に関する遺伝子セットの遺伝子発現における上方調節

プローブID	遺伝子記号	I29KHR.SLE (TaqMan)	I29KHR.S LE (Affy)	RH33XR.SLE (TaqMan)	RH33XR.S LE (Affy)	J9SSR (Ta)	J9SSR (H499R (Ta)	4499R (H126CR (Ta	M126CR (H	M126CR (H	
228220_at	FCHO2	3.24	39.86	3.30	76.15	33.05	84.86	22.36	35.07	17.77	10.61
205483_s_at	G1P3	86.13	146.74	80.55	92.15	4.45	7.83	2.90	5.45	5.06	12.71
212195_at	IL6ST	3.87	9.18	3.63	27.52	6.60	9.73	4.95	10.70	2.35	6.14
203275_at	IRF2	8.10	6.46	5.00	4.80	5.07	6.54	4.12	4.32	2.44	4.66
1555643_s_at	LILRA5	16.43	12.00	27.25	14.64	11.22	6.66	6.82	7.44	4.86	6.49
205170_at	STAT2	11.55	8.67	9.74	2.25	8.08	2.16	6.37	2.92	4.12	2.62

実施例1a：狼瘡患者において上方調節される遺伝子と同定された遺伝子の検証

SLEにおける抗IFN mAb臨床試験のための候補PDマーカーをさらに同定するために、Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 GeneChip(登録商標)アレイプラットフォームを用いて、46人のSLE患者に由来するWBならびに24人の年齢および性別を一致させた健康なドナーに由来するWBをプロファイルした。245および77個のプローブセットが、健康な対照ドナーに由来するものと比較して、SLE患者のWBにおいて、それぞれ上方調節および下方調節されることが観察された。

【 0 3 3 7 】

SLE患者のWB中で上方調節される245個のプローブセットのうち、114個がI型IFN誘導性であった。表30は、これらのSLE患者のWB中の50個の最も上方調節されるプローブセットを列挙する；これらの76%はI型IFN誘導性である。表30はまた、SLE患者のWB中でのこれらの遺伝子の過剰発現の有病率を列挙する。これらの遺伝子の大部分は、プロファイルされた患者の65%～80%において少なくとも2倍過剰発現される。SLE患者における多数のI型IFN誘導性遺伝子の強固かつ普及している過剰発現は、それらがSLEのための抗IFN mAb治療を調査する臨床試験のための好適なPDマーカーであることを示唆している。



【表 30】

表 30 : SLE 患者の全血中の 50 個の最も上方調節されたプローブセット

プローブ ID	遺伝子名	遺伝子 記号	log <sub>2</sub> fc	q 値 (FDR)	有病率
202411_at	インターフェロンα誘導性タンパク質 27	IFI27	4.60	8.41E-07	73.91
219519_s_at	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロ アドヘシン	SIGLEC1	3.52	7.28E-07	65.22
214059_at	インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44	3.51	8.04E-07	73.91
213797_at	ラジカル S-アデノシルメチオニンドメ イン含有 2	RSAD2	3.29	9.86E-06	71.74
204415_at	インターフェロンα誘導性タンパク質 6	IFI6	3.21	2.25E-09	82.61
242625_at	ラジカル S-アデノシルメチオニンドメ イン含有 2	RSAD2	3.19	1.55E-06	69.57
204439_at	インターフェロン誘導性タンパク質 44 様	IFI44L	3.14	4.99E-06	71.74
219211_at	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18	USP18	2.84	2.23E-06	67.39
214453_s_at	インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44	2.72	1.07E-05	71.74
202145_at	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	LY6E	2.53	7.28E-07	63.04
207329_at	マトリックスメタロペプチダーゼ 8(好 中球コラゲナーゼ)	MMP8	2.51	0.00111	60.87
202869_at	2',5'-オリゴアデニルサンシンターゼ 1、40/46 kDa	OAS1	2.33	1.66E-06	69.57
222154_s_at	DNA ポリメラーゼトランス活性化タン パク質 6	DNAPT 6	2.32	1.14E-05	65.22
44673_at	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロ アドヘシン	SIGLEC1	2.31	2.23E-06	58.70
242234_at	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	2.31	8.41E-07	65.22
203153_at	テトラトリコペプチドリピートを有す るインターフェロン誘導性タンパク質 1	IFIT1	2.25	9.53E-05	67.39
218400_at	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 3、100 kDa	OAS3	2.24	1.23E-05	67.39
212768_s_at	オルファクトメジン 4	OLFM4	2.23	0.00608	60.87
241869_at	アポリポタンパク質 L、6	APOL6	2.22	0.00045	80.43
235643_at	sterile α モチーフドメイン含有 9 様	SAMD9L	2.22	1.37E-06	84.78
231688_at	転写される遺伝子座	---	2.22	0.00248	63.04
208470_s_at	ハプトグロビン///ハプトグロビン関連タ ンパク質	HP /// HPR	2.20	2.48E-05	80.43
239979_at	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	2.20	5.44E-06	65.22
206697_s_at	ハプトグロビン	HP	2.19	2.96E-05	73.91
205552_s_at	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 1、40/46 kDa	OAS1	2.18	4.98E-07	65.22
205483_s_at	ISG15 ユビキチン様改変因子	ISG15	2.16	2.73E-06	65.22
227609_at	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	2.15	4.99E-06	67.39
1555643_s_at	白血球免疫グロブリン様受容体、サブ ファミリー A	LILRA5	2.14	8.41E-07	76.09
222816_s_at	ジンクフィンガー、CCHC ドメイン含 有 2	ZCCHC2	2.09	5.43E-05	80.43
205569_at	リソソーム結合膜タンパク質 3	LAMP3	2.08	2.74E-06	65.22

【 0 3 3 8 】

226702_at	仮説タンパク質 LOC129607	LOC129607	2.07	5.96E-05	67.39
215838_at	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA	LILRA5	2.07	1.87E-05	71.74
219863_at	hect ドメインおよび RLD5	HERC5	2.03	1.53E-05	67.39
204747_at	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 3	IFIT3	2.01	1.55E-06	67.39
200986_at	セルピンペプチダーゼインヒビター、クレード G(C1 インヒビター)、メンバー1	SERPING1	1.98	0.00013	67.39
224225_s_at	ets 変異遺伝子 7(TEL2 癌遺伝子)	ETV7	1.98	2.48E-05	58.70
219684_at	受容体(化学感覚)輸送因子タンパク質 4	RTP4	1.96	2.74E-06	63.04
206133_at	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	1.96	7.28E-07	65.22
206871_at	エラスターゼ 2、好中球	ELA2	1.95	0.00316	54.35
217502_at	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 2	IFIT2	1.95	4.86E-06	71.74
237340_at	溶質担体ファミリー26、メンバー8	SLC26A8	1.93	6.68E-06	60.87
235276_at	---	---	1.93	6.44E-06	65.22
203757_s_at	癌胎児抗原関連細胞接着分子 6	CEACAM6	1.91	0.00124	47.83
202086_at	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78(マウス)///ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78 (マウス)	MX1	1.90	2.66E-05	67.39
241916_at	リン脂質スクランブラーゼ 1	PLSCR1	1.89	4.86E-06	73.91
203595_s_at	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 5	IFIT5	1.89	2.81E-08	69.57
205660_at	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ様	OASL	1.89	1.94E-05	65.22
219352_at	hect ドメインおよび RLD6	HERC6	1.87	9.79E-06	63.04
211657_at	癌胎児抗原関連細胞接着分子 6	CEACAM6	1.86	0.00667	60.87
228439_at	塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF 様 2	BATF2	1.86	2.63E-05	63.04

データを、R 中の SAM および FDR を用いて 46 人の SLE 患者および 24 人の健康な対照から作製した (方法を参照されたい)。I 型 IFN 誘導性遺伝子を、太字で強調する。FDR=偽発見率; SAM=マイクロアレイの有意性分析; SLE=全身性エリテマトーデス; WB=全血。

### 【 0 3 3 9 】

図80(上のパネル)は、SLE患者および健康なドナーにおける114個の上方調節されるI型IFN誘導性プローブセットの発現のヒートマップを示す。プロファイルされた合計32/46のSLE患者が、I型IFN遺伝子特性の有意な過剰発現を示した。I型IFN誘導性遺伝子がSLE患者のWB中で過剰発現されるという観察を確認するために、予測試験において54人のSLE患者からWBを入手した。図81Aは、114個の過剰発現されるI型IFN誘導性プローブを用いる1回目の試験における46人のSLE患者のPCAプロットを示す。健康なドナーに由来するI型IFN遺伝子特性の異なる過剰発現を有するSLE患者と、WB中に弱い、または検出不可能なI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者の間に明確な差異は観察されなかった。図81Bは、同定された同じ114個のI型IFN誘導性プローブセットを用いる予測試験における54人のSLE患者に由来するPCAプロットを示す。SLE患者の同様の分離が、図81Aに示されるようにI型IFN遺伝子特性に基づいて観察された。予測試験におけるI型IFN遺伝子特性の分布も、1回目の試験のものと類似していた(データは示さない)。SLE患者を2つの異なる群(I型IFN遺伝子特性を有するか、または有さない患者)に分離するために同定された過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子を用いる能力により、SLE患者のWB中でのI型IFN遺伝子特性における過剰発

現の正確な同定を検証した。

【 0 3 4 0 】

I型IFN遺伝子特性の過剰発現に加えて、SLE患者のWB中で顆粒球活性化を示す遺伝子特性の過剰発現が観察された。顆粒球遺伝子特性は、(限定されるものではないが)以下の遺伝子を含んでいた：AZU、DEFA1、DEFA4、ELA2、MMP8、MMP9、RNAS2、MPO、CAMP、FCAR、およびCYBB(図80、2番目のパネル)。顆粒球遺伝子特性は、プロファイルされた約50%のSLE患者中に存在した。

【 0 3 4 1 】

SLE患者のWB中で観察された50個の最も下方調節されるプローブセットを表31に示す。T、NK、およびB細胞遺伝子特性の下方調節が、SLE患者のWB中で観察された(図80、それぞれパネル3、4、および5)；これは以前に文献中で報告されたSLE患者におけるリンパ球減少症の観察と一致している (Bennett L, Palucka AK, Arce Eら: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 197(6), 711-723 (2003)、Rivero SJ, Diaz-Jouanen E and Alarcon-Segovia D: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 21(3), 295-305 (1978))。

【表 3 1】

表 31 : SLE 患者の全血中のトップ 50 個の最も下方調節された転写物

プローブ ID	遺伝子名	遺伝子記号	log <sub>2</sub> fc	q 値 (FDR)	有病率
1552713_a_at	溶質担体ファミリー4、陰イオン交換因子、メンバー1 (赤血球膜タンパク質バンド3、Diego 血液群)	SLC4A1	-1.82	0.00021	69.57
1552348_at	プロテアーゼ、セリン、33	PRSS33	-1.71	0.00046	63.04
211734_s_at	IgE の Fc フラグメント、高親和性 I、 $\alpha$ ポリペプチドに対する受容体 /// IgE の Fc フラグメント、高親和性 I、 $\alpha$ ポリペプチドに対する受容体	FCER1A	-1.59	0.00083	54.35
236307_at	BTB および CNC 相同性 1、塩基性ロイシンジッパー転写因子 2	BACH2	-1.51	0.00012	54.35
214470_at	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーB、メンバー1 /// キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーB、メンバー1	KLRB1	-1.50	0.00000	58.70
209570_s_at	第 4 染色体上の DNA 断片 (ユニークな)234 発現配列	D4S234E	-1.46	0.00000	65.22
217143_s_at	T 細胞受容体 $\alpha$ 座 /// T 細胞受容体 $\delta$ 座	TRA@ /// TRD@	-1.38	0.00001	58.70
203562_at	線維束性攣縮および伸長タンパク質 $\zeta$ 1 (ザイギン I)	FEZ1	-1.36	0.00028	89.13
227198_at	AF4/FMR2 ファミリー、メンバー3	AFF3	-1.35	0.00046	45.65
207840_at	CD160 分子	CD160	-1.34	0.00079	47.83
232286_at	AF4/FMR2 ファミリー、メンバー3	AFF3	-1.34	0.00003	56.52
209993_at	ATP 結合カセット、サブファミリーB(MDR/TAP)、メンバー1	ABCB1	-1.32	0.00002	63.04
209815_at	パッチ化相同体 1(Drosophila)	PTCH1	-1.29	0.00003	54.35
241881_at	嗅覚受容体、ファミリー2、サブファミリーW、メンバー3	OR2W3	-1.29	0.01736	50.00
213674_x_at	免疫グロブリン重鎖定常 $\delta$	IGHD	-1.29	0.01801	50.00
231798_at	ノギン	NOG	-1.28	0.00234	73.91
239673_at	核受容体サブファミリー3、C 群、メンバー2	NR3C2	-1.27	0.00004	56.52
221748_s_at	テンシン /// テンシン 1	TNS1	-1.23	0.00953	50.00
218864_at	テンシン 1	TNS1	-1.22	0.00718	50.00
219630_at	PDZK1 相互作用タンパク質 1	PDZK1IP1	-1.20	0.00528	56.52
1553177_at	SH2 ドメイン含有 1B	SH2D1B	-1.20	0.00187	47.83
229513_at	精子細胞核周囲 RNA 結合タンパク質	STRBP	-1.20	0.00017	58.70
243054_at	ジンクフィンガー、MYND ドメイン含有 11	ZMYND11	-1.20	0.00101	60.87
236796_at	BTB および CNC 相同性 1、塩基性ロイシンジッパー転写因子 2	BACH2	-1.20	0.00004	56.52
203661_s_at	トロポモジュリン 1	TMOD1	-1.19	0.00675	50.00
239278_at	CDNA クローン IMAGE:5301129	---	-1.17	0.00002	65.22

235400_at	Fc 受容体様 A	FCRLA	-1.17	0.00099	52.17	
240690_at	Rnd2 のラットプラグマの相同体	DKFZp761P0423	-1.17	0.00012	52.17	
210746_s_at	赤血球膜タンパク質バンド 4.2///赤血球膜タンパク質バンド 4.2	EPB42	-1.16	0.00552	45.65	
232478_at	核受容体サブファミリー6、A 群、メンバー1	NR6A1	-1.15	0.00004	47.83	
243810_at	異種核リボヌクレオタンパク質 A1 と類似(ヘリックス脱安定化タンパク質)(一本鎖 RNA 結合タンパク質)(hnRNP コアタンパク質 A1)	LOC341333	-1.15	0.00014	47.83	10
228599_at	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	MS4A1	-1.14	0.00454	45.65	
212827_at	免疫グロブリン重鎖定常 $\mu$ ///免疫グロブリン重鎖定常 $\mu$	IGHM	-1.14	0.00324	45.65	
1552349_a_at	プロテアーゼ、セリン、33	PRSS33	-1.13	0.02357	47.83	
216191_s_at	T 細胞受容体 $\alpha$ 座///T 細胞受容体 $\delta$ 座///B 細胞 CLL/リンパ腫 11B(ジックフィンガータンパク質)	TRA@ /// TRD@ /// BCL11B	-1.12	0.01073	50.00	
232686_at	シアル酸結合 Ig 様レクチン、偽遺伝子 3	SIGLECP3	-1.12	0.00003	58.70	
211532_x_at	キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2 個のドメイン、短い細胞質尾部、2	KIR2DS2	-1.10	0.04011	54.35	20
1563217_at	タンパク質キナーゼ(cAMP 依存的、触媒的)インヒビター $\alpha$	PKIA	-1.10	0.00024	58.70	
243798_at	バーキットリンパ腫受容体 1、GTP 結合タンパク質(ケモカイン(C-X-C モチーフ)受容体 5)	BLR1	-1.10	0.00044	54.35	
220751_s_at	第 5 染色体オープンリーディングフレーム 4	C5orf4	-1.09	0.00531	50.00	
202555_s_at	ミオシン、軽鎖キナーゼ///ミオシン、軽鎖キナーゼ	MYLK	-1.09	0.00149	52.17	
230245_s_at	仮説タンパク質 LOC283663	LOC283663	-1.09	0.00977	47.83	
233921_s_at	MAD1 核分裂停止欠損様 1(酵母)	MAD1L1	-1.08	0.00001	41.30	30
214974_x_at	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 5	CXCL5	-1.08	0.00717	54.35	
209569_x_at	第 4 染色体上の DNA 断片(ユニークな)234 発現配列	D4S234E	-1.08	0.00005	58.70	
235401_s_at	Fc 受容体様 A	FCRLA	-1.08	0.00173	50.00	
205900_at	ケラチン 1(表皮剥離性角質増殖症)	KRT1	-1.08	0.04518	43.48	
242509_at	第 16 染色体オープンリーディングフレーム 74	C16orf74	-1.08	0.00016	47.83	
209994_s_at	ATP 結合カセット、サブファミリーB(MDR/TAP)、メンバー1///ATP 結合カセット、サブファミリーB(MDR/TAP)、メンバー4	ABCB1 /// ABCB4	-1.08	0.00000	56.52	40
204793_at	G タンパク質結合受容体結合選別タンパク質 1	GPRASP1	-1.08	0.00026	45.65	

データを、R中のSAMおよびFDRを用いて46人のSLE患者および24人の健康な対照から作製した(方法を参照されたい)。FDR=偽発見率;SLE=全身性エリテマトーデス;SAM=マイクロアレイの有意性分析;WB=全血。

#### 【0344】

I型IFNおよび顆粒球特性の過剰発現の観察をさらに確認し、SLEにおいて変化してもよい他のシグナリング経路を同定するために、経路およびネットワーク分析をGeneGoソフトウェア(方法を参照)を用いて実行した。全体として、SLEについては、この経路分析により、顆粒球特性の活性化、およびT細胞シグナリング経路の過剰発現と共に、I型IFN経路の活性化が確認された。さらに、プロファイルされた患者において、IL-10シグナリング経路の活性化は、変化することがわかった他の重要な経路のうちであった。これは、B細胞活性化を示唆し、SLE患者において観察されたT細胞サブセットの異常なアポトーシスを示し得る(Diaz-Alderete A, Crispin JC, Vargas-Rojas MIおよびAlcocer-Varela J: IL-10 production in B cells is confined to CD154+ cells in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 23(4), 379-383 (2004), Wang H, Xu J, Ji Xら: The abnormal apoptosis of T cell subsets and possible involvement of IL-10 in systemic lupus erythematosus. Cell Immunol. 235(2), 117-121 (2005))。

#### 【0345】

I型IFN誘導性遺伝子の過剰発現の確認: マイクロアレイ分析において観察されたSLE患者におけるI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現を確認するために、BioMark(商標)48.48動的アレイを用いて、40個のI型IFN誘導性遺伝子上での高効率(HTP)TaqMan QRT-PCR(SLE患者の全血中での過剰発現の規模および有病率に基づいて選択される)を実施した。TaqMan QRT-PCRアッセイにより、元々プロファイルされた46人のSLE患者のうちの35人の全血における全部で40個の遺伝子の過剰発現が確認された。TaqManアッセイを用いる40個のI型IFN誘導性遺伝子のうちの15個の過剰発現を、図83Aに示す。これらの遺伝子は、平均8~92倍上方調節され、全て有意に過剰発現された( $P<0.05$ )。これらの観察は、I型IFN誘導性遺伝子がSLE患者において有意に過剰発現されるという証拠を提供する。マイクロアレイとTaqManアッセイ間の結果の一致と、2人の例示的なSLE患者(図83Bおよび4C)における21個のIFN誘導性遺伝子に関するマイクロアレイとTaqManアッセイの間の強い相関(相関係数 $>0.98$ )は、SLEの治療において抗IFN手法を調査する臨床試験におけるPDおよび診断マーカーとしてその潜在能力を論じる。

#### 【0346】

実施例2: 狼瘡患者において上方調節される遺伝子から選択される潜在的なPDマーカー

実施例1aに記載の全ゲノムプロファイリングデータを用いて、一群の候補PDマーカーを選択した。これらの候補マーカーを表3に提供する。

【表 3】

表 3：候補 PD マーカー

プローブID	遺伝子記号	群
204415_at	HERC5	1
202411_at	IFI27	1
214453_s_at	IFI44	1
229450_at	IFIT3	1
1555643_s_at	LILRA5	1
205483_s_at	G1P2	1
204439_at	IFI44L	1
203153_at	IFIT1	1
202145_at	LY6E	1
202869_at	OAS1	1
218400_at	OAS3	1
242625_at	RSAD2	1
228220_at	FCHO2	2
205483_s_at	G1P3	2
212195_at	IL6ST	2
203275_at	IRF2	2
1555643_s_at	LILRA5	2
205170_at	STAT2	2
208436_s_at	IRF7	3
211967_at	PORIMIN	3
226312_at	AVO3	3
201669_s_at	MARCKS	3
222846_at	RAB8B	3

10

20

## 【 0 3 4 7 】

実施例3：候補PDマーカーは健康なドナーにおいて最小の変化を示す

30

候補PDマーカーの選択された群についてqPCRを行って、それらが健康なボランティアの全血中で基線で変化を示すかどうかを決定した。qPCRは、基線変化が最小であることを示した。基線qPCRデータを提供する表4を参照されたい(健康なボランティアを影付きの列で示す)。

【表 4】

表 4：候補 PD マーカの基線変化

遺伝子	102-PAX	129-PAX	I29KHR-SLE	RH33XR-SLE
CDC42SE1	0.589	1.000	2.622	1.996
FCHO2	0.872	1.000	3.235	3.298
GIP3	2.059	1.000	86.130	80.545
HERC5	3.638	1.000	638.073	159.621
IFI27	0.246	1.000	508.346	14.012
IFI44	5.194	1.000	636.965	338.921
IFIT3	1.413	1.000	104.166	59.344
IL6ST	0.337	1.000	3.873	3.628
IRF2	1.486	1.000	8.096	4.998
LILRA5	1.48177	1.000	16.433182	27.248745
BAFF	0.433	1.000	2.478	4.679
GIP2	0.571	1.000	22.168	13.634
IFI44L	2.581	1.000	407.035	259.517
IFIT1	4.018	1.000	128.164	151.301
LY6E	0.442	1.000	10.095	5.181
OAS1	0.817	1.000	16.650	10.379
OAS3	2.517	1.000	75.542	32.355
RSAD2	2.425	1.000	310.575	217.885
STAT2	1.526	1.000	11.551	9.735

10

20

## 【 0 3 4 8 】

実施例4：IFN は健康なボランティアの全血中の候補PDマーカの発現の上方調節を刺激する

試験を行って、IFN が健康なボランティアの全血中の候補PDマーカの発現を刺激することができるかどうかを決定した。健康なボランティアの全血を、ヘパリン化チューブ中に回収し、6穴培養プレートの好適なウェルに移し、3、30、100、および300 I.U.の白血球IFN用量と共にインキュベートした後、37℃、5%CO<sub>2</sub>で4時間インキュベートした。遺伝子IFI44、IRF2、RSAD2、GIP3、およびHERC5の候補PDマーカの発現の誘導倍数を、Qia gen's RNAeasyキットを用いてPBMC(末梢血単核細胞)から単離されたRNAを用いて決定した。表5(IFI44およびIRF2)、表6(RSAD2)、および表7(GIP3およびHERC5)に示されるように、白血球IFNはこれらの候補PDマーカの各々の発現の上方調節を引き起こす。また、これらの候補PDマーカ発現結果の図式的分析については、図1(IFI44)、図2(IRF2)、図3(RSAD2)、図4(GIP3)、および図5(HERC5)も参照されたい。

30

## 【 0 3 4 9 】

別々の実験から得られた1型IFN、2型IFN、またはTNF により示差的に調節される1384個の遺伝子を用いる全サンプルの階層的クラスター分析の概要を、図17に示す。1型IFN、2型IFN、またはTNF でex vivoで刺激された健康なドナーから得た全血サンプル上で用いられた689個のI型IFN誘導性プローブセットに関して、階層的クラスター分析と共にヒートマップも提供する。図64を参照されたい。

40



## 【表 5】

表 5 : 健康なボランティアの全血の白血球 IFN 刺激後に  
誘導された IFI44 および IRF2 の発現

サンプル	遺伝子	平均FC	標準偏差
63A 培地	IFI44	1.00	
63A IFN3	IFI44	8.58	0.16
63A IFN30	IFI44	8.27	0.07
63A IFN100	IFI44	15.12	0.50
63A IFN300	IFI44	12.42	0.04
サンプル	遺伝子	平均FC	標準偏差
63A 培地	IRF2	1.00	
63A IFN3	IRF2	2.25	0.08
63A IFN30	IRF2	1.96	0.06
63A IFN100	IRF2	2.19	0.06
63A IFN300	IRF2	3.75	0.10

10

## 【 0 3 5 0 】

## 【表 6】

20

表 6 : 健康なボランティアの全血の白血球 IFN 刺激後に  
誘導された RSAD2 の発現

サンプル	遺伝子	平均FC	標準偏差
63A 培地	RSAD2	1.00	
63A IFN3	RSAD2	10.88	0.11
63A IFN30	RSAD2	11.14	0.21
63A IFN100	RSAD2	14.96	0.12
63A IFN300	RSAD2	25.50	0.50

30

## 【 0 3 5 1 】

## 【表 7】

表 7 : 健康なボランティアの全血の白血球 IFN 刺激後に  
誘導された G1P3 および HERC5 の発現

サンプル	遺伝子	平均FC	標準偏差
63A 培地	G1P3	1.00	
63A IFN3	G1P3	42.88	1.03
63A IFN30	G1P3	25.76	0.10
63A IFN100	G1P3	21.72	0.48
63A IFN300	G1P3	16.02	0.06
サンプル	遺伝子	平均FC	標準偏差
63A 培地	HERC5	1.00	
63A IFN3	HERC5	14.17	0.12
63A IFN30	HERC5	13.74	0.12
63A IFN100	HERC5	18.51	0.58
63A IFN300	HERC5	23.55	0.54

40

## 【 0 3 5 2 】

50

実施例5：IFN Abは健康なボランティアの全血中でのIFN により誘導される候補PDマーカー発現を中和する

インターフェロンの起源 = IFN 2a

健康なボランティアの全血のIFN 処理は候補PDマーカーの発現を誘導したため、IFN AbであるMEDI-545がこれらのマーカーの発現の誘導を中和することができるかどうかを決定した。

【 0 3 5 3 】

血液を3人のドナーのそれぞれから引き出し、ヘパリンチューブ中に入れた。2.5 mlアリコート引き出した血液を、6または24穴処理プレートの4個のウェルの各々に添加した。4個のウェルを以下のように処理のために割り当てた：(a)血液 + ビヒクル、(b)血液 + 100 IU IFN 2a、(c)血液 + 100 IU IFN 2a + MEDI-545(IFN Ab)、および(d)血液 + 100 IU IFN 2a + R347(対照Ab)。

10

【 0 3 5 4 】

第1に、Abで処理する血液を含有するウェルをMEDI-545(IFN Ab；ウェル(c))またはR347(対照Ab；ウェル(d))と共に30分間インキュベートした。Ab処理後、ビヒクル(ウェル(a))またはIFN 2a(ウェル(b)、(c)、および(d))を最適なウェルに添加した後、37 °C、5%CO<sub>2</sub>でさらに4時間インキュベートした。次いで、サンプルをPAXgeneチューブに移し、室温で2時間インキュベートした。2時間のインキュベーション後、チューブを保存のために-80 °Cに移した。

【 0 3 5 5 】

20

-80 °Cで少なくとも一晩インキュベートした後、細胞の全RNAをPAXgeneプロトコルに従って調製した。第1および第2鎖のcDNAを、Affy GRP方法を介して調製し、TaqManをcDNAサンプルに対して行った。

【 0 3 5 6 】

狼瘡患者において上方調節されると以前に同定された、少なくとも11個の候補PDマーカーの発現を、IFN 2aにより刺激された全血中でMEDI-545により中和することができた。3人の健康なボランティアの各々の全血中でのこれらの11個の遺伝子の各々に関する定量的遺伝子発現分析を提供する、表8(RAB8B)、表9 (IRF7)、表10 (MARCKS)、表11 (IL6ST)、表12 (LY6E)、表13 (IFIT3)、表14 (IFIT1)、表15 (HERC5)、表16 (OAS1)、表17 (OAS3)、および表18 (RSAD2)を参照されたい。

30

【表 8】

表 8 : IFN $\alpha$  2a により誘導される RAB8B 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	RAB8B	1.00	
107 IFN	RAB8B	3.45	0.31
107 IFN+545	RAB8B	1.30	0.04
107 IFN+R347	RAB8B	3.15	0.03
163 VEH	RAB8B	0.70	0.01
163 IFN	RAB8B	2.20	0.04
163 IFN+545	RAB8B	1.18	0.01
163 IFN+R3437	RAB8B	3.71	0.02
175 VEH	RAB8B	0.64	0.01
175 IFN	RAB8B	2.63	0.04
175 IFN+545	RAB8B	1.15	0.02
175 IFN+R347	RAB8B	2.51	0.05

10

20

【 0 3 5 7 】

【表 9】

表 9 : IFN $\alpha$  2a により誘導される IRF7 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	IRF7	1.00	
107 IFN	IRF7	18.53	3.32
107 IFN+545	IRF7	3.42	0.33
107 IFN+R347	IRF7	19.48	1.67
163 VEH	IRF7	0.91	0.02
163 IFN	IRF7	17.16	1.39
163 IFN +545	IRF7	2.92	0.22
163 IFN+R3437	IRF7	23.28	1.46
175 VEH	IRF7	1.25	0.10
175 IFN	IRF7	24.65	0.80
175 IFN+545	IRF7	2.43	0.08
175 IFN+R347	IRF7	26.34	8.61

30

40

【 0 3 5 8 】

## 【表 10】

表 10：IFN $\alpha$ 2a により誘導される MARCKS 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	MARCKS	1.00	
107 IFN	MARCKS	3.97	0.09
107 IFN+545	MARCKS	1.30	0.08
107 IFN+R347	MARCKS	2.99	0.10
163 VEH	MARCKS	0.56	0.01
163 IFN	MARCKS	2.59	0.12
163 IFN +545	MARCKS	1.55	0.05
163 IFN+R3437	MARCKS	4.42	0.07
175 VEH	MARCKS	0.41	0.01
175 IFN	MARCKS	2.59	0.06
175 IFN+545	MARCKS	0.55	0.02
175 IFN+R347	MARCKS	3.38	0.05

10

20

## 【 0 3 5 9 】

## 【表 11】

表 11：IFN $\alpha$ 2a により誘導される IL6ST 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	IL6ST	1.00	
107 IFN	IL6ST	3.54	0.60
107 IFN+545	IL6ST	2.62	0.16
107 IFN+R347	IL6ST	8.19	0.54
163 VEH	IL6ST	2.50	0.58
163 IFN	IL6ST	7.69	0.47
163 IFN +545	IL6ST	4.18	0.44
163 IFN+R3437	IL6ST	13.24	0.12
175 VEH	IL6ST	1.37	0.09
175 IFN	IL6ST	7.62	0.56
175 IFN+545	IL6ST	2.95	0.38
175 IFN+R347	IL6ST	23.91	2.77

30

40

## 【 0 3 6 0 】

## 【表 1 2】

表 12 : IFN $\alpha$  2a により誘導される LY6E 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	LY6E	1.00	
107 IFN	LY6E	19.09	0.03
107 IFN+545	LY6E	3.50	0.15
107 IFN+R347	LY6E	12.54	0.20
163 VEH	LY6E	1.02	0.04
163 IFN	LY6E	13.52	0.35
163 IFN +545	LY6E	4.80	0.18
163 IFN+R3437	LY6E	22.56	0.35
175 VEH	LY6E	1.61	0.15
175 IFN	LY6E	19.32	0.68
175 IFN+545	LY6E	3.74	0.00
175 IFN+R347	LY6E	15.57	0.44

10

## 【 0 3 6 1 】

20

## 【表 1 3】

表 13 : IFN $\alpha$  2a により誘導される IFIT3 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	IFIT3	1.00	
107 IFN	IFIT3	38.43	0.78
107 IFN+545	IFIT3	6.78	0.14
107 IFN+R347	IFIT3	42.59	0.75
163 VEH	IFIT3	0.62	0.01
163 IFN	IFIT3	25.94	0.57
163 IFN+545	IFIT3	4.58	0.08
163 IFN+R3437	IFIT3	44.83	0.44
175 VEH	IFIT3	1.32	0.02
175 IFN	IFIT3	35.02	0.48
175 IFN+545	IFIT3	5.28	0.05
175 IFN+R347	IFIT3	29.71	0.79

30

## 【 0 3 6 2 】

【表 1 4】

表 14 : IFN $\alpha$  2a により誘導される IFIT1 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	IFIT1	1.00	
107 IFN	IFIT1	80.21	3.44
107 IFN+545	IFIT1	13.14	0.02
107 IFN+R347	IFIT1	86.44	0.57
163 VEH	IFIT1	0.92	0.03
163 IFN	IFIT1	51.65	1.21
163 IFN+545	IFIT1	7.60	0.05
163 IFN+R3437	IFIT1	86.63	2.67
175 VEH	IFIT1	1.47	0.17
175 IFN	IFIT1	82.98	2.94
175 IFN+545	IFIT1	8.40	0.24
175 IFN+R347	IFIT1	58.50	1.47

10

【 0 3 6 3 】

【表 1 5】

表 15 : IFN $\alpha$  2a により誘導される HERC5 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	HERC5	1.00	
107 IFN	HERC5	41.12	2.87
107 IFN+545	HERC5	6.29	0.49
107 IFN+R347	HERC5	55.04	0.69
163 VEH	HERC5	1.05	0.07
163 IFN	HERC5	75.81	0.50
163 IFN+545	HERC5	7.83	0.00
163 IFN+R3437	HERC5	95.44	7.79
175 VEH	HERC5	1.19	0.06
175 IFN	HERC5	74.58	5.79
175 IFN+545	HERC5	6.89	0.13
175 IFN+R347	HERC5	98.15	19.40

30

40

【 0 3 6 4 】

## 【表 1 6】

表 16 : IFN $\alpha$ 2a により誘導される OAS1 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	OAS1	1.00	
107 IFN	OAS1	15.11	4.27
107 IFN+545	OAS1	3.45	1.03
107 IFN+R347	OAS1	17.82	3.93
163 VEH	OAS1	0.77	0.22
163 IFN	OAS1	14.19	3.14
163 IFN +545	OAS1	3.05	0.75
163 IFN+R3437	OAS1	22.44	3.49
175 VEH	OAS1	1.62	0.38
175 IFN	OAS1	22.09	0.97
175 IFN+545	OAS1	4.04	0.45
175 IFN+R347	OAS1	15.22	4.48

10

## 【 0 3 6 5】

20

## 【表 1 7】

表 17 : IFN $\alpha$ 2a により誘導される OAS3 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	OAS3	1.00	
107 IFN	OAS3	49.04	13.74
107 IFN+545	OAS3	7.03	0.84
107 IFN+R347	OAS3	76.88	13.69
163 VEH	OAS3	0.49	0.06
163 IFN	OAS3	42.01	10.01
163 IFN +545	OAS3	14.60	4.53
163 IFN+R3437	OAS3	52.60	7.04
175 VEH	OAS3	1.27	0.14
175 IFN	OAS3	37.87	3.57
175 IFN+545	OAS3	3.92	0.06
175 IFN+R347	OAS3	34.91	2.07

30

## 【 0 3 6 6】

40

## 【表 18】

表 18：IFN $\alpha$ 2a により誘導される RSAD2 遺伝子発現は  
MEDI-545 により中和される

サンプル	遺伝子	平均	標準偏差
107 VEH	RSAD2	1.00	
107 IFN	RSAD2	109.64	36.65
107 IFN+545	RSAD2	9.88	0.32
107 IFN+R347	RSAD2	107.32	35.38
163 VEH	RSAD2	0.56	0.11
163 IFN	RSAD2	71.47	21.17
163 IFN +545	RSAD2	4.39	0.60
163 IFN+R3437	RSAD2	114.51	28.63
175 VEH	RSAD2	1.88	0.43
175 IFN	RSAD2	126.27	22.95
175 IFN+545	RSAD2	8.43	0.36
175 IFN+R347	RSAD2	90.97	7.42

10

## 【0367】

20

また、11個の遺伝子の各々に関する遺伝子発現データの図式的表示については、図6(RA B8B)、図7 (IRF7)、図8 (MARCKS)、図9 (IL6ST)、図10 (LY6E)、図11 (IFIT3)、図12 (IF IT1)、図13 (HERC5)、図14 (OAS1)、図15 (OAS3)、および図16 (RSAD2)も参照されたい。

## 【0368】

## インターフェロンの起源 = SLE患者の血清

(a)MEDI-545によるI型IFNにより誘導される遺伝子の中和を、狼瘡患者から得た血清で刺激された健康なボランティアの全血中で観察することもできた。血清サンプルを、IFN バイオアッセイにおいて試験したSLE患者から取得した。全血を健康なドナーからヘパリン化真空採血チューブ中に回収し、Ficoll勾配遠心分離法を用いてPBMCを単離した。PBMCを、10%ウシ胎仔血清(FBS)を含むRPMI培地中に $1 \times 10^7$ 細胞/mLで再懸濁し、125  $\mu$ Lの細胞を、24穴平底プレートの各ウェルにアリコートした( $1.25 \times 10^6$ 細胞/ウェル)。SLE患者に由来する血清を、MEDI-545 (0.1、1、10  $\mu$ g/mL)、抗IFN 抗体(1  $\mu$ g/mL)または対照抗体(10  $\mu$ g/mL)と共に1時間予備インキュベートした。SLE血清を、最終濃度25% (62.5  $\mu$ L/ウェル)でPBMCに添加した。さらなる用量のRPMI + 10%FBSをウェルに添加して、250  $\mu$ L/ウェルの最終用量を得た。プレートを37 で4時間または18時間インキュベートした。インキュベーション後、各ウェルに750  $\mu$ LのTrizol LSを添加することにより、RNAを収穫した。RNA単離の時点まで-70 でサンプルを凍結した。表21は、SLE患者血清でex vivoで刺激された健康なボランティアの全血中での74個のI型IFN遺伝子のMEDI-545による遮断を提供する。

30



【表 2 1】

表 21: MEDI-545 は、狼瘡患者の血清を用いて ex vivo で刺激された健康なボランティアの全血中で I 型 IFN 遺伝子の過剰発現を遮断する

プローブID	D1_002_545.10	D1_004_545.10	D1_17021_545.10	UniGene.ID	遺伝子記号
219211_at	-3.1949	-4.9995	-4.0543	Hs.38260	USP18
217502_at	-3.1896	-4.2848	-3.0247	Hs.437609	IFIT2
218400_at	-3.1235	-4.3204	-3.9594	Hs.528634	OAS3
213797_at	-3.0752	-3.3250	-2.5795	Hs.17518	RSAD2
203153_at	-2.8862	-4.6545	-4.7890	Hs.20315	IFIT1
242625_at	-2.8104	-2.9506	-2.2214	Hs.17518	RSAD2
204747_at	-2.7900	-3.6590	-2.9676	Hs.47338	IFIT3
205483_s_at	-2.5237	-2.9955	-3.1566	Hs.458485	ISG15
204439_at	-2.5133	-3.5887	-3.5926	Hs.389724	IFI44L
202145_at	-2.4809	-3.0198	-3.5950	Hs.521903	LY8E
202869_at	-2.4582	-3.5402	-3.2304	Hs.524760	OAS1
235643_at	-2.4535	-3.3586	-2.9115	Hs.489118	SAMD9L
219352_at	-2.4496	-3.6983	-3.8692	Hs.529317	HERC6
204415_at	-2.4417	-2.5228	-2.3149	Hs.523847	IFI6
219684_at	-2.4167	-2.8965	-2.1421	Hs.43388	RTP4
236156_at	-2.4160	-2.6440	-2.8885	Hs.127445	LIPA
205552_s_at	-2.3880	-3.3679	-2.7591	Hs.524760	OAS1
206133_at	-2.3139	-3.0772	-2.4787	Hs.441975	BIRC4BP
214453_s_at	-2.2965	-3.1707	-3.3204	Hs.82316	IFI44
1556643_at	-2.2666	-2.0429	-1.7120	Hs.515243	LOC93343
228607_at	-2.2597	-2.1659	-2.3234	Hs.414332	OAS2
218943_s_at	-2.2563	-2.4118	-2.6600	Hs.190622	DDX58
242020_s_at	-2.2542	-2.6436	-1.7975	Hs.302123	ZBP1
204959_at	-2.2501	-1.3731	-1.5559	Hs.153837	MNDA
226757_at	-2.2481	-2.9288	-2.3984	Hs.437609	IFIT2
219863_at	-2.2465	-3.0980	-3.8114	Hs.26653	HERC5
229450_at	-2.2281	-3.2200	-2.2151	---	---
214059_at	---	-3.2929	-3.5281	Hs.82316	IFI44
232517_s_at	-2.1925	-2.2750	-2.4569	Hs.517180	PRIC285
232666_at	-2.1925	-1.9206	-1.4938	Hs.528634	OAS3
230036_at	-2.1654	-3.0256	-2.4879	Hs.489118	SAMD9L
227609_at	-2.1543	-2.5908	-1.1677	Hs.546467	EPSTI1
226702_at	-2.1420	-3.0150	-3.0155	Hs.7155	LOC129607
226603_at	-2.1183	-2.8672	-2.4103	Hs.489118	SAMD9L
210397_at	-2.1095	-0.5687	-2.0322	Hs.32949	DEFB1
204994_at	-2.0685	-3.2727	-3.6132	Hs.925	MX2
202086_at	-2.0661	-3.2741	-3.6406	Hs.517307	MX1
228617_at	-2.0596	-2.5832	-2.3139	Hs.441975	BIRC4BP
219364_at	-2.0583	-2.3774	-2.4651	Hs.55918	LGP2
209417_s_at	-2.0364	-2.5262	-2.4132	Hs.632258	IFI35
222154_s_at	-2.0330	-2.4542	-2.6425	Hs.120323	DNAPT6
228230_at	-2.0323	-2.9621	-3.0255	Hs.517180	PRIC285
242234_at	-2.0161	-3.0047	-3.1633	Hs.441975	BIRC4BP
219519_s_at	-2.0077	-0.2596	-3.1621	Hs.31889	SIGLEC1
207713_s_at	-1.9940	-1.0134	-1.6345	Hs.247280	C2Dorf18
218974_at	-1.8904	-2.5122	-2.5244	Hs.445244	FLJ10159
1552309_at	-1.8820	-2.4284	-2.7221	Hs.632387	NEXN
210873_x_at	-1.8424	-1.2891	-1.2710	Hs.348983	APOBEC3A
243271_at	-1.8388	-2.2657	-2.0595	Hs.489118	SAMD9L
202411_at	-1.8385	-0.1345	-2.4757	Hs.532634	IFI27
222793_at	-1.8137	-2.4540	-2.8576	Hs.190622	DDX58
235276_at	-1.8007	-2.6121	-1.4780	---	---
203235_s_at	-1.7925	-1.9069	-2.6425	Hs.81337	LGALS9
225291_at	-1.7801	-2.0167	-2.4613	Hs.388733	PNPT1
44573_at	-1.7547	-0.1337	-2.3913	Hs.31889	SIGLEC1
213294_at	-1.7361	-2.4393	-2.5907	Hs.546523	---
211122_s_at	-1.7296	-3.0816	-1.5743	Hs.632592	CXCL11
224701_at	-1.6827	-1.7880	-1.2356	Hs.583792	PARP14
230314_at	-1.6795	-2.2159	-2.3476	Hs.112420	---
218966_s_at	-1.6648	-2.1615	-2.0204	Hs.691710	FLJ20035
205569_at	-1.6647	-2.5741	-2.6878	Hs.518448	LAMP3
219691_at	-1.6420	-1.8434	-1.8310	Hs.65641	SAMD9
204211_x_at	-1.6244	-2.0812	-2.3379	Hs.131431	EIF2AK2
220146_at	-1.6033	-2.7419	-1.7471	Hs.443036	TLR7
241916_at	-1.6026	-1.5906	-1.3802	Hs.130759	PLSCR1
229350_x_at	-1.5906	-1.7395	-1.3577	Hs.348609	PARP10
1555464_at	-1.5866	-1.7397	-1.3101	Hs.163173	IFIH1
204972_at	-1.5822	-2.8402	-2.8355	Hs.414332	OAS2
204698_at	-1.5277	-1.5978	-1.6553	Hs.459265	ISG20
203595_s_at	-1.4853	-1.8724	-1.5442	Hs.252839	IFIT5
220576_at	-1.4834	-1.7834	-1.0040	Hs.229988	PGAP1
1555491_a_at	-1.4739	-1.0165	-1.4991	---	FLJ11286
1565752_at	-1.4418	-0.0040	-1.0935	Hs.509664	FGD2
203596_s_at	-1.4389	-2.0356	-1.9284	Hs.252839	IFIT5

## 【0369】

18時間の時点でユニークに活性化された遺伝子の分析により、自然免疫応答 (TLR、NF B)、適応免疫応答 (NFAT、IL-1/IL-6)、補体活性化ならびに白血球走化性および付着に関与する遺伝子の上方調節が示された。I 型 IFN 経路の中和は SLE の発病に有意に影響し得る下流の経路を改変する能力を有することが可能である。

## 【0370】

また、ヒートマップ分析を行って、SLE 患者の血清による健康なドナーの PBMC における I

10

20

30

40

50

型IFN特性の誘導およびMEDI-545によるI型IFN特性の中和を試験した。図67を参照されたい。抗IFN mAb処理(レーン4~6)により、SLE患者の血清で刺激された多数の遺伝子の強い中和が示された。さらに、抗IFN mAbによる中和は用量依存的であったが、これは、これらの遺伝子がPDのための良好な候補であり得ることを示唆している。参照mAb自体は、SLE患者血清でチャレンジした場合に上方調節される遺伝子のいくつかの過剰発現を阻害した；これらのいくつかは、I型IFN誘導性遺伝子であると同定された。しかしながら、抗IFN mAbの効果は非常に広く、参照mAbも抗IFN mAbも有意な効果を有さなかった多数の遺伝子において強い中和が観察された(レーン2；レーン4~6)。抗IFN R mAb(レーン7)による処理は抗IFN mAbよりも高い中和を誘導するが、これは、IFNに加えて、SLE患者の血清中の他のI型IFNファミリーメンバーの存在を示唆していることに留意すべきである。

10

#### 【0371】

(b)さらなる調査を行って、SLE患者血清で刺激された健康なドナーのPBMCにおける初期および後期転写応答を同定した。この試験においては、4人のSLE患者の血清サンプルを、IFN 活性レベルを変化させながら用いて、健康なドナーから単離されたPBMCを刺激した。4個のSLE血清サンプル中での変化するレベルのIFN 活性を、実施例20に記載のルシフェラーゼリポーター遺伝子アッセイにおいて決定した。簡単に述べると、HEK293H細胞を、IFNにより刺激される応答エレメント(ISRE)の制御下でルシフェラーゼ構築物(ガウシア・プリンケプス)を用いて安定にトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、50%の患者血清と共にインキュベートし、培養上清中のルシフェラーゼ活性を24時間後に検出した。1.5X陰性対照ウェル(正常ヒト血清)よりも高いシグナルを生成するサンプルを陽性と考えた。どのクラスのI型IFNが陽性応答の原因となるかを決定するために、細胞を抗I型および抗II型IFN mAbで処理した。図70aは、4個のSLE患者血清サンプルの各々における様々なレベルのI型IFN活性を示す。

20

#### 【0372】

4個のSLE患者血清サンプルの各々を、健康なボランティアから単離されたPBMCと共にインキュベートした。健康なボランティアに由来するPBMC(IFN特性陰性であると以前に決定された)を、Ficoll勾配遠心分離を用いて単離した。単離されたPBMCを、25%のSLE患者血清または25%の自己患者血清(陰性対照として)と共にインキュベートした。インキュベーション後、細胞をTrizol LSを用いて収穫し、RNA単離のために-70 で保存した。全RNAを抽出し、RNAの純度および濃度を分光分析により決定した(260/280>1.9)。ビオチン標識された増幅された相補的RNA(cRNA)の生成およびハイブリダイゼーションを、製造業者の説明書(Affymetrix, Santa Clara, CA)に従って行った。自己血清対照サンプルと比較したSLE血清刺激間の3倍(上方調節)発現カットオフを組み入れることにより、データを生成した(q値 0.05)。図70bは、4個のSLE患者血清サンプルの各々による、健康なボランティアのPBMC中で3倍以上上方調節されると検出されたプローブ数を示す。SLE患者血清サンプルにより3倍以上上方調節されると検出されたプローブ数は、SLE血清サンプル中で検出されるI型IFN活性のレベルと一致して増加した。

30

#### 【0373】

SLE患者血清サンプルによるプローブの3倍以上の上方調節を誘導する際のI型IFNの役割を、次に調査した。上記で考察された健康なボランティアから単離されたPBMCを、IFN に対する中和抗体、または無関係のmAbの存在下または非存在下で、4または18時間、25%のSLE患者血清と共にインキュベートした。陰性対照として、PBMCを25%の自己患者血清と共にインキュベートした。インキュベーション後、細胞をTrizol LSを用いて収穫し、RNA単離のために-70 で保存した。全RNAを抽出し、RNAの純度および濃度を分光分析により決定した(260/280>1.9)。ビオチン標識された増幅された相補的RNA(cRNA)の生成およびハイブリダイゼーションを、製造業者の説明書(Affymetrix, Santa Clara, CA)に従って行った。ArrayAssist(登録商標)Liteソフトウェアを用いて、アレイ細胞強度ファイルからプローブ-レベル概要を算出し、Rパッケージを用いて示差的に調節される遺伝子を同定した(自己血清対照サンプルと比較してSLE血清刺激間の発現における3倍以上の上方調節(

40

50

q値 0.05) ; R Development Core Team, New Zealand)。次いで、抗IFN 抗体を用いて、および用いずに処理されたそれぞれの上方調節されたプローブに関する変化率(%)を算出することにより、中和率(%)を決定した。図71aは、4および18時間のインキュベーション後の、I型IFN遺伝子(689個のプローブ)および非I型IFN遺伝子(I型IFN遺伝子一覧以外のSLE血清により誘導されたプローブ)に関する抗IFN 処理後に上方調節されると同定されたプローブの中和率(%)を示すヒートマップを提供する。図71bは、4個のSLE患者血清サンプルの各々に関する、4および18時間のインキュベーション後に抗IFN 処理により中和されたI型IFN遺伝子特性または非I型IFN遺伝子特性プローブの割合を示す。インキュベーションの4時間後のSLE血清で処理された健康なボランティアのPBMCの抗IFN 処理により中和された遺伝子の大部分はI型IFN遺伝子であったが、インキュベーションの18時間後のSLE血清で処理された健康なボランティアのPBMCの抗IFN 処理により中和された遺伝子の大部分は非I型IFN遺伝子であったようである。

10

#### 【0374】

I型IFN遺伝子でも非I型IFN遺伝子でも、18時間で抗IFN 処理により上方調節され、かつ中和されたが、4時間では上方調節されなかった遺伝子(すなわち、「ユニークな遺伝子」)が、それぞれのSLE患者血清サンプルについて同定された。図72は、ユニークな遺伝子として同定された(a)I型IFN遺伝子および(b)非I型IFN遺伝子を提供する。影付きの領域は、その患者サンプル中での抗IFN による50%を超える中和を示す。

#### 【0375】

18時間の時点で抗IFN 処理により中和された細胞経路およびプロセスは、サイトカインおよびケモカインのシグナリング経路、免疫調節、細胞接着、ならびに細胞生存に関与する。18時間の時点で変化した遺伝子およびタンパク質の経路分析を示す表を提供する図73を参照されたい。黄色で強調された経路はまた、SLE血清サンプル中で有意に変化した。18時間の時点で抗IFN 処理により中和された細胞経路およびプロセスを、同定されたユニークな遺伝子を用いる、GenGo, Inc.社製MetaCore統合ソフトウェアスイートを用いて分析した。0.05以下のp値を有する唯一の経路を有意であると考えた。示された経路は、4個のSLE血清サンプルのうちの少なくとも2個において変化した。

20

#### 【0376】

実施例6：狼瘡患者へのMEDI-545の投与はIFN 誘導性候補PDマーカー発現パターンを中和する

30

偽薬、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、および3.0 mg/kgのMEDI-545を受ける狼瘡患者の全血を、28日間に渡ってIFN 誘導性PDマーカーの発現について分析した。全血(約2.5 mL)をPAX gene RNAチューブ中に引き出し、上記で概略されたように処理した。MEDI-545の用量を増加させながら、トップ25個のPDマーカーの上方調節された発現を中和した。様々な長さの時間に渡って、様々な濃度のMEDI-545 IFN Abを投与した後のこれらのトップ25個のPDマーカーの中和の図式的表示を提供する、図18、図23、および図24を参照されたい。この試験において測定されたトップ25個のPDマーカーを表19に提供する。

## 【表 19】

表 19：狼瘡患者におけるトップ 25 個の IFN 誘導性 PD マーカー

プローブ ID	UniGene ID	遺伝子名	遺伝子記号	
		ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78(マウス)///ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78(マウス)	MX1	
202086_at	Hs.517307	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	LY6E	10
202145_at	Hs.521903	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 27	IFI27	
202411_at	Hs.532634	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 1、40/46 kDa	OAS1	
202869_at	Hs.524760	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 1///テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 1	IFIT1	
203153_at	Hs.20315	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 6	IFI6	
204415_at	Hs.523847	インターフェロン誘導性タンパク質 44 様	IFI44L	
204439_at	Hs.389724	ISG15 ユビキチン様改変因子	ISG15	
205483_s_at	Hs.458485	リソソーム結合膜タンパク質 3	LAMP3	
205569_at	Hs.518448	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ様	OASL	
205660_at	Hs.118633	ラジカル S-アデノシルメチオニンドメイン含有 2	RSAD2	20
213797_at	Hs.17518	インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44	
214059_at	Hs.82316	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 2	IFIT2	
217502_at	Hs.437609	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 3、100 kDa	OAS3	
218400_at	Hs.528634	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18	USP18	
219211_at	Hs.38260	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロアドヘシン///シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロアドヘシン	SIGLEC1	
219519_s_at	Hs.31869	hect ドメインおよび RLD5	HERC5	
219863_at	Hs.26663	DNA ポリメラーゼトランス活性化タンパク質 6	DNAPT6	
222154_s_at	Hs.120323	仮説タンパク質 LOC129607	LOC129607	
226702_at	Hs.7155	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	
227609_at	Hs.546467	---	---	30
229450_at	---	---	---	
235276_at	---	---	---	
239979_at	Hs.546467	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	
242234_at	Hs.441975	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	
44673_at	Hs.31869	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロアドヘシン	SIGLEC1	

## 【 0 3 7 7 】

数人の個々の狼瘡患者に関するMEDI-545によるIFN誘導性PDマーカーの中和を試験し、図19～21に提供する。図19および20は、2人の個々の狼瘡患者に関するトップ25個のPDマーカー(表19を参照)の中和を示すヒートマップである(図19、患者1541；および図20、患者1449)。これらの狼瘡患者の各々は、3 mg/kgのMEDI-545を受けた。それぞれは、MEDI-545処理の7および14日後にトップ25個の誘導性PDマーカーの中和を示した。

## 【 0 3 7 8 】

高用量(30 mg/kg)のMEDI-545で処理されたSLE患者の全血中でのトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子の中和も試験した。MEDI-545の投与の1、4、7および14日後のトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子の中和のヒートマップを、図25(a)に提供する。全遺伝子の中和が、MEDI-545の投与後に認められる。図25(b)は、トップ25個のI型IFN誘導性遺伝子に基づく標的調節のPCAである。PCAダイアグラムは、MEDI-545の投与前の正常な健康なドナーのものと正反対の位置から、それがMEDI-545の投与後の健康なドナーと共にクラスター化する位置への処理されたSLE患者の進行を示す。

## 【 0 3 7 9 】

MEDI-545による165個のPDマーカーの中和を、より低い、0.3 mg/kg用量のAbを投与されたさらなる狼瘡患者において試験した。図21を参照されたい。MEDI-545は、この狼瘡患者において165個の候補PDマーカーの多くを中和した。165個の候補PDマーカーを、表20の最初の165個のエントリーとして示す。

【0380】

I型IFN誘導性プローブセットの中和は、偽薬対照で処理されたSLE患者においては観察されなかった。図26において偽薬を投与する前(a)および投与した後(b)のSLE患者のPCAプロットを比較されたい。かくして、I型IFN PDマーカーの中和は、MEDI-545抗体に起因するものであった。

【0381】

10

表22は、狼瘡患者の全血中で上方調節され、投与後7日目、14日目、または28日目に少なくとも30% MEDI-545または偽薬により中和された63個のI型IFN誘導性プローブの一覧を提供する。それぞれのセットの列は、投与後7、14および28日目の指示される遺伝子の各々に関する中和データを提供する。第1のセットの列は、I型IFN特性を有し、MEDI-545で処理された狼瘡患者に関する指示された遺伝子の各々の中和率(%)を提供する。指示される遺伝子の各々について、中和は投与後7日目で30% ~ 68%の範囲であることに注目することができる。一方、偽薬処理群においては、7日目に同じ遺伝子の中和は0% ~ 27%の範囲であった。

【表 2 2】

表 22 : MEDI-545 による狼瘡の全血中での 63 個の I 型 IFN 誘導性プローブの中和

		Lupus Samples With IFN			ALL Lupus Samples, (+)Medi-			Lupus Samples Without an IFN			Samples Receiving Placebo		
sol (type I IFN induc5 neutralizab		Day.7_Sig	Day.14_Sig	Day.28_Sig	Day.7_All	Day.14_All	Day.28_All	Day.7_NoSig	Day.14_NoSig	Day.28_NoSig	Place.7_Place	Place.14_Place	Place.28_Place
IFI44	214059_at	0.6871	0.6276	0.5047	0.3433	0.2657	0.2357	-0.0799	-0.2278	-0.0088	-0.1325	-1.91	-0.4185
IFI44L	204439_at	0.6621	0.6193	0.5515	0.6662	0.5661	0.492	0.6713	0.4698	0.4379	0.007	-2.1816	0.0035
RSAD2	213797_at	0.6547	0.631	0.5213	0.6023	0.4611	0.4464	0.5377	0.2294	0.3783	-0.2332	-5.0172	-0.9617
G1P2	205483_s_at	0.6395	0.5954	0.5703	0.5404	0.4781	0.4148	0.4185	0.3181	0.2734	0.0423	-0.944	0.1706
RSAD2	242625_at	0.6359	0.6123	0.4946	0.5607	0.541	0.3443	0.4681	0.4437	0.2077	-0.3537	-2.7176	-0.2632
USP18	219211_at	0.6305	0.6269	0.5577	0.4322	0.4423	0.4082	0.1882	0.1907	0.2723	-0.4424	-2.4219	-0.4972
IFI44	214453_s_at	0.626	0.5875	0.4223	0.4956	0.2741	0.2298	0.3352	-0.1532	0.0547	-0.2833	-1.0524	-2.4005
IFIT1	203153_at	0.6224	0.6093	0.5376	0.5442	0.4586	0.4182	0.448	0.2532	0.3097	-0.1604	-1.1565	-0.438
IFIT3	204747_at	0.6213	0.5676	0.5638	0.5212	0.4174	0.3854	0.398	0.2124	0.2232	-5.9101	-9.7543	-7.4011
SERPING1	200886_at	0.617	0.6214	0.5974	0.4617	0.4294	0.3673	0.2706	0.1676	0.1582	-0.5973	-2.7824	-0.4193
HERC6	219352_at	0.5996	0.531	0.5352	0.3581	0.3678	0.4335	0.0609	0.1452	0.341	-0.9901	-4.4468	-1.6832
DNAPT6	222154_s_at	0.5973	0.6223	0.5016	0.345	0.3819	0.2244	0.0345	0.0543	-0.0276	0.028	-1.947	0.007
OASL	210797_s_at	0.5968	0.5529	0.5815	0.4715	0.3853	0.4208	0.3174	0.1569	0.2748	-0.1014	-1.6808	-0.1344
HERC5	219863_at	0.5948	0.5552	0.4997	0.4651	0.4521	0.3816	0.3054	0.3115	0.2742	-0.0955	-0.9446	-0.1306
OAS3	218400_at	0.589	0.5792	0.5062	0.4846		0.4039	0.3562	0.3065	0.311	-0.0945	-1.1786	-0.1744
IFRG28	219684_at	0.581	0.5218	0.4955	0.3014	0.3035	0.2441	-0.0427	0.0058	0.0155	-2.1401	-2.8445	-3.3644
MX1	202086_at	0.5807	0.5329	0.5073	0.512	0.4831	0.4001	0.4273	0.4152	0.3026	-0.0951	-0.7789	0.01
OAS1	202869_at	0.5761	0.5148	0.5652	0.4345	0.429	0.4373	0.2603	0.3119	0.3211	0.0389	-0.6246	0.0692
OASL	205660_at	0.5681	0.5549	0.5494	0.4814	0.4415	0.4046	0.3746	0.2868	0.2729	-0.0675	-0.9765	0.0773
OAS1	205552_s_at	0.5678	0.5193	0.56	0.4796	0.4115	0.4196	0.3711	0.2644	0.292	-0.1562	-1.7918	-0.395
LAMP3	205569_at	0.5531	0.6796	0.4871	0.3427	0.4182	0.2854	0.0838	0.0618	0.1021	0.007	-1.4332	0.045
MGC20410	228439_at	0.535	0.5085	0.5093	0.359	0.2949	0.332	0.1424	0.0036	0.1709	-1.1629	-2.0558	-0.5523
SN	219519_s_at	0.5321	0.5639	0.5307	0.307	0.3711	0.212	0.03	0.1081	-0.0778	-0.1736	-4.8297	0.1133
HSXIAPAF1	228617_at	0.5317	0.503	0.4707	0.3942	0.3604	0.266	0.2249	0.1659	0.0799	-0.2206	-0.7607	-0.1053
IFIT5	203595_at	0.5257	0.4922	0.3314	0.3004	0.1997	0.0723	0.023	-0.1991	-0.1633	0.0791	-0.2048	-0.1939
IRF7	208436_s_at	0.5183	0.494	0.4717	0.4318	0.3509	0.301	0.3253	0.1557	0.1459	0.1162	-0.2791	0.2159
EPST11	227609_at	0.517	0.5298	0.4999	0.3142	0.2662	0.2798	0.0646	-0.0932	0.0797	0.0161	-1.0185	-0.1578
EPST11	239979_at	0.5074	0.4803	0.553	0.3738	0.3527	0.3674	0.2093	0.1786	0.1987	-0.6502	-1.8449	-0.4975
ETV7	224225_s_at	0.5057	0.5101	0.3596	0.2985	0.2389	0.0985	0.039	-0.1308	-0.1389	-0.5808	-1.3814	-0.6834
IFIT5	203595_at	0.5056	0.4731	0.2902	0.2482	0.2263	0.028	-0.0685	-0.1102	-0.2105	-0.1956	-0.4059	-0.6195
HES4	227347_x_at	0.4998	0.4746	0.4266	0.3377	0.3141	0.2703	0.1383	0.0953	0.1283	0.0775	-0.3688	0.2619
ZC3HDC1	218543_s_at	0.4812	0.4274	0.4076	0.3058	0.2935	0.2109	0.0898	0.1109	0.0321	0.065	-0.1726	0.1826
C7orf6	230036_at	0.4636	0.4665	0.4025	0.3114	0.2848	0.2299	0.1241	0.037	0.073	0.0287	-0.4023	-0.002
C7orf6	226603_at	0.4578	0.4242	0.3425	0.264	0.1555	0.1794	0.0253	-0.211	0.0312	-0.2153	-0.8023	-0.4988
OAS3	232666_at	0.4557	0.3628	0.4828	0.3165	0.2457	0.3356	0.1452	0.086	0.2018	-0.3754	-1.0637	-0.0014
OAS2	204972_at	0.4532	0.4503	0.3889	0.2963	0.3106	0.2084	0.1032	0.1202	0.0444	-0.1067	-0.9025	-0.1084
IFIT2	217502_at	0.4514	0.4519	0.1899	0.0857	-0.039	-0.4306	-0.3643	-0.7083	-0.9948	-0.7316	-0.9653	-4.4123
CXCL10	204533_at	0.4476	0.4647	0.262	0.1834	0.1911	0.1282	-0.1418	-0.1819	0.0066	-0.1864	-0.9562	-0.1939
LY6E	202145_at	0.4463	0.4582	0.4113	0.3404	0.3294	0.2612	0.21	0.1536	0.1247	-0.4715	-1.729	-0.5955
HERC6	239988_at	0.4449	0.3726	0.3596	0.2951	0.2402	0.2433	0.1108	0.0596	0.1376	0.2771	-0.088	0.0584
G1P3	204415_at	0.4421	0.3914	0.1018	0.152	0.3129	-0.3045	-0.205	0.2058	-0.6738	-0.3862	-0.3826	-0.4763
C7orf6	243271_at	0.4419	0.4279	0.401	0.2663	0.2445	0.2165	0.0501	-0.0055	0.0488	1.00E-04	-0.2487	0.116
OAS2	206553_at	0.4377	0.3721	0.2965	0.3008	0.2379	0.1882	0.1323	0.0548	0.0697	-0.0861	-1.1845	-0.2322
APOL6	241869_at	0.4264	0.063	0.4352	-0.0787	-0.5482	-0.2042	-0.7003	-1.3816	-0.7855	-1.0548	-2.225	0.0949
ZBP1	242020_s_at	0.4232	0.406	0.3729	0.0761	0.1281	0.2718	-0.3512	-0.2508	0.1799	0.0954	-0.6879	-0.0275
PLSCR1	202446_s_at	0.4022	0.3948	0.2996	0.1919	0.1973	0.1063	-0.0668	-0.0719	-0.0694	0.0049	-0.5041	-0.1826
OAS2	228607_at	0.3989	0.3655	0.3374	0.2712	0.2174	0.1639	0.114	0.0155	0.0061	-0.026	-0.5978	-0.0611
TRIM6	223599_at	0.3896	0.3464	0.2669	0.2285	0.1987	0.1119	0.0303	-0.0027	-0.0289	-0.4333	-1.2181	-0.76
ZCCHC2	233425_at	0.3891	0.4249	0.3925	0.2541	0.2965	0.2822	0.088	0.1213	0.182	-0.1376	-0.4844	-0.075
PLSCR1	202430_s_at	0.3847	0.3858	0.2706	-0.2032	-0.0283	-0.1714	-0.9268	-0.5931	-0.5733	-0.091	-0.5114	-0.3841
CLEC4D	1552773_at	0.3782	0.2012	0.1293	-0.5127	-0.9029	-0.5568	-1.6091	-2.4085	-1.1806	-0.0151	-0.298	-0.9965
ECGF1	204858_s_at	0.3778	0.2403	0.2971	0.3178	0.1699	0.0019	0.244	0.0741	-0.2865	0.0637	-0.2711	0.1519
C17orf27	233880_at	0.3658	0.3508	0.2804	0.2913	0.2599	0.108	0.1996	0.136	-0.0488	-0.4266	-0.7606	-0.4247
SN	44873_at	0.3642	0.3373	0.3736	0.2344	0.2522	0.1405	0.0747	0.1362	-0.0714	-0.321	-1.2105	0.1766
PRIC285	228230_at	0.3636	0.4131	0.3363	0.2701	0.2731	0.1074	0.155	0.0822	-0.1008	-0.5711	-0.6313	-0.1671
PARP14	224701_at	0.3611	0.3765	0.3718	0.2737	0.2855	0.2267	0.1662	0.1614	0.0947	-0.0715	-0.3247	0.0835
DNAPT6	241812_at	0.3448	0.3672	0.2896	0.2048	0.2134	0.108	0.0325	0.0037	-0.0571	-0.134	-0.5147	0.0613
HSXIAPAF1	242234_at	0.3371	0.3793	0.1084	0.1586	0.1796	-0.2285	-0.0612	-0.0927	-0.5347	-0.4102	-0.7359	0.0295
TNFAIP6	206026_s_at	0.336	0.3559	0.3269	0.1913	0.1909	0.1164	0.0133	-0.034	-0.0751	-0.3457	-0.7114	-0.2343
LGALS3BP	200923_at	0.3331	0.27	0.2644	-0.0457	0.1764	0.1032	-0.512	0.0487	-0.0434	0.111	-0.2857	0.3187
CKS2	204170_s_at	0.3215	0.0604	0.0634	-0.2323	-0.5787	-1.1884	-0.914	-1.4502	-2.3265	-0.3697	0.1034	-1.5141
STAT2	205170_at	0.3176	0.1781	0.1852	0.1643	-0.0318	-0.051	-0.0245	-0.318	-0.2857	0.0708	-0.6738	-0.8915
E1F2AK2	204211_x_at	0.3094	0.3621	0.2577	0.2165	0.286	0.1441	0.1021	0.1822	0.0408	-0.2044	-0.3038	-0.2554

【0 3 8 2】

表33は、MEDI-545処理の7日後のSLE患者の全血中で中和されたトップ50個の遺伝子を決定した別々の試験の結果を提供する。50個の遺伝子の3個の遺伝子のみ、ZCCHC2、REC8L1、およびGCLMが、IFN- / 誘導性ではなかった。

## 【表 3 3】

表 33 : MEDI-545 治療を受ける SLE 患者において投与後 7 日で中和されたトップ 50 個のプロープ

プローブID	UniGene ID	遺伝子名	遺伝子記号	平均プローブランク (中和%)	最終プローブランク
219352_s_at	Hs.529317	hectドメインおよびRLD6	HERC6	2277.0	1
208135_s_at	Hs.166120	インターフェロン調節因子7	IRF7	2497.5	2
310797_s_at	Hs.118633	2,5-オリゴアデニル酸シンターゼ様	OASL	2708.2	3
205483_s_at	Hs.468485	ISG15ユビキチン修飾因子	ISG15	2735.7	4
204430_at	Hs.389724	インターフェロン誘導性タンパク質44様	IFI44L	3194.9	5
219211_at	Hs.38260	ユビキチン修飾タンパク質18	UBP18	3458.6	6
218543_s_at	Hs.12645	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー12	PARP12	3472.3	7
205241_at	Hs.567405	SCD2クロモオキシンダーゼ欠損相対体2(酵母)	SCD2	3825.7	8
204747_at	Hs.47338	ケトアリコペンテリノイドを有するインターフェロン誘導性タンパク質3	IFIT3	3987.2	9
219519_s_at	Hs.31668	シアル酸結合α様レクチン1、シアラドヘシン	SIGLEC1	4207.2	10
228230_at	Hs.517180	ペルオキシニウム増殖因子、活性化受容体A相互作用複合体285	PRIC285	4373.1	11
235278_at	—	—	—	4438.7	12
214059_at	Hs.82315	インターフェロン誘導性タンパク質44	IFI44	4477.4	13
222154_s_at	Hs.120323	DNAポリメラーゼトランススクリプタータンパク質6	DNAPTF6	4531.3	14
202145_at	Hs.521903	リンパ球抗原6様タンパク質、遺伝子座B	LY6E	4818.6	15
223643_s_at	Hs.514941	Nov10、モロニー白血腫ウイルス10、相同体(マウス)	MOV10	4891.0	16
219364_at	Hs.55918	マウス類似オリゴD111q2	LGP2	4717.4	17
224503_s_at	Hs.114191	シグナフィカター、CCHCドメイン含有2	ZCCHC2	4926.5	18
228617_at	Hs.441975	XIAF結合因子1	BIRC4BP	4942.0	19
53720_at	—	仮設タンパク質FLJ11286	FLJ11286	5046.2	20
218400_at	Hs.528634	2,5-オリゴアデニル酸シンターゼ3、100 kDa	OAS3	5136.7	21
235503_at	Hs.526454	前線性球状白血球	PML	5328.7	22
232155_at	Hs.514554	KIAA1618	KIAA1618	5344.5	23
202085_at	Hs.517307	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)誘性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78(マウス)	MX1	5484.4	24
242625_at	Hs.17516	ラジカルS-アデニルメチオニンドメイン含有2	RSAD2	5522.4	25
209417_s_at	Hs.632258	インターフェロン誘導性タンパク質35	IFI35	5529.4	26
228439_at	Hs.124840	塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF様2	BATF2	5583.0	27
221766_s_at	Hs.10784	配列類似性を有するファミリー45、メンバーA	FAM46A	5607.1	28
202448_s_at	Hs.130759	リン脂質スクランブラーゼ1	PLSCR1	5911.3	29
205660_at	Hs.118633	2,5-オリゴアデニル酸シンターゼ様	OASL	6001.3	30
205675_s_at	Hs.344812	3プライム修飾エキソヌクレアーゼ1	TREX1	6052.0	31
34689_at	Hs.344812	3プライム修飾エキソヌクレアーゼ1	TREX1	6097.0	32
202669_at	Hs.524760	2,5-オリゴアデニル酸シンターゼ1、40/46 kDa	OAS1	6101.5	33
214453_s_at	Hs.82315	インターフェロン誘導性タンパク質44	IFI44	6210.4	34
1555491_g_at	—	仮設タンパク質FLJ11286	FLJ11286	6235.7	35
230038_at	Hs.489118	sterile αモチーフドメイン含有9様	SAMD9L	6254.1	36
222217_s_at	Hs.438723	溶質担体ファミリー27(脂肪酸輸送因子)、メンバー3	SLC27A3	6257.9	37
201641_at	Hs.118110	骨髄前駆細胞抗原2	BST2	6371.4	38
218599_at	Hs.419259	REC8様1(酵母)	REC8L1	6423.3	39
233327_at	Hs.531314	グルタミン酸システインリガーゼ、改変因子サブユニット	GCLM	6530.4	40
225291_at	Hs.368733	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ欠損相対体2(酵母)	PNT1	6537.6	41
208581_x_at	Hs.374850	メタロチオネイン1X	MT1X	6541.4	42
212380_at	Hs.520102	KIAA0032	KIAA0032	6547.1	43
227347_x_at	Hs.154029	スプリットヘパリーおよびエンハンサー4(Drosophila)	HES4	6557.3	44
1557116_at	Hs.257352	アポリポタンパク質L、6	APOL6	6571.1	45
231769_at	Hs.454419	Fボックスタンパク質6	FBXO6	6683.0	46
200985_at	Hs.354598	セルリンペプチダーゼインヒビター、グレートG(C1インヒビター)、メンバー1、(血管性浮腫、遺伝性)	SERPING1	6688.7	47
33304_at	Hs.458265	インターフェロン刺激エキソヌクレアーゼ遺伝子20 kDa	ISG20	6853.8	48
209593_s_at	Hs.252682	トルシニアミノリ、メンバーB(トルシニア)	TOR1B	6856.4	49
202307_s_at	Hs.352018	糖タンパク質1、ATP結合ドメイン、サブファミリーB(MDR/TAP)	TAP1	6909.0	50

## 【0 3 8 3】

## 実施例7：狼瘡患者の多くはI型IFN誘導性PDマーカー発現パターンを示す

いくつかのPDマーカーの発現を検出するために169個のプロープセットを用いて、35人の狼瘡患者の全血サンプル中での遺伝子発現を、PCA(主成分分析)を用いて分析した。主成分分析は、多次元データセットを分析のためにより低次元に低下させることにより、データセットを単純化するための統計技術である。Spotfire統計ツールを用いて、濾過されたデータセット(169個のプロープセット)に対してPCAを行った。PCAにより、狼瘡患者の24/35が統計学的に有意なPDマーカー特性を有すると決定された。PCA分析の結果については図22を参照されたい。このPCA分析に用いられた169個のプロープセットを、表20に提供する。

10

20

30

## 【表 20】

表 20 : 35 人の SLE 患者における 169 個のプローブセット  
により検出された遺伝子発現

プローブ ID	UniGene ID	遺伝子名	遺伝子記号	
1552772_at	Hs.351811	C型レクチンドメインファミリー4、メンバーD	CLEC4D	
1554343_a_at	Hs.435579	BCR 下流シグナリング 1	BRDG1	
1555464_at	Hs.163173	ヘリカーゼ C ドメインで誘導されたインターフェロン 1	IFIH1	10
1555728_a_at	Hs.325960	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー4	MS4A4A	
1556643_at	Hs.515243	仮説タンパク質 BC011840	LOC93343	
1557236_at	Hs.257352	アポリボタンパク質 L、6	APOL6	
1559585_at	Hs.535011	仮説タンパク質 FLJ31033	FLJ31033	
200887_s_at	Hs.565365	シグナル伝達因子および転写活性化因子 1、91 kDa	STAT1	
200923_at	Hs.514535	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3 結合タンパク質	LGALS3BP	
200986_at	Hs.384598	セルビンペプチダーゼインヒビター、クレード G(C1 インヒビター)、メンバー1、(血管性浮腫、遺伝性)	SERPING1	
201015_s_at	Hs.514174	結合プラコグロビン	JUP	
201324_at	Hs.436298	上皮膜タンパク質 1	EMP1	20
201641_at	Hs.118110	骨髄間質細胞抗原 2	BST2	
201646_at	Hs.349656	スカベンジャー受容体クラス B、メンバー2	SCARB2	
201761_at	Hs.469030	メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (NADP+依存的)2、メチニルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ	MTHFD2	
202086_at	Hs.517307	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78(マウス)///ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 1、インターフェロン誘導性タンパク質 p78(マウス)	MX1	
202145_at	Hs.521903	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	LY6E	
202270_at	Hs.62661	グアニル酸結合タンパク質 1、インターフェロン誘導性、67 kDa///グアニル酸結合タンパク質 1、インターフェロン誘導性、67 kDa	GBP1	30
202411_at	Hs.532634	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 27	IFI27	
202430_s_at	Hs.130759	リン脂質スクランブラーゼ 1	PLSCR1	
202446_s_at	Hs.130759	リン脂質スクランブラーゼ 1	PLSCR1	
202759_s_at	Hs.591908	A キナーゼ(PRKA)アンカータンパク質 2///PALM2-AKAP2 タンパク質	AKAP2 /// PALM2-AKAP2	
202863_at	Hs.369056	SP100 核抗原	SP100	
202869_at	Hs.524760	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 1、40/46 kDa	OAS1	
203153_at	Hs.20315	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 1///テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 1	IFIT1	40
203595_s_at	Hs.252839	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 5	IFIT5	
203596_s_at	Hs.252839	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 5	IFIT5	
203771_s_at	Hs.488143	ビリベルジンリダクターゼ A	BLVRA	
204211_x_at	Hs.131431	真核翻訳開始因子 2- $\alpha$ キナーゼ 2	EIF2AK2	
204224_s_at	Hs.86724	GTP シクロヒドロラーゼ 1(ドーパ応答性ジストニア)	GCH1	



204326_x_at	Hs.374950	メタロチオネイン 1X	MT1X	
204415_at	Hs.523847	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 6	IFI6	
204439_at	Hs.389724	インターフェロン誘導性タンパク質 44 様	IFI44L	
204533_at	Hs.632586	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10	CXCL10	
204747_at	Hs.47338	テトラトリコペプチドリビートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 3	IFIT3	
204972_at	Hs.414332	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 2、69/71 kDa	OAS2	
204994_at	Hs.926	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性 2(マウス)	MX2	
205098_at	Hs.301921	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 1	CCR1	
205099_s_at	Hs.301921	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 1	CCR1	10
205170_at	Hs.530595	シグナル伝達因子および転写活性化因子 2、113 kDa	STAT2	
205241_at	Hs.567405	SCO シトクロムオキシダーゼ欠損相同体 2(酵母)	SCO2	
205483_s_at	Hs.458485	ISG15 ユビキチン様改変因子	ISG15	
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 1、40/46 kDa	OAS1	
205569_at	Hs.518448	リソソーム結合膜タンパク質 3	LAMP3	
205660_at	Hs.118633	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ様	OASL	
206025_s_at	Hs.437322	腫瘍壊死因子 $\alpha$ 誘導性タンパク質 6	TNFAIP6	
206026_s_at	Hs.437322	腫瘍壊死因子 $\alpha$ 誘導性タンパク質 6	TNFAIP6	
206133_at	Hs.441975	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	
206332_s_at	---	インターフェロン $\gamma$ 誘導性タンパク質 16	IFI16	20
206513_at	Hs.281898	メラノーマで非存在 2	AIM2	
206553_at	Hs.414332	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 1、69/71 kDa	OAS2	
206576_s_at	Hs.512682	癌胎児抗原関連細胞接着分子 1(胆汁糖タンパク質)	CEACAM1	
206715_at	Hs.125962	転写因子 EC	TFEC	
208087_s_at	Hs.302123	Z-DNA 結合タンパク質 1///Z-DNA 結合タンパク質 1	ZBP1	
208436_s_at	Hs.166120	インターフェロン調節因子 7	IRF7	
208581_x_at	Hs.374950	メタロチオネイン 1X	MT1X	
208653_s_at	Hs.591335	CD164 分子、シアロムチン	CD164	
208966_x_at	---	インターフェロン $\gamma$ 誘導性タンパク質 16	IFI16	
209417_s_at	Hs.632258	インターフェロン誘導性タンパク質 35	IFI35	30
209498_at	Hs.512682	癌胎児抗原関連細胞接着分子 1(胆汁糖タンパク質)	CEACAM1	
209593_s_at	Hs.252682	トルシンファミリー1、メンバーB(トルシン B)	TOR1B	
210001_s_at	Hs.50640	サイトカインシグナリング抑制因子 1	SOCS1	
210705_s_at	Hs.370515	3 部分モチーフ含有 5	TRIM5	
210797_s_at	Hs.118633	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ様	OASL	
210873_x_at	Hs.348983	アポリポタンパク質 B mRNA 編集酵素、触媒	APOBEC3A	
210985_s_at	Hs.369056	ポリペプチド様 3A		
		SP100 核抗原	SP100	
		前骨髄性白血病///仮説タンパク質	PML ///	
211012_s_at	Hs.498345	LOC161527///前骨髄性白血病タンパク質アイ	LOC161527	
211456_x_at	---	ソフォーム 9 と類似	///	
		仮説タンパク質 LOC650610	LOC652671	40
			LOC650610	
		癌胎児抗原関連細胞接着分子 1(胆汁糖タンパク質)	CEACAM1	
211889_x_at	Hs.512682			
212185_x_at	Hs.534330	メタロチオネイン 2A	MT2A	
212657_s_at	Hs.81134	インターロイキン 1 受容体アンタゴニスト	IL1RN	

212659_s_at	Hs.81134	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	IL1RN	
212845_at	Hs.98259	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 4A	SAMD4A	
213293_s_at	Hs.501778	3部分モチーフ含有 22	TRIM22	
213294_at	Hs.546523	ホモ・サピエンス(ヒト)の Cot25 正規化 HeLa	---	
213361_at	Hs.193842	細胞の完全長 cDNA クローン CS0DK002YF13	---	
213469_at	Hs.229988	チューダードメイン含有 7	TDRD7	
213797_at	Hs.17518	GPI デアシラーゼ	PGAP1	
214059_at	Hs.82316	ラジカル S-アデノシルメチオニンドメイン含 有 2	RSAD2	
		インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44	
		腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、 メンバー10///腫瘍壊死因子(リガンド)スーパー ファミリー、メンバー10	TNFSF10	10
214329_x_at	Hs.478275	インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44	
214453_s_at	Hs.82316		FCGR1A /// LOC440607 /// LOC652758	
214511_x_at	Hs.534956	IgG の Fc フラグメント、高親和性 Ia、受容体 (CD64)///Fc $\gamma$ 受容体 I B2///Fc $\gamma$ 受容体 I B2 ア イソフォーム b と類似	LOC652758	
216243_s_at	Hs.81134	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	IL1RN	
216598_s_at	Hs.303649	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド 2	CCL2	
217165_x_at	Hs.513626	メタロチオネイン 1F(機能的)	MT1F	
217502_at	Hs.437609	テトラトリコペプチドリピートを有するイン ターフェロン誘導性タンパク質 2	IFIT2	
217933_s_at	Hs.570791	ロイシニアミノペプチダーゼ 3	LAP3	
218400_at	Hs.528634	2',5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ 3、100 kDa	OAS3	20
218543_s_at	Hs.12646	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリ ー、メンバー12	PARP12	
218943_s_at	Hs.190622	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド 58	DDX58	
218986_s_at	Hs.591710	仮説タンパク質 FLJ20035	FLJ20035	
219062_s_at	Hs.631682	ジンクフィンガー、CCHC ドメイン含有 2	ZCCHC2	
219209_at	Hs.163173	ヘリカーゼ C ドメインで誘導されたインター フェロン 1	IFIH1	
219211_at	Hs.38260	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18	USP18	
219352_at	Hs.529317	hect ドメインおよび RLD6	HERC6	
219364_at	Hs.55918	マウスの類似オーソログ D111gp2	LGP2	
219519_s_at	Hs.31869	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロアドヘ シン///シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロ アドヘシン	SIGLEC1	30
219607_s_at	Hs.325960	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバ ー4	MS4A4A	
219684_at	Hs.43388	受容体輸送因子タンパク質 4	RTP4	
219691_at	Hs.65641	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9	SAMD9	
219863_at	Hs.26663	hect ドメインおよび RLD5	HERC5	
219885_at	---	シャラフェンファミリーメンバー12	SLFN12	
220059_at	Hs.435579	BCR 下流シグナリング 1	BRDG1	
220576_at	Hs.229988	GPI デアシラーゼ	PGAP1	
221680_s_at	Hs.272398	ets 変異遺伝子 7(TEL2 癌遺伝子)	ETV7	
221816_s_at	Hs.369039	PHD フィンガータンパク質 11	PHF11	
222154_s_at	Hs.120323	DNA ポリメラーゼ-トランス活性化タンパク質 6	DNAPT6	40
222631_at	Hs.443733	ホスファチジルイノシトール 4-キナーゼ 2 型 $\beta$	PI4K2B	
222793_at	Hs.190622	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド 58	DDX58	
222816_s_at	Hs.631682	ジンクフィンガー、CCHC ドメイン含有 2	ZCCHC2	

223167_s_at	Hs.473370	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 25	USP25	
223220_s_at	Hs.518200	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー9	PARP9	
223434_at	---	グアニル酸結合タンパク質 3	GBP3	
223501_at	---	---	---	
223849_s_at	Hs.514941	Mov10、モロニー白血病ウイルス 10、相同体(マウス)	MOV10	
224225_s_at	Hs.272398	ets 変異遺伝子 7(TEL2 癌遺伝子)	ETV7	
224701_at	Hs.583792	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー14	PARP14	
225291_at	Hs.388733	ポリリボヌクレチドオヌクレオチジルトランスフェラーゼ 1	PNPT1	
225415_at	Hs.518201	デルテックス 3 様(Drosophila)	DTX3L	10
225636_at	Hs.530595	シグナル伝達因子および転写活性化因子 2、113 kDa	STAT2	
225834_at	Hs.599880	仮説タンパク質 LOC652689///配列類似性を有するファミリー72、メンバーA///配列類似性を有するファミリーと類似 72、メンバーA///配列類似性を有するファミリーと類似 72、メンバーA	LOC652689 /// FAM72A /// LOC653594 /// LOC653820	
225869_s_at	Hs.502989	unc-93 相同体 B1(C. elegans)	UNC93B1	
226103_at	Hs.632387	ネキシリン(F アクチン結合タンパク質)	NEXN	
226603_at	Hs.489118	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9 様	SAMD9L	
226702_at	Hs.7155	仮説タンパク質 LOC129607	LOC129607	20
226757_at	Hs.437609	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 2	IFIT2	
227458_at	---	---	---	
227609_at	Hs.546467	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	
227697_at	Hs.527973	サイトカインシグナリング抑制因子 3	SOCS3	
228152_s_at	Hs.535011	仮説タンパク質 FLJ31033	FLJ31033	
228230_at	Hs.517180	ペルオキシソーム増殖因子-活性化受容体 A 相互作用複合体 285	PRIC285	
228439_at	Hs.124840	塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF 様 2	BATF2	
228531_at	Hs.65641	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9	SAMD9	
228607_at	Hs.414332	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 2、69/71 kDa	OAS2	
228617_at	Hs.441975	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	30
229450_at	---	---	---	
230036_at	Hs.489118	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9 転写される遺伝子座、XP_511805.1 と強く類似推定：仮説タンパク質 XP_511805	SAMD9L	
230314_at	Hs.112420	[チンパンジー] F ボックスタンパク質 6	---	
231769_at	Hs.464419	仮説タンパク質 LOC203274	FBXO6	
232034_at	Hs.599821	仮説タンパク質 LOC203274	LOC203274	
232155_at	Hs.514554	KIAA1618 シグナル伝達因子および転写活性化因子 1、91 kDa	KIAA1618	
232375_at	Hs.565365	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 3、100 kDa	STAT1	
232666_at	Hs.528634	ジンクフィンガー、CCHC ドメイン含有 2	OAS3	
233425_at	Hs.631682	第 17 染色体オープンリーディングフレーム 27	ZCCHC2	40
233880_at	Hs.195642	タンパク質ホスファターゼ 1K (PP2C ドメイン含有)	C17orf27	
235061_at	Hs.291000	KIAA1958	PPM1K	
235112_at	Hs.533491	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー	KIAA1958	
235157_at	Hs.583792	---	PARP14	

## 一、メンバー14

235276_at	---	---	---	
235643_at	Hs.489118	sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9 様	SAMD9L	
236156_at	Hs.127445	リパーゼ A、リソソーム酸、コレステロール エステラーゼ(Wolman 病)	LIPA	
236692_at	---	---	---	
238439_at	Hs.217484	アンキリンリピートドメイン 22	ANKRD22	
238581_at	Hs.513726	グアニル酸結合タンパク質 5	GBP5	
238743_at	Hs.546523	ホモ・サピエンス(ヒト)の Cot25 正規化 HeLa 細胞の完全長 cDNA クローン CS0DK002YF13	---	
239196_at	Hs.217484	アンキリンリピートドメイン 22	ANKRD22	
239277_at	---	---	---	10
239979_at	Hs.546467	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1	
241812_at	Hs.120323	DNA ポリメラーゼ-トランス活性化タンパク質 6	DNAPTP6	
241916_at	Hs.130759	リン脂質スクランブラーゼ 1	PLSCR1	
242020_s_at	Hs.302123	Z-DNA 結合タンパク質 1	ZBP1	
242234_at	Hs.441975	XIAP 結合因子-1	BIRC4BP	
242625_at	Hs.17518	ラジカル S-アデノシルメチオニドメイン含 有 2	RSAD2	
242898_at	---	---	---	
243271_at	Hs.489118	Sterile $\alpha$ モチーフドメイン含有 9 様	SAMD9L	
44673_at	Hs.31869	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シアロアドヘ シン	SIGLEC1	20
AFFX- HUMISGF3A/M97935_3_at	Hs.565365	シグナル伝達因子および転写活性化因子 1、91 kDa	STAT1	
AFFX- HUMISGF3A/M97935_5_at	Hs.565365	シグナル伝達因子および転写活性化因子 1、91 kDa	STAT1	
AFFX- HUMISGF3A/M97935_MB_at	Hs.565365	シグナル伝達因子および転写活性化因子 1、91 kDa	STAT1	

## 【 0 3 8 8 】

同様に、25個の高度に上方調節される IFN 誘導性遺伝子を用いて、狼瘡患者および正常な健康なドナーの全血サンプル中での発現を、PCA(主成分分析)を用いて分析した。PCAにより、約66%の狼瘡患者が強い / 中程度の I 型 IFN 誘導性特性を有すると決定された。PCA分析の結果については図68aを、PCA分析において用いられた25個の遺伝子については図68bを参照されたい。

30

## 【 0 3 8 9 】

Affymetrix 全ゲノムアレイを用いて決定された、より多数の患者に関する SLE 患者の全血中での I 型 IFN 遺伝子の過剰発現を、表23に提供する。表23および図65は、高い割合の SLE 患者がそれぞれ個々の I 型 IFN 遺伝子の少なくとも2倍の過剰発現を共有するというさらなる証拠を提供する。

【表 23】

表 23：狼瘡患者の全血中で過剰発現された I 型 IFN 遺伝子

プローブID	遺伝子名	遺伝子記号	2以上の倍数変化を示す		平均log2倍数変化
			サンプル数	サンプル%	
222819 s_at	ジンクフィンガー、CCHCドメイン含有2	ZCCHC2	70	79.55	2.124
204415 at	インターフェロンα誘導性タンパク質6	IFI6	67	76.14	3.007
217802 at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質2	IFI12	65	73.86	1.913
235643 at	sterile αモチーフドメイン含有9様	SAMD9L	65	73.86	2.020
213797 at	ランカールシグナルメチルメチン含有2	RSAD2	62	70.46	2.978
214059 at	インターフェロン誘導性タンパク質44	IFI44	61	69.32	3.060
202411 at	インターフェロンα誘導性タンパク質27	IFI27	60	68.18	3.837
204439 at	インターフェロンα誘導性タンパク質44様	IFI44L	60	68.18	2.847
242625 at	ランカールシグナルメチルメチン含有2	RSAD2	59	67.05	2.961
214453 s_at	インターフェロンα誘導性タンパク質44	IFI44	59	67.05	2.463
203153 at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質1	IFI11	59	67.05	2.034
242234 at	XIA結合因子1	BIRC4BP	59	67.05	2.066
202505 s_at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質5	IFI5	58	67.05	1.603
202085 at	シグナル伝達インテグリンα5β1(α5)誘導性1、インターフェロン誘導性タンパク質n78(マウス)	MX1	58	66.91	1.777
201333 at	XIA結合因子1	BIRC4BP	58	66.91	1.963
216243 s_at	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	IL1RN	58	66.91	1.278
218663 at	hectドメインおよびRDL5	HERC5	57	64.77	1.795
202869 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ1, 40/46 kDa	OAS1	58	63.64	2.057
225702 at	仮眠タンパク質LOC126607	LOC126607	56	63.64	1.797
205483 s_at	ISG15ユビキチン様改変因子	ISG15	56	63.64	1.979
204747 at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質3	IFI3	56	63.64	1.575
1555494 at	ペリカ-ゼドメインで関連したインターフェロン1	IFIH1	56	63.64	1.532
218400 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ3, 100 kDa	OAS3	55	62.50	1.932
227609 at	上皮間質相互作用1(乳癌)	EPST11	55	62.50	1.788
202985 at	セルシペプチダーゼインヒビター、クレドグ(C1インヒビター)、メンバー1(血管性浮腫)遺伝子	SEMPING1	55	62.50	1.503
202145 at	リン脂質スクランブラー様遺伝子	LY6E	54	61.36	2.242
235979 at	上皮間質相互作用1(乳癌)	EPST11	54	61.36	1.895
205552 s_at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ1, 40/46 kDa	OAS1	54	61.36	1.945
227597 s_at	第17染色体オープンリーディングフレーム27	C17orf27	54	61.36	1.054
222154 s_at	DNAポリメラーゼトランススクリプタータンパク質6	DINAPTP6	53	60.23	2.030
205565 at	リン脂質スクランブラー様タンパク質3	LAMP3	53	60.23	1.813
205660 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ様	OASL	53	60.23	1.577
218352 at	hectドメインおよびRDL5	HERC6	52	59.09	1.563
210797 s_at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ様	OASL	52	59.09	1.548
241916 at	リン脂質スクランブラーゼ1	PLSCR1	52	59.09	1.356
208087 s_at	2-DNA結合タンパク質U1C/DNA結合タンパク質1	ZBP1	52	59.09	1.438
243271 at	sterile αモチーフドメイン含有9様	SAMD9L	52	59.09	1.126
218519 s_at	シアル酸結合Ig様レクチン1、シアロアデヒシン/β2ミクログロブリン様レクチン1、シアロアデヒシン	SIGLEC1	51	57.95	3.019
225617 at	XIA結合因子1	BIRC4BP	51	57.95	1.473
202443 s_at	リン脂質スクランブラーゼ1	PLSCR1	51	57.95	1.307
232095 at	SL T-RGBO Rho GTPase活性化タンパク質2	SRGAP2	50	56.82	1.155
232665 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ3, 100 kDa	OAS3	49	55.68	1.962
204972 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ2, 59/71 kDa	OAS2	49	55.68	1.842
224701 s_at	リン脂質スクランブラーゼ1	PLSCR1	49	55.68	1.269
218211 at	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー14	PARP14	49	55.68	1.098
206553 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ18	OAS18	48	54.55	2.365
216684 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ2, 59/71 kDa	OAS2	48	54.55	1.962
216684 at	受容体輸送因子タンパク質4	RTP4	48	54.55	1.534
235000 at	第17染色体オープンリーディングフレーム27	C17orf27	47	53.41	0.936
44573 at	シアル酸結合Ig様レクチン1、シアロアデヒシン	SIGLEC1	47	53.41	1.975
205505 s_at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質5	IFI5	47	53.41	1.327
218985 s_at	仮眠タンパク質FLJ20035	FLJ20035	47	53.41	1.061
242020 s_at	2-DNA結合タンパク質1	ZBP1	47	53.41	1.156
212658 s_at	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	IL1RN	47	53.41	1.196
226439 at	塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF様2	BATF2	46	52.27	1.180
226757 at	テラトリコベチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質2	IFI2	46	52.27	0.882
225291 at	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー1	PNPT1	46	52.27	0.957
206026 s_at	腫瘍壊死因子α誘導性タンパク質6	TNFAIP6	46	52.27	0.942
222858 s_at	ホスホチロシンおよび3-ホスホイノシチドの二重アダプター	CAPP1	46	52.27	1.055
206436 s_at	インターフェロン誘導性タンパク質7	IRF7	45	51.14	1.146
217933 s_at	ロイシアンミンペプチダーゼ3	LAP3	45	51.14	0.907
225152 s_at	仮眠タンパク質FLJ31033	FLJ31033	45	51.14	0.834
230038 at	sterile αモチーフドメイン含有3様	SAMD9L	44	50.00	1.097
226607 at	2'-5'-オリゴアデニル酸シグナターゼ2, 59/71 kDa	OAS2	44	50.00	1.113
218543 s_at	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー12	PARP12	44	50.00	1.111
226603 at	sterile αモチーフドメイン含有9様	SAMD9L	44	50.00	1.033
204211 x_at	真核細胞開始因子2αキナーゼ2	EIF2AK2	44	50.00	1.050
235157 at	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー14	PARP14	44	50.00	0.940
206417 s_at	インターフェロン誘導性タンパク質35	IFI35	44	50.00	0.957

【0390】

上記のSLE患者における様々な過剰発現されたI型IFN遺伝子の観察に基づいて、狼瘡患者の全血中の21個のI型IFN遺伝子のセットを潜在的に有用であると同定した。表24を参照されたい。

【表 2 4】

表 24 : PD マーカーとして有用な 21 個の潜在的な過剰発現される I 型 IFN 遺伝子

サンプル	IFI44	IFI27	IFI44L	DNAPTP	LAMP3	LY6E	RSAD2	HERC5	IFI6	ISG15	OAS3	SIGLEC1	OAS2	USP18	RTP4	IFIT1	MX1	OAS1	EPSTH	PLSCR1	IFR328
A_37329																					
A13	23.67	3.34	23.45	7.63	6.75	7.25	20.21	8.12	5.53	7.47	4.82	5.16	5.22	7.14	3.34	15.26	4.98	7.75	6.57	3.69	3.71
A_37330																					
A13	5.31	4.33	6.28	2.00	4.23	1.44	8.14	2.78	2.39	3.44	3.49	2.26	2.63	2.12	1.82	4.83	2.77	2.06	2.48	3.65	2.17
A_37343																					
A13	10.78	1.41	10.31	2.51	2.23	2.94	11.76	2.52	1.25	1.37	2.63	0.96	2.38	2.05	2.73	7.38	2.62	3.78	2.97	2.12	2.69
A_37345																					
A15	37.55	30.71	28.96	5.26	3.34	4.30	35.61	1.88	1.65	3.73	2.26	0.92	3.03	2.54	3.70	21.92	2.66	4.51	10.06	2.43	3.92
A_37360																					
A13	10.72	4.62	7.36	2.42	1.34	3.33	14.35	2.07	3.24	2.45	2.55	2.81	2.12	2.01	1.12	13.79	2.32	2.30	3.51	1.43	1.29
A_37361																					
A13	4.19	0.83	5.32	2.51	4.12	1.27	7.01	3.64	4.67	3.08	4.16	6.38	2.97	2.43	1.45	4.55	2.40	2.02	2.40	2.43	1.41
A_37365																					
A13	24.79	8.25	26.46	16.76	18.11	11.33	54.51	13.72	15.37	15.02	10.79	10.33	8.65	9.57	7.07	23.55	8.22	11.56	16.51	5.93	7.49
A_37473																					
A13	0.88	0.96	0.53	0.63	0.85	0.85	0.27	0.39	0.48	0.70	0.25	0.26	0.50	0.96	1.35	0.31	0.77	0.58	0.56	1.45	1.48
A_37475																					
A11	0.65	0.17	0.67	0.69	0.14	0.35	0.36	0.32	0.16	0.27	0.42	0.12	0.73	0.43	0.59	0.32	0.73	0.92	0.90	2.97	0.82
A_37476																					
A15	1.25	4.70	0.63	2.71	2.19	2.02	0.95	1.97	0.70	1.75	0.93	0.45	2.15	2.54	4.70	0.49	1.78	1.54	1.01	7.92	4.96
A_37477																					
A11	0.78	17.78	0.54	0.37	0.40	2.25	0.11	0.28	0.65	1.39	0.73	0.57	0.35	1.18	3.44	0.73	0.96	1.65	0.51	2.05	3.50
A_37478																					
A14	1.53	5.56	0.98	1.50	2.24	1.63	0.82	1.65	0.71	2.38	0.50	1.00	1.64	1.66	4.20	0.39	1.73	2.40	1.23	6.19	4.51
C_001	8.93	152.67	16.29	41.43	4.13	35.49	14.75	10.03	5.34	31.98	5.95	13.14	6.35	15.81	13.08	0.65	18.84	10.75	9.42	6.16	14.88
C_002	30.64	135.39	53.11	15.25	6.76	7.33	20.98	4.88	6.62	8.78	6.23	6.49	5.58	23.17	6.58	15.64	6.73	9.22	7.10	3.52	5.68
C_004	25.99	220.81	71.18	16.13	6.48	9.34	51.74	9.77	4.33	12.04	7.00	8.60	7.87	32.80	11.21	21.08	9.69	8.07	11.83	7.62	10.31
C_005	11.39	324.73	53.12	44.53	5.71	14.93	50.68	11.59	7.46	22.37	11.03	23.65	11.30	53.55	10.70	19.74	17.43	14.42	9.52	5.59	9.02
C_006b	0.48	0.57	0.47	0.55	0.25	0.73	0.27	0.33	1.20	0.70	0.21	0.31	0.34	0.36	0.81	0.33	0.38	0.52	0.80	0.37	0.67
C_007	63.08	428.89	71.47	31.25	9.75	25.15	124.43	17.36	12.01	30.68	4.99	4.68	11.32	37.84	14.21	32.73	13.92	12.20	14.26	14.35	11.18
C_009	30.12	233.75	46.25	15.45	6.53	11.07	32.35	0.07	4.71	10.17	0.77	0.67	9.57	21.00	8.07	14.25	9.04	9.53	0.01	7.93	7.49
C_010	24.31	85.83	42.22	21.81	10.79	15.14	49.98	12.54	7.25	19.23	10.90	7.34	10.34	18.34	7.80	12.47	8.32	11.89	12.30	7.21	7.03
C_011	26.17	150.53	30.34	57.41	32.45	20.58	45.36	35.18	2.88	14.93	44.32	25.28	27.10	51.74	25.85	9.19	15.63	17.66	15.00	19.29	28.64
C_012	48.84	131.93	65.53	15.29	7.95	10.17	57.95	8.19	5.21	8.71	7.75	4.55	10.17	31.27	10.46	27.35	8.32	7.66	12.95	8.33	8.03
C_013	3.14	2.21	4.97	1.84	1.79	0.73	5.66	2.66	1.34	1.02	1.85	0.74	1.41	2.45	2.59	3.55	2.14	1.32	3.19	2.30	2.31
C_017	21.09	236.30	48.24	18.45	5.74	8.19	35.38	7.79	4.91	13.13	6.54	4.77	5.67	16.59	4.91	18.66	5.09	10.37	8.25	5.02	5.43
C_018	71.14	177.60	97.17	41.72	11.95	28.82	98.76	16.26	10.37	27.33	18.71	9.84	16.46	75.02	18.41	44.09	23.41	12.86	18.71	12.62	15.63
C_019	75.09	302.67	153.96	30.47	16.33	17.58	113.44	17.70	16.83	23.09	7.39	5.29	15.13	51.50	21.00	22.61	21.25	19.35	19.93	12.46	19.78
C_020	49.27	148.00	96.50	40.29	13.89	23.41	77.48	16.52	10.21	30.40	8.25	5.92	11.57	48.53	13.57	34.76	13.93	11.78	13.69	8.83	13.38
C_10721																					
C_10722																					
b	7.05	3.09	4.15	2.50	3.07	1.82	2.62	1.75	0.61	1.28	0.40	0.58	1.55	6.30	1.56	3.31	1.98	1.87	4.22	3.40	1.54
C_12914																					
1	49.92	169.35	47.56	32.53	11.84	24.45	59.62	15.98	15.19	50.39	12.14	5.27	13.55	25.34	12.80	33.17	18.47	17.41	16.95	8.43	13.63
C_19171																					
32.06	8.24	26.46	13.54	9.76	6.63	41.14	12.40	5.23	10.07	7.85	6.53	8.22	12.43	5.35	25.74	11.50	5.68	8.13	6.33	5.55	
C_32553																					
2	77.48	163.43	90.25	236.52	162.67	31.95	73.47	26.40	25.85	193.45	35.73	130.31	78.23	71.83	23.96	33.26	13.14	20.71	25.92	12.29	27.39
C_45311																					
5.39	0.81	2.19	1.36	0.54	1.58	1.15	0.79	1.05	1.42	0.17	0.30	0.88	1.08	7.50	1.43	1.29	2.19	2.02	2.20	2.80	
C_71277																					
16.15	7.53	19.03	7.33	3.59	6.55	14.39	3.68	1.92	4.88	3.95	3.75	4.75	7.84	3.43	7.75	4.15	3.10	6.32	2.90	3.73	
C_72371																					
88.57	51.95	88.42	88.06	16.37	28.43	110.34	24.75	12.09	45.54	24.29	12.46	25.62	54.29	17.10	51.08	13.06	21.84	25.33	14.20	17.42	
中央値	23.57	30.71	26.46	15.25	6.63	7.33	32.35	8.07	4.71	8.78	4.58	5.15	5.35	12.46	5.35	14.25	5.73	7.75	8.13	5.93	5.56
平均値	28.22	101.10	40.60	25.62	12.11	11.47	33.43	9.19	5.91	16.76	7.52	9.39	8.07	22.10	8.17	15.62	7.93	8.32	9.27	6.55	8.16
サンプル	IFI44	IFI27	IFI44L	DNAPTP	LAMP3	LY6E	RSAD2	HERC5	IFI6	ISG15	OAS3	SIGLEC1	OAS2	USP18	RTP4	IFIT1	MX1	OAS1	EPSTH	PLSCR1	IFR328

## 【0391】

最初にAffymetrixアレイを用いて検出されたように、これらの遺伝子の過剰発現を、Fluidigm動的アレイにより確認し、その過剰発現を検証した。図69を参照されたい。

## 【0392】

実施例8：MEDI-545は強い～中程度のI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者のI型IFN遺伝子特性をかなり中和する

臨床試験における患者を、強い／中程度のI型IFN遺伝子、弱いI型IFN遺伝子特性を有するか、またはI型IFN遺伝子特性を有しないと同定した。これらの患者を、149個の遺伝子に基づいてこれらの群の1つに割り当てた。表25は、これらの3つの群の各々に割り当てた臨床試験における狼瘡患者の数を示し、彼らが受けた治療プロトコルを示す。

10

20

30

40

## 【表 25】

表 25：治療前の I 型 IFN 遺伝子特性に基づく患者分布

群	強い&中程度の特性	弱い特性	特性なし
PBO	10	5	2
0.3 mpk	5	0	1
1 mpk	2	2	2
3 mpk	3	2	1
10 mpk	4	3	0
30 mpk	3	2	1
合計	27	14	7

10

## 【0393】

強い、および中程度の I 型 IFN 遺伝子特性を有すると割り当てられた SLE 患者は全て、トップ 25 個の最も上方調節される I 型 IFN 遺伝子の発現の平均 4 倍の増加；トップ 50 個の最も上方調節される I 型 IFN 遺伝子の発現の平均 2 倍の増加；および I 型 IFN 誘導性である合計の試験した疾患遺伝子の割合 3.8 を有していた。この試験における強い / 中程度の I 型 IFN 特性または弱い特性を有する各患者に関するトップ 25 個の I 型 IFN 誘導性遺伝子における平均増加倍数を、図 28 に提供する。

## 【0394】

20

これらの様々な SLE 患者群の治療は、MEDI-545 による I 型 IFN 遺伝子特性の中和が薬剤特異的であるという証拠を提供した。図 29(a) は、I 型 IFN 遺伝子特性を有する SLE 患者群において、MEDI-545 治療の 14 日後に中和されたトップ 39 個の遺伝子の実質的に全てが、I 型 IFN 特性遺伝子であることを示す(黄色で強調された遺伝子を参照；I 型 IFN 特性遺伝子の阻害率(%)は 30.5 ~ 64.7 の範囲であった)。対照的に、偽薬を受けた SLE 患者におけるトップ 39 個の中和された遺伝子はいずれも、I 型 IFN 特性遺伝子ではなかった。図 29(c) を参照されたい。I 型 IFN 特性を欠き、MEDI-545 で治療された SLE 患者は、中間の中和パターンを示し、いくつかの I 型 IFN 特性遺伝子が中和された(図 29(b) を参照；黄色の強調は I 型 IFN 特性遺伝子を示し、19% ~ 44.9% 中和された)。

## 【0395】

30

強い、中程度の、および弱い I 型 IFN 遺伝子特性への SLE 患者のさらなる破壊を行った。簡単に述べると、SLE 患者血清試験と共に健康なドナーの WB の ex vivo での刺激から生成された個々の SLE 患者における 25 個の最も高度に過剰発現される I 型 IFN 誘導性遺伝子を選択し、これらの 25 個の遺伝子の中央倍数変化を用いて、各 SLE 患者に関する I 型 IFN 遺伝子特性スコアを構築した。図 84 は、プロファイルされた 46 人の SLE 患者の I 型 IFN 遺伝子特性スコアの分布を示す。SLE 患者を、その I 型 IFN 遺伝子特性スコアに基づいて 3 群にプロファイルした：高い I 型 IFN 遺伝子特性(スコア > 10)；中程度の I 型 IFN 遺伝子特性(スコア 4 ~ 10)；および弱い I 型 IFN 遺伝子特性(スコア < 4)。

## 【0396】

SLE 患者の WB 中での 21 個の I 型 IFN 誘導性遺伝子のパネルの選択

40

HTP アッセイ中で生じさせることができる I 型 IFN 誘導性遺伝子の小さく、強固なパネルを選択するために、遺伝子パネルを 21 個の遺伝子に狭めた。21 個の潜在的な PD および診断マーカーを同定するために、10 個の IFN サブタイプ(2a、4b、5、6、7、8、10、14、16 および 17)ならびに IFN- $\gamma$  を用いる健康なドナーの WB の ex vivo 刺激により同定された 807 個の IFN- $\gamma$  / 誘導性プローブを、候補マーカー出発点として用いた。業者から調達した合計 46 人の SLE 患者および 24 人の健康な正常対照から得た WB サンプルを用いて、SLE 患者の WB 中で上方調節される I 型 IFN 誘導性プローブを決定した。SLE 患者の WB 中の 114 個の過剰発現されるプローブ(q = 0.05；倍数変化 = 2)が、SAM および FDR を用いて I 型 IFN 誘導性であると同定された。

## 【0397】

50

SLE患者のWB中のこれらの過剰発現されるI型IFN誘導性遺伝子が抗IFN mAbにより中和可能であるかどうかを調査するため、1人の健康なドナーのPBMCを、6人の個々のSLE患者に由来する血清を用いてex vivoで刺激した。健康なドナーを予備スクリーニングして、ウイルス感染を有し得るこれらのドナーを排除した。161個のI型IFN誘導性プローブは、これらの遺伝子の過剰発現が、抗IFN mAbおよび抗IFN R mAbによりそれぞれ50%以上および70%以上抑制された1人以上のSLE患者の血清における刺激後、健康なドナーのPBMC中で2倍以上上方調節された。

#### 【0398】

この一覧の161個のプローブと以前に決定された一覧の114個のプローブの間の共通部分は80個のプローブであった。これらの80個のプローブの各々を、全てのSLE患者に渡る平均倍数変化規模と2倍以上の変化を示す患者の割合の両方により順位付けた。一般的には、このランキングに由来する21個の最も普及的に過剰発現されるI型IFN誘導性遺伝子(Affymetrix U133 2.0 plusアレイのためのNetAffx注釈ファイルを用いてユニークな遺伝子を表示する; ESTは排除される)を、PDを測定するのに用いられるプローブの静的一覧のために保持した。次いで、I型IFN特性スコアを、これらの21個の遺伝子の中央値により定義した。

#### 【0399】

これらの21個の遺伝子を用いて、より低い密度のプラットフォーム(TaqManに基づくアッセイ)のために、SLE患者を、強い、中程度の、または弱い(Affymetrixプラットフォームに基づく)I型IFN遺伝子特性応答に分割するために以前に同定された閾値を再計算する必要があった。スケールリング方法を、Affymetrixプラットフォーム上のトップ25個の示差的に発現される遺伝子(それぞれのSLE患者とは独立に)に基づくI型IFN特性スコアを、TaqManに基づくアッセイのために選択された21個の遺伝子に基づくI型IFN特性スコアに変換する必要があった。この方法を実行して、2つのプラットフォーム間の3つの主な差異を相殺した：(1)I型IFN特性のために用いたプローブ数(Affymetrixプラットフォーム上で各患者について動的に決定された25個の遺伝子対TaqManに基づくアッセイ上の21個の静的な遺伝子一覧)、(2)2つのプラットフォーム間の感度の差異、および(3)各プラットフォーム内の動的範囲の規模。第1に、倍数変化値を、35個の無作為に選択されたSLE患者と正常な健康対照のセットの平均との間で、155個のI型誘導性プローブについて( $\log_2$ 規模で)算出した。トップ25個の倍数変化値を有する遺伝子を、Affymetrixプラットフォーム上の各患者について決定した(この遺伝子セットを、どのI型IFN誘導性遺伝子が最も高度に発現されるかに応じて患者間で変化させることができる。次に、各SLE患者につき、トップ25個の遺伝子から中央倍数変化を算出した。TaqManに基づくアッセイ上で静的な21個の遺伝子セットを用いて、同じ患者に渡って同じ計算を行った。この遺伝子セットは、各患者について同一であり、中央倍数変化を、Affymetrixプラットフォームについて同様に行った25個の動的遺伝子よりもむしろ、21個の遺伝子に基づいて算出した。次いで、単純回帰モデルを、等しい長さのこれらの2個のベクトルを用いてコンピューター計算し(35の中央倍数変化値)、モデルに由来する係数を用いて、応答閾値に関する変換因子(AffymetrixプラットフォームからTaqManに基づくアッセイへの変換)を算出して、SLE患者を、強い(Affymetrix上で10を超える; TaqMan上で5.53を超える)、中程度の(Affymetrix上で4~10; TaqMan上で1.91~5.53)、または弱い(Affymetrix上で4未満; TaqMan上で1.91未満)I型IFN遺伝子特性カテゴリーに分割した。これらのスケール化された閾値を用いて、SLE患者を層化するために、TaqManに基づくアッセイに由来する21個の遺伝子に対して算出された特性(すなわち、中央倍数変化)は、トップ25個の上方調節されるI型IFN誘導性遺伝子に由来するものと同等であった。

#### 【0400】

111人のSLE患者の全血中の21個のIFN / 誘導性遺伝子の有病率および倍数変化( $\log_2$ に基づく)を、以下の表32に提供する。

10

20

30

40



【表 3 2】

表 32 : SLE 患者の全血中の 21 個の IFN $\alpha$  /  $\beta$  誘導性遺伝子の発現  
における有病率および倍数変化

プローブ	Q 値	倍	有病率	遺伝子名	遺伝子 記号
204415_at	qv<1e-16	9.38	78.20	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 6	IFI6
213797_at	2.67E-12	8.27	71.80	ラジカル S-アデノシルメチオニンド メイン含有 2	RSAD2
214059_at	7.18E-14	7.93	70.90	インターフェロン誘導性タンパク質 44	IFI44
204439_at	5.85E-12	6.45	69.10	インターフェロン誘導性タンパク質 44 様	IFI44L
202411_at	6.35E-12	14.42	67.30	インターフェロン $\alpha$ 誘導性タンパク質 27	IFI27
202086_at	1.09E-09	3.26	66.40	ミクソウイルス(インフルエンザウイ ルス)耐性 1、インターフェロン誘導 性タンパク質 p78(マウス)	MX1
203153_at	3.90E-07	3.52	65.50	テトラトリコペプチドリピートを有す るインターフェロン誘導性タンパク質 1	IFIT1
219863_at	8.05E-11	3.27	64.50	hect ドメインおよび RLD5	HERC5
205483_s_at	1.23E-13	3.71	63.60	ISG15 ユビキチン様改変因子	ISG15
205569_at	qv<1e-16	3.91	62.70	リソソーム結合膜タンパク質 3	LAMP3
218400_at	1.01E-10	3.65	62.70	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 3、100 kDa	OAS3
202869_at	4.95E-11	3.77	61.80	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 1、40/46 kDa	OAS1
227609_at	7.41E-10	3.16	60.90	上皮間質相互作用 1(乳腺)	EPSTI1
204747_at	9.78E-11	3.04	60.90	テトラトリコペプチドリピートを有す るインターフェロン誘導性タンパク質 3	IFIT3
202145_at	qv<1e-16	4.65	60.90	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	LY6E
204972_at	qv<1e-16	3.06	58.20	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 2、69/71 kDa	OAS2
241916_at	6.29E-07	2.46	56.40	リン脂質スクランブラーゼ 1	PLSCR1
44673_at	qv<1e-16	3.91	55.50	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1、シア ロードヘシン	SIGLEC1
219211_at	2.54E-13	4.83	55.50	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18	USP18
219684_at	2.75E-07	2.47	50.00	受容体(化学感覚)輸送因子タンパク質 4	RTP4
241812_at	5.25E-07	1.84	38.20	DNA ポリメラーゼ-トランス活性化タ ンパク質 6	DNAPT6

## 【 0 4 0 1 】

これらの21個の遺伝子は、MEDI-545により用量依存的様式で中和された。図86および89を参照されたい。これらの21個の遺伝子を用いるヒートマップ(図87a)およびPCA算出(図87b)は、30 mg/kgのMEDI-545で治療されたSLE患者においては、上方調節されたIFN / 遺伝子特性が中和されたが、偽薬治療されたSLE患者においては中和されなかった(図88)ことを示す。このように、これらの遺伝子をPDマーカーセットとして使用できたことが明らかである。

## 【 0 4 0 2 】

10

20

30

40

## 21個の遺伝子を用いるI型IFN遺伝子特性の強度による、35人の患者の層化

図85は、全部で21個のI型IFN誘導性遺伝子の倍数変化値( $\log_2$ 規模)の分布の基づく、高い(20人の患者)、中程度の(8人の患者)、および弱い(7人の患者)I型IFN遺伝子特性の群への35人のSLE患者の層化を示し、Fluidigm社製の動的アレイにより測定されるように、各患者に関する21個の遺伝子のこの分布の中央倍数変化により各群に分割した(垂直方向の破線)。図85から、各患者分布が、ゆがみおよび基本的な形状/形態でわずかな差異を示すことが明らかであるが、これは、選択された21個のI型IFN誘導性遺伝子に基づく、さまざまな重篤度レベルのSLEにおける多様性を示している。21個のI型IFN誘導性遺伝子を用いる、この試験でプロファイルされた全てのSLE患者(n=100)および24人の健康な対照サンプルに関するPCAにおいて、過剰発現されたI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者と、弱いか、または検出不可能なI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者との間の明確な差異が観察された(図82C)。さらに、弱いか、または検出不可能なI型IFN遺伝子特性を有するSLE患者を、健康なドナーと共にクラスター化した。重要なことに、I型IFN誘導性遺伝子の21個の遺伝子パネルを用いるこれらの群間の分割は、より大きい114個の遺伝子セットについて観察されたものと類似していた(図81Aおよび81B)。

【0403】

### 実施例9：複数のI型IFNサブタイプはSLE患者の全血中で上方調節される

SLE患者のI型IFN特性の誘導の原因となるI型IFNサブタイプを同定するために、SLE患者の全血中のI型IFN遺伝子のmRNAレベルを測定した。

【0404】

遺伝子発現分析を、Applied Biosystems社製のTaqMan Low Density Array (TLDA)を用いて実施した。I型IFN サブタイプ1、2、5、6、7、8、14、17、および21の発現をモニターし、健康なボランティアとSLE患者の全血中で比較した。

【0405】

各患者サンプルに関する二本鎖cDNAを、TaqMan PreAmp Master Mixキット(Applied Biosystems)を用いて予備増幅した。cDNAを、プライマーのプールされた溶液を用いて各患者サンプル上で10サイクルのPCRを行うことにより予備増幅し、各遺伝子対をアレイ上で分析した。予備増幅されたcDNAを、TEで1:5に希釈した。50  $\mu$ L用量の希釈された予備増幅されたcDNAを50  $\mu$ L用量の2x TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)に添加し、混合した。標準的な手順を用いて、アレイに混合物をロードし、ロードされたアレイを7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems)上で泳動した。得られるCt値のデータ分析を、SDSv2.2.2ソフトウェアツール(Applied Biosystems)を用いて行った。

【0406】

図27は、健康なボランティアと比較した狼瘡患者の全血中での9個のIFN サブタイプのmRNAの相対過剰発現を示す。これらのIFN サブタイプの多くは、SLE患者の全血中でmRNAレベルで上方調節された。

【0407】

図66は、IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ ならびにIFNAR1およびIFNAR2遺伝子も、健康なボランティアと比較して狼瘡患者の全血中で過剰発現されることを示す。

【0408】

図82は、TNF $\alpha$ 、IFN $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IFN $\gamma$  R1、およびIFN $\gamma$  R2転写物も、SLE患者のWB中で上方調節されることを示す(図82)。しかしながら、これらの転写物の過剰発現の相対規模は、I型IFNファミリーメンバー、特に、IFN $\alpha$  サブタイプのものよりも低かった。

【0409】

### 実施例10：健康な個体のex vivoでIFNにより刺激された全血およびケラチノサイトは乾癬に関連するI型IFN誘導性遺伝子のパネルを同定する

乾癬患者の病変のケラチノサイト中で過剰発現されるI型IFN誘導性遺伝子を同定するために、健康なドナーの全血およびケラチノサイトを、IFN サブタイプのパネル、ならびにIFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、およびTNF $\alpha$ を用いてex vivoで刺激した。

## 【 0 4 1 0 】

全血

全血を、健康なドナーからヘパリン化チューブ中に回収した。各ドナーから回収された総血液容量を1個の培養フラスコ中にプールし、3 mLの総容量を6穴培養プレートの1個のウェルにアリコートした。次いで、血液の個々のウェルを、ビヒクル(1x PBS)、IFN サブタイプのパネル(IFN 2a、4b、5、6、7、8、10、16、17)、IFN 、IFN 、IFN 、IFN 、白血球IFN、またはTNF などの様々な処理に曝露した。曝露後、ピペティングにより血液を穏やかに混合し、37 、5%CO<sub>2</sub>で4時間インキュベートした(TNF 処理を、2時間および4時間行った)。インキュベーション期間後、2.5 mLの血液をPAXgene RNAチューブに移し、8~10回反転させた。PAXgeneチューブを室温で2時間インキュベートした後、さらなる処理が必要になるまで凍結した(-20 で一晩、長期間の保存のためには-70 )。それぞれの処理条件への曝露による遺伝子発現の誘導を、Affymetrix GeneChip(登録商標)ヒトゲノムU133 plus v2.0アレイを用いて実施した。

10

## 【 0 4 1 1 】

種々のIFN サブタイプおよびIFN は、900~1200個のプローブセットを少なくとも2倍上方調節した。これらのうち、689個のプローブセット(AffymetrixヒトゲノムU133 plus v2.0アレイ上の全てのプローブセットの約1.3%)は、10種全部のIFN サブタイプおよびIFN により全てのドナーにおいて少なくとも2倍、均一に上方調節された。同じ手法を用いて、336個のプローブセットが、ex vivoで刺激された全血中でIFN / により下方調節されると同定された。

20

## 【 0 4 1 2 】

TNF で刺激された健康な患者の全血中での遺伝子発現の変化も、2時間および4時間の両方の時点で観察された。全てにおいて、234個および72個のプローブセットが、全てのドナーにおいて少なくとも2倍、それぞれ上方調節および下方調節された。さらに、4時間の全血のIFN チャレンジは、304個のプローブセットの上方調節を誘導し、52個のプローブセットの少なくとも2倍の下方調節を誘導した。IFN / およびTNF (40個のプローブ)により上方調節されたプローブセットにおいては、重複はほとんど観察されなかった。対照的に、IFN / およびIFN により上方調節されたプローブにおいては、より多くの重複が観察された。198個のプローブが、IFN / およびIFN の両方により少なくとも2倍、上方調節された。IFN / およびIFN の両方により少なくとも2倍上方調節される198個のプローブのうち、IFN / による上方調節の規模は、これらのプローブの約2/3について、IFN よりも高かった(0.05未満のp値)。

30

## 【 0 4 1 3 】

図30は、ex vivoで刺激された全血中でIFN / 、またはIFN 、またはTNF により示差的に調節された1384個のプローブセットの階層的クラスター分析を提供する。この階層的クラスター分析から、類似するが、IFN / とは異なるIFN の効果、およびIFN / とは劇的に異なるTNF の効果であるが、IFN サブタイプおよびIFN を用いてチャレンジする全血の類似する応答を容易に観察することができる。

## 【 0 4 1 4 】

図31aは、ex vivoで刺激された全血中で同定された唯一のトップ25個のI型IFN誘導性プローブセットの相対発現の階層的クラスター分析を提供する。

40

## 【 0 4 1 5 】

ケラチノサイト

正常ヒトケラチノサイト(EpiDerm system, MatTek, Inc.)を、製造業者の説明書に従って無血清条件下で増殖させた。簡単に述べると、ケラチノサイトを、空気-液体境界面で組織培養挿入物上で維持して、多層の完全に分化した上皮表現型を維持した。ケラチノサイトを、ヒト白血球IFN(15、50、150 IU/mL、PBL Biomedical Labs)、ヒトIFN 2a(15~350 IU/ml、PBL Biomedical Labs)、組換えヒトTNF (0.1 ng/ml、R+D Systems)または組換えヒトIFN (3 ng/ml、R+D Systems)で刺激した。上皮培養物を、転写物の分析のために処理の2、4、または18時間後に収穫した。100個を超えるプローブセットが、ヒトIFN

50

2aおよび白血球IFNで刺激されたケラチノサイト培養物中で過剰発現されると同定された。

【0416】

図31bは、ex vivoで刺激されたケラチノサイト中での25個のI型IFN誘導性遺伝子の相対発現の階層的クラスター分析を提供する。階層的クラスター分析を調製するのに用いられた25個のI型IFN誘導性プローブセットは、ex vivoで刺激された全血中で同定されたトップ25個のI型IFN誘導性プローブである(図31aに示されたもの)。ex vivoで刺激された全血中のトップ25個のI型IFN誘導性プローブセットの多くは、ex vivoで刺激されたケラチノサイト中にも含まれる。例えば、MX1、IFI27、OAS1、IFI6、IFI44Lなどを参照されたい。

【0417】

さらに、これらの遺伝子の多くは、乾癬患者の病変皮膚中で最も過剰発現されるものである。以下の実施例11中の考察を参照されたい。

【0418】

実施例11：全血ゲノムアレイプロファイリングにより、IFN / シグナリング経路は乾癬患者の病変皮膚中で最も有意に活性化される経路と同定された

健康なドナーに由来する皮膚サンプルおよび乾癬患者に由来する非病変皮膚 / 病変皮膚サンプル対の遺伝子発現プロファイルの比較を行って、乾癬病変皮膚と関連するI型インターフェロンに誘導される遺伝子発現特性を同定した。簡単に述べると、21人の正常かつ健康な対照ドナーの皮膚サンプル(5個のサンプルBiochain社から得られ、14個はILSbio社から得られ、および2個はDr. James Kruegerの研究室から得られた)および24人の乾癬患者の26個の非病変皮膚 / 病変皮膚サンプル対(21対はAsterand社から得られ、および5対はDr. James Kruegerの研究室から得られた)を取得した。3人の乾癬患者から3個のさらなる病変皮膚サンプルを得た。非病変皮膚サンプルがハイブリダイゼーションのための十分なcRNAをもたらさなかったか、または非病変皮膚サンプルに関する走査されたアレイが平均の3倍を超える高いスケール因子を有していたため、これらの3個のさらなる病変皮膚サンプルは、非病変皮膚サンプル対を欠いていた。

【0419】

これらのサンプルに由来する全RNAを、Qiagen RNeasy-Miniキット(Hilden, Germany)を用いて抽出した。抽出されたRNAの純度および濃度を、分光分析により決定した(260/280>1.9)。RNAの品質を、RNA 6000 Nano LabChip(登録商標)を用いてAgilent 2100 Bioanalyzer上で評価した。2 µgの全RNAからのビオチン標識された増幅されたcRNAの生成を、Affymetrix GeneChip(登録商標)One-Cycle cDNA SynthesisキットおよびAffymetrix GeneChip(登録商標)IVT Labelingキットを用いて達成した。cRNA産物の濃度および純度を、分光分析により決定した。

【0420】

20 µgの各ビオチン標識cRNAを、Affymetrix GeneChip(登録商標)ヒトゲノムU133 plus v2.0アレイ上でのハイブリダイゼーションのために断片化した。断片化されたcRNAを、Affymetrix GeneChip(登録商標)マニュアル中に概略されたようにハイブリダイゼーションのために調製した。ハイブリダイゼーションを、45 °Cに設定されたモデル320回転式ハイブリダイゼーションオープン中で一晩行った。全てのGeneChip(登録商標)の洗浄および染色手順を、Affymetrix Model 450 Fluidicsステーション上で実施した。アレイをAffymetrix GeneChip(登録商標)Scanner 3000上で走査した。データ捕捉および最初のアレイ品質評価を、GeneChip Operating Software (GCOS)ツールを用いて実施した。

【0421】

Stratagene (La Jolla, CA)のArrayAssist(登録商標)Liteソフトウェアを用いて、アレイCELファイルからプローブ-レベル概要(GC-RMA正規化アルゴリズム)を算出した。Rパッケージ(R development core team)samr & qvalueを用いて、示差的に調節される遺伝子を作製した。PCAおよび階層的クラスター分析を、SpotFireおよびR (R Development Core Team)の両方において実施した。SAM & FDRを用いて、示差的に調節される遺伝子を選択した(病変皮膚と非病変皮膚、病変皮膚と正常皮膚、および非病変皮膚と正常皮膚のペアワ

10

20

30

40

50

イズ比較)。少なくとも2の倍数変化および0.05以下のq値を有するプローブセットを、示差的に調節されると考えた。PCAおよび階層的クラスター分析を、SpotFireおよびbioconductor Rの両方において実施した。

#### 【0422】

全体として、非病変皮膚と比較して、病変皮膚において、1408個のプローブセットが上方調節され、1465個のプローブセットが下方調節された。下方調節された遺伝子は病変皮膚においては上方調節された遺伝子の数よりも多かったが、上方調節された遺伝子の示差的調節の規模は、全体としてより高かった。例えば、病変皮膚中で318個のプローブセットが少なくとも4倍上方調節されたが、病変皮膚中で少なくとも4倍下方調節されたプローブセットは84個のみであった。それらのうち、96個のプローブセットが病変皮膚中で少なくとも8倍上方調節されたが、少なくとも8倍下方調節されたプローブセットは6個のみであった。

10

#### 【0423】

また、正常皮膚と比較して、非病変皮膚中で、463個のプローブセットが上方調節され、489個のプローブセットが下方調節された。図45は、正常かつ健康な皮膚と比較して病変皮膚および非病変皮膚中で上方調節(下方調節)されたプローブセットのベン図を提供する。病変皮膚中の1408個の上方調節されたプローブセットのうちの70個のみが、非病変皮膚中でも上方調節された。一方、病変皮膚中で下方調節された1465個のプローブセットの43個のみが非病変皮膚中でも下方調節された。これらのデータは、非病変皮膚から病変皮膚への分子事象および生物学的変化が、正常皮膚から非病変皮膚へのものと全く異なることを示唆していた。

20

#### 【0424】

乾癬において変化した最も統計的に有意なシグナリング経路を同定するために、示差的に調節された遺伝子の一覧を、経路およびネットワーク分析のためにGeneGoに提出した。簡単に述べると、経路およびネットワーク分析を、GeneGo, Inc. (St. Joseph, MI)社製のMetaCore(商標)統合ソフトウェアスイートを用いて行った。特定の経路またはネットワークを考えると、有意性は、経路マップ上の全遺伝子、または特定の経路マップ上の遺伝子および実験中の遺伝子のセット中の遺伝子数を考えると、p値が偶然生じる特定の遺伝子セットマッピングの確率を本質的に表す超幾何学的分布により近似される。

#### 【0425】

30

57個のシグナリング経路が、非病変皮膚と比較して病変皮膚中で有意に変化し、その大部分が免疫応答および細胞周期に関与していた。IFN / シグナリング経路は、 $3.8 \times 10^{-13}$ のp値で病変皮膚中で最も有意に変化した。IFN、IFN、IFNAR1、IFNAR2、STAT1、IRF1、MPL、ISG15、IFI6などのIFN / シグナリング経路のメンバーは全て、関連のない皮膚と比較して病変皮膚中で有意に過剰発現された。

#### 【0426】

全体として、非病変皮膚と比較して病変皮膚中で、22個のシグナリング経路が活性化され、37個のシグナリング経路が阻害された( $p < 0.05$ )。活性化された全ての推定シグナリング経路が、サイトカインおよびケモカインにより媒介されるシグナリング経路であるか、または免疫応答に関与していた。例えば、IFN、TNF およびオンコンスタチンMシグナリング経路は、乾癬患者の病変皮膚中で活性化された。病変皮膚および非病変皮膚中で変化した全てのシグナリング経路のうち、IFN / シグナリング経路は、 $6.6 \times 10^{-26}$ のp値で一覧の頂点にあった(図46)。IFN サブタイプ、IFN、IFNAR1、IFNAR2、STAT1、IRF1、MPL、ISG15、IFI6などの経路の成分は全て、乾癬患者の非病変皮膚と比較して病変皮膚において有意に過剰発現された。

40

#### 【0427】

全血およびケラチノサイトのex vivoでの刺激試験(実施例10)においてI型IFN誘導性であると同定されたプローブセットの一覧を用いて、非病変皮膚と比較して病変皮膚中で上方調節された1408個のうちの164個(約11.7%)のプローブセットが、I型IFN誘導性であると同定された。フィッシャーの直接確率検定(片側t検定)により0.0001未満のp値が算出さ

50

れたが、これは、乾癬患者の病変皮膚中でのI型IFN遺伝子の観察された過剰発現が統計学的に有意であったことを示唆している。I型IFN誘導性遺伝子は、非病変乾癬皮膚と比較して病変中で多くの最も高度に上方調節される遺伝子でもあった。非病変皮膚と比較して病変皮膚中でトップ100個および200個の最も上方調節されるプローブセットの19%が、I型IFN遺伝子であった。病変皮膚中のトップ100個の上方調節されるプローブセットについては、図47aおよびbを参照されたい。これらの遺伝子は、ISGF3複合体の形成における重要な成分であるSTAT1; IFN / により媒介される免疫応答の主な調節因子であるIRF7; IRF7によるCD8<sup>+</sup> T細胞応答の誘導を支配するMYD88; I型IFN遺伝子の転写活性化因子であるIRF1; ウイルス感染への耐性のメディエーターであるOASファミリーメンバーOAS1、OAS2、OAS3; IFN / による活性化の際に多くの細胞タンパク質にコンジュゲートされるようになるユビキチン様タンパク質である、ISG15; ならびにUSP18、UBE2L6、およびHERC5などのISG15シグナリング経路のメンバーを含んでいた。I型IFN遺伝子のこの富化は、それらを乾癬患者の病変皮膚中の最も過剰発現された遺伝子として示していた。

【0428】

表26は、降順に、乾癬患者の非病変皮膚と比較して病変皮膚中のトップ50個のIFN誘導性プローブを列挙する。表26は、乾癬患者の非病変皮膚と比較した病変皮膚中の50個の最も上方調節されたI型IFN誘導性遺伝子の各々に関するlog2に基づく倍数変化(log2 fc)およびq値を比較するだけでなく、健康な対照患者と比較した乾癬患者の非病変皮膚中のこれらの50個の遺伝子に関するlog2に基づく倍数変化およびq値を比較する。

【表26】

表 26 : 乾癬患者における非病変皮膚と比較した病変における  
トップ 50 個の I 型 IFN 誘導性プローブの上方調節の頻度

病変対非病変			非病変対正常				
プローブID	Unigene ID	遺伝子名	遺伝子記号	log2 fc	q値	log2 fc	q値
219403_s_at	Hs.44227	ヘパナゼ	HPSE	4.599	4.45E-22	0.228	0.23589
204972_at	Hs.414332	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ2, 69/71 kDa	OAS2	4.058	8.57E-14	0.096	0.26895
205650_at	Hs.118633	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ様	OASL	4.030	1.34E-12	0.029	0.23041
227609_at	Hs.546467	上皮間質相互作用1(乳癌)	EPST11	4.002	1.14E-14	-0.254	0.10789
227458_at	—	—	—	3.859	9.31E-14	-0.591	0.05443
219352_at	Hs.529317	hectドメインおよびRDL6	HERC6	3.842	9.49E-18	-0.480	0.04810
218834_at	Hs.75266	Gタンパク質シグナリング調節因子1	RGS1	3.809	2.47E-17	-5.269	0.00000
204533_at	Hs.632685	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10	CXCL10	3.697	2.97E-12	0.338	0.13024
226702_at	Hs.7155	低糖タンパク質LOC129867	LOC129867	3.572	2.37E-16	-0.150	0.26500
242625_at	Hs.17518	ラジカルS-アデノシルメチオニドメイン含有2	RSAD2	3.493	1.65E-12	-0.070	0.31309
213797_at	Hs.17518	ラジカルS-アデノシルメチオニドメイン含有2	RSAD2	3.243	3.35E-10	0.004	0.36209
202086_at	Hs.517307	ミコウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1, インターフェロン誘導性タンパク質p78(マウス)	MX1	3.235	5.28E-14	0.050	0.33453
205552_s_at	Hs.524760	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ1, 40/46 kDa	OAS1	3.222	2.41E-14	0.328	0.13689
210757_s_at	Hs.118633	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ様	OASL	3.216	1.63E-09	0.005	0.34940
204439_at	Hs.359724	インターフェロン誘導性タンパク質44様	IFI44L	3.205	4.73E-13	0.120	0.30073
202411_at	Hs.532634	インターフェロンα誘導性タンパク質27	IFI27	3.165	4.81E-12	-0.154	0.28878
202389_at	Hs.524760	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ1, 40/46 kDa	OAS1	3.150	2.47E-14	0.248	0.21493
205483_s_at	Hs.458465	ISG15ユビキチン様変異因子	ISG15	3.088	4.73E-13	-0.273	0.11013
209669_s_at	Hs.585365	シグナル伝達因子および転写活性化因子1, 91 kDa	STAT1	2.953	7.95E-17	0.159	0.23072
228531_at	Hs.65641	sterile αモチーフドメイン含有9	SAMD9	2.848	5.42E-14	-0.033	0.33359
204415_at	Hs.523847	インターフェロンα誘導性タンパク質6	IFI6	2.769	7.23E-09	-0.045	0.23074
214455_s_at	Hs.82315	インターフェロン誘導性タンパク質44	IFI44	2.676	1.94E-12	0.089	0.32618
222838_at	Hs.517255	SLAMファミリーメンバー7	SLAMF7	2.658	1.80E-16	-0.046	0.31222
219584_at	Hs.43398	受容体輸送因子タンパク質4	RTP4	2.649	3.73E-11	0.097	0.40912
203127_s_at	Hs.435661	セリン/スリロチルトランスフェラーゼ、長鎖塩基サブユニット2	SPTLC2	2.628	1.04E-20	-1.016	0.00017
205569_at	Hs.518448	リソソーム結合タンパク質3	LAMP3	2.569	2.64E-09	0.293	0.22855
219691_at	Hs.65641	sterile αモチーフドメイン含有9	SAMD9	2.559	1.30E-13	0.011	0.37349
223220_s_at	Hs.518200	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー9	PARP9	2.553	1.08E-15	0.069	0.31416
AFFX-HUMISG.Hs.585365	シグナル伝達因子および転写活性化因子1, 91 kDa	STAT1	2.525	1.64E-10	0.706	0.03338	
212269_at	Hs.381167	セルリンペプチダーゼインヒビター、クレドB(オプアルブミン)、メンバー1	SERPIN1	2.510	3.02E-15	-0.605	0.07749
216202_s_at	Hs.435661	セリン/スリロチルトランスフェラーゼ、長鎖塩基サブユニット2	SPTLC2	2.507	1.17E-13	-0.682	0.01693
223450_at	—	—	—	2.492	1.50E-14	0.224	0.20874
208436_s_at	Hs.158120	インターフェロン調節因子7	IRF7	2.478	5.90E-15	-0.578	0.01612
AFFX-HUMISG.Hs.655365	シグナル伝達因子および転写活性化因子1, 91 kDa	STAT1	2.444	3.03E-10	0.518	0.05854	
204747_at	Hs.41339	エタリンペプチドリボースを有するインターフェロン誘導性タンパク質3	IFI3	2.424	2.15E-14	0.365	0.07219
225390_at	Hs.381220	低糖タンパク質LOC414158	RPI-93H18.5	2.400	2.59E-12	-0.359	0.11426
218400_at	Hs.528634	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ3, 100 kDa	OAS3	2.397	3.83E-14	0.179	0.11631
235276_at	—	—	—	2.388	3.61E-15	0.057	0.32771
203153_at	Hs.20315	チラトリコバズドリボースを有するインターフェロン誘導性タンパク質1	IFI1	2.351	1.17E-10	0.054	0.34454
210873_x_at	Hs.349953	アポリポタンパク質B mRNA編集酵素、複製ポリペプチド様3A	APOBEC3A	2.348	1.35E-07	-0.048	0.33119
204698_at	Hs.459265	インターフェロン刺激エノキスクレアゼ遺伝子20 kDa	ISG20	2.337	1.50E-12	-0.644	0.05052
232666_at	Hs.528534	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ3, 100 kDa	OAS3	2.236	4.50E-10	0.077	0.04816
222881_at	Hs.44227	ヘパナゼ	HPSE	2.230	3.47E-15	0.221	0.08577
205241_at	Hs.567405	SCCシトクロムオキシダーゼ欠損症体2(酵母)	SCO2	2.208	1.90E-17	-0.255	0.08517
AFFX-HUMISG.Hs.585365	シグナル伝達因子および転写活性化因子1, 91 kDa	STAT1	2.205	5.29E-10	0.397	0.10218	
206553_at	Hs.414332	2,5-オリゴアデニル酸シグナターゼ2, 69/71 kDa	OAS2	2.183	1.34E-09	0.043	0.14755
207387_s_at	Hs.1466	グリセロールキナーゼ	GK	2.150	9.38E-14	0.014	0.37486
219716_at	Hs.257352	アポリポタンパク質L6	APOL6	2.123	3.03E-11	-0.128	0.19251
202270_at	Hs.62661	グアニル酸結合タンパク質1, インターフェロン誘導性、67 kDa	GBP1	2.113	4.67E-14	-0.053	0.31957

【0429】

複数のプローブセットによる同定に起因する、ESTの除去、仮説タンパク質、および遺伝子の複製を、表27に提供する。表27は、降順に、非病変皮膚と比較した病変皮膚中のトップ50個の最も上方調節されたI型IFN遺伝子を提供する。2個以上のプローブセットにより同定された遺伝子については、最も上方調節されたとして検出されたプローブセットのみを提供する。

10

20

30

40

50

【表 27】

表 27：乾癬患者における非病変皮膚と比較した病変皮膚における  
トップ 50 個の I 型 IFN 誘導性遺伝子

プローブID	Unigene.ID	遺伝子名	遺伝子記号	log2.fc	q値(fdr)	有病率(%)
219403_s_at	Hs.44227	ヘパナーゼ	HPSE	4.60	4.46E-22	100.00
204972_at	Hs.414332	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ2, 69/71 kDa	OAS2	4.10	8.57E-14	96.15
205660_at	Hs.118633	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ様	OASL	4.03	1.34E-12	96.15
227609_at	Hs.546467	上皮間質相互作用1(乳腺)	EPSTI1	4.00	1.14E-14	92.31
219352_at	Hs.529317	hectドメインおよびRDL6	HERC6	3.84	9.49E-16	96.15
216834_at	Hs.75256	Gタンパク質シグナリング調節因子1	RGS1	3.81	2.47E-17	100.00
204533_at	Hs.632585	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10	CXCL10	3.70	2.97E-12	100.00
242625_at	Hs.17518	ラジカルS-アデニルメチオニドメチン含有2	RSAD2	3.40	1.65E-12	88.46
202086_at	Hs.517397	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1, インターフェロン誘導性タンパク質p78(マウス)	MX1	3.24	5.28E-14	92.31
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ1, 40/46 kDa	OAS1	3.22	2.41E-14	96.15
204439_at	Hs.389724	インターフェロン誘導性タンパク質44様	IFI44L	3.21	4.73E-13	88.46
204211_at	Hs.532634	インターフェロンα誘導性タンパク質27	IFI27	3.17	4.81E-12	92.31
205483_s_at	Hs.458485	ISG15ユビキチン様改変因子	ISG15	3.09	4.73E-13	92.31
209969_s_at	Hs.555365	シグナル伝達因子および転写活性化因子1, 91 kDa	STAT1	2.99	7.95E-17	96.15
228531_at	Hs.65641	sterile αモチーフドメイン含有9	SAMD9	2.85	5.42E-14	92.31
204415_at	Hs.523847	インターフェロンα誘導性タンパク質6	IFI6	2.77	7.23E-09	84.62
214453_s_at	Hs.82316	インターフェロン誘導性タンパク質44	IFI44	2.68	1.94E-12	92.31
222838_at	Hs.517265	SLAMファミリーメンバー	SLAMF7	2.66	1.60E-16	92.31
219684_at	Hs.43388	受容体輸送因子タンパク質4	RTP4	2.65	3.73E-11	88.46
203127_s_at	Hs.435681	セリン/チロシンキナーゼトランスフェラーゼ, 長鎖塩基サブユニット2	SPTLC2	2.63	1.04E-20	100.00
205569_at	Hs.518448	リソゾーム結合タンパク質3	LAMP3	2.57	2.64E-09	96.15
223220_s_at	Hs.518200	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー, メンバー9	PARP9	2.55	1.08E-15	88.46
212268_at	Hs.381167	セルピンペプチダーゼインヒビター, クレドド(B(オファルブミン), メンバー1	SERPINF1	2.51	3.02E-15	88.46
208436_s_at	Hs.166120	インターフェロン調節因子7	IRF7	2.45	6.90E-15	96.15
204747_at	Hs.47338	テトラトリコペプチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質3	IFI3	2.42	2.15E-14	92.31
218400_at	Hs.528634	2',5'-オリゴアデニル酸シンターゼ3, 100 kDa	OAS3	2.40	3.83E-14	100.00
203153_at	Hs.20315	テトラトリコペプチドリビトを有するインターフェロン誘導性タンパク質1	IFI1	2.35	1.17E-10	84.62
210873_x_at	Hs.348983	アポリポタンパク質B mRNA編集酵素, 触媒ポリペプチド様3A	APOBEC3A	2.35	1.35E-07	80.77
204698_at	Hs.459265	インターフェロン刺激エキソヌクレアーゼ遺伝子20 kDa	ISG20	2.34	1.50E-12	92.31
205241_at	Hs.567405	SCOシトクロムオキシダーゼ欠損症(酵母)	SCO2	2.21	1.90E-17	96.15
207387_s_at	Hs.1466	グリセロールキナーゼ	GK	2.16	9.38E-14	92.31
219716_at	Hs.257352	アポリポタンパク質L6	APOL6	2.12	3.03E-11	92.31
202270_at	Hs.62661	グアニル酸結合タンパク質1, インターフェロン誘導性, 67 kDa	GBP1	2.11	4.67E-14	92.31
229625_at	Hs.513726	グアニル酸結合タンパク質5	GBP5	2.07	7.52E-10	88.46
228617_at	Hs.441975	XIAP結合因子-1	BIRC4BP	2.05	3.41E-12	84.62
206513_at	Hs.281898	メラノマに非存在2	AIM2	2.04	2.32E-08	76.92
218943_s_at	Hs.190622	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド58	DDX58	2.00	1.39E-10	88.46
203148_s_at	Hs.575631	3部分モチーフ含有14	TRIM14	1.94	2.17E-17	96.15
213293_s_at	Hs.501778	3部分モチーフ含有22	TRIM22	1.89	1.36E-12	88.46
214838_at	—	SFT2ドメイン含有2	SFT2D2	1.88	5.30E-17	92.31
231769_at	Hs.464419	Fボックスタンパク質6	FBXO6	1.86	6.34E-14	88.46
227697_at	Hs.527973	サイトカインシグナリング抑制因子3	SOCS3	1.82	4.55E-10	88.46
206532_s_at	Hs.226307	アポリポタンパク質B mRNA編集酵素, 触媒ポリペプチド様3B	APOBEC3B	1.81	8.42E-10	92.31
201649_at	Hs.425777	ユビキチン結合酵素E2L6	UBE2L6	1.81	2.15E-13	84.62
204702_s_at	Hs.404741	核因子(赤血球由来2)様3	NFE2L3	1.80	1.71E-16	96.15
202531_at	Hs.436061	インターフェロン調節因子1	IRF1	1.79	2.13E-13	80.77
204994_at	Hs.926	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性2(マウス)	MX2	1.75	7.99E-09	69.23
215966_x_at	—	グリセロールキナーゼ遺伝子3	GKP3	1.73	3.33E-11	80.77
207655_s_at	Hs.444049	B細胞リンカー	BLNK	1.71	2.28E-14	96.15
216598_s_at	Hs.303649	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド2	CCL2	1.71	4.80E-07	65.38

## 【0430】

病変皮膚と非病変皮膚対間の相対転写レベルに基づいて、倍数変化(log2 fc)を算出した。q値を、FDRに基づいて算出した。有病率により、表に列挙された遺伝子の少なくとも2倍の過剰発現を有した26対の病変皮膚および非病変皮膚の割合を一覧にした。

## 【0431】

乾癬患者において非病変皮膚と比較して病変皮膚中のこれらのトップ50個のI型IFN誘導性遺伝子が、病変皮膚において平均で3.2倍(CCL2およびBLNK)～24倍(HPSE)以上過剰発現された。さらに、CCL2およびAIM2以外の、表中の全ての遺伝子が、乾癬患者の病変皮膚/非病変皮膚対の少なくとも84%(26対のうちの23対)において上方調節された。乾癬患者の病変皮膚対非病変皮膚サンプルに渡るI型IFN遺伝子の大きいパネルのこの強固な上方調節は、PDマーカーとしてのその使用のための強力な論拠を提供した。

## 【0432】

上記に簡単に述べられたように、I型インターフェロン誘導性遺伝子の上方調節は、乾癬患者に渡って一致して観察された。表28は、それぞれの病変皮膚/非病変皮膚サンプル対に関するトップ25個の最も上方調節されたI型IFNプローブセットの平均および中央倍数変化を提供する。トップ25個の最も上方調節されたI型IFNプローブセットを一致して観察して、それぞれ個々の乾癬患者の非病変皮膚と比較した病変皮膚中での遺伝子発現の上昇を検出した。

【表 28】

表 28：病変皮膚と比較した 26 対の病変皮膚におけるトップ 25 個の最も上方調節される I 型 IFN 誘導性遺伝子の平均および中央倍数変化

プローブID	GeneID	遺伝子記号	対1	対2	対3	対4	対5	対6	対7	対8	対9	対10	対11	対12	対13	対14	対15	対16	対17	対18	対19	対20	対21	対22	対23	対24	対25	対26
315403 s at	Hs.44227	HPSE	67.79	24.31	35.26	27.94	37.31	26.56	236.24	132.77	10.29	7.12	19.62	25.78	30.21	24.01	56.80	10.70	36.20	11.42	5.95	12.73	26.78	50.81	32.26	29.58	48.50	105.13
205972 s at	Hs.414332	OASL	12.03	21.22	1.18	2.44	38.33	38.03	33.22	23.95	13.92	71.36	28.17	4.64	24.63	78.34	15.84	96.99	10.27	30.28	8.25	30.11	16.38	24.27	30.43	25.32	132.09	9.67
255650 s at	Hs.116033	OASL	7.19	13.48	4.51	9.20	22.19	20.23	31.12	54.05	8.72	9.54	1.10	2.31	24.75	44.70	11.51	45.90	17.45	14.66	33.20	7.27	04.47	24.22	32.12	45.44	54.96	28.65
255916 s at	Hs.54527	HERC6	11.24	28.14	1.43	1.38	52.01	52.11	14.21	21.27	18.53	55.18	27.97	5.65	19.54	27.21	31.84	78.12	12.34	26.85	33.41	77.05	18.24	27.85	28.12	22.83	78.08	10.91
212450 s at	Hs.67847	HERC6	16.69	18.94	19.39	3.11	24.31	23.30	30.76	10.99	0.25	40.43	11.37	5.70	25.90	32.18	35.08	79.79	78.96	10.64	25.19	49.53	6.43	24.69	21.13	11.46	26.05	9.67
213352 s at	Hs.67847	HERC6	7.68	15.70	2.38	1.46	45.25	51.01	11.54	19.93	20.95	21.72	15.64	5.62	10.28	23.62	30.27	173.47	11.07	8.64	9.91	16.45	14.05	33.37	22.68	19.36	25.65	9.65
216884 s at	Hs.75596	RGS1	27.52	8.69	17.90	9.81	58.42	16.25	4.97	20.52	19.02	24.32	19.50	9.51	94.41	14.83	21.00	15.84	13.95	31.50	100.03	8.52	2.44	13.47	16.83	29.84	29.15	14.83
204523 s at	Hs.62958	CXCL16	3.62	3.01	8.72	3.21	242.89	19.12	19.77	15.14	4.75	68.68	58.31	23.30	12.75	8.30	16.61	28.11	12.95	30.79	62.10	17.72	11.69	12.12	41.27	10.30	30.14	5.85
226702 s at	Hs.7155	LOC129807	3.59	5.77	3.10	1.27	30.00	12.75	14.72	22.00	9.59	68.98	27.55	1.58	5.90	39.75	25.66	225.89	19.79	30.90	4.89	45.20	14.42	7.91	32.67	14.50	19.65	3.13
242576 s at	Hs.17518	RSAD2	4.57	6.19	1.79	1.34	58.13	61.81	19.38	23.36	4.02	32.04	0.80	1.78	5.54	15.36	16.67	94.95	8.47	14.68	4.64	33.67	16.26	10.67	28.56	20.21	40.57	5.90
212797 s at	Hs.17518	RSAD2	8.31	7.27	1.16	1.00	78.64	32.08	11.50	25.13	1.85	21.73	8.81	2.72	3.27	31.91	12.04	49.52	8.11	12.81	11.52	24.00	25.00	10.04	73.14	17.35	26.92	6.32
230060 s at	Hs.21207	RSAD2	5.03	5.17	1.25	1.06	20.97	22.08	14.83	23.54	11.32	49.56	11.71	2.05	8.35	20.03	8.69	66.72	11.04	19.60	1.24	4.00	13.05	10.83	28.60	11.39	27.74	5.69
236252 s at	Hs.524750	OASL	5.93	11.05	1.16	2.76	21.03	29.00	11.78	27.37	7.71	39.21	20.34	2.49	2.82	37.88	21.91	35.43	5.15	25.10	5.68	2.53	4.18	13.43	21.22	9.30	22.15	16.03
210797 s at	Hs.116033	OASL	2.04	2.50	1.32	1.34	46.84	31.05	18.80	68.61	9.23	1.69	1.73	1.30	19.00	23.72	1.52	43.08	11.71	10.20	29.38	2.27	78.51	15.82	56.70	20.47	35.32	10.92
204492 s at	Hs.589724	IFITM3	4.52	6.71	3.59	1.05	14.49	58.16	9.25	32.21	8.68	37.43	31.82	5.95	19.43	16.65	23.61	253.58	6.81	20.34	3.18	17.90	12.16	7.50	18.42	4.52	26.95	1.12
202411 s at	Hs.532634	IFITM3	10.57	15.52	1.94	2.56	12.02	35.87	14.63	27.63	17.02	17.22	17.69	5.61	9.36	36.00	15.65	38.64	2.01	30.63	4.69	4.73	3.46	10.69	22.17	7.00	50.13	7.37
220895 s at	Hs.624750	OASL	5.34	7.99	2.04	2.09	46.23	32.49	13.28	30.47	12.78	49.09	10.16	6.62	2.31	18.94	19.52	36.67	4.68	16.19	4.81	9.96	4.73	11.05	11.67	7.13	19.20	7.39
235393 s at	Hs.458485	TGST1	5.64	2.57	1.65	1.10	19.82	40.23	8.51	13.69	7.00	12.18	18.49	4.27	6.76	19.28	10.65	57.01	3.87	17.65	2.56	2.57	11.20	5.71	34.41	19.36	30.45	5.07
202650 s at	Hs.525325	ETAT1	5.14	6.12	2.65	2.09	39.29	16.50	10.25	7.10	12.93	17.32	12.41	3.77	14.31	7.48	26.00	18.73	5.45	26.63	9.18	17.30	7.10	3.27	11.03	12.21	12.15	4.37
205511 s at	Hs.65541	SAH1B	5.07	5.24	2.52	1.79	12.95	12.67	5.76	15.63	9.83	12.94	20.25	1.52	4.70	24.28	15.72	20.12	30.48	10.39	5.90	14.30	6.83	5.38	18.24	12.46	13.46	6.26
204415 s at	Hs.62947	IFITM3	1.62	5.53	2.01	1.00	33.90	125.74	5.69	18.68	4.69	11.65	6.45	3.20	5.42	30.76	3.29	39.93	4.06	20.81	2.09	1.00	49.45	16.05	56.23	17.95	52.57	6.95
214583 s at	Hs.82916	IFITM3	2.60	6.73	2.99	1.22	44.76	10.65	4.43	5.99	3.69	12.31	25.67	3.86	8.36	15.52	2.42	63.65	6.45	20.83	8.30	10.75	4.53	5.56	13.29	6.02	26.71	2.69
222030 s at	Hs.617456	SLAMF7	5.20	7.36	1.70	1.87	18.55	3.75	5.56	3.97	6.73	10.82	15.91	5.44	19.09	5.39	14.33	6.66	40.10	9.69	15.42	7.99	4.88	5.05	5.92	5.61	11.22	5.01
219684 s at	Hs.43888	RTPA	12.11	13.03	3.07	1.11	12.95	16.00	6.50	10.02	2.48	30.26	23.69	8.63	6.66	16.47	10.87	18.66	3.40	17.56	5.96	1.92	5.90	8.90	4.55	4.92	28.75	3.51
205127 s at	Hs.43990	IFITM3	6.06	6.07	4.11	3.50	8.18	5.50	11.29	8.25	2.73	4.53	6.24	5.57	5.51	11.36	8.25	2.73	10.92	7.32	4.82	3.84	9.34	5.35	35.32	13.11	11.00	12.89
平均倍数変化			10.64	6.52	4.32	2.28	32.49	29.02	11.21	22.45	8.58	26.72	18.14	6.19	12.25	25.10	18.49	62.16	13.94	16.69	16.19	13.99	18.24	13.65	32.42	15.24	35.64	9.87
中央倍数変化			5.91	2.47	1.75	1.27	31.31	29.09	11.39	22.00	3.25	39.21	17.89	3.61	9.38	23.06	15.85	43.38	10.27	12.84	7.24	12.06	11.89	16.84	24.58	13.11	28.45	7.37

10

## 【0433】

図32は、病変皮膚および非病変皮膚の異なる対の間での平均および中央倍数変化の分布図を提供する。乾癬患者の病変皮膚中での最も過剰発現されたI型IFN遺伝子の普及的かつ均一の上方調節により、PDマーカーとしてのその有用性を検出した。

20

## 【0434】

また、17個のプローブセットが、実施例10に記載のex vivoでの刺激試験においてIFN / により下方調節もされる病変皮膚中で過剰発現されることが観察された。これらの遺伝子としては、CYP1B1、TGST1、RRAGD、IRS2、MGST1、TGFB3、およびRGS2が挙げられる。

## 【0435】

実施例12：I型IFN遺伝子の発現は、乾癬患者の非病変皮膚と比較して正常皮膚において有意に変化しない

実施例11で得られたアレイデータにより、非病変皮膚と比較して病変皮膚における多くのI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現が同定されたが、正常対照皮膚と比較して非病変皮膚においては5個のプローブセットのみが過剰発現されたと同定された。フィッシャーの直接確率検定(両側t検定)のp値は0.581であったが、これは、I型IFN遺伝子の過剰発現が、正常皮膚を超えて乾癬患者の非病変皮膚において統計的に有意ではないことを示唆していた。

30

## 【0436】

表26(実施例11)に示されたように、非病変皮膚と比較して病変皮膚においてトップ50個のI型IFN誘導性遺伝子であると同定された遺伝子の多くは、正常皮膚対照と比較して非病変皮膚中で同等に発現された(いくつかの遺伝子、例えば、RGS1、SPTLC2は、正常皮膚と比較して非病変皮膚中で下方調節される)。図33は、(a)非病変皮膚と比較した病変皮膚および(b)正常皮膚と比較した非病変皮膚の両方における、3個のI型IFN誘導性遺伝子(HPSE、OASL、およびHERC6；非病変皮膚と比較して病変皮膚中にトップ50個のI型IFN誘導性プローブセットとして含まれる)、および1個の非I型IFN誘導性遺伝子(SERPINB4)の相対発現の図式的表示を提供する。非病変皮膚と比較した病変皮膚における遺伝子HPSE、OASL、およびHERC6の過剰発現は、両方とも統計的に有意であり(非常に小さいp値により証明される)、規模が大きい(平均で12~250倍の過剰発現)。SERPINB4は正常皮膚と比較して約3倍、非病変皮膚中で過剰発現されるが、非病変皮膚と比較して病変皮膚中で200倍を超えて上方調節される。

40

## 【0437】

I型IFN誘導性として実施例11で同定された164個のプローブセットを用いる、正常かつ健康なサンプル、乾癬病変サンプル、および非病変乾癬皮膚サンプルの分析により、病変

50



乾癬サンプルのクラスター分析ならびに非病変乾癬サンプルおよび正常かつ健康な皮膚サンプルのクラスター分析が示された。図34aは、乾癬患者の非病変皮膚と比較した病変皮膚中の164個のI型IFN誘導性プローブセットを用いてプロファイルされた、全ての病変皮膚、非病変皮膚、および正常な皮膚サンプルの管理された階層的クラスター分析のヒートマップを提供する。ほぼ全て(3個以外全部)の病変皮膚サンプルは一緒にクラスター化した。ほぼ全ての非病変皮膚と一緒にクラスター化したことを観察することができる。図34bは、同じ164個の上方調節されたI型IFN誘導性プローブセットを用いる皮膚サンプルのPCAプロットを提供する。再度、正常皮膚サンプルおよび非病変皮膚サンプルはほとんど一緒にクラスター化した。これは164個の遺伝子の発現レベルが類似することを示している。また、病変皮膚サンプルの多くは、正常および非病変皮膚サンプルから分離されたが、これは病変サンプルが、正常および非病変皮膚サンプルの遺伝子発現レベルから分離可能であるI型IFN誘導性遺伝子の異なる過剰発現を示したことを示している。

10

#### 【0438】

これらの観察を、遺伝子経路分析によりさらに確認した。GeneGo分析により、正常皮膚と比較した乾癬患者の非病変皮膚のIFN / シグナリング経路における変化の可能性が1に近いp値を有することが示された。全ゲノムアレイの転写物プロファイルに基づいてサンプルをクラスター分析する場合、非病変皮膚サンプルおよび正常皮膚サンプルからの病変皮膚サンプルの特徴的な分離さえ観察された。図47を参照されたい。

#### 【0439】

実施例13：taqManに基づくアッセイを用いる乾癬病変皮膚におけるI型IFN誘導性遺伝子の上方調節の検証

20

Fluidigm社製のBioMark(商標)48.48動的アレイ(taqManに基づくアッセイ)を用いて、Affymetrix GeneChip(登録商標)ヒトゲノムU133 plus v2.0アレイの結果を検証したところ、その結果は、I型IFN遺伝子が非病変乾癬サンプルまたは正常皮膚サンプルと比較して病変乾癬サンプルにおいて上方調節されることを示していた。

#### 【0440】

18人の乾癬患者に由来する18対の病変皮膚サンプルおよび非病変皮膚サンプルを、遺伝子発現分析に用いた。これらの遺伝子の29個はI型IFN誘導性遺伝子であったが、11個は病変皮膚において高度に上方調節されたが、例えば、S100A9、S100A12、SERPINGB4およびKLK13などのIFN誘導性遺伝子ではなかった。これらの遺伝子の各々を、病変皮膚における過剰発現の有病率および有意性に基づいて選択した。病変皮膚中の全遺伝子の過剰発現を、taqMan qRT-PCRにより確認したところ、その多くが、マイクロアレイとtaqManアッセイとの非常に良好な相関を示した。図35は、18対の病変 / 非病変サンプル中の病変皮膚におけるそれぞれ10種(OAS2、OASL、EPSTI1、MX1、IFI44L、IFI44、HERC6、HPSE、ISG15およびSTAT1)のI型IFN誘導性遺伝子の過剰発現を示すtaqManデータを提供する。

30

#### 【0441】

全体として、taqManに基づくアッセイとAffymetrixアレイの結果は良好に相関したが、これは、乾癬病変皮膚において過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子として、選択された遺伝子を検証している。40個の過剰発現された遺伝子に関する、taqManに基づくアッセイとAffymetrixアレイとの相関係数の分布を図36aに提供する。19個の過剰発現された遺伝子が、0.85を超える相関係数を有していたが、これはマイクロアレイとtaqManに基づくアッセイとの優れた相関を示している。別の17個の遺伝子は0.5~0.85のマイクロアレイとtaqManに基づくアッセイとの高い相関係数を有していた。図36bは、18人の乾癬患者の29個のI型IFN誘導性遺伝子に関するtaqManに基づくアッセイとAffymetrixアレイとの相関係数の分布を提供する。再度、多くの遺伝子が0.90を超える高い相関係数を有していた。これらの遺伝子としては、特に、IFI27、CXCL10、ISG15、およびMX1が挙げられる。

40

#### 【0442】

図37a~37dおよび38は、病変皮膚 / 非病変皮膚サンプル対中のいくつかのI型IFN誘導性遺伝子に関する、マイクロアレイとtaqManに基づくアッセイから得られた詳細な遺伝子発現データを提供する。これらのデータは、乾癬病変皮膚におけるI型IFN誘導性遺伝子の類

50

似するレベルの過剰発現が、taqManおよびアレイアッセイの間で検出されることを証明し、かくして、上記で考察された高い相関係数が示される。図37aおよび37bは、taqMan(37a)とマイクロアレイ(37b)分析により決定された18対の病変皮膚/非病変皮膚サンプルの各々におけるISG15の類似する過剰発現を示す。図37cおよび37dは、taqMan(37c)とマイクロアレイ(37d)分析により決定された18対の病変皮膚/非病変皮膚サンプルの各々におけるMX1の類似する過剰発現を示す。taqManとマイクロアレイとの相関係数は、ISG15については0.9735、MX1については0.9836であった。図38は、18対の病変皮膚/非病変皮膚サンプルの各々におけるtaqManおよびマイクロアレイ分析によるI型IFN誘導性遺伝子IFI27とCXCL10の類似する過剰発現の測定を示す。taqManとマイクロアレイ結果の相関係数は、IFI27およびCXCL10について、それぞれ0.9456および0.9455であった。

10

#### 【0443】

実施例14：IFN Abは、健康なボランティアのex vivoで刺激されたケラチノサイトにおけるI型IFN誘導性遺伝子発現を中和する

健康なボランティアのケラチノサイトを単離し、上昇用量のIFN 2aおよび白血球IFNでex vivoで刺激して、I型IFN 誘導性遺伝子発現パターンの上昇を誘導した。抗IFN 抗体は、用量依存的様式でI型IFN 誘導性遺伝子発現パターンを中和することができた。

#### 【0444】

正常なヒトケラチノサイト(EpiDerm system, MatTek, Inc.)を、製造業者の説明書に従って無血清条件下で増殖させた。簡単に述べると、ケラチノサイトを空気-液体境界面で組織培養挿入物上で維持して、多層の完全に分化した上皮表現型を維持した。ケラチノサイトをヒト白血球IFN(15~150 IU/ml、PBL Biomedical Labs)およびヒトIFN 2a(15~350 IU/ml、PBL Biomedical Labs)で刺激した。いくつかのウェル中に、ヒト化抗ヒトIFN モノクローナル抗体(0.01~100 µg/ml ; MEDI-545, MedImmune, Inc.)または無関係の特異性のアイソタイプ適合対照抗体(R347, MedImmune, Inc)を、サイトカイン刺激と同時に添加した。上皮培養物を、転写物分析のために処理後2、4、または18時間で収穫した。I型IFN誘導性遺伝子の発現を、BioMark(商標)48.48動的アレイを用いて測定した。

20

#### 【0445】

大部分のI型IFN誘導性遺伝子の発現が、用量依存的様式でIFN 2aおよび白血球インターフェロンにより刺激されたケラチノサイトにおいて上方調節された。IFN 2aまたは白血球インターフェロンによるI型IFN誘導性遺伝子のこの上方調節は、IFN モノクローナル抗体(MEDI-545)により用量依存的様式で同様に阻害された。対照抗体であるR347は、I型IFN誘導性遺伝子の中和に対する有意な効果は有さなかった。

30

#### 【0446】

IFN 2aまたは白血球IFNにより刺激されたケラチノサイトにおけるMEDI-545による3個のI型IFN誘導性遺伝子(ISG15、USP18、およびIFIT2)の用量依存的中和を、図39に提供する。図39(a)、(c)および(e)は、それぞれ、MEDI-545が350 IU/mLのIFN 2aで刺激されたケラチノサイト中で、I型IFN誘導性遺伝子、ISG15、USP18、およびIFIT2の過剰発現を中和することを示す。これらの遺伝子はそれぞれ、MEDI-545により100%中和された。図39(b)、(d)、および(f)は、それぞれ、MEDI-545が150 IU/mLの白血球IFNで刺激されたケラチノサイト中で、I型IFN誘導性遺伝子ISG15、USP18、およびIFIT2の過剰発現を中和することを示す。MEDI-545によるこれらの遺伝子の中和は、70~100%であったが、白血球IFNはIFN とIFN の両方を含むため、これは驚くに当たらない。MEDI-545は、IFN ではなく、大部分のIFN サブタイプを効率的に中和する。これらの中和データは、ex vivoで刺激された全血およびケラチノサイト(実施例10)中で同定されたI型IFN誘導性遺伝子が、I型IFN誘導性遺伝子であるというさらなる証拠を提供する。それはまた、非病変皮膚と比較した乾癬病変皮膚におけるこれらの遺伝子の発現の上方調節がI型IFN誘導に起因するというさらなる支持を提供する。

40

#### 【0447】

実施例15：複数のI型IFNサブタイプは乾癬患者の病変皮膚において上方調節される

乾癬患者の病変皮膚におけるI型IFN特性の誘導の原因となるI型IFNサブタイプを同定す

50

るために、乾癬病変におけるI型IFN遺伝子のmRNAレベルを測定した。

【0448】

Applied Biosystems社製のTaqMan Low Density Array (TLDA)を用いて、遺伝子発現分析を実施した。I型IFN サブタイプ1、2、5、6、7、8、14、17および21；I型IFNのIFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、およびIFN $\gamma$ ；IFN受容体IFNAR1およびIFNAR2；IFN受容体IFNGR1およびIFNGR2；I型IFN誘導性遺伝子RSAD2、OAS3、IFI44、MX1、およびCXCL10；ならびにTNFなどの23個の遺伝子の発現をモニターし、18人の乾癬患者の病変皮膚と非病変皮膚の対において比較した。

【0449】

各患者サンプルの二本鎖cDNAを、TaqMan PreAmp Master Mixキット(Applied Biosystems)を用いて予備増幅した。プライマーのプール溶液を用いて各患者サンプルに対して10サイクルのPCRを行うことによりcDNAを予備増幅し、各遺伝子対をアレイ上で分析した。予備増幅されたcDNAをTEで1:5に希釈した。50  $\mu$ L容量の希釈された予備増幅されたcDNAを、50  $\mu$ L容量の2 x TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)に添加し、混合した。標準的な手順を用いて混合物をアレイに載せ、載せられたアレイを7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems)上で泳動した。得られるCt値のデータ分析を、SDSv2.2.2ソフトウェアツール(Applied Biosystems)を用いて行った。

【0450】

図40aは、非病変皮膚または正常皮膚と比較した病変皮膚における9種のIFN サブタイプのmRNAの相対的過剰発現を示す。IFN $\gamma$ を除いて(約4.6倍上方調節される；中央倍数変化、 $p < 0.001$ )、IFN サブタイプはいずれも、正常皮膚と比較して非病変皮膚においてmRNAレベルで有意に変化しなかった( $p < 0.05$ )。しかしながら、これらのIFN サブタイプは全て、正常皮膚(または非病変皮膚)と比較して病変皮膚においてmRNAレベルで上方調節され、IFN $\alpha$  1、IFN $\alpha$  5、IFN $\alpha$  8、IFN $\alpha$  14、IFN $\alpha$  17、IFN $\alpha$  21の過剰発現は統計的に有意である( $p < 0.05$ )。図40bは、非病変皮膚または正常皮膚と比較した病変皮膚におけるI型IFNファミリーメンバーの他のメンバー、IFN $\beta$ 、およびIFN $\gamma$ のmRNAの過剰発現を示す。非病変皮膚におけるIFN $\beta$  およびIFN $\gamma$ のmRNAの変化は有意ではなかった。しかしながら、これらのmRNAの上方調節は、正常皮膚と比較して病変皮膚においては有意であった(それぞれ、0.022および0.049のp値)。IFN $\alpha$ のmRNAは、非病変皮膚において約1.6倍(中央倍数変化、 $p = 0.03$ )上方調節され、正常皮膚と比較して病変皮膚において62.6倍(中央倍数変化)鋭く上方調節された( $p < 0.001$ )。さらに、I型IFNの受容体であるIFNAR1およびIFNAR2も、転写物レベルで乾癬患者の病変皮膚において有意に過剰発現された( $p$ 値 $< 0.001$ ；図40c)。IFNAR2の上方調節は非病変皮膚においては有意であったが、IFNAR1は有意ではなかった(図40c)。集合的に、これらのデータは、I型IFNファミリーメンバーのmRNAレベルが非病変皮膚と健康かつ正常な皮膚との間で同等であり(IFN $\alpha$  5およびIFN $\gamma$ を除く)、乾癬患者の病変皮膚において均一に過剰発現されるという強力な証拠を提供した。

【0451】

表29は、乾癬患者の非病変皮膚と比較した病変皮膚におけるI型IFNファミリーメンバー(I型IFN サブタイプ1、2、5、6、7、8、14、17および21；ならびにIFN $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、およびIFN $\alpha$ )のmRNAの過剰発現の相関係数の一覧である。測定された12個のI型IFNファミリーメンバーのうち、病変皮膚におけるIFN $\alpha$  1、2、8および14の過剰発現は、他のI型IFNファミリーメンバーとの最も弱い相関を示したIFN $\alpha$  5を除くI型IFNファミリーの他のメンバーの過剰発現と最も一貫して相関した。

## 【表 29】

表 29：乾癬患者の病変皮膚における I 型 IFN ファミリーメンバー  
の過剰発現の相関係数

	IFNA1	IFNA2	IFNA5	IFNA6	IFNA7	IFNA8	IFNA14	IFNA17	IFNA21	IFNB1	IFNK	IFNW1
IFNA1	1											
IFNA2	0.66	1										
IFNA5	0.11	0.20	1									
IFNA6	0.45	0.47	-0.01	1								
IFNA7	0.77	0.79	0.09	0.68	1							
IFNA8	0.64	0.99	0.19	0.49	0.84	1						
IFNA14	0.84	0.94	0.28	0.44	0.72	0.94	1					
IFNA17	1.00	0.96	0.15	0.07	0.77	0.97	0.94	1				
IFNA21	0.71	0.49	0.50	0.42	0.81	0.49	0.61	0.75	1			
IFNB1	0.54	0.86	0.28	0.33	0.69	0.96	0.80	0.93	0.54	1		
IFNK	0.78	0.73	0.09	0.59	0.27	0.73	0.77	0.03	0.22	0.54	1	
IFNW1	0.73	0.72	0.44	0.22	0.75	0.70	0.77	0.93	0.90	0.73	0.26	1

10

## 【0452】

実施例16：I型IFN、II型IFN、およびTNF の同時過剰発現と、乾癬患者の病変皮膚におけるその遺伝子特性

IFN およびTNF のmRNAシグナリング経路の関与も、乾癬病変皮膚 / 非病変皮膚対および正常皮膚サンプルにおいて評価した。上記の実施例15で考察されたように、Applied Biosystems社製のTLDAを用いて、乾癬患者の病変皮膚および非病変皮膚ならびに正常かつ健康な皮膚においてIFN 、IFNGR1およびIFNGR2、およびTNF のmRNAを測定した。

20

## 【0453】

I型IFNのmRNA発現レベルに関する観察とは異なり、IFN 、IFNGR1、IFNGR2、およびTNF のmRNAは、健康かつ正常な皮膚と比較して非病変皮膚において有意に過剰発現された(図41；それぞれ、0.02、<0.001、<0.001および<0.001のp値)。正常皮膚と比較して、TNF のmRNAは約5.7倍上方調節されたが、IFN 、IFNGR1およびIFNGR2のmRNAは約5.7倍上方調節は約1.5倍、2.2倍、および3.8倍上方調節された(中央倍数変化；図41)。しかしながら、I型IFNと同様、これらの遺伝子は、非病変皮膚(それぞれ、0.04、0.01、0.001および0.007のp値)または正常皮膚(その全部について<0.001のp値；図41)と比較して病変皮膚において上方調節された。TNF 、IFN 、IFNGR1およびIFNGR2のmRNAは約5.7倍上方調節は、正常皮膚と比較して病変皮膚において約33.5倍、116.7倍、11.6倍、および8.4倍上方調節された。これらの観察は、IFN およびTNF に関するmRNA発現パターンはI型IFNファミリーメンバーのものとは異なり、これは健康な皮膚と非病変皮膚との間で同等であったが(IFN 5およびIFN を除く)、乾癬患者の非病変皮膚と比較して病変皮膚において上方調節されたことを示していた。

30

## 【0454】

実施例17：ex vivoで刺激された全血中のII型IFNおよびTNF により誘導され、乾癬患者の皮膚病変中で誘導される遺伝子の同定

実施例10に記載のように、健康なドナーの全血を、IFN サブタイプのパネル、ならびにIFN 、IFN 、およびTNF でex vivoで刺激した。IFN またはTNF によるex vivoでの全血の刺激により、潜在的なIFN またはTNF 誘導性遺伝子に関連するプローブセットが同定された。304個のプローブが、刺激の4時間後にIFN により少なくとも2倍上方調節されると同定された。234個のプローブセットが、刺激の2および4時間後にTNF により少なくとも2倍上方調節されると同定された。

40

## 【0455】

ex vivoでのIFN またはTNF 誘導に関連すると同定されたプローブセットを、乾癬患者の非病変皮膚と比較して病変皮膚において上方調節されると判明した合計1408個のプローブセット(実施例11)と比較した。この方法を用いて、病変皮膚において上方調節された合計1408個に含まれるプローブセットの106個および35個が、それぞれ、IFN またはTNF

50

誘導性であると同定された(図42)。IFN 誘導性であると同定された106個のプロープセットを、図49に提供する。TNF 誘導性であると同定された35個のプロープセットを、図50に提供する。I型IFN誘導性であると同定された図42に示された164個のプロープセットを、図51に提供する。フィッシャーの直接確率検定により、病変皮膚におけるIFN またはTNF 誘導性遺伝子の過剰発現のp値(片側t検定)は、両方とも0.0001未満であることが示唆された。IFN およびTNF 誘導性遺伝子の過剰発現は有意であった。

#### 【0456】

また、ex vivo試験からI型IFN、IFN およびTNF 誘導性であると同定されたプロープセットの一覧を用いて、非病変皮膚サンプルと比較したそれぞれの病変皮膚において少なくとも2倍上方調節されたI型IFN、IFN およびTNF 誘導性遺伝子を同定した。図43は、26対の病変皮膚および非病変皮膚の各々において上方調節されたI型IFN、IFN およびTNF

誘導性遺伝子の数を示す。特定の病変皮膚生検において上方調節されるI型IFN誘導性遺伝子数が大きくなるほど、通常は同じ病変皮膚生検中で過剰発現を生じたIFN およびTNF 誘導性遺伝子の数は多かった。これらの3個の遺伝子セットの同時活性化において、非病変皮膚と比較した病変皮膚におけるI型IFNおよびIFN 、I型IFNおよびTNF 、ならびにIFN およびTNF 誘導性遺伝子の上方調節を比較するための両側t検定を用いる0.9811、0.9179および0.9372の相関係数での強い相関により、この観察を確認した(図43a)。

#### 【0457】

同様の分析を、乾癬患者の非病変皮膚と比較して病変皮膚において下方調節された遺伝子についても実行した(図42)。非病変皮膚と比較して病変皮膚において下方調節された合計1465個のプロープセットのうち、わずかに17、5および5個のみがI型IFN、IFN およびTNF 誘導性であった。

#### 【0458】

IFN およびTNF のmRNAは、健康かつ正常な皮膚と比較した場合、乾癬患者の非病変皮膚において上方調節されることがわかったが、IFN およびTNF 誘導性遺伝子は非病変皮膚において有意に過剰発現されるようであった(図42)。正常皮膚と比較した非病変皮膚におけるI型IFN、IFN およびTNF 誘導性遺伝子特性の非存在は、IFN およびTNF のmRNAが非病変皮膚において過剰発現される場合でも、IFN およびTNF タンパク質が非病変皮膚中では作られないか、または他のシグナリング分子が乾癬患者の非病変皮膚中でIFN およびTNF 経路に対して阻害効果を有し得ることを示唆していた。

#### 【0459】

実施例18：病変乾癬皮膚、非病変乾癬皮膚、および正常なドナーに由来する皮膚から得た生検の免疫組織化学分析は、I型IFN誘導性遺伝子のタンパク質レベルの増加を示す

乾癬皮膚においていくつかの高度に過剰発現されるI型IFN誘導性遺伝子がタンパク質の発現における同様の变化を生じたかどうかを決定するために、免疫組織化学分析を行って、皮膚中のSTAT1およびISG15タンパク質の存在を評価した。さらに、細胞浸潤物(pDC、mDCおよびCD4陽性細胞)の分析を行って、病変対非病変皮膚および正常皮膚の生検中のIFN産生細胞型および炎症細胞の数を比較した。

#### 【0460】

簡易凍結した病変乾癬、非病変乾癬、および正常皮膚生検を半分に分けた。各サンプルの半量をO.C.T.中に入れ、5μMで切片化し、「プラス」スライド上に載せ、冷アセトン中で固定した。切片化されたサンプルを、一次抗体(BDCA2、CD83、CD4、STAT1、およびISG15に特異的)と共に4時間インキュベートし、TBSで洗浄した。次いで、スライドを、ヤギ抗マウス免疫グロブリン抗体にコンジュゲートさせたペルオキシダーゼ標識ポリマー(Envision+ ; Dakocytomation, Carpinteria, CA)と共に30分間インキュベートし、Tris緩衝生理食塩水、pH 7.2で洗浄した。色素原として3,3'-ジアミノベンズイジンテトラヒドロクロリド(DAB+; DakoCytomation)を用いて検出を行った。スライドをdH<sub>2</sub>Oで洗浄し、ヘマトキシリンで対抗染色し、脱水し、カバースリッパを載せた。

#### 【0461】

病変 / 非病変サンプル対を評価することができた全ての乾癬患者において、病変皮膚は

、非病変生検と比較して多数のpDC、および/またはmDC、多数のCD4+細胞、ならびに表皮および真皮におけるSTAT-1およびISG15タンパク質の有意な上方調節を含んでいた。対照的に、正常ドナーに由来する皮膚生検は、感知できる数のpDC、mDCまたはSTAT-1およびISG15の染色を含まなかった。免疫組織化学スライドの例については図44を参照されたい。

#### 【0462】

実施例19：SLE患者の皮膚病変から得た生検の免疫組織化学分析および遺伝子発現分析は、MEDI-545を用いる治療後にタンパク質および転写物レベルでI型IFN誘導性遺伝子の発現の低下を示す

SLE患者の皮膚病変におけるトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子の転写物がMEDI-545により中和されたかどうかを決定するために、10 mg/kgのMEDI-545で治療された患者から得た生検を試験した。治療後0および14日目の皮膚病変におけるトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子の中和のヒートマップを図58(a)に提供する。トップ25個の遺伝子は全て、MEDI-545の投与後14日で中和される。これらのトップ25個のI型IFN誘導性遺伝子に基づく標的調節のPCA図を、図58(b)に提供する。このPCA図は、MEDI-545の投与前の正常かつ健康なドナーのものと正反対の位置から、MEDI-545の投与後14日の健康なドナーのものに近い位置への、治療されたSLE患者の進行を示す。

#### 【0463】

これらの高度に発現されるI型IFN誘導性遺伝子から発現されたいくつかのタンパク質のレベルも10 mg/kgのMEDI-545を用いる治療により低下したかどうかを決定するために、免疫組織化学分析を行って、MEDI-545および偽薬で治療された患者のSLE皮膚病変中のHERC5、ISG15、およびIP10タンパク質を検出した。さらに、細胞浸潤物(pDC、mDCおよびCD4陽性細胞)の分析を行って、MEDI-545で治療された患者および偽薬で治療された対照のSLE皮膚病変の生検中のIFN産生細胞型および炎症細胞の数を比較した。

#### 【0464】

MEDI-545で治療されたSLE患者および偽薬で治療されたSLE患者の簡易凍結された皮膚病変サンプルを、半分に分けた。各サンプルの半分をO.C.T.中に入れ、5  $\mu$ Mで切片化し、「プラス」スライド上に載せ、冷アセトン中で固定した。切片化されたサンプルを、一次抗体(BDCA2、CD83、CD4、STAT1、およびISG15に特異的)と共に4時間インキュベートし、TBSで洗浄した。次いで、スライドを、ヤギ抗マウス免疫グロブリン抗体にコンジュゲートさせたペルオキシダーゼ標識ポリマー(Envision+ ; Dakocytomation, Carpinteria, CA)と共に30分間インキュベートし、Tris緩衝生理食塩水、pH 7.2で洗浄した。色素原として3,3'-ジアミノベンズイジンテトラヒドロクロリド(DAB+ ; DakoCytomation)を用いて検出を行った。スライドをdH<sub>2</sub>Oで洗浄し、ヘマトキシリンで対抗染色し、脱水し、カバースリップを載せた。

#### 【0465】

偽薬で治療されたSLE患者においては、細胞浸潤物および過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子から発現されたタンパク質レベルの両方は、14日の経過に渡って増加(または悪化)した。皮膚病変におけるmDC(CD83染色)およびT細胞(CD4染色)浸潤の増加(悪化)を示す図52を参照されたい。図52はまた、14日に渡って偽薬で治療されたSLE患者の皮膚病変におけるpDC(BDCA2染色)浸潤が変化しないことを示す。また、過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子HERCおよびIP10から発現されたタンパク質の染色の増加を示す図53も参照されたい。ISG15の染色は変化しないことが観察された。

#### 【0466】

対照的に、10 mg/kgのMEDI-545で治療された患者においては、浸潤物および過剰発現されたI型IFN誘導性遺伝子から発現されたタンパク質のレベルは変化する程度で減少した。MEDI-545で治療された第1のSLE患者から得た免疫組織化学データを提供する図54および55、ならびにMEDI-545で治療された第2のSLE患者から得た免疫組織化学データを提供する図56および57を参照されたい。

#### 【0467】

実施例20：I型およびII型IFNの高感度検出のためのアッセイ

10

20

30

40

50

I型およびII型IFNを高感度に検出するためのアッセイを考案するために、インターフェロンにより刺激される応答エレメント(ISRE)(TAGTTTCACTTTCCC)<sub>5</sub>(Biomyx; San Diego, CA)の制御下に海洋生物ガウシア・プリンケプスから単離されたルシフェラーゼ酵素の遺伝子を含む構築物(Targeting Systems; Santee, CA)をクローニングした。HEK293H細胞を該構築物を用いて安定にトランスフェクトし、これらの細胞をIFN検出アッセイのために用いた。

#### 【0468】

25,000個の安定にトランスフェクトされたHEK293H細胞を、CO<sub>2</sub>インキュベーター中で一晩、アッセイウェルあたり50 µLの細胞培養培地中に播種した。次の日、50 µLの未希釈の患者または混合した血清を、播種された細胞を含むアッセイウェルに添加することにより(24時間、ウェル中に50%の最終濃度の患者血清)、種々のサブタイプのIFNの検出のために患者の血清サンプル(またはIFN もしくはIFN 、IFN 、IFN の種々のサブタイプと混合した正常なプールされたヒト血清)をスクリーニングした。培養上清中の化学発光を観察することにより、IFNにより誘導されたルシフェラーゼ活性を次の日に検出した。50 µLの上清をウェルからB&W Isoplateに移し、50 µLの化学発光基質を添加し、6分で発光を検出することにより、化学発光を観察した。各アッセイプレート上で陰性対照ウェルの1.5倍を超えるシグナルを生成するサンプルを、IFN活性に関して陽性として分類した。患者血清および混合された対照血清で処理された細胞の様々なプレートに関するIFNバイオアッセイにおけるI型およびII型IFN活性の検出されたレベルを提供する図59a~dを参照されたい。パネルa~dはそれぞれ、アッセイ中のIFN用量の増加が、IFN活性の検出の増加をもたらすことを示す。

#### 【0469】

次いで、IFN活性を検出するサンプル中で、種々のI型およびII型IFNを特異的に中和する抗体を用いて、どのIFNが陽性応答の原因となるかを決定することができる。抗IFN型特異的抗体を、陽性血清サンプル(MEDI-545の場合、IFNリガンド自体に結合する抗IFN 、抗IFN および抗IFN )または細胞(HEK293H細胞上でI型インターフェロン受容体に結合するMEDI-546の場合)と共に予備インキュベートした後、サンプルを細胞に添加し、化学発光を上記のように決定する。特異的抗体処理後により低い化学発光を示す混合サンプルは、IFN特異的抗体により中和される特定のIFNの存在について陽性であると考えられる。

#### 【0470】

図60(a)は、処理されたウェル中のMEDI-545の用量の増加が、MEDI-546の用量の増加(図60(b))と同様に、IFN活性をますます中和することを示す。図61~63は、IFN 、IFN 、およびIFN が、それぞれ、予想されるようにIFN 、IFN 、およびIFN に特異的な抗体により中和されることを示す。

#### 【0471】

#### 実施例21：狼瘡患者の血清中の可溶性タンパク質レベルの変化

11個の陽性ACR分類基準のうちの少なくとも4個の履歴を有し、サンプル回収の時点で活発な疾患徴候を示したSLE(n=40)およびCLE(n=5)患者から、血清を回収した。95%が、41 ± 15歳の平均 ± SD年齢の女性であった。76%が、1 mg/d ~ 30 mg/dの用量範囲のプレドニゾンで経口コルチコステロイドを現在受けており、2人のSLE患者も静注パルスステロイドを受けていた。59%が、コルチコステロイド以外の少なくとも1種の潜在的な疾患改変薬剤を受けていた。Luminex xMAP技術を用いて、89個の分析物中の変化を検出し、Rules Based Medicineにより実施した(ドメイン名rulesbasedmedicine.comでワールドワイドウェブを参照されたい)。各分析物に関する結果を、正常ヒト血清(n=17)のパネルの平均と比較し、対応のあるt検定を用いて有意性を決定した。図74は、レベルが正常血清の平均から有意に(a)増加した、または(b)減少した分析物を示す(p値 0.05)。サイトカイン、ケモカイン、代謝タンパク質、および他の可溶性メディエーターのレベルの有意な変化が、狼瘡患者の血清中で検出された。

#### 【0472】

#### 実施例22：代替アッセイであるPanomics QuantiGenePlexアッセイはIFN誘導性遺伝子発現

### 分析結果を検証する

QuantiGenePlexアッセイを最初に実施して、IFN 2bで刺激された全血中で22個のIFN誘導性転写物を検出するQuantiGenePlexの能力を評価した。この最初のQuantiGenePlexアッセイにより検出された22個のIFN誘導性転写物を、SLE患者におけるその一貫した上方調節に基づいて選択し、図75および76に示されるグラフのx軸に示す。

#### 【0473】

5人の健康なドナーから新鮮に引き出したNa-EDTA全血を20 IU/mLのIFN 2bと共に4時間インキュベートすることにより、全血の刺激を実施した。このインキュベーションの後、2.5 mLの刺激された全血をPAXgeneチューブに添加し、混合し、室温で一晩保持した。一晩のインキュベーションの後、サンプルを-80 で凍結した。これらのサンプル取り扱い手順を、臨床試験の間に用いられるものを模倣するように選択した。

#### 【0474】

PAXgene血液を、IFN誘導性転写物の発現レベルについて分析した。PAXgene血液(500  $\mu$ L)をベレット化した後、QuantiGenePlex PAXgene Blood Lysis Protocolに従って139  $\mu$ Lのバッファー中で溶解した。各ドナーから得た処理された血液を、2個のウェルに分割し、22個のIFN誘導性遺伝子のための複数のプローブセットと一晩ハイブリダイズさせた。次の日、BioRad BioPlexソフトウェアを含むLuminex 100装置を用いて、遺伝子発現を評価した。IFNで刺激されたウェルとPBSで刺激された対照ウェルとの間で観察されたシグナルの増加に基づいて、それぞれの個体について倍数変化を評価した。図75は、5人の健康なボランティアの全血サンプルの各々のIFN刺激後の22個のIFN誘導性遺伝子の各々の発現の倍数変化を示す。破線は、PBSで刺激された対照サンプルを超える2倍の変化を示す。

#### 【0475】

1人のボランティアの全血を、0.2~200 IU/mLの用量範囲のIFN 2bでさらに刺激して、IFN 2bによるIFN誘導性遺伝子の上方調節が用量依存的であり、QuantiGenePlexアッセイにより検出することができるかどうかを決定した。22個の転写物の各々について、用量依存的誘導が観察された。それぞれのIFN 2b用量での22個の転写物の各々に関する発現の倍数変化を提供する図76を参照されたい。ほぼ100倍の最大転写物誘導が、RSAD2、IFIT3、およびMX1について観察された。カットオフ基準として基線を超える2倍の増加を用いて、19/22の遺伝子が2 IU/mLのIFNと混合したサンプル中で検出され、5/22が0.2 IU/mLのIFNと混合したサンプル中で検出された。SIGLEC1、LY6E、SERPING1、OAS3およびIFI27転写物の発現を、IFN 2b刺激によりあまり誘導されなかった。これらの低レベルの誘導は、これらの標的に対するアッセイの感度の欠如または実際のSLE疾患(このパネルの転写物を選択した)と単一のIFN サブタイプ、IFN 2bによるex vivoでの刺激との間の遺伝子発現の差異を示し得る。破線は、PBSで刺激された対照サンプルを超える2倍の変化を示す。

#### 【0476】

次に、QuantiGenePlexアッセイを用いて、SLE患者の全血中のIFN誘導性転写物のレベルを検出した。図75および76で同定された元のQuantiGenePlexキットに由来する22個のプローブのうちの20個を、このデータ分析のために用いられるQuantiGenePlexアッセイにおいて保持した。2個のプローブ、HSXIAPAF1およびGIP3を、異なるプローブ、XAF1およびIFI6と置換した。22個のプローブのこのパネルを用いて、基線遺伝子特性を、10人の健康なドナーの全血サンプルに基づいて確立した(各パネルの青いバー)。健康なドナーの全血サンプルに基づく基線遺伝子特性を、(1)検出可能なIFN血清活性を有するSLE患者の遺伝子特性および(2)検出可能なIFN血清活性を有さないSLE患者の遺伝子特性と比較した。IFN血清活性を、実施例20に記載のアッセイを用いてSLE患者の血清サンプル中で検出した。図77aは、基線遺伝子特性(青いバー)と比較した、検出可能な血清IFN 活性を有さない(すなわち、血清IFN活性<2.5 IU/mL)SLE患者の遺伝子特性(赤いバー)の比較を示す。LAMP3を除いて、全ての転写物レベルが、IFN血清活性を有さないSLE患者に由来する血液の中で上昇すると検出された。図77bは、基線遺伝子特性(青いバー)と比較した、高レベルの血清IFN 活性を有するSLE患者の遺伝子特性(赤いバー)の比較を示す。全転写物が、高いIFN血清活性を有する患者の血液の中で少なくとも2倍上昇し、IFI27についてはほぼ80倍の最大誘導を示



した。

#### 【 0 4 7 7 】

次に、QuantiGenePlexアッセイから得られたデータを、Fluidigm Real-Time PCRアッセイから得られたデータとのその比較可能性について評価した。QuantiGenePlexおよびFluidigm法をそれぞれ用いて、10人の健康なドナーに由来する合成中央遺伝子スコアと比較した、第I相臨床試験(IFN に対するモノクローナル抗体の)に参加する16人のSLE患者に由来するPAXgeneに保存された全血サンプル中の転写物レベルを分析および比較した。Fluidigm分析を、TaqMan PreAmp Master Mix Kit (Applied Biosystems)を用いて調製された4個の参照対照遺伝子を含む、TaqMan Gene Expressionアッセイの混合物を用いて実行した。NanoFlex 4-IFC Controller (Fluidigm Corp)を用いて動的アレイをロードし、リアルタイム反応をBioMark Real-Time PCR Systemを用いて実施した。Delta-delta Cts (DDCt)を、4個の参照遺伝子(GAPDH、TFRC、b2M、および18S)と補正サンプルの平均を用いて算出した。SLE患者から得た全血サンプルを用いて得られた結果は、疾患関連遺伝子発現プロフィールを検出するためのQuantiGenePlexとReal-Time PCR手法との高い程度の相関を証明した。図78は、Pearsonの相関分析により算出および比較されたパネル中の全遺伝子の(a)合成中央値および(b)平均倍数変化を示す。中央( $p=0.0002$ )および平均( $p<0.0001$ )倍数変化を遺伝子のパネルについて比較した場合、QuantiGenePlexとFluidigmとの間に有意な相関が観察された。

10

#### 【 0 4 7 8 】

QuantiGenePlexとFluidigm Real-Time PCRアッセイから得られたデータを、臨床試験における治療経過に渡ってSLE患者サンプル中の転写物レベルの変化を検出するその能力においてさらに比較した。この比較のために、SLE患者のサンプルを、0日目(投与前)および1回用量の抗IFN モノクローナル抗体または偽薬の投与後の複数の時点でPAXgeneチューブ中に直接回収した。各サンプルについて、凝集中央倍数変化を、22個の遺伝子のパネルから算出し、その患者について投与前サンプルに比較した。図79aは、Fluidigm技術を用いる偽薬または抗体で治療されたSLE患者に関する遺伝子特性の変化を示す。図79bは、QuantiGenePlex技術を用いる偽薬または抗体で治療されたSLE患者の遺伝子特性の変化を示す。それぞれの非偽薬被験者について、IFN遺伝子特性の減少が薬剤投与後24時間以内に観察され、FluidigmとQuantiGenePlexの間で一致する。投与後の転写物レベルのその後の変化も、QuantiGenePlexとFluidigm技術との間で高度に類似していた。

20

30

#### 【 0 4 7 9 】

実施例23：SLE、筋炎、および慢性関節リウマチ患者の全血中で一貫して過剰発現されたIFN / 誘導性遺伝子

SLE患者の全血(WB)中でのIFN / 誘導性遺伝子の過剰発現を、上記の実施例で考察されたように観察した。Affymetrix全ゲノムアレイ(WGA)転写物プロファイリングを用いて、自己免疫障害、皮膚筋炎(DM)、多発性筋炎(PM)、封入体筋炎(IBM)、および慢性関節リウマチ(RA)と診断された患者における過剰発現されたIFN / 誘導性遺伝子の量を定量して、同様のIFN / 誘導性遺伝子過剰発現パターンが存在するかどうかを見た。

#### 【 0 4 8 0 】

24人の健康なドナー、106人のSLE、14人のIBM、11人のDM、5人のPM、および12人のRA患者に由来する血液を、Affymetrixヒト全ゲノムアレイ(WGA)プラットフォームを用いてプロファイルした。IFN / 誘導性プローブを同定するために、健康なドナーの全血を、個々のIFN サブタイプでex vivoでチャレンジして、合計807個のプローブを得た。それぞれの自己免疫疾患について、これらのIFN / 誘導性プローブの量を、患者毎のレベルで算出した。この評価のために2つの主要な計算を用いた：1)FC>3/FC 3を有する遺伝子と807個のIFN / 誘導性遺伝子の一覧中の存在 / 非存在との間の分割表交点、および2)24人の健康なドナーの平均と比較した場合の各患者に特異的な、トップ25個のIFN / 誘導性遺伝子の中央倍数変化に基づく遺伝子特性計算。それぞれの方法に関してこのIFN / 誘導性遺伝子特性を示す患者の総数を、それぞれの自己免疫疾患について合計した。5種全部の自己免疫疾患に渡って、8個のユニークなIFN / 誘導性遺伝子が、全て

40

50

の患者のWB中で一貫して過剰発現されることが判明した。これらの遺伝子としては、IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2が挙げられる。

【 0 4 8 1 】

SLE、DM、PM、IBM、およびRA患者のWB中でのIFN / 誘導性遺伝子の過剰発現の有病率は、複数の自己免疫疾患に渡る薬力学的マーカーとしてのI型IFN誘導性遺伝子の証拠を提供する。

以下に、実施形態を示す。

実施形態

( 1 ) I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与することを含み；

該患者はI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを含み；

ならびに該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを中和する、前記方法。

( 2 ) 前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの中和を検出することをさらに含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、

( 1 )に記載の方法。

( 4 ) 前記薬剤が生物学的薬剤である、( 1 )に記載の方法。

( 5 ) 前記薬剤が抗体である、( 4 )に記載の方法。

( 6 ) 前記抗体がMEDI-545である、( 5 )に記載の方法。

( 7 ) 前記抗体が1種以上のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、( 5 )に記載の方法。

( 8 ) 前記薬剤の投与が、前記疾患または障害の1つ以上の症候を軽減する、( 1 )に記載の方法。

( 9 ) 前記抗体を、約0.03~30 mg/kgの用量で投与する、( 5 )に記載の方法。

( 10 ) 前記抗体を0.3~3 mg/kgの用量で投与する、( 9 )に記載の方法。

( 11 ) 前記抗体を0.03~1 mg/kgの用量で投与する、( 10 )に記載の方法。

( 12 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも10%中和する、( 9 )~( 11 )のいずれか1に記載の方法。

( 13 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも20%中和する、( 12 )に記載の方法。

( 14 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも30%中和する、( 13 )に記載の方法。

( 15 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも40%中和する、( 14 )に記載の方法。

( 16 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも50%中和する、( 15 )に記載の方法。

( 17 ) I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、( 1 )に記載の方法。

( 18 ) I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が狼瘡である、( 17 )に記載の方法。

( 19 ) I型IFNまたはIFN により媒介される疾患または障害が乾癬である、( 17 )に記載の方法。

( 20 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8および14の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 21 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、PDマーカー遺伝子の転写物を含む、( 1 )に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 2 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、PDマーカー遺伝子から発現されたポリペプチドを含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 5 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 6 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 7 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 8 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 2 9 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 0 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 1 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子SRGAP2の発現または活性の上方調節をさらに含む、( 3 2 )に記載の方法。

( 3 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子OAS2の発現または活性の上方調節をさらに含む、( 3 3 )に記載の方法。

( 3 5 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、( 3 )または( 2 3 ) ~ ( 3 3 )のいずれか1に記載の方法。

( 3 6 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節を含む、( 1 )に記載の方法。

( 3 7 ) 前記ポリペプチドが血清中に増加したレベルで検出される、( 2 2 )に記載の方法。

( 3 8 ) ポリペプチドが癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3を含む、( 3 7 )に記載の方法。

( 3 9 ) 前記ポリペプチドが血清中に減少したレベルで検出される、( 2 2 )に記載の方法。

( 4 0 ) 前記ポリペプチドがEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドを含む、( 3 9 )に記載の方法。

( 4 1 ) 中程度または強いI型IFNまたはIFN PDマーカープロフィールを含む自己免疫疾患患者を治療する方法であって、

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与することを含み；

該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールを中和する、前記方法。

( 4 2 ) 前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィールの中和を検出

10

20

30

40

50

することをさらに含む、(41)に記載の方法。

(43) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(44) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(45) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(46) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(47) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(48) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(49) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(50) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(51) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(52) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(53) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(54) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1およびIFIT1の発現または活性の上方調節をさらに含む、(53)に記載の方法。

(55) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8、および14の発現または活性の上方調節を含む、(41)に記載の方法。

(56) 前記薬剤が生物学的薬剤である、(41)に記載の方法。

(57) 前記薬剤が抗体である、(41)に記載の方法。

(58) 前記抗体がMEDI-545である、(57)に記載の方法。

(59) 前記抗体が1種以上のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、(57)に記載の方法。

(60) 前記薬剤の投与が前記疾患または障害の1種以上の症候を軽減する、(41)に記載の方法。

(61) 前記抗体を約0.03~30 mg/kgの用量で投与する、(57)に記載の方法。

(62) 前記抗体を0.3~3 mg/kgの用量で投与する、(57)に記載の方法。

(63) 前記抗体を0.03~1 mg/kgの用量で投与する、(57)に記載の方法。

(64) 前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも10%中和する、(41)に記載の方法。

(65) 前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも20%中和する、(64)に記載の方法。

(66) 前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを少なくとも30%中和する、(65)に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 6 7 ) 前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも40%中和する、( 6 6 ) に記載の方法。

( 6 8 ) 前記薬剤がI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも50%中和する、( 6 7 ) に記載の方法。

( 6 9 ) 前記自己免疫疾患患者が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎患者である、( 4 1 ) に記載の方法。

( 7 0 ) 前記患者が狼瘡患者である、( 6 9 ) に記載の方法。

( 7 1 ) 前記患者が乾癬患者である、( 6 9 ) に記載の方法。

( 7 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールの中和を必要とする患者においてI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを中和する方法であって

10

、  
I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を該患者に投与することを含み；  
該薬剤が該患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを中和する、前記方法。

( 7 3 ) 前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールの中和を検出することをさらに含む、( 7 2 ) に記載の方法。

( 7 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 7 2 ) に記載の方法。

( 7 5 ) 前記薬剤が生物学的薬剤である、( 7 2 ) に記載の方法。

20

( 7 6 ) 前記薬剤が抗体である、( 7 5 ) に記載の方法。

( 7 7 ) 前記抗体がMEDI-545である、( 7 6 ) に記載の方法。

( 7 8 ) 前記抗体が1種以上のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であるが、MEDI-545ではない、( 7 6 ) に記載の方法。

( 7 9 ) 前記薬剤の投与が前記疾患または障害の1種以上の症候を軽減する、( 7 2 ) に記載の方法。

( 8 0 ) 前記抗体を約0.03~30 mg/kgの用量で投与する、( 7 6 ) に記載の方法。

( 8 1 ) 前記抗体を0.3~3 mg/kgの用量で投与する、( 8 0 ) に記載の方法。

( 8 2 ) 前記抗体を0.03~1 mg/kgの用量で投与する、( 8 1 ) に記載の方法。

( 8 3 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも10%中和する、( 8 0 ) ~ ( 8 2 ) のいずれか1に記載の方法。

30

( 8 4 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも20%中和する、( 8 3 ) に記載の方法。

( 8 5 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも30%中和する、( 8 4 ) に記載の方法。

( 8 6 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも40%中和する、( 8 5 ) に記載の方法。

( 8 7 ) 前記薬剤が前記患者のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールを少なくとも50%中和する、( 8 6 ) に記載の方法。

( 8 8 ) 前記患者が、狼瘡、乾癬、血管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎患者である、( 7 2 ) に記載の方法。

40

( 8 9 ) 前記患者が狼瘡患者である、( 8 8 ) に記載の方法。

( 9 0 ) 前記患者が乾癬患者である、( 8 8 ) に記載の方法。

( 9 1 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、少なくともIFN サブタイプ1、2、8、および14の発現または活性の上方調節を含む、( 7 2 ) に記載の方法。

( 9 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、PDマーカ－遺伝子の転写物を含む、( 7 2 ) に記載の方法。

( 9 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、PDマーカ－遺伝子から発現されるポリペプチドを含む、( 7 2 ) に記載の方法。

( 9 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、

50

SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(95) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(96) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(97) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(98) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(99) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(100) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(101) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(102) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(103) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、(72)に記載の方法。

(104) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子MX1およびIFI1の発現または活性の上方調節をさらに含む、(103)に記載の方法。

(105) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、(74)および(94)~(104)のいずれか1に記載の方法。

(106) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節を含む、(72)に記載の方法。

(107) 前記ポリペプチドが、血清中で増加したレベルで検出される、(93)に記載の方法。

(108) 前記ポリペプチドが癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3を含む、(107)に記載の方法。

(109) 前記ポリペプチドが血清中で減少したレベルで検出される、(93)に記載の方法。

(110) 前記ポリペプチドがEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドを含む、(109)に記載の方法。

(111) 患者の自己免疫疾患進行をモニターまたは該進行の予後を判定する方法であって、患者に由来する第1のサンプル中で第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得することを含む、前記方法。

(112) 第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが強いプロファイルであり、患者の予後が疾患進行である、(111)に記載の方法。

(113) 前記自己免疫疾患がSLEであり、その進行がSLE再燃である、(112)に記載の方法。

(114) 前記第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが弱いプロファイルであり、患者の予後が疾患退行である、(111)に記載の方法。

(115) 患者に由来する第2のサンプル中で第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロフィ

10

20

30

40

50

ールを取得することを含み、第1の発現プロファイルと比較して、第2の発現プロファイル中のI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数もしくはレベルの増加が、疾患の進行を予測するか、または第1の発現プロファイルと比較して、第2の発現プロファイル中のI型IFNもしくはIFN 誘導性PDマーカーの数もしくはレベルの減少が、疾患の退行を予測することをさらに含む、( 1 1 1 )に記載の方法。

( 1 1 6 ) IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を用いる治療を受けている患者の疾患進行をモニターする方法であって、

該患者に由来する第1のサンプル中の第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得すること；

IFN に結合し、その活性を調節する治療剤を投与すること；

該患者に由来する第2のサンプル中の第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを取得すること；ならびに

第1および第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルと比較すること、

を含み、第1および第2のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルにおける変化が、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の効力レベルを示す、前記方法。

( 1 1 7 ) 第1のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 1 8 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 1 9 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 0 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 1 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 2 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 3 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 4 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 5 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 6 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 7 ) 第1のI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 8 ) 前記変化が前記遺伝子の発現または活性レベルの上方調節の減少である、( 1 1 6 )に記載の方法。

( 1 2 9 ) 前記疾患が狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイ

10

20

30

40

50

ドーシス、および乾癬である、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 0 ) 前記疾患が狼瘡である、( 1 2 9 ) に記載の方法。

( 1 3 1 ) 前記治療剤が小分子または生物学的薬剤である、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 2 ) 生物学的薬剤が抗体である、( 1 3 1 ) に記載の方法。

( 1 3 3 ) 前記抗体がMEDI-545である、( 1 3 2 ) に記載の方法。

( 1 3 4 ) 第1のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを、前記治療剤を投与する前に取得する、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 5 ) 第1のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを、前記治療剤を投与する時点で取得する、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 6 ) 第1および第2のサンプルが全血または血清である、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 7 ) 前記患者に由来する第3のサンプル中の第3のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを取得することをさらに含む、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 3 8 ) 前記患者に由来する第4のサンプル中の第4のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを取得することをさらに含む、( 1 3 7 ) に記載の方法。

( 1 3 9 ) 前記患者に由来する第5のサンプル中の第5のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを取得することをさらに含む、( 1 3 8 ) に記載の方法。

( 1 4 0 ) 前記患者に由来する第6のサンプル中の第6のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールを取得することをさらに含む、( 1 3 9 ) に記載の方法。

( 1 4 1 ) 第2のサンプルを、前記治療剤の投与の少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 4 2 ) 第3のサンプルを、第2のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、( 1 3 7 ) に記載の方法。

( 1 4 3 ) 第4のサンプルを、第3のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、( 1 3 8 ) に記載の方法。

( 1 4 4 ) 第5のサンプルを、第4のサンプルを取得した少なくとも2日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後または少なくとも2ヶ月後に取得する、( 1 3 9 ) に記載の方法。

( 1 4 5 ) 変化が前記遺伝子の発現または活性の上方調節の減少である、( 1 1 6 ) に記載の方法。

( 1 4 6 ) 前記減少が、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%である、( 1 4 5 ) に記載の方法。

( 1 4 7 ) IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として患者を同定する方法であって、該患者に由来するサンプル中のIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールの存在または非存在を検出することを含み、IFN に誘導されるPDマーカ発現プロフィールの存在の検出が、IFN に結合し、その活性を調節する治療剤の候補として該患者を同定する、前記方法。

( 1 4 8 ) IFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 4 9 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 0 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ発現プロフィールが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に

10

20

30

40

50



記載の方法。

( 1 5 1 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 5 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 6 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 7 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 8 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 5 9 ) 前記患者が、狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイドーシス、および乾癬からなる群より選択される障害を有すると診断された、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 6 0 ) 前記障害が狼瘡である、( 1 5 9 ) に記載の方法。

( 1 6 1 ) 前記治療剤が小分子または生物学的薬剤である、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 6 2 ) 前記生物学的薬剤が抗体である、( 1 6 1 ) に記載の方法。

( 1 6 3 ) 前記抗体がMEDI-545である、( 1 6 2 ) に記載の方法。

( 1 6 4 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現の少なくとも2倍の増加を含む、( 1 4 8 ) ~ ( 1 5 8 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 6 5 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現の少なくとも3倍の増加を含む、( 1 4 8 ) ~ ( 1 5 8 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 6 6 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、( 1 4 8 ) ~ ( 1 5 8 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 6 7 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、( 1 4 8 ) ~ ( 1 5 8 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 6 8 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子から発現されたタンパク質の酵素活性の増加を含む、( 1 4 8 ) ~ ( 1 5 8 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 6 9 ) 前記サンプルが全血である、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 7 0 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 7 1 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 7 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチドEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少を含む、( 1 4 7 ) に記載の方法。

( 1 7 3 ) IFN レベルの増加に関連する障害を有すると患者を診断する方法であって、該患者に由来するサンプル中のIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの存在または非

10

20

30

40

50

存在を検出することを含み、IFN により誘導されるPDマーカー発現プロファイルの存在の検出が、IFN レベルの増加と関連する障害を有すると該患者を同定する、前記方法。

( 1 7 4 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 7 5 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 7 6 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 7 7 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 7 8 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 7 9 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 8 0 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

。

( 1 8 1 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 8 2 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

。

( 1 8 3 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 8 4 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 8 5 ) 前記障害が狼瘡、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎、サルコイドーシス、または乾癬である、( 1 7 3 ) に記載の方法。

( 1 8 6 ) 前記障害が狼瘡である、( 1 8 5 ) に記載の方法。

( 1 8 7 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現または活性の少なくとも2倍の増加を含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 8 8 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子の発現または活性の少なくとも3倍の増加を含む、( 1 8 7 ) に記載の方法。

( 1 8 9 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 9 0 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 9 1 ) 発現または活性の上方調節が、1個以上の前記遺伝子から発現されるタンパク質の酵素活性の増加を含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 9 2 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 9 3 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加をさらに含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

( 1 9 4 ) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチドEGF、トロンプオエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少をさらに含む、( 1 7 4 ) ~ ( 1 8 4 ) のいずれか1に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 1 9 5 ) IFN により媒介される障害を治療するための候補治療剤を同定する方法であつて、

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを含む細胞と、薬剤とを接触させること；および

該細胞のIFN により誘導されるPDマーカー発現プロファイルの変化の存在または非存在を検出することを含み、

IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節の減少を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、前記方法。

( 1 9 6 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 1 9 7 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 1 9 8 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 1 9 9 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 0 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 1 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 2 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 3 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、およびSAMD9Lの発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 4 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BPの発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 5 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 6 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1の発現または活性の上方調節を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 7 ) 前記細胞をIFN レベルの増加と関連する障害を有する患者から取得する、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 8 ) 前記細胞が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルを誘導するようにIFN で処理された細胞である、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 0 9 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、該プロファイルの1個以上の遺伝子の発現の少なくとも2倍の増加である、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 1 0 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子の発現の少なくとも3倍の増加である、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 1 1 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子のmRNAレベルの増加を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 1 2 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子のタンパク質レベルの増加を含む、( 1 9 5 ) に記載の方法。

( 2 1 3 ) IFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルの遺伝子の上方調節が、IFN 誘導性

10

20

30

40

50

PDマーカー発現プロファイルの1個以上の遺伝子から発現されるタンパク質の酵素活性の増加を含む、(195)に記載の方法。

(214) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、遺伝子NOG、SLC4A1、PRSS33、およびFEZ1の発現または活性の下方調節をさらに含み；ならびに下方調節された遺伝子の発現または活性の増加を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、(196)～(206)のいずれか1に記載の方法。

(215) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチド癌抗原125、フェリチン、組織因子、およびMMP-3の血清レベルの増加をさらに含み；ならびに該ポリペプチドの血清レベルの減少を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、(196)～(206)のいずれか1に記載の方法。

10

(216) I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが、ポリペプチドEGF、トロンボポエチン、およびCD40リガンドの血清レベルの減少をさらに含み；該ポリペプチドの血清レベルの増加を含む変化の存在が、該薬剤が候補治療剤であることを示す、(196)～(206)のいずれか1に記載の方法。

(217) 以下の遺伝子のセット：

(a) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；または

(b) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；または

(c) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびRSAD2；または

(d) IFI44、IFI6、OAS1、BIRC4BP、SRGAP2、およびRSAD2；または

(e) IFI44、IFI6、SAMD9L、およびRSAD2；または

20

(f) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびOAS1；または

(g) IFI44、IFI6、SAMD9L、OAS1、BIRC4BP、およびRSAD2；または

(h) IFI44、IFI6、およびSAMD9L；または

(i) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、OAS1、およびBIRC4BP；または

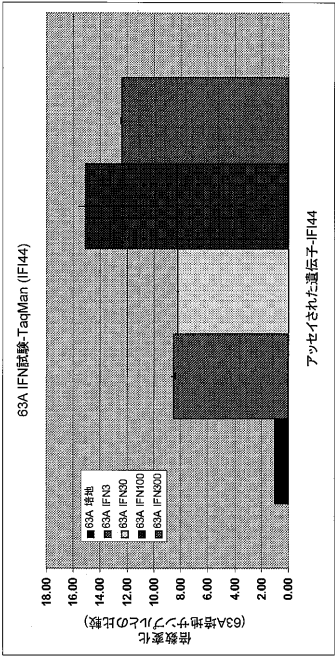
(j) IFI44、IFI6、SAMD9L、GBP1、およびRSAD2；または

(k) IFI44、IFI6、GBP1、およびOAS1

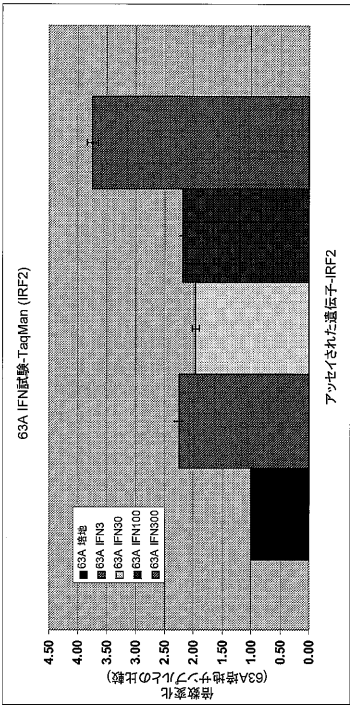
のいずれか1つの発現を特異的に検出するポリヌクレオチドを含むプローブのセット。

(218) (217)に記載のプローブのセットのいずれかを含むキット。

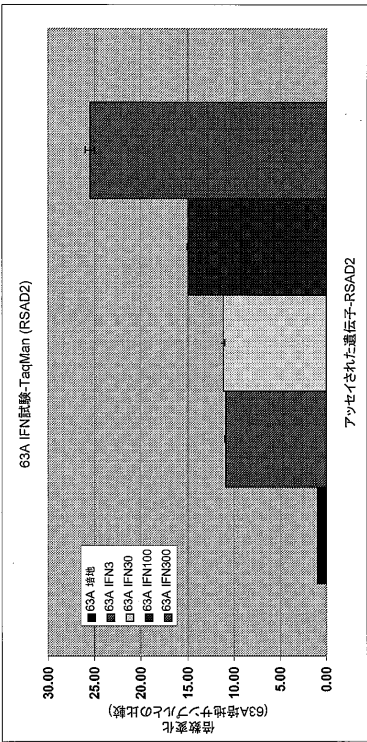
【図 1】



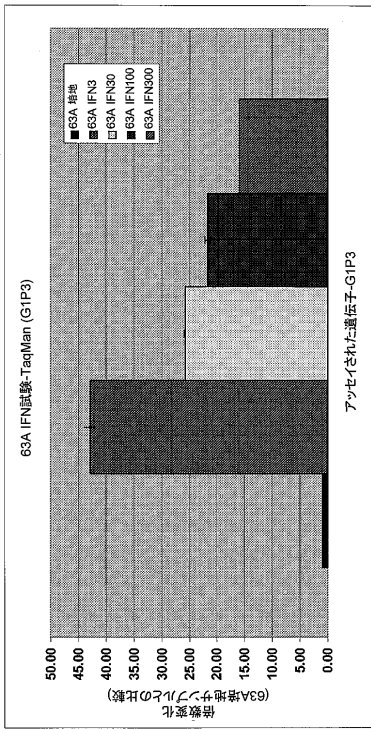
【図 2】



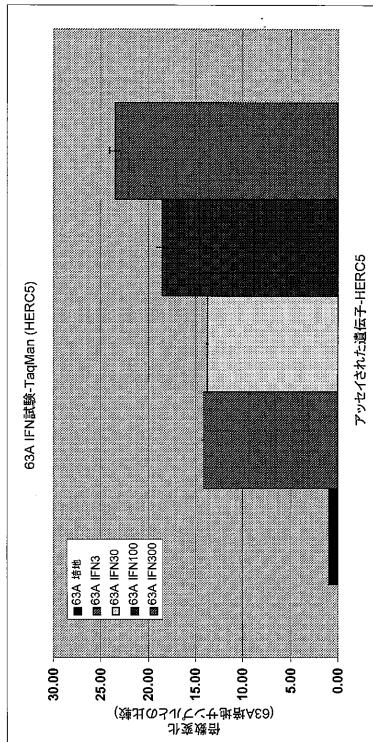
【図 3】



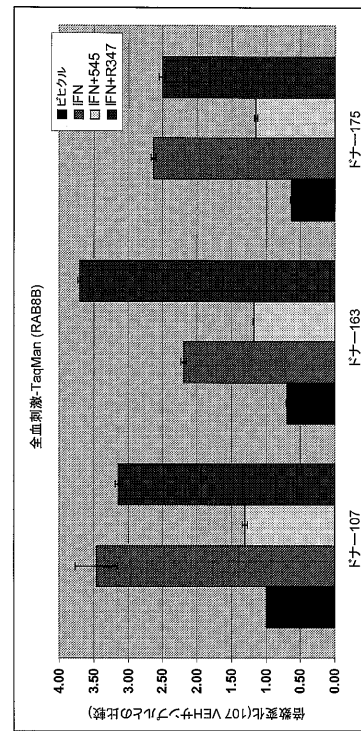
【図 4】



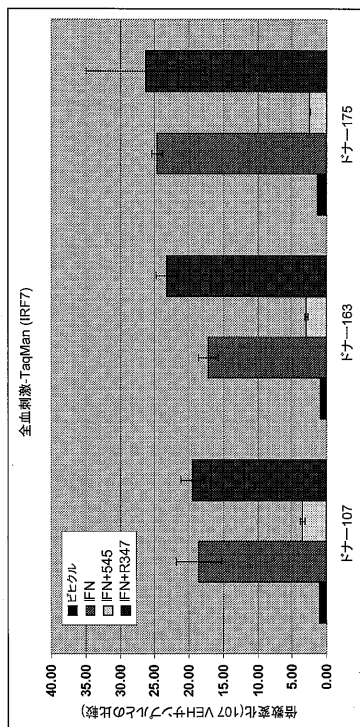
【図 5】



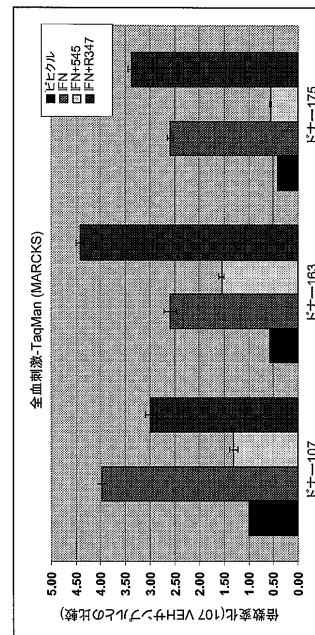
【図 6】



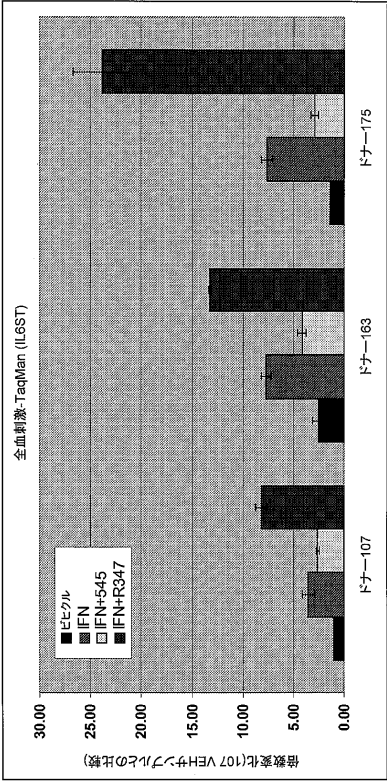
【図 7】



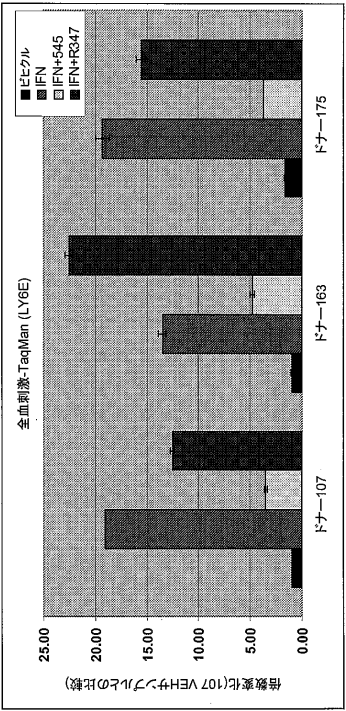
【図 8】



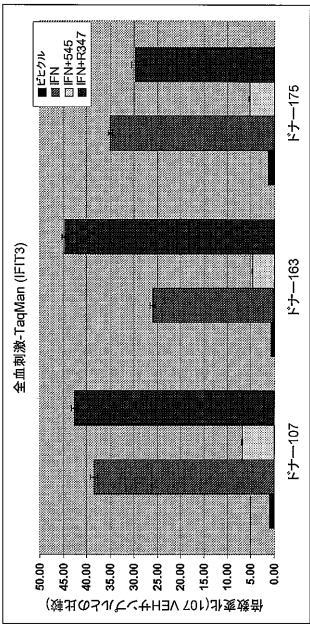
【図 9】



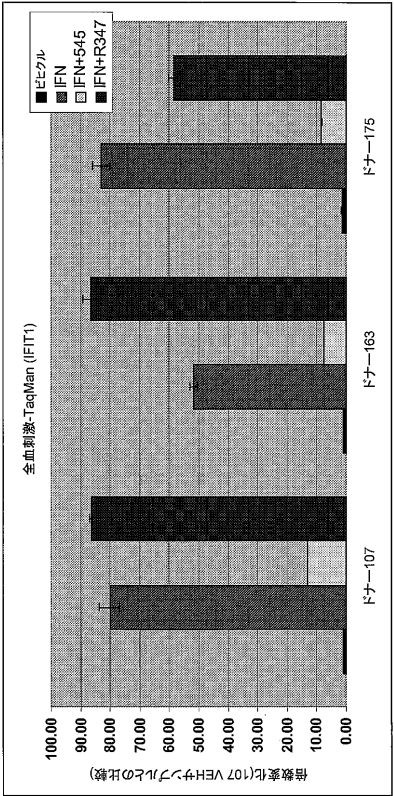
【図 10】



【図 11】

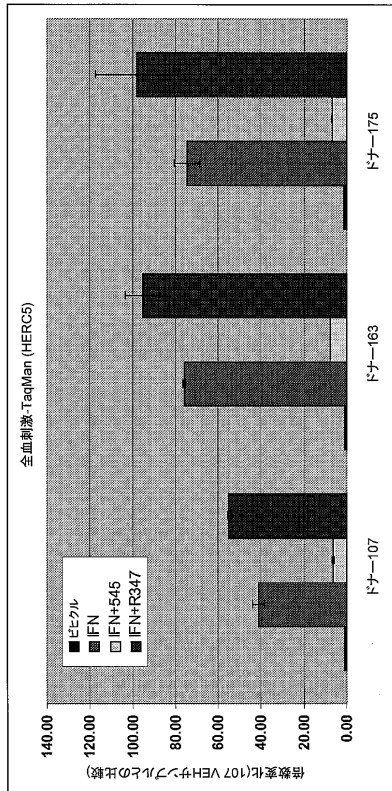


【図 12】

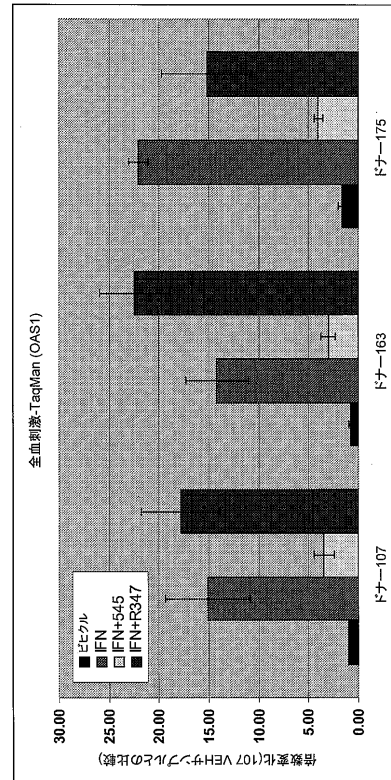




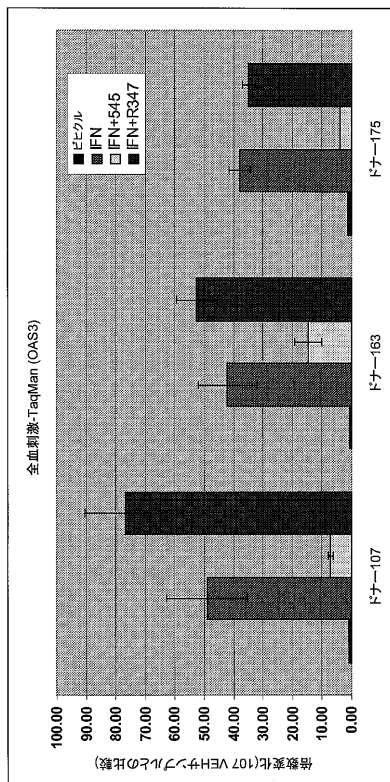
【図 13】



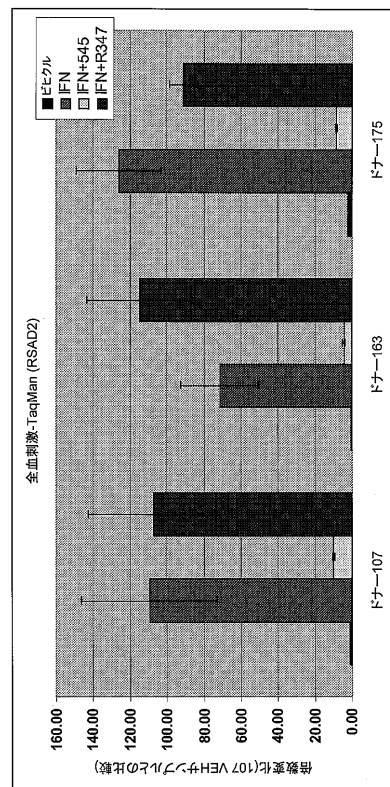
【図 14】



【図 15】

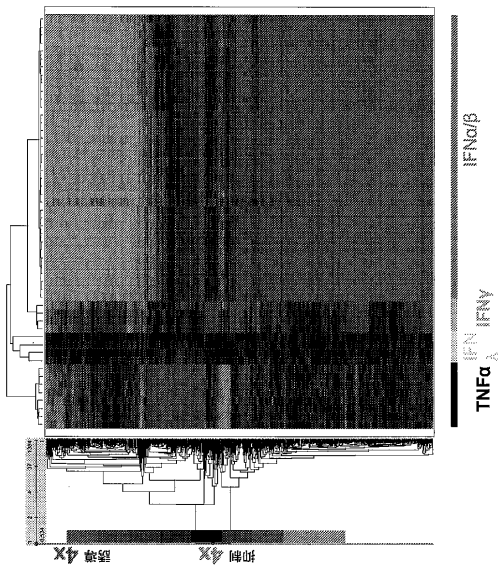


【図 16】

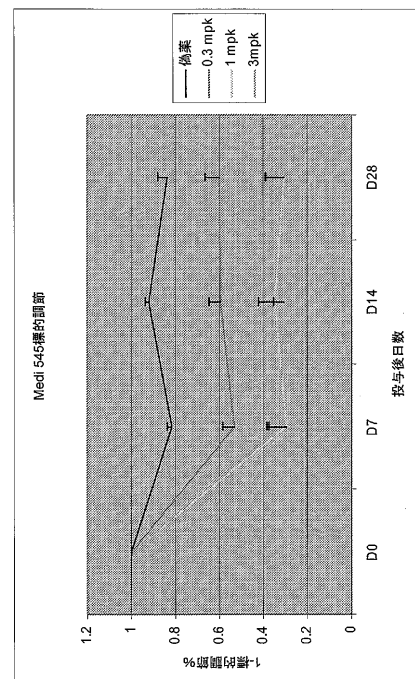




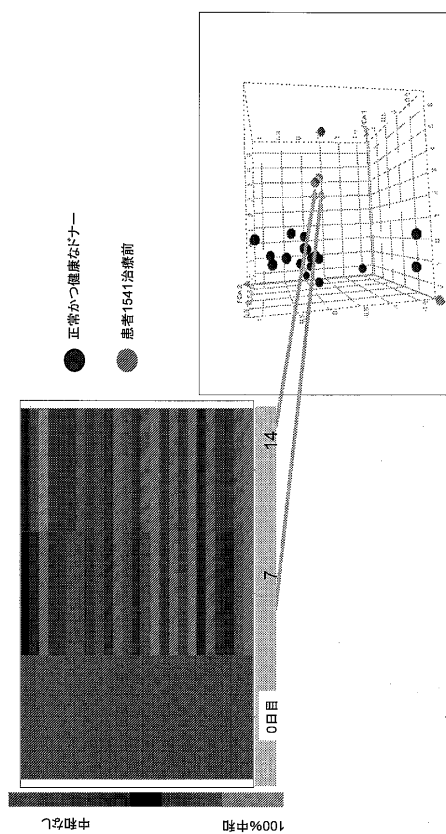
【図 17】



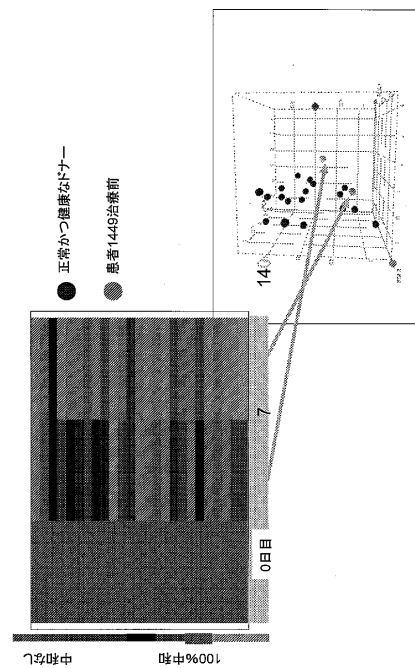
【図 18】



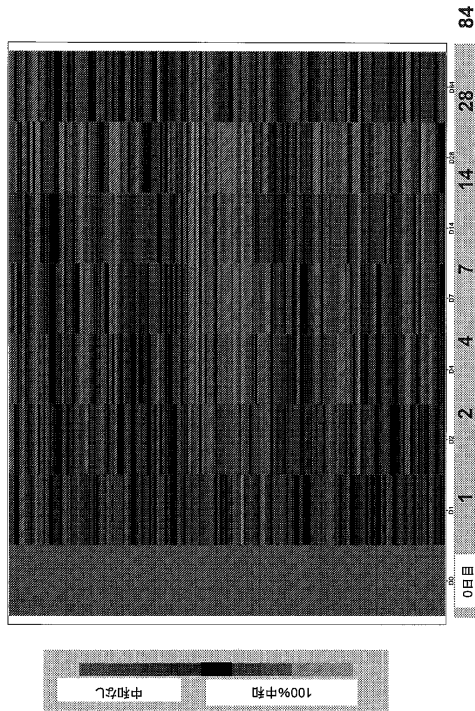
【図 19】



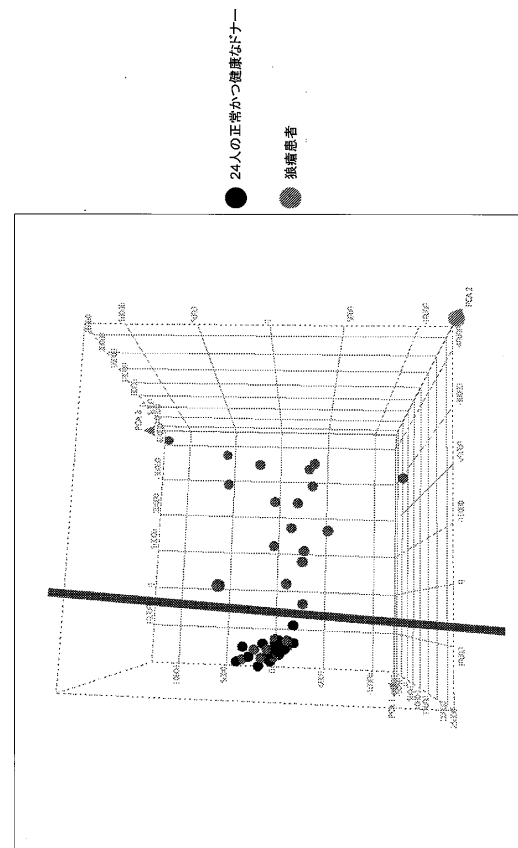
【図 20】



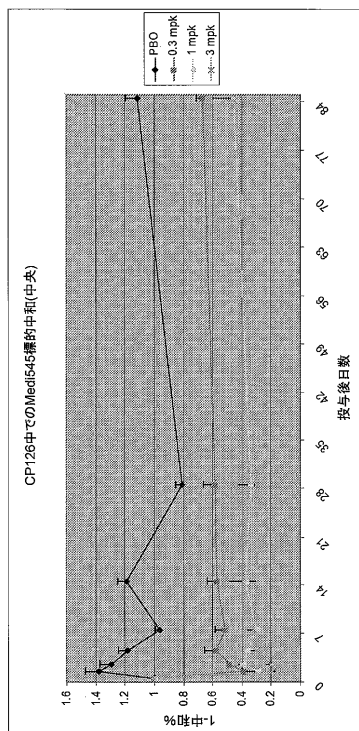
【図 2 1】



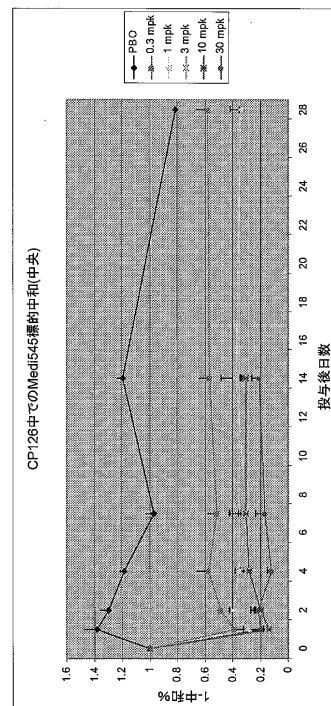
【図 2 2】



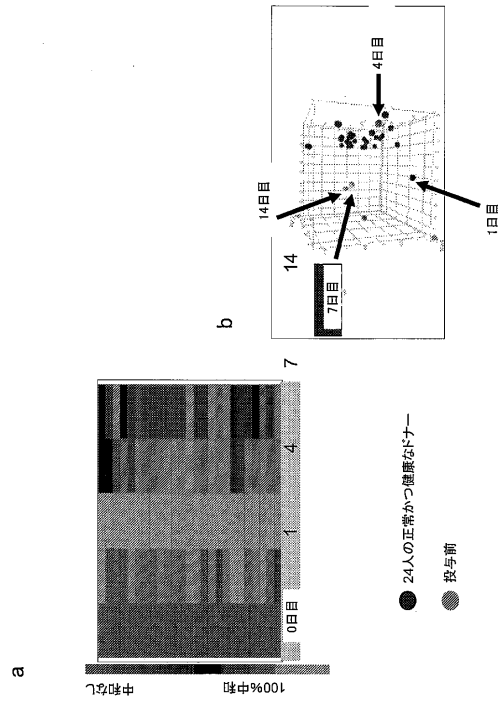
【図 2 3】



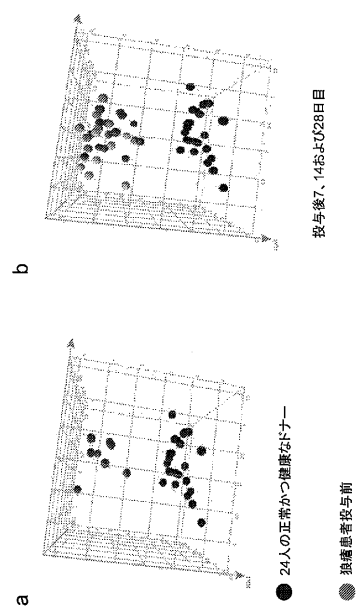
【図 2 4】



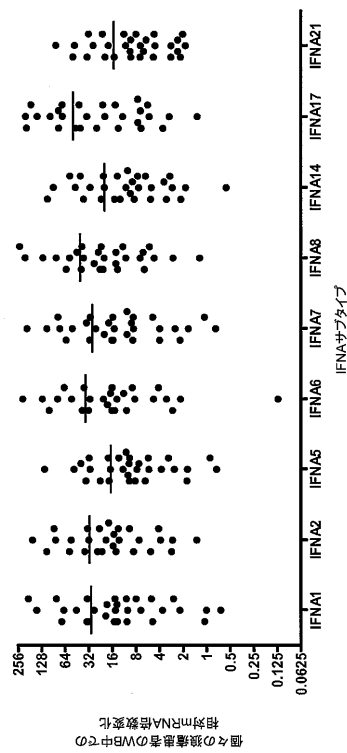
【図 25】



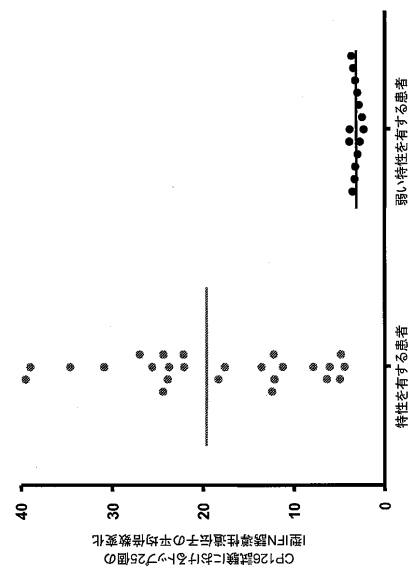
【図 26】



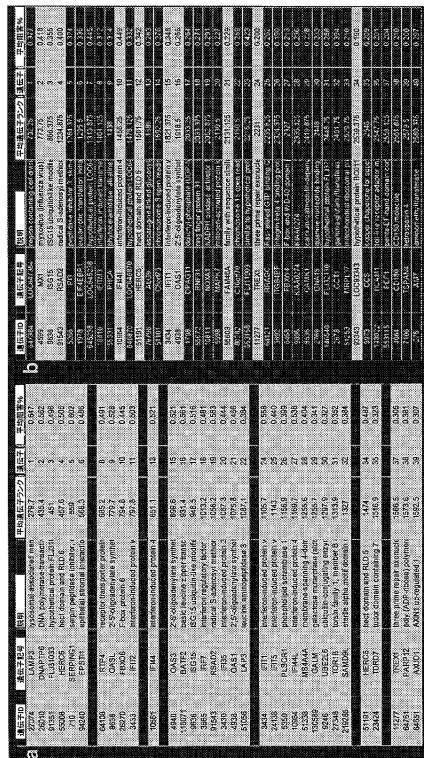
【図 27】



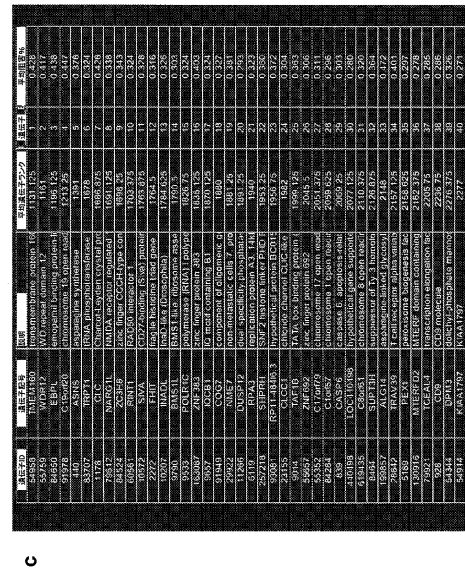
【図 28】



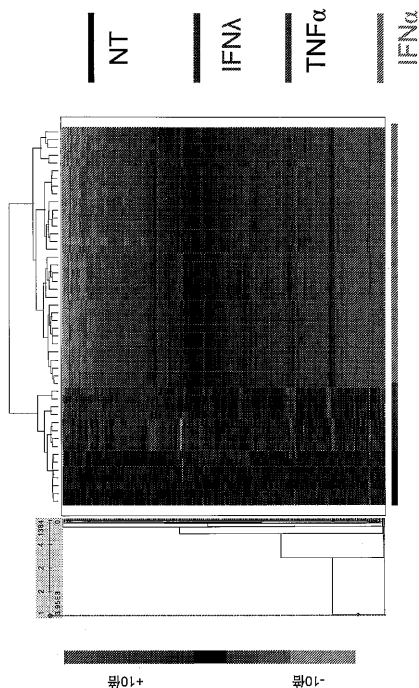
【 図 2 9 a - b 】



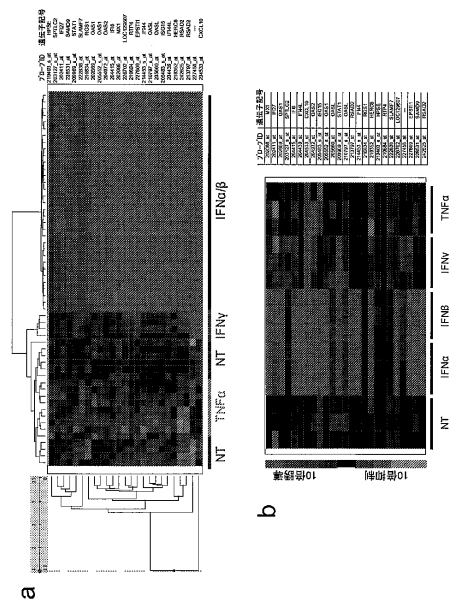
【 図 2 9 c 】



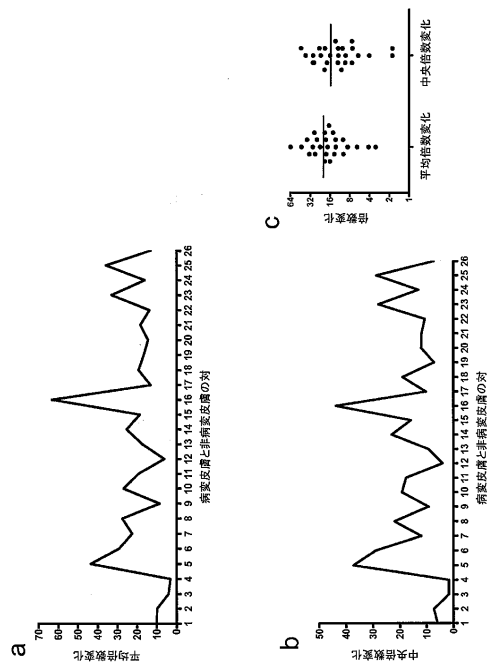
【 図 3 0 】



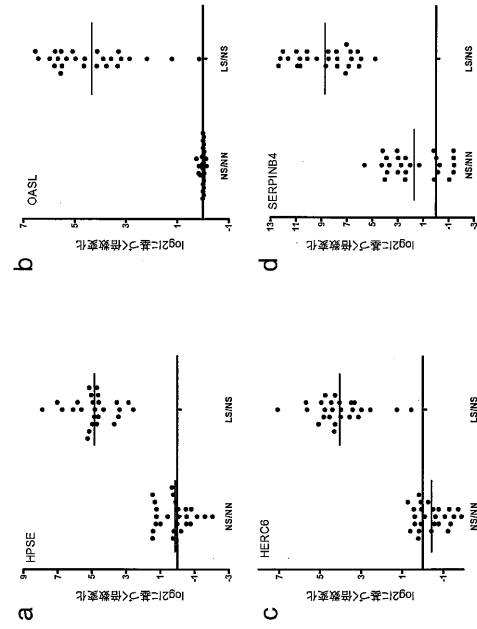
【 図 3 1 】



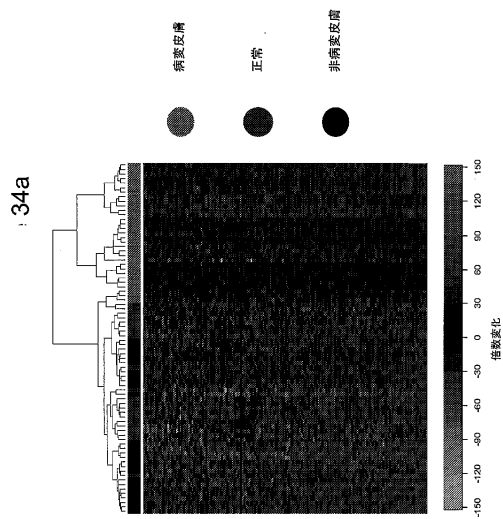
【図 3 2】



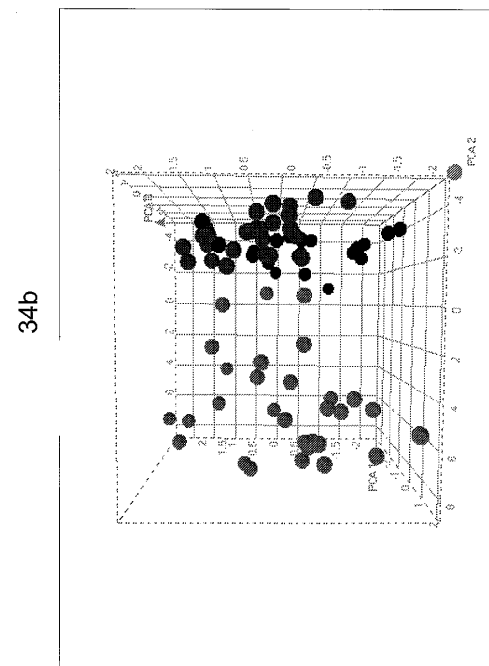
【図 3 3】



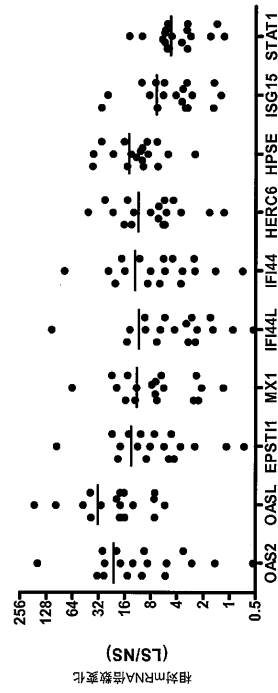
【図 3 4 a】



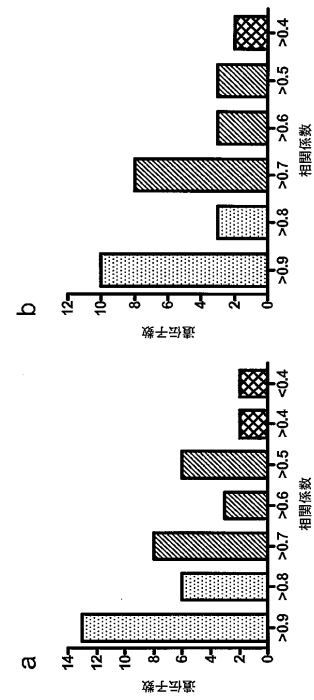
【図 3 4 b】



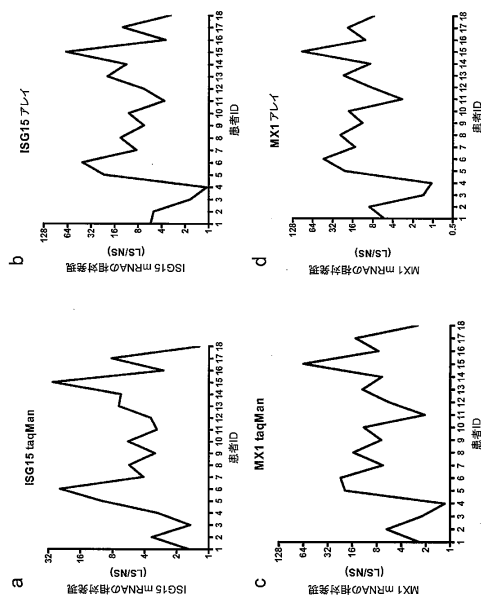
【図 35】



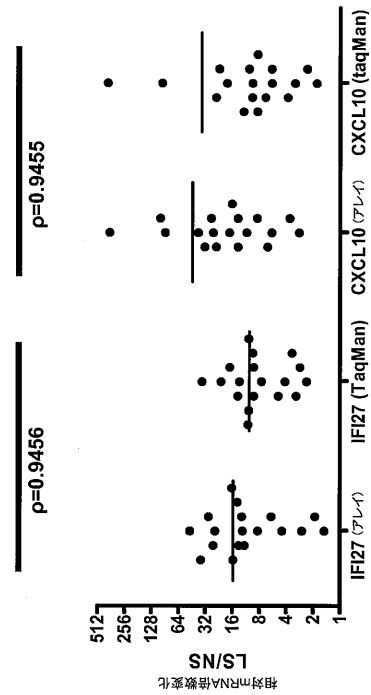
【図 36】



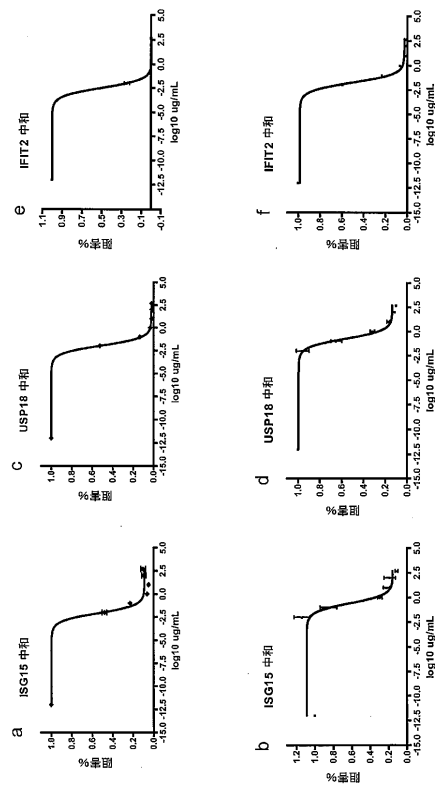
【図 37】



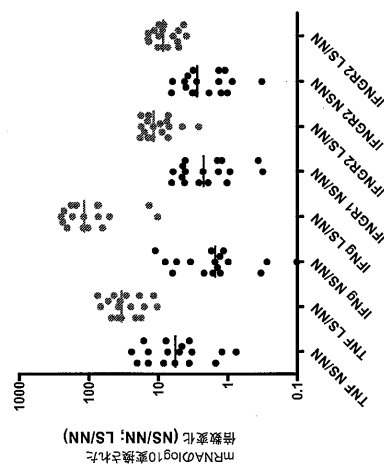
【図 38】



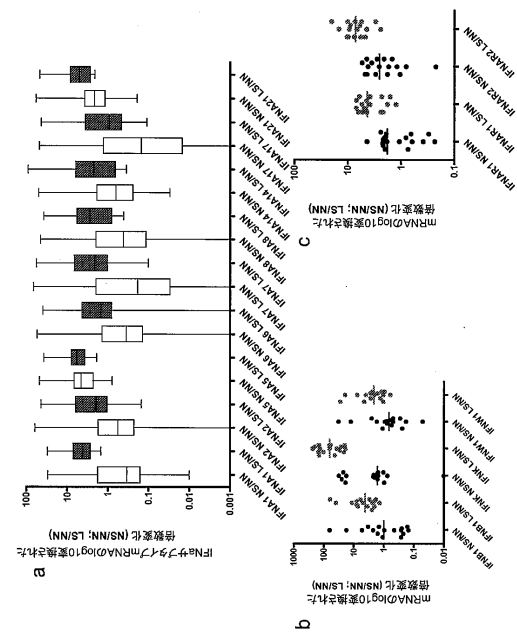
【図 39】



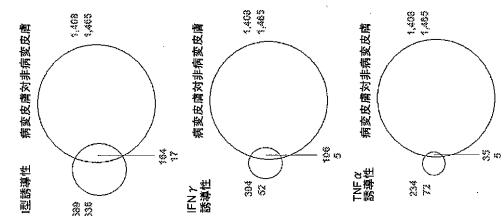
【図 41】



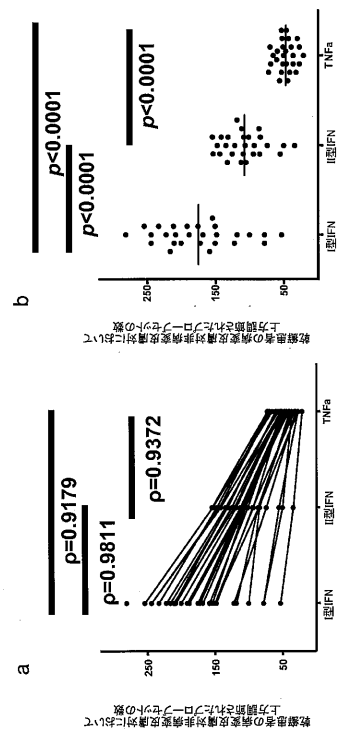
【図 40】



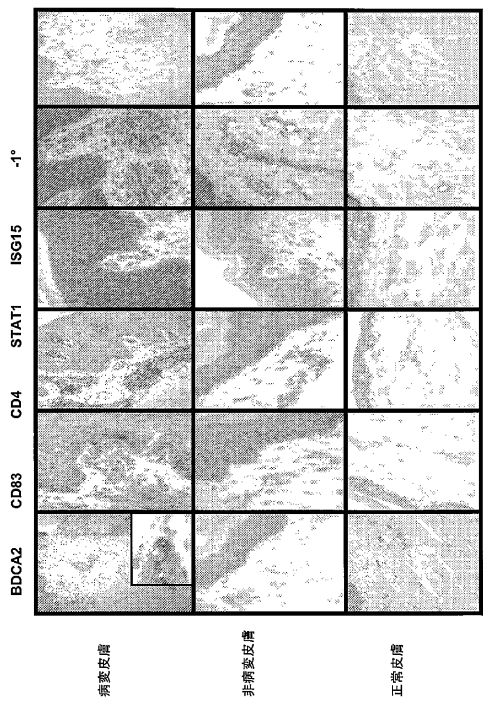
【図 42】



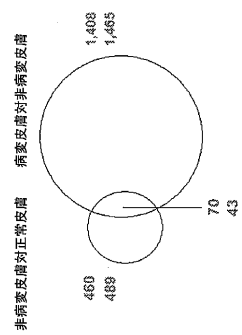
【図 4 3】



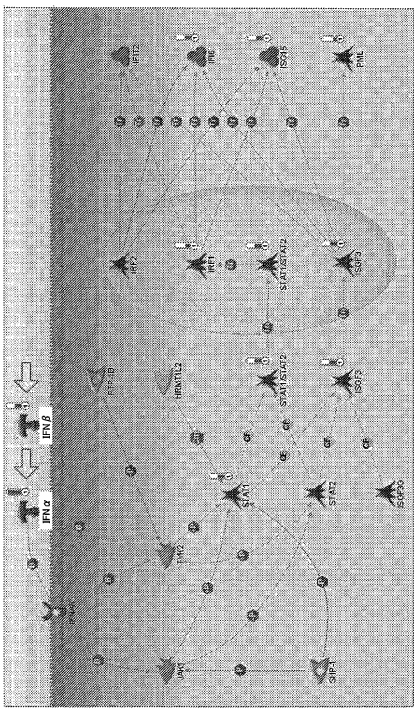
【図 4 4】



【図 4 5】

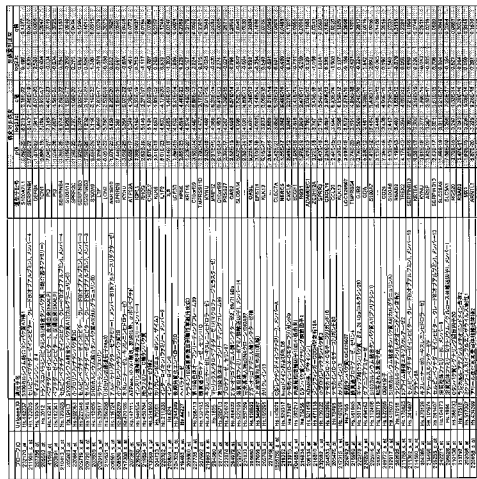


【図 4 6】

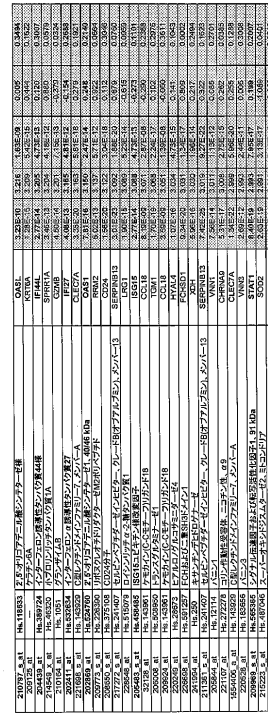




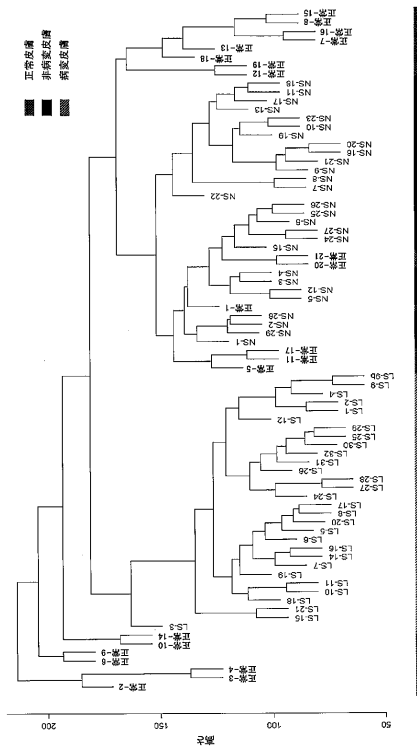
【 図 4 7 a 】



【 図 4 7 b 】



【 図 4 8 】



【 図 4 9 a 】



UniGene ID	遺伝子名	シグナル配列	pI	log2 FC	qValue
256060.at	256060.at	256060.at	9.22E-14	4.03	1.34E-12
227609.at	227609.at	227609.at	3.10E-16	4.09	1.10E-14
227458.at	227458.at	227458.at	3.94E-15	3.859	9.31E-14
203915.at	203915.at	203915.at	2.49E-12	3.84	2.27E-11
204533.at	204533.at	204533.at	2.35E-13	3.697	2.97E-12
228702.at	228702.at	228702.at	3.09E-18	3.712	1.37E-16
206265.at	206265.at	206265.at	1.17E-13	3.548	3.30E-11
213797.at	213797.at	213797.at	5.14E-13	3.483	3.30E-11
203532.at	203532.at	203532.at	7.59E-16	3.222	2.41E-14
202869.at	202869.at	202869.at	7.81E-16	3.15	2.47E-14
209690.s.at	209690.s.at	209690.s.at	8.40E-19	2.993	7.95E-17
222838.at	222838.at	222838.at	1.92E-18	2.659	1.60E-16
219694.at	219694.at	219694.at	4.37E-12	2.649	3.73E-11
205569.at	205569.at	205569.at	5.57E-10	2.569	2.64E-09
237463.s.at	237463.s.at	237463.s.at	6.99E-17	2.553	3.40E-15
HUM5G3FAM9/935_MA.at	HUM5G3FAM9/935_MA.at	HUM5G3FAM9/935_MA.at	2.40E-11	2.225	1.64E-10
229450.at	229450.at	229450.at	4.33E-16	2.492	1.50E-14
222866.s.at	222866.s.at	222866.s.at	1.45E-16	2.079	5.99E-15
204836.s.at	204836.s.at	204836.s.at	1.71E-16	2.448	6.90E-15
AFPK	AFPK	AFPK	4.88E-11	2.444	3.03E-10
HUM5G3FAM9/935_5.at	HUM5G3FAM9/935_5.at	HUM5G3FAM9/935_5.at	6.58E-16	2.424	2.13E-14
204747.at	204747.at	204747.at	1.99E-13	2.4	2.59E-12
220390.at	220390.at	220390.at	7.67E-17	2.386	3.61E-15
223576.at	223576.at	223576.at	---	---	---

## 【図 49b】

49b

AFEX-	HUMSGFAM97935_MB_at	Hs.56365	STAT1	9.17E-11	2.205
207387_s_at	Hs.1466	91 kDa	GK	4.00E-15	2.16
219716_at	Hs.27352	グリセロールキナーゼ	APOL6	3.43E-12	2.123
202270_at	Hs.62661	67 kDa	GBP1	1.67E-15	2.113
AFEX-					
202270_at	Hs.56365	91 kDa	STAT1	3.56E-19	2.11
239979_at	Hs.54647	上皮間質相互作用(阻害)	EPST1	1.06E-16	2.091
229625_at	Hs.513726	ケラチン繊維結合タンパク質5	GBP5	1.37E-10	2.074
215977_x_at	Hs.1466	グリセロールキナーゼ	GK	1.03E-10	2.064
228617_at	Hs.441975	XAP結合因子-1	BRC4BP	2.76E-13	2.045
206513_at	Hs.281898	ラヌーママゼ結合	ANM2	6.42E-09	2.043
220066_at	Hs.592072	キヌスバゼ結合ドメインファミリー-メンバ-16	CARD15	7.29E-20	2.012
218943_s_at	Hs.190622	PRAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ドメインファミリーメンバー58	DDX38	1.97E-11	2.032
228964_at	Hs.436023	PEP1ドメイン含有1,2,NDTドメインを含む	PRDM1	4.94E-14	1.999
219386_s_at	Hs.438683	SLAMF7ファミリーメンバー-6	SLAMF8	1.47E-10	1.954
229391_s_at	Hs.381220	脂質タンパク質LOC441168	9TH18.5	3.62E-11	1.972
214838_at	SFT2525メンバ-2	SFT2525メンバ-2	SFT2D2	5.17E-19	1.881
206133_at	Hs.441975	XAP結合因子-1	BRC4BP	8.74E-11	1.881
231769_at	Hs.44419	Fポックスタンパク質6	FBXO6	2.38E-15	1.861
238725_at	Hs.441975	XAP結合因子-1	BRC4BP	3.13E-15	1.842
242234_at	Hs.527973	サイトカインシグナリグ抑制因子3	SOC33	7.71E-11	1.823
227697_at	Hs.425777	ユビキチン結合タンパク質E2L6	UBQL6	9.14E-10	1.819
201649_at	Hs.456061	インターフェロン調節因子1	IRF1	1.04E-14	1.814
202351_at	Hs.1466	グリセロールキナーゼ	GK	2.13E-13	1.791
214681_at	Hs.131933	核膜タンパク質FJ22662	FJ22662	2.13E-13	1.789
236422_at	Hs.62661	67 kDa	GBP1	4.03E-08	1.774
202269_x_at	—	グリセロールキナーゼ阻害因子3	GKIP3	5.81E-13	1.733
215966_x_at	Hs.62661	67 kDa	GBP1	3.84E-12	1.732
231577_s_at	Hs.62661	67 kDa	GBP1	9.15E-13	1.721
228869_at	Hs.460777	セクタンパクドメイン相互作用因子細胞質-1	SLIC1	2.16E-13	1.717

## 【図 49d】

49d

208012_x_at	209417_s_at	226603_at	205270_s_at	204224_s_at	206503_x_at	221013_x_at	223479_at	238459_at	208934_s_at	228899_at	212923_at	239196_at	207181_s_at	220096_s_at	1552485_at	219806_x_at	208966_x_at	1555464_at	219159_s_at
Hs.145150	Hs.632258	Hs.489118	Hs.30475	Hs.257352	Hs.86724	—	Hs.583792	Hs.217484	Hs.4082	Hs.146806	Hs.414332	Hs.50640	Hs.217484	Hs.26663	Hs.489118	Hs.410388	—	Hs.163173	Hs.517265
SP110	IF35	SAMD9L	LC27	APOL6	GCH1	GP23	PARP14	ANKRD22	LGALS8	CUL1	OAS2	FAM11B	SOCS1	ANKRD22	CASP7	LACTB	C11orf75	IFIH1	SLAMF7
SP110様小体タンパク質	インターフェロン誘導性タンパク質35	sterile αモチーフドメイン含有9様	リン1核細胞質タンパク質2	アポリポロタンパク質L6	前腎臓性白血腫	ケラチン繊維結合タンパク質3	ケラチン繊維結合タンパク質3	グリセロールキナーゼファミリー-メンバ-14	アンキリンドメイン22	リグリン、ガラクトシド結合、可溶性、8(α)レクチン-8	2,5-オリゴヌクレオチドシグナル-ゼ2, 69/71 kDa	配対類似性有するファミリー-11, メンバ-B	アンキリンドメイン22	head2ドメインおよびFRLD5	sterile αモチーフドメイン含有9様	ラクターゼ β	第1染色体オープンリーディングフレーム75	インターフェロン誘導性タンパク質16	ベクターゼCD4ドメインで置換されたインターフェロン1

## 【図 49c】

49c

16598_s_at	223502_s_at	204057_at	217167_x_at	209546_s_at	220187_at	206629_at	20628_s_at	244038_at	238381_at	210029_at	232157_at	232275_at	216316_x_at	202446_s_at	227807_at	202687_s_at	202682_at	209762_x_at	204166_at	225987_at	225415_at	205992_s_at	238025_at	205220_at	227556_at	229722_at	1357236_at
Hs.303649	Hs.525157	Hs.1466	Hs.137427	Hs.1466	Hs.143409	Hs.521008	Hs.497599	Hs.271387	Hs.513726	Hs.840	Hs.583792	Hs.563565	Hs.1466	Hs.130759	Hs.518200	Hs.478275	Hs.478275	Hs.145150	Hs.408708	Hs.521008	Hs.518201	Hs.168132	Hs.119878	Hs.458425	—	Hs.525984	Hs.27352
ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-13b	インターフェロン調節因子6	グリセロールキナーゼ	アポリポロタンパク質L6	アポリポロタンパク質L6	STEAPファミリーメンバー-4	トリプトファンリボノスルホキナーゼ	トリプトファンリボノスルホキナーゼ	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14	ケモカイン(CXCR4)リガンドスーパーファミリー-メンバ-14

## 【図 50a】

50a

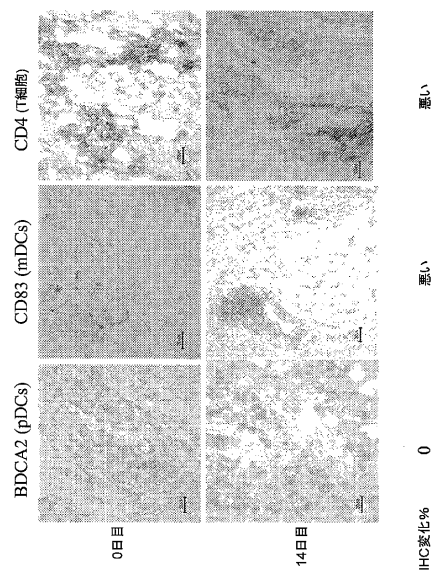
ユニークID	遺伝子名	遺伝子記号	p値	q値	log2fc
Hs.112341	ペプチダーゼインヒビター-3、皮膚由来(SKALP)	P3	7.04E-27	4.40E-23	7.145
Hs.112341	ペプチダーゼインヒビター-3、皮膚由来(SKALP)	P3	1.23E-28	1.54E-24	7.007
Hs.470126	キヌスバゼ(1-キヌスバゼ)ドメイン含有9様	KYNU	3.69E-25	5.07E-22	5.354
—	—	—	3.94E-15	9.31E-14	3.859
Hs.570423	SAMS1	SAMS1	1.99E-17	1.16E-15	2.919
Hs.112342	第15染色体オープンリーディングフレーム48	C15orf48	5.70E-13	6.37E-12	2.814
Hs.517265	SLAMF7ファミリーメンバー-7	SLAMF7	1.92E-18	1.60E-16	2.659
Hs.487046	スーパオキシゲンドキシターゼ2、ミトコンドリア	SOD2	6.14E-18	4.26E-16	2.417
Hs.1466	グリセロールキナーゼ	GK	1.03E-10	5.86E-10	2.06
Hs.49207	インターフェロン誘導性タンパク質1	IRAK2	2.69E-18	1.98E-16	1.981
Hs.404741	核因子(β)核膜由来2様3	NFE2L3	2.09E-18	1.71E-16	1.803
Hs.62661	グリセロールキナーゼ阻害因子3	GBP1	5.81E-13	6.47E-12	1.733
Hs.62661	グリセロールキナーゼ阻害因子3	GBP1	9.15E-13	9.62E-12	1.721
Hs.513797	溶質体輸送タンパク質1、インターフェロン	SLC7A5	5.07E-10	2.43E-09	1.61
Hs.484703	溶質体輸送タンパク質1、インターフェロン	SLC7A5	2.98E-13	3.64E-12	1.554
—	—	—	1.51E-15	4.32E-14	1.512
Hs.468940	血小管性タンパク質	PTAFR	9.98E-10	4.45E-09	1.508
Hs.511839	Nedd4結合タンパク質1	NBP1	3.29E-17	1.83E-15	1.406
Hs.570423	SAMS1	SAMS1	2.34E-07	5.69E-07	1.26
Hs.511839	Nedd4結合タンパク質1	NBP1	1.46E-15	4.19E-14	1.228
—	—	—	1.08E-07	2.81E-07	1.219
Hs.86724	インターフェロン誘導性タンパク質1	GCH1	4.95E-16	1.69E-14	1.191
Hs.127799	バキエロウイルス(SAP)ドメイン含有3	BIRC3	1.22E-07	3.17E-07	1.169



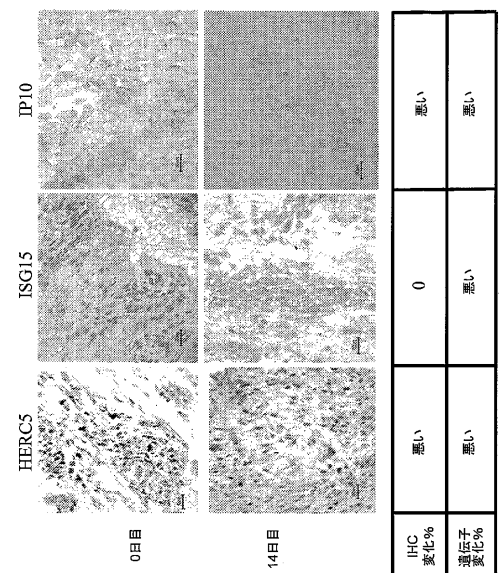
## 【図 5 1 d】

230439_at	Hs.217484	アンキリン1ドメイン22	1.01E-08	1.15	3.45E-08	216598_s_at	Hs.303649	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド3	1.94E-07	1.711	4.80E-07
206247_at	Hs.211580	MHCクラスIIドメイン14	5.09E-08	1.148	1.46E-07	223502_s_at	Hs.525157	腫瘍転移因子リガンド1(スーパファミリ-メンバ-13b)	7.02E-06	1.706	1.19E-05
208934_s_at	Hs.4082	9)	5.87E-12	1.147	4.83E-11	217167_x_at	Hs.1486	グロチン、ガラクトシド結合、可溶性、	6.00E-11	1.701	3.64E-10
226607_at	Hs.414332	2,5-オリゴアザニルシタ-ゼ2, 6a71 kDa	9.30E-10	1.133	4.19E-08	200023_at	Hs.514353	3結合タンパク質	3.70E-09	1.684	1.43E-08
219253_at	Hs.570722	配列類似性を持つファミリ-11, メンバ-B	1.28E-10	1.123	7.09E-10	219209_at	Hs.163173	ヘリカ-ゼCドメインで誘導されたインターフェロン1	1.45E-13	1.674	1.97E-12
222252_s_at	Hs.23464	エタノールアミンキナーゼ1	1.68E-12	1.123	1.63E-11	200220_at	Hs.517180	ヘルペスウイルス増殖因子活性阻害剤A	3.34E-11	1.644	2.18E-10
214791_at	—	線虫因子2, ATP結合カセット, サブファミリ-B	3.31E-09	1.109	1.28E-08	209546_s_at	Hs.114309	相互作用タンパク質25	3.34E-11	1.644	2.18E-10
225973_at	Hs.502	(MDRTAP)	1.03E-10	1.108	5.86E-10	200623_at	Hs.497989	アポリポタンパク質1, 1	1.79E-13	1.563	1.52E-08
210001_s_at	Hs.50840	サイトカインリガンド抑制因子1	7.63E-08	1.108	2.06E-07	216986_x_at	Hs.591710	トリアフルニル-RNAシタ-ゼ	3.45E-11	1.583	2.32E-12
229185_at	Hs.217484	アンキリン1ドメイン22	4.12E-11	1.103	2.61E-10	200623_s_at	Hs.497989	トリアフルニル-RNAシタ-ゼ	3.45E-11	1.583	2.32E-12
219603_at	Hs.26663	hectドメインおよびURLD5	6.50E-11	1.102	3.89E-10	214053_at	Hs.271387	アポリポタンパク質1, 6	1.38E-07	1.562	3.48E-10
53720_at	Hs.3276	膜タンパク質FLJ1286	4.01E-18	1.094	2.96E-16	214053_x_at	Hs.515126	アポリポタンパク質1, 6	1.38E-07	1.562	3.48E-10
207161_s_at	Hs.3276	膜タンパク質FLJ1286	6.40E-14	1.093	9.73E-13	204205_at	—	アポリポタンパク質1, 6	1.10E-08	1.541	3.73E-08
219017_at	Hs.23464	EIN1	7.37E-12	1.085	6.02E-11	204205_x_at	Hs.840	アポリポタンパク質1, 6	5.15E-07	1.531	1.15E-06
210732_s_at	Hs.4082	9)	1.57E-06	1.085	3.08E-06	235157_at	Hs.583792	アポリポタンパク質1, 6	2.93E-08	1.519	8.92E-08
214617_at	Hs.2200	ヘリカ-ゼCドメイン(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 18									

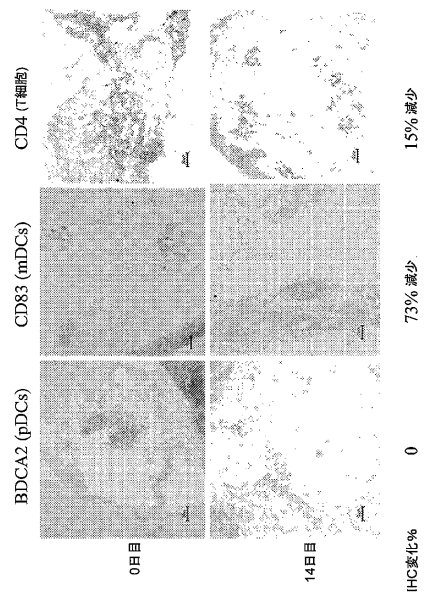
【図 5 2】



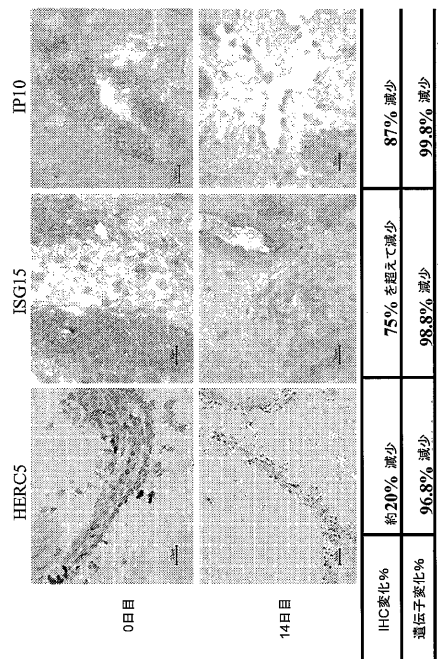
【図 5 3】



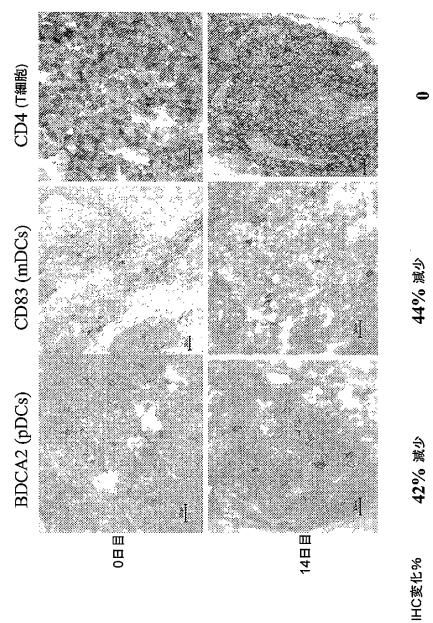
【図 5 4】



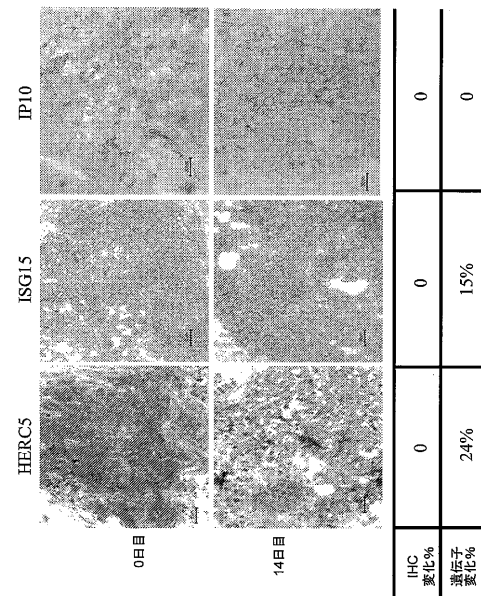
【図 5 5】



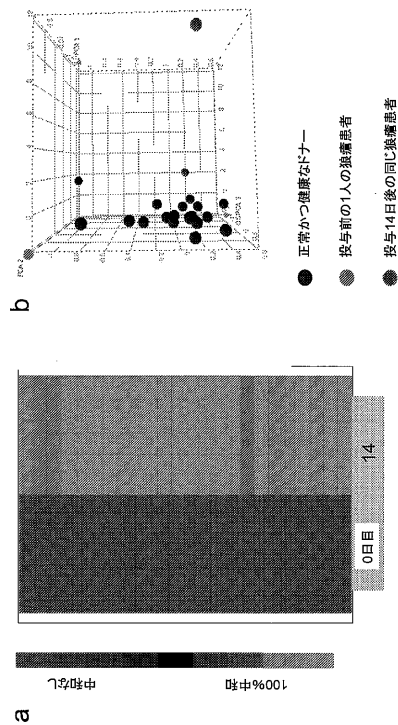
【図 5 6】



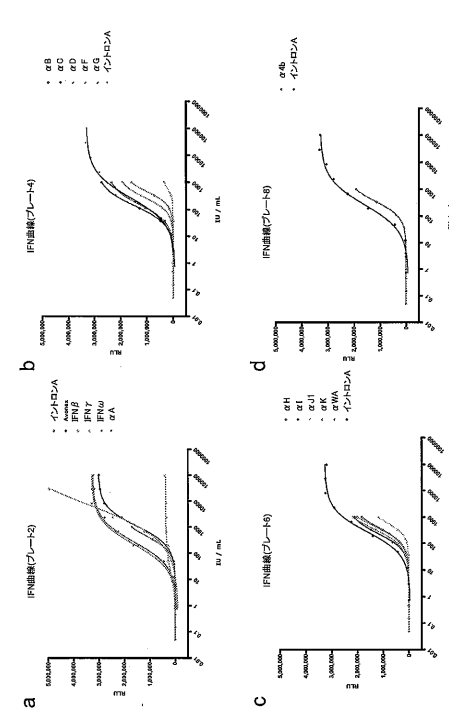
【図 5 7】



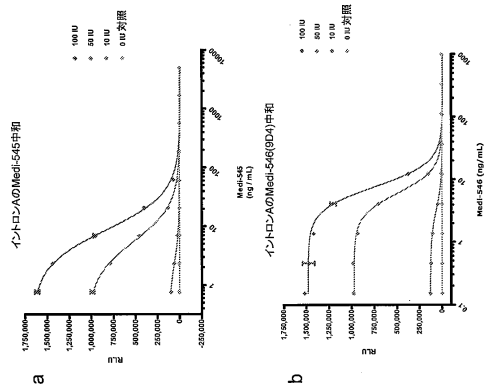
【図 5 8】



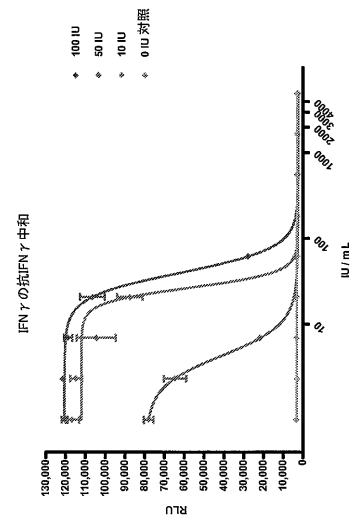
【図 5 9】



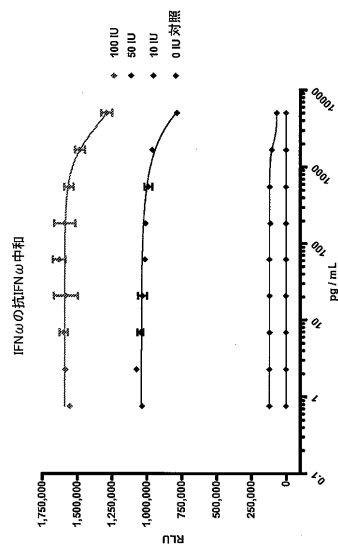
【図 60】



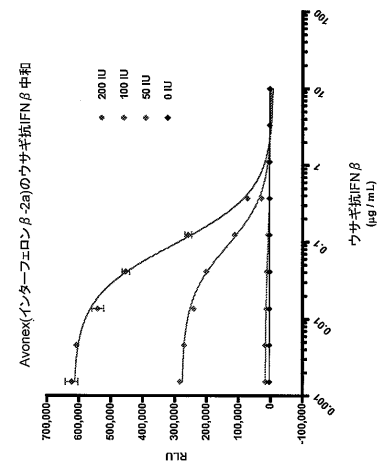
【図 61】



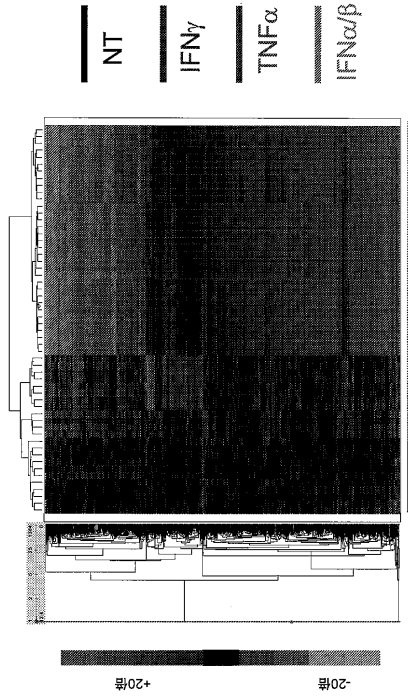
【図 62】



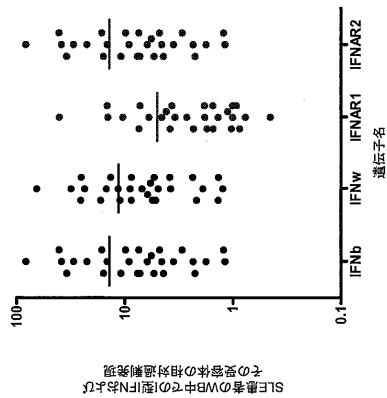
【図 63】



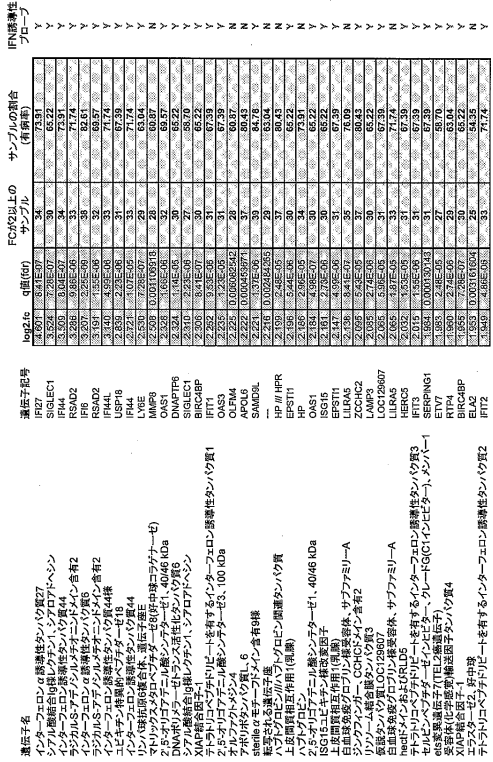
【図 6 4】



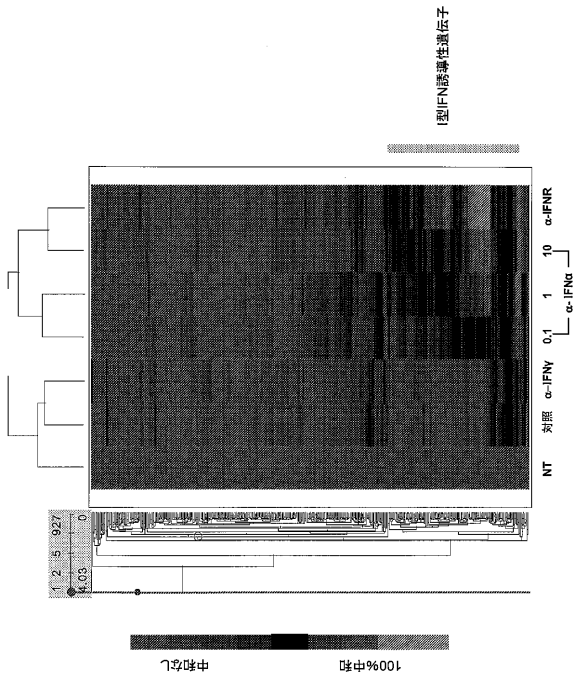
【図 6 6】



【図 6 5】



【図 6 7】

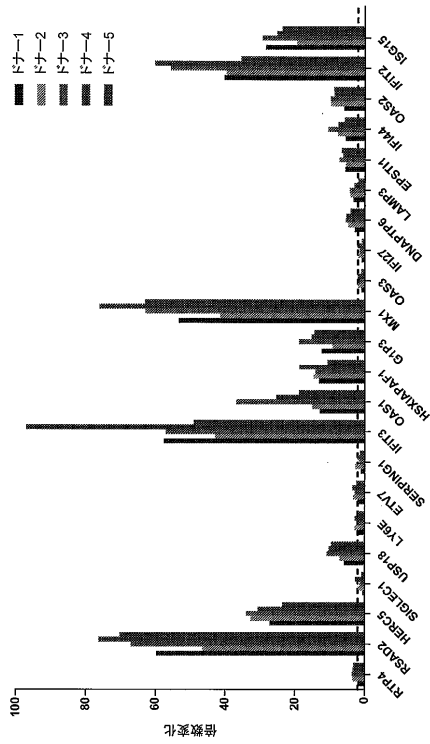




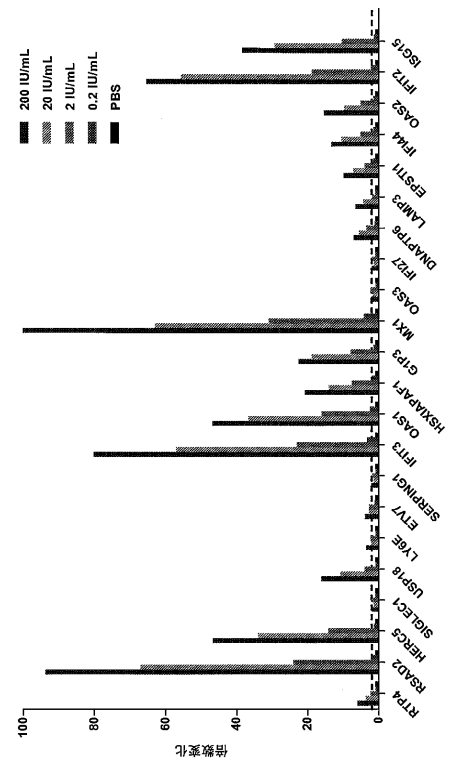




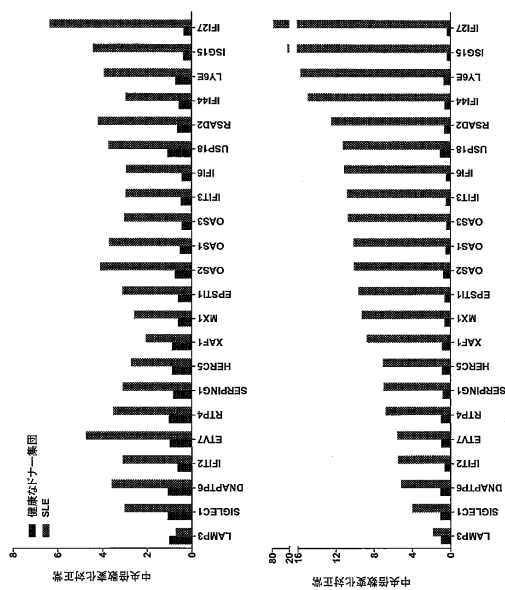
【図 75】



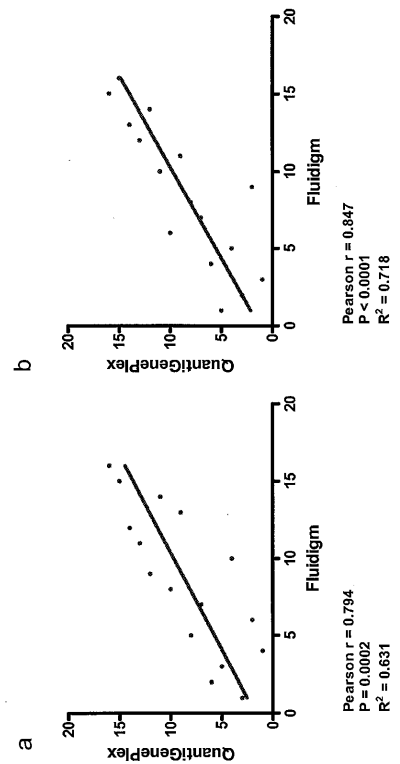
【図 76】



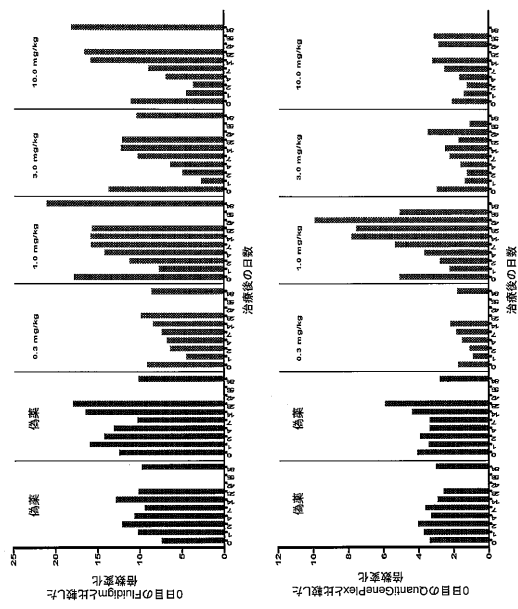
【図 77】



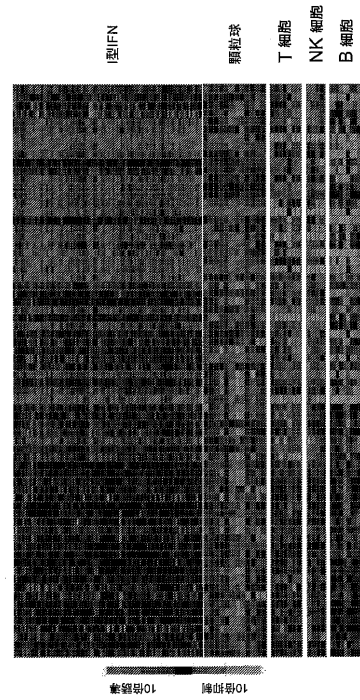
【図 78】



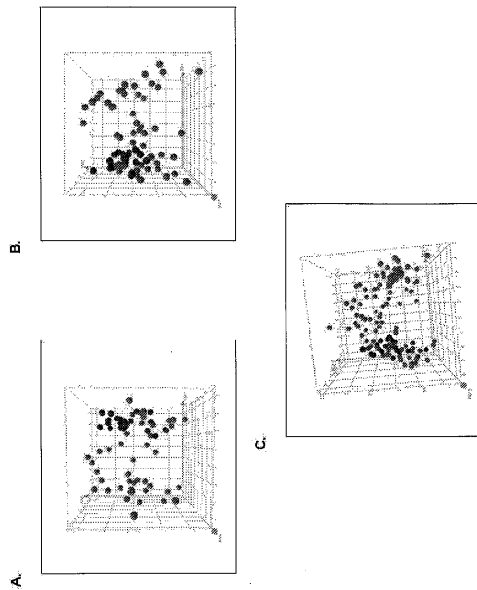
【図 79】



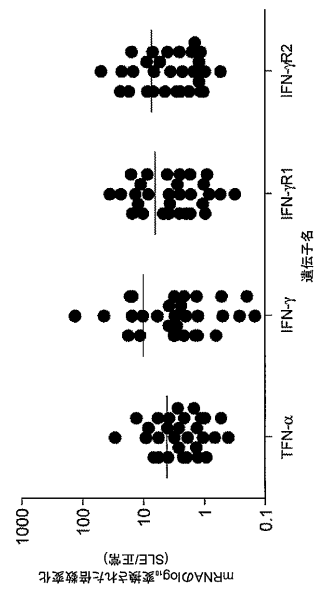
【図 80】



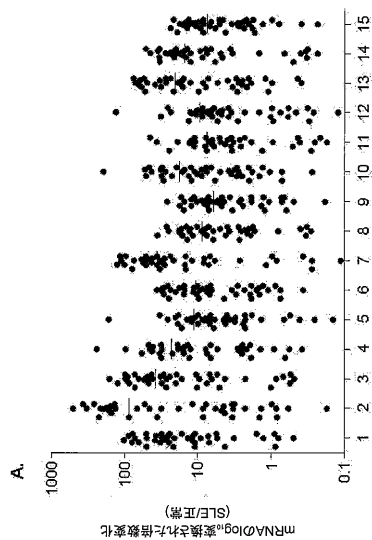
【図 81】



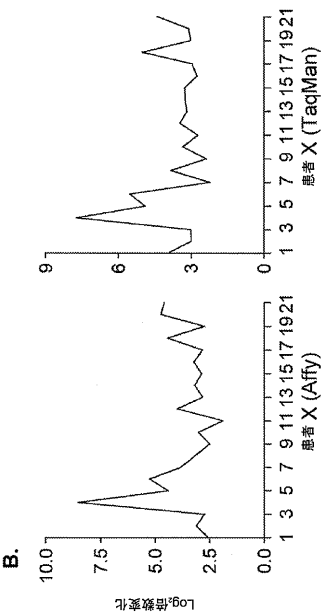
【図 82】



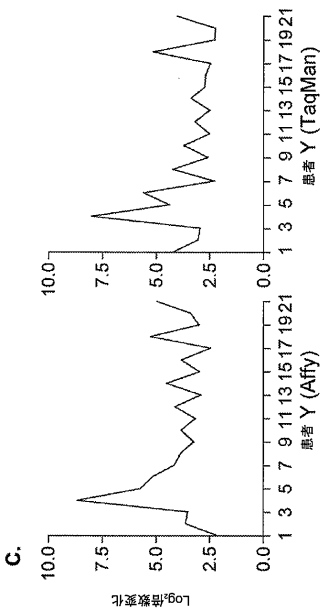
【図 8 3 a】



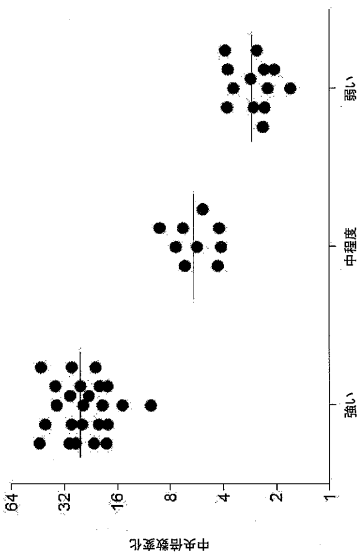
【図 8 3 b】



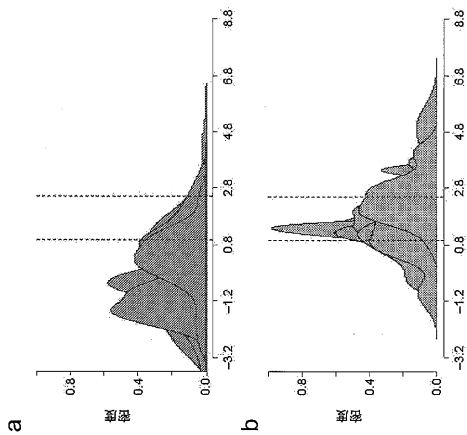
【図 8 3 c】



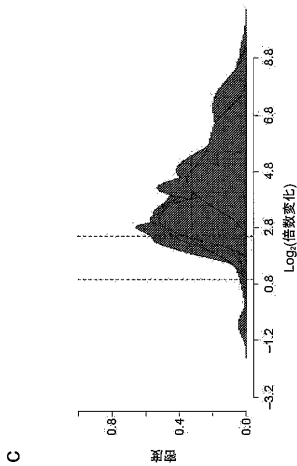
【図 8 4】



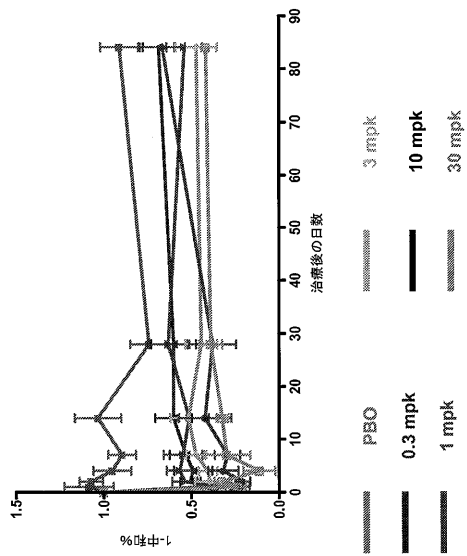
【図 8 5 a - b】



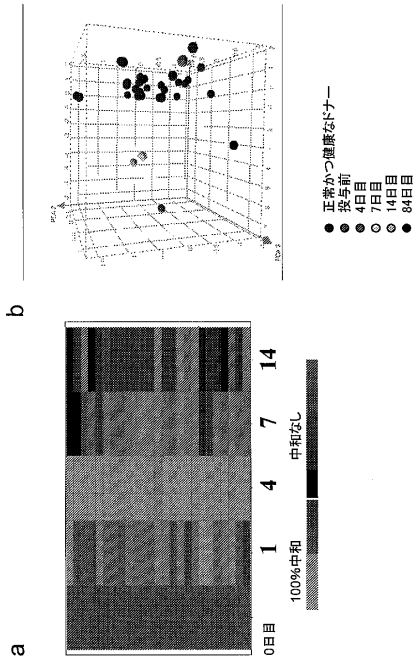
【図 8 5 c】



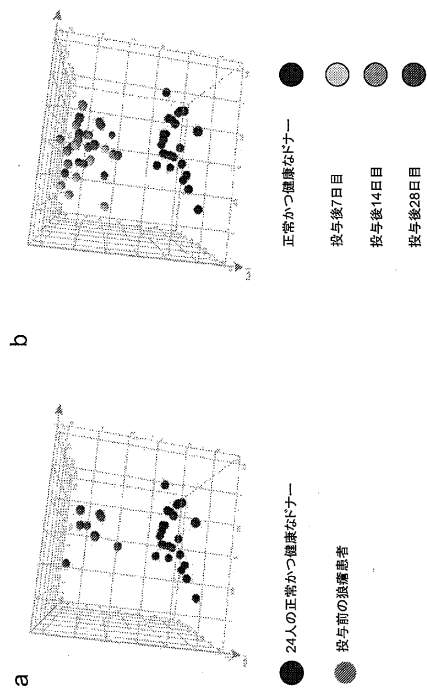
【図 8 6】



【図 8 7】



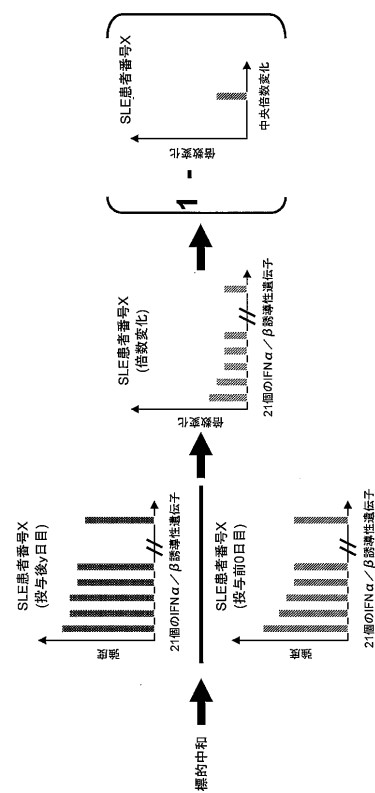
【図 88】



【図 89】

サンプル	1日目(投与前)	2日目(投与前)	4日目(投与前)	7日目(投与前)	14日目(投与前)	28日目(投与前)	84日目(投与前)
4140101	-1.06	-1.24	-0.81	-0.49	-0.73	-0.50	-0.60
4140108	-2.49	-1.59	-1.18	-1.37	-1.38	-0.43	-1.54
4144104	-0.07	0.01	-0.08	0.43	0.45	0.41	0.32
4145101	-0.14	-0.03	0.16	0.43	0.08	0.33	0.32
4138204	0.14	-0.03	0.16	0.43	0.08	0.33	0.09
9475308	-0.25	-0.29	-0.05	0.04	-0.67	-0.27	-0.07
4141307	0.22	0.05	0.03	0.20	0.06	0.07	0.23
4144311	0.01	0.14	0.07	0.02	-0.01	0.13	0.13
4144408	-0.07	-0.04	0.06	-0.05	0.32	0.07	0.02
9635102	0.35	0.34	0.24	0.38	0.27	0.67	0.52
4144103	0.07	0.50	NA	0.49	0.46	0.36	0.30
4144107	0.53	0.30	0.22	0.32	0.20	0.24	0.13
4144110	0.47	0.53	0.89	0.39	0.20	0.24	0.10
9478105	0.36	0.46	0.55	0.38	0.19	0.10	0.10
4141209	0.25	0.21	0.35	0.28	0.77	0.21	0.65
4169004	0.27	0.25	0.44	0.14	0.43	0.33	0.18
9452901	0.15	0.24	0.26	0.32	0.22	0.22	0.13
9452902	0.15	0.16	0.37	0.32	0.22	0.22	0.13
4142503	0.33	0.32	0.09	0.05	-0.12	0.01	-0.23
9475306	0.27	0.27	0.72	0.35	0.44	0.49	0.33
9449312	0.55	0.54	0.54	0.55	0.55	0.55	0.55
4144702	0.22	0.25	0.25	0.33	0.27	0.20	0.23
4140406	0.27	NA	NA	0.27	0.27	0.27	-0.03
4145002	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	NA	0.40
4145002	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	NA	0.40
4138301	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	-0.66
4138304	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.34
4140504	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.37
4141903	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
4144901	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27

【図 90】



中央(1-y日目/0日目)(式中、yは1、2、4、7、14、28、および84日)

---

 フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/924,584  
 (32)優先日 平成19年5月21日(2007.5.21)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/960,187  
 (32)優先日 平成19年9月19日(2007.9.19)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,174  
 (32)優先日 平成19年11月5日(2007.11.5)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,176  
 (32)優先日 平成19年11月5日(2007.11.5)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,219  
 (32)優先日 平成19年11月6日(2007.11.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,820  
 (32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 PCT/US2007/024947  
 (32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 PCT/US2007/024941  
 (32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/006,963  
 (32)優先日 平成20年2月8日(2008.2.8)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 ヤオ, イーホン  
 アメリカ合衆国 20841 メリーランド州, ボイズ, ハーベスト ムーン ロード 14327
- (72)発明者 ジャラル, バヒジャ  
 アメリカ合衆国 20854 メリーランド州, ポトマック, スモーキー クォーツ 11116
- (72)発明者 シボッティ, リカルド  
 アメリカ合衆国 20817 メリーランド州, ベテスダ, エイミー レーン 7102
- (72)発明者 コイル, アンソニー  
 アメリカ合衆国 20037 ワシントン・コロンビア特別区, 23アールディー ストリート 1155
- (72)発明者 キーナー, ピーター  
 アメリカ合衆国 20854 メリーランド州, ポトマック, ゴーキー ドライブ 14017
- (72)発明者 ホワイト, バーバラ  
 アメリカ合衆国 21048 メリーランド州, フィンクスバーグ, ドラムンド ドライブ 3031

審査官 光本 美奈子

- (56)参考文献 国際公開第2006/086586(WO, A1)  
 特表2004-533217(JP, A)



国際公開第2005/059106(WO, A1)

米国特許出願公開第2007/0086979(US, A1)

特表2010-512315(JP, A)

ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2006年, 54, 9, p.2951-2962

ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2006年, 54, 6, p.1906-1916

Journal of Leukocyte Biology, 2001年, 69, p.912-920

Expert opinion on investigational drugs, 2006年, 15, 6, p.721-727

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00

C12Q 1/68

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)