

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515307
(P2025-515307A)

(43)公表日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/6837(2018.01)	C 1 2 Q	1/6837	Z	4 B 0 6 3
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z	4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	U	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/04		
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全70頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-562852(P2024-562852)	(71)出願人	597160510
(86)(22)出願日	令和5年4月25日(2023.4.25)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年10月23日(2024.10.23)		REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066197		アメリカ合衆国10591-6707 ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番
(87)国際公開番号	WO2023/212569	(74)代理人	100105957
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		弁理士 恩田 誠
(31)優先権主張番号	63/334,837	(74)代理人	100068755
(32)優先日	令和4年4月26日(2022.4.26)		弁理士 恩田 博宣
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100142907
	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 本田 淳
(81)指定国・地域		(74)代理人	100152489

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 炎症を治療するためのトランスクリプトーム解析

(57)【要約】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する方法を提供する。本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を特定する方法も提供する。本開示は、疾患または状態のデュピルマブ治療のための臨床試験を実施する方法も提供する。

【選択図】 図 1

Gene	Isf transcriptome		Dupilumab 300 mg qw	
	Log ₂ fold change from control	q value	Log ₂ fold change from control	q value
TMEM43	3.80E-21	1.30E-41	3.10E-41	1.30E-41
LINC01	6.50E-31	6.40E-30	6.40E-30	6.40E-30
SUC6A4-AS1	3.40E-46	5.70E-29	5.70E-29	5.70E-29
AUG13	8.30E-45	3.80E-52	3.80E-52	3.80E-52
COL2A	4.20E-53	6.30E-95	6.30E-95	6.30E-95
TGAP	4.78E-68	2.70E-28	2.70E-28	2.70E-28
ANKK1	5.60E-31	3.00E-92	3.00E-92	3.00E-92
PRKCH	5.80E-13	1.30E-05	1.30E-05	1.30E-05
SUC6A4	3.20E-33	2.50E-27	2.50E-27	2.50E-27
CD22	2.20E-17	5.90E-22	5.90E-22	5.90E-22
CD8	2.10E-11	4.90E-37	4.90E-37	4.90E-37
TRPM2	2.80E-24	1.40E-10	1.40E-10	1.40E-10
PRKTH	4.90E-34	6.70E-24	6.70E-24	6.70E-24
CDKN2C	3.90E-66	7.10E-40	7.10E-40	7.10E-40
CD22	3.60E-12	5.80E-20	5.80E-20	5.80E-20
CD22	3.10E-36	3.90E-28	3.90E-28	3.90E-28
BCD72108	3.20E-06	4.40E-17	4.40E-17	4.40E-17
STTA2	7.20E-07	5.10E-19	5.10E-19	5.10E-19
CD22	4.20E-11	7.90E-17	7.90E-17	7.90E-17
ATP1A2	1.70E-14	1.40E-15	1.40E-15	1.40E-15
PLA2G2B	3.70E-16	2.30E-25	2.30E-25	2.30E-25
CD8A	5.40E-65	4.80E-03	4.80E-03	4.80E-03
SUC6A4-AS1	4.20E-20	2.20E-20	2.20E-20	2.20E-20
SMOHR	4.90E-13	6.80E-03	6.80E-03	6.80E-03
DAB1	6.60E-30	2.50E-05	2.50E-05	2.50E-05
ANKK2	3.20E-45	1.40E-03	1.40E-03	1.40E-03
CD8A	6.00E-68	3.80E-07	3.80E-07	3.80E-07
CD8A	1.70E-09	9.00E-41	9.00E-41	9.00E-41
CD8A	1.10E-06	6.70E-26	6.70E-26	6.70E-26
CD8A	4.80E-10	1.10E-37	1.10E-37	1.10E-37

Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する方法であって、

a) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、

b) 複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対して前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、

c) 前記複数の疾患試験において、前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーとは逆方向にある差次的遺伝子発現を有する疾患または状態を特定することにより、

デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定することと、を含む、前記方法

。

10

【請求項 2】

前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することが、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定することと、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することと、を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記複数の治療試験が、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記差次的遺伝子発現から特定される前記コア遺伝子シグネチャーの前記遺伝子が、5 つの治療試験のうち、3 つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記倍率変化が、前記デュピルマブ治療群から前記プラセボ治療群における発現量の变化を差し引くことを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における前記差次的遺伝子発現が、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記喘息及び草アレルギー治療試験における前記差次的遺伝子発現が、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイまたは RNA Seq によって分析される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の前記差次的遺伝子発現が、RNA Seq によって分析される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイによって分析される、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記差次的に発現される複数の遺伝子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2

50

、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及び RNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項12】

複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることが、

i) 前記複数の疾患試験の各疾患試験における前記全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことと、

ii) 差次的に発現され、前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある前記複数の遺伝子を使用して、前記複数の疾患試験におけるすべての疾患について正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することと、を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項13】

前記複数の疾患試験の各疾患試験における前記全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことが、疾患と健常対象について行われる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記複数の疾患試験が、Gene Expression OmnibusデータベースまたはArrayStudio DiseaseLandデータベースを含む、請求項12に記載の方法。

20

【請求項15】

前記NESが、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される、請求項12に記載の方法。

【請求項16】

前記NESが、

a) 最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでランク付けされた遺伝子リスト(R+)を生成することと、

b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである) について独立してヒット(すなわち、コアシグネチャー内の遺伝子のランク)を特定することと、

30

c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、

d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること(ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $\frac{1}{r_i} \frac{1}{P} \sum_{j \in S} \frac{1}{r_j} \frac{1}{P}$ だけ増加するか、または $1 - \frac{1}{(2N - S)}$ だけ減少する(ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである))と、

e) 前記累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア(ES)を決定することと、

40

f) ランダムな遺伝子セットでステップa)～e)を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、

g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記観察されたESを前記帰無分布または試料ラベル(疾患/健常)の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することをさらに含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

ステップa)が、log2倍率変化またはzスコアを使用することを含む、請求項16

50

に記載の方法。

【請求項 19】

R + 及び R - が、疾患試料における平均遺伝子発現量を健常試料における平均遺伝子発現量と比較した $\log 2$ 倍率変化によってランク付けされる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患について前記 NES を計算することを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

有意な NES を有する疾患が、デュピルマブによる治療に適した疾患である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を特定する方法であって、
a) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、
b) 前記対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対して前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、
c) 前記対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定すること、を含む、前記方法。

【請求項 23】

前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することが、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定することと、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することと、を含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の治療試験が、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記差次的遺伝子発現から特定される前記コア遺伝子シグネチャーの前記遺伝子が、5 つの治療試験のうち、3 つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記倍率変化が、前記デュピルマブ治療群から前記プラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における前記差次的遺伝子発現が、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

前記喘息及び草アレルギー治療試験における前記差次的遺伝子発現が、アレルギーチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルギーチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイまたは RNA Seq によって分析される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】

前記好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の前記差次的遺伝子発現が、RNA Seq によって分析される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイによって分析される、請求項 29 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

前記差次的に発現される複数の遺伝子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及び RNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む、請求項23に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

前記対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対して前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることが、

i) 前記対象からの前記全トランスクリプトームプロファイルをzスコアに変換することと、

ii) 前記zスコアをランク付けすることと、

iii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある前記複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされたzスコアについて正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することにより、前記対象における前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーの濃縮度を表すことと、を含む、請求項22に記載の方法。

20

【請求項 3 4】

前記NESが、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される、請求項33に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記NESが、

a) 前記複数の遺伝子内の各遺伝子発現量をzスコアに変換し、最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される前記複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することと、

30

b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである) について独立してヒットを特定することと、

c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、

d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること(ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $\frac{r_i}{P} / \sum_{i \in S} \frac{r_i}{P}$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する(ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである))と、

40

e) 前記累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア(ES)を決定することと、

f) ランダムな遺伝子セットでステップa)~e)を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、

g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される、請求項34に記載の方法。

【請求項 3 6】

健常対照試料から95パーセンタイルのNESを決定することによって統計的有意性を計算することをさらに含む、請求項35に記載の方法。

50

【請求項 37】

各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患について前記 NES を計算することを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象の前記 NES が、健常対照の前記 NES よりも高い場合、前記対象がデュピルマブ治療に適している、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 39】

疾患または状態のデュピルマブ治療のための臨床試験を実施する方法であって、前記臨床試験の臨床エンドポイントとしてデュピルマブコア遺伝子シグネチャーを使用することを含む、前記方法。

【請求項 40】

前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーが、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定することと、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することと、によって生成される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記複数の治療試験が、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記差次的遺伝子発現から特定される前記コア遺伝子シグネチャーの前記遺伝子が、5 つの治療試験のうち、3 つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記倍率変化が、前記デュピルマブ治療群から前記プラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における前記差次的遺伝子発現が、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 45】

前記喘息及び草アレルギー治療試験における前記差次的遺伝子発現が、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 46】

前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイまたは RNA Seq によって分析される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 47】

前記好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の前記差次的遺伝子発現が、RNA Seq によって分析される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイによって分析される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記差次的に発現される複数の遺伝子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2

10

20

30

40

50

、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及び RNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項50】

前記臨床試験が、デュピルマブによる対象の治療の開始前と、デュピルマブによる対象の治療の開始後の少なくとも1つの時点において、前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーについての正規化エンリッチメントスコア（NES）を生成することを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項51】

デュピルマブ治療が、前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーの前記NESを許容可能な値まで低下させる場合、前記臨床エンドポイントは達成されている、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記NESが、

a) 最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで前記差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでランク付けされたR+の値を生成することと、

b) R+内の正の（すなわち、最も上方制御された）遺伝子セット（S+）及びR-内の負の（すなわち、最も下方制御された）遺伝子セット（S-）（ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである）について独立してヒットを特定することと、

c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、

d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること（ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $\frac{1}{r_i} \frac{1}{P} \frac{1}{\sum_{i \in S} \frac{1}{r_i} \frac{1}{P}}$ だけ増加するか、または $1 - \frac{1}{(2N - S)}$ だけ減少する（ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである））と、

e) 前記累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア（ES）を決定することと、

f) ランダムな遺伝子セットでステップa)～e)を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、

g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される、請求項50に記載の方法。

【請求項53】

前記観察されたESを前記帰無分布または試料ラベル（疾患／健常）の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することをさらに含む、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

ステップa)が、log2倍率変化を使用してデュピルマブ治療後の遺伝子発現量とデュピルマブによる治療の開始前の遺伝子発現量とを比較することを含む、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

前記複数の試料が対象から得られ、各試料について前記NESが生成される、請求項50に記載の方法。

【請求項56】

デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を治療する方法であって、

a) デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する前記対象を特定することであって、

10

20

30

40

50

i) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、

i i) 前記対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対して前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、

i i i) 前記対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定することと、を含む、前記特定することと、

b) デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する前記対象にデュピルマブを投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 57】

前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することが、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定することと、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することと、を含む、請求項 56 に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記複数の治療試験が、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記差次的遺伝子発現から特定される前記コア遺伝子シグネチャーの前記遺伝子が、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

前記倍率変化が、前記デュピルマブ治療群から前記プラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む、請求項 59 に記載の方法。

20

【請求項 61】

前記好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における前記差次的遺伝子発現が、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 62】

前記喘息及び草アレルギー治療試験における前記差次的遺伝子発現が、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる、請求項 58 に記載の方法。

30

【請求項 63】

前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイまたはRNASeqによって分析される、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 64】

前記好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の前記差次的遺伝子発現が、RNASeqによって分析される、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の前記差次的遺伝子発現が、マイクロアレイによって分析される、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

前記差次的に発現される複数の遺伝子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個

40

50

の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 67】

前記対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対して前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることが、

i) 前記対象からの前記全トランスクリプトームプロファイルを z スコアに変換することと、

ii) 前記 z スコアをランク付けすることと、

iii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある前記複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされた z スコアについて正規化エンリッチメントスコア (NES) を生成することにより、前記対象における前記デュピルマブコア遺伝子シグネチャーの濃縮度を表すことと、を含む、請求項 56 に記載の方法。

10

【請求項 68】

前記 NES が、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記 NES が、

a) 前記複数の遺伝子内の各遺伝子発現量を z スコアに変換し、最も正の (すなわち、最も上方制御された) 値から最も負の (すなわち、最も下方制御された) 値まで差次的に発現される前記複数の遺伝子を順序付けることで R+ の値を生成することと、

b) R+ 内の正の (すなわち、最も上方制御された) 遺伝子セット (S+) 及び R- 内の負の (すなわち、最も下方制御された) 遺伝子セット (S-) (ただし、R- は、逆転された値を有する R+ の逆のランク付けである) について独立してヒットを特定することと、

20

c) R+ と R- を組み合わせ、S+ 及び S- の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、

d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること (ただし、累積スコアは、i 番目の遺伝子がヒットである場合、 $\frac{1}{r_i} \frac{p}{\sum_{i \in S} \frac{1}{r_i} \frac{p}{p}}$ だけ増加するか、または $1 - \frac{1}{(2N - S)}$ だけ減少する (ただし、S は S+ 及び S- 内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子 i の値であり、p は r の重みである)) と、

30

e) 前記累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア (ES) を決定することと、

f) ランダムな遺伝子セットでステップ a) ~ e) を 1000 回繰り返して ES の帰無分布を計算することと、

g) ES の帰無分布の平均値で ES を割った値として NES を生成することと、によって生成される、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

健常対照試料から 95 パーセンタイルの NES を決定することによって統計的有意性を計算することをさらに含む、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患について前記 NES を計算することを含む、請求項 69 に記載の方法。

40

【請求項 72】

前記対象の前記 NES が、健常対照の前記 NES よりも高い場合、前記対象がデュピルマブ治療に適している、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 73】

複数の核酸分子を含むキットであって、前記複数の核酸分子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOC S1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSA

50

B1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個に相補的であるヌクレオチド配列を含む、前記キット。

【請求項74】

前記複数の核酸分子のそれぞれが、固体支持体に結合されている、請求項73に記載のキット。

【請求項75】

前記固体支持体が、チップ、マルチウェルプレート、またはビーズを含む、請求項74に記載のキット。

【請求項76】

デュピルマブによる治療後の対象における複数の核酸分子を検出する方法であって、前記検出される複数の核酸分子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個を含み、

前記対象からの生体試料を、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個に相補的なヌクレオチド配列を含む複数の核酸分子と接触させることと、

ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする前記少なくとも10個の核酸分子の有無を検出することと、を含む、前記方法。

【請求項77】

ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CE

ACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNFB103-CHMP3をコードする前記少なくとも10個の核酸分子の量が決定される、請求項76に記載の方法。

【請求項78】

ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNFB103-CHMP3をコードする前記少なくとも10個の核酸分子に相補的なヌクレオチド配列を含む前記複数の核酸分子のそれぞれが標識され、前記検出ステップが、前記標識を検出することを含む、請求項76または77に記載の方法。

10

【請求項79】

ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNFB103-CHMP3をコードする前記少なくとも10個の核酸分子に相補的なヌクレオチド配列を含む前記複数の核酸分子のそれぞれが、固体支持体に結合されている、請求項76～78のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項80】

前記固体支持体が、チップ、マルチウェルプレート、またはビーズを含む、請求項79に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する方法、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を特定する方法、及び疾患または状態のデュピルマブ治療の臨床試験を実施する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

完全ヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブは、好酸球性食道炎（EoE）を含む複数の疾患における2型炎症のドライバーであるインターロイキン-4（IL-4）及びインターロイキン-13（IL-13）の共通の受容体成分を阻害する。デュピルマブは、米国において、管理されていない中等度～重度のアトピー性皮膚炎、好酸球性表現型を伴う中等度～重度の喘息または経口コルチコステロイド依存性喘息、及び鼻ポリープを伴う管理が不適切な慢性副鼻腔炎を有する対象における適応が示されている。

40

【0003】

遺伝薬理学的検査は、対象及びその疾患、障害、または状態に関する他の情報とともに、薬物療法において重要な役割を果たすことができる。しかしながら、そのようなデータは、肝臓もしくは腎臓の代謝が十分に確立されている小分子のクリアランスに通常は関連しているか、または特定の確定的な生物学的マーカーが疾患、状態、もしくは障害の指標とみなされる。このような手法で注意すべき点が近年、業界で認識されている。すなわち、通常、疾患、状態、または障害、及び治療薬によるそれらの治療は、時として不明な生

50

物学的経路における複数の生体分子の小さな変動を伴い得ることである。個別的には、そのような生物製剤のそれぞれは対象に有意な影響を及ぼさない場合もあるが、治療処置の前後で個々の患者に見られるこれらの生体分子レベルの変動傾向の累積的效果により、特定の治療薬による治療の適合性が明らかとなる可能性がある。したがって、特定の生物学的治療薬による治療が有益であると考えられる対象を特定する方法が長く求められているがそのニーズは満たされていない。

【0004】

いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することによって生成される。

10

【0005】

いくつかの実施形態では、本臨床試験は、デュピルマブによる被験者の治療の開始前と、デュピルマブによる被験者の治療の開始後の少なくとも1つの時点において、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーについての正規化エンリッチメントスコア（NES）を生成することを含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療が、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーのNESを許容可能な値まで低下させる場合、臨床エンドポイントは達成されている。

【発明の概要】

20

【0007】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する方法であって、a) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、b) 複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対するデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、c) 複数の疾患試験においてデュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーとは逆方向にある差次的遺伝子発現を有する疾患または状態を特定することにより、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定することと、を含む、方法。いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することを含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーの遺伝子は、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息及び草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたはRNAseqによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、RNAseqによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、

30

40

50

TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対するデュピルマブコア遺伝子シグネチャーのスクリーニングすることは、i) 複数の疾患試験の各疾患試験における全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことと、ii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある複数の遺伝子を使用して、複数の疾患試験におけるすべての疾患について正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することを含む。いくつかの実施形態では、複数の疾患試験の各疾患試験における全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことは、疾患と健常対象について行われる。いくつかの実施形態では、複数の疾患試験は、Gene Expression OmnibusデータベースまたはArrayStudio DiseaseLandデータベースを含む。いくつかの実施形態では、RESは、陽性遺伝子セット及び陰性遺伝子セットの両方を考慮する遺伝子セット濃縮分析ツールを使用して生成される。いくつかの実施形態では、NESは、a) 最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでランク付けされた遺伝子リスト(R+)を生成することと、b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである)について独立してヒット(すなわち、コアシグネチャー内の遺伝子のランク)を特定することと、c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること(ただし、累積スコアは、i 番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する(ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである))と、e) 累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア(ES)を決定することと、f) ランダムな遺伝子セットでステップa)~e)を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される。いくつかの実施形態では、方法は、観察されたESを帰無分布または試料ラベル(疾患/健常)の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップa)は、 $\log_2$ 倍率変化またはzスコアを使用することを含む。いくつかの実施形態では、R+及びR-は、疾患試料における平均遺伝子発現量を健常試料における平均遺伝子発現量と比較した $\log_2$ 倍率変化によってランク付けされる。いくつかの実施形態では、方法は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患についてNESを計算することを含む。いくつかの実施形態では、有意なNESを有する疾患はデュピルマブによる治療に適している。

【0008】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を特定する方法であって、a) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、b) 対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、c) 対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定すること、を含む、方法も提供する。いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定

することを含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーの遺伝子は、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息及び草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたはRNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることは、i) 対象からの全トランスクリプトームプロファイルをzスコアに変換することと、ii) zスコアをランク付けすることと、iii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされたzスコアについて正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することにより、対象におけるデュピルマブシグネチャー濃縮度を表すことと、を含む。いくつかの実施形態では、NESは、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される。いくつかの実施形態では、NESは、a) 複数の遺伝子内の各遺伝子発現量をzスコアに変換し、最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することと、b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである) について独立してヒットを特定することと、c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること(ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r_i / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する(ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである))と、e) 累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア(ES)を決定することと、f) ランダムな遺伝子セットでステップa)~e)を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、に

10

20

30

40

50

よって生成される。いくつかの実施形態では、本方法は、健常対照試料から95パーセントの N^E を決定することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患についてNESを計算することを含む。いくつかの実施形態では、対象のNESが、健常対照のNESよりも高い場合、対象は、デュピルマブ治療に適している。

【0009】

本開示は、疾患または状態のデュピルマブ治療のための臨床試験を実施する方法であって、臨床試験の臨床エンドポイントとしてデュピルマブコア遺伝子シグネチャーを使用することを含む方法も提供する。いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することによって生成される。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーの遺伝子は、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息及び草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたはRNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOC S1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、臨床試験は、デュピルマブによる対象の治療の開始前と、デュピルマブによる対象の治療の開始後の少なくとも1つの時点において、前記デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーについての正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することを含む。いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療が、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーのNESを許容可能な値まで低下させる場合、臨床エンドポイントは達成されている。いくつかの実施形態では、NESは、a) 最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することと、b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである)について独立してヒットを特定することと、c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、d) 組み合わせられ

10

20

30

40

50

たランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること（ただし、累積スコアは、 i 番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_i r_i / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する（ただし、 S は $S+$ 及び $S-$ 内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子 i の値であり、 p は r の重みである））と、e) 累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア (ES) を決定することと、f) ランダムな遺伝子セットでステップ a) ~ e) を 1000 回繰り返して ES の帰無分布を計算することと、g) ES の帰無分布の平均値で ES を割った値として NES を生成することと、によって生成される。いくつかの実施形態では、方法は、観察された ES を帰無分布または試料ラベル（疾患／健常）の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、 $\log_2$ 倍率変化を使用してデュピルマブ治療後の遺伝子発現量とデュピルマブによる治療の開始前の遺伝子発現量とを比較することを含む。いくつかの実施形態では、複数の試料が対象から得られ、各試料について NES が生成される。

10

【0010】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を治療する方法であって、a) 対象を、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有するものとして特定することであって、i) デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、ii) 対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、iii) 対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定することと、を含む、前記特定することと、b) デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象にデュピルマブを投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することを含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーの遺伝子は、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息及び草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたは $RNA\text{Seq}$ によって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、 $RNA\text{Seq}$ によって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、 $ALOX15$ 、 $CCL26$ 、 $SLC26A4$ 、 $POSTN$ 、 $SLC9A3$ 、 CLC 、 $DPP4$ 、 $MMP12$ 、 $CDH26$ 、 $CD209$ 、 $NTRK2$ 、 $SOCs1$ 、 $CH25H$ 、 $TREM2$ 、 $CPA3$ 、 $SERPINB4$ 、 $IL1RL1$ 、 PD 、 $CD1LG2$ 、 $F13A1$ 、 $CDH3$ 、 $TPSAB1$ 、 $CMYA5$ 、 $CD1B$ 、 $HAS3$ 、 $TPSB2$ 、 $IGFBP3$ 、 $ATF3$ 、 $P2RY6$ 、 $IGFBP5$ 、 $TMC5$ 、 $ADORA3$ 、 $RAB44$ 、 $EMR4P$ 、 $SERPINB10$ 、 $P2RY1$ 、 $P2RY14$ 、 $AURKA$ 、 $CLEC10A$ 、 $CD1C$ 、 $CD1E$ 、 $CST1$ 、 $NOS2$ 、 $FAM19A2$ 、 $ALDH5A1$ 、 $CEACAM3$ 、 $DGAT2$ 、 $S100A8$ 、及び $RNF103-CHMP3$ 、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこ

20

30

40

50

これらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることは、i) 対象からの全トランスクリプトームプロファイルをzスコアに変換することと、ii) zスコアをランク付けすることと、iii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされたzスコアについて正規化エンリッチメントスコア (NES) を生成することにより、対象におけるデュピルマブシグネチャー濃縮度を表すことと、を含む。いくつかの実施形態では、NESは、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される。いくつかの実施形態では、NESは、a) 複数の遺伝子内の各遺伝子発現量をzスコアに変換し、最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することと、b) R+内の正の（すなわち、最も上方制御された）遺伝子セット (S+) 及びR-内の負の（すなわち、最も下方制御された）遺伝子セット (S-)（ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである）について独立してヒットを特定することと、c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、d) 組み合わされたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること（ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r_i / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する（ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである））と、e) 累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア (ES) を決定することと、f) ランダムな遺伝子セットでステップa) ~ e) を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される。いくつかの実施形態では、本方法は、健常対照試料から95パーセンタイルのNESを決定することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患についてNESを計算することを含む。いくつかの実施形態では、対象のNESが、健常対照のNESよりも高い場合、対象は、デュピルマブ治療に適している。

【0011】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付の図面は、本開示のいくつかの特徴を説明する。

【0012】

本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面を含む本特許または特許出願公開の複写は、要請に応じて必要な料金の支払いにより特許庁より提供される。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】デュピルマブ300mg週1回の投与後にベースラインに対して発現量の変化が最も大きい上位30個の遺伝子を示す。健常患者及びEoE患者のトランスクリプトームを、Sherill et al. (Genes Immun., 2014, 15, 361-69) の許可を得て再現した。すべての遺伝子が有意性の閾値を満たしていた。EoE：好酸球性食道炎、qw：週1回。ピンク色のハイライトは正の上方制御を示し、青色のハイライトは負の下方制御を示す。

【図2A-1】12週目の食道組織における、公開されたEoEトランスクリプトームに対するデュピルマブ300mg週1回とプラセボの効果を示す。公開されたEoEトランスクリプトームとデュピルマブ治療後のトランスクリプトームとの相関関係を示す。

【図2A-2】同上。

【図2A-3】同上。

【図2B】12週目の食道組織における、公開されたEoEトランスクリプトームに対す

るデュピルマブ300mg週1回とプラセボの効果を示す。E o E：遺伝子オントロジー分析において調節不全が最も顕著であった経路に關与する遺伝子の発現に対するデュピルマブ300mg週1回とプラセボの効果を示す。

【図3-1】E o E、アトピー性皮膚炎、鼻ポリープ、及び喘息の患者における2型炎症遺伝子発現シグネチャーを示す。

【図3-2】同上。

【図4-1】各適応症における治療後の遺伝子発現量のlog2倍率変化を示す。ピンク色のハイライトは正の上方制御を示し、青色のハイライトは負の下方制御を示す。

【図4-2】同上。

【図5】潰瘍性大腸炎（UC）のNESが顕著に濃縮されているが、上位10位には含まれていないことを示す。87人の患者と21人の健常対照を含むUC試験（GSE87466）を用いて個々の患者レベルでNESを計算した場合、デュピルマブNESは患者の33%で統計的に有意であった。

10

【図6】CRSwNP試験において、25個の遺伝子セット（治療及び臨床反応シグネチャーから特定された）が、各CRSwNP臨床エンドポイント（CONG、NPS、CT-LMK、及びUPSIT）に対する反応について他の利用可能な循環バイオマーカーよりも予測能力が高いことが示されたことを示す。受信者動作特性分析を使用して、転写シグネチャー及びより標準的なバイオマーカーを表すNESスコアが、4つの主要エンドポイントの各々におけるレスポnder、及び複数のエンドポイントにわたる反応を識別する能力を評価した。各バイオマーカーの予測性能を、受信者動作特性の曲線下面積（AUC）を計算することによって要約した。デュピルマブコア遺伝子シグネチャーは、25個の遺伝子セットと高度に重複し、より広範なデュピルマブの適応症に対する反応について予測能力があると考えられた。

20

【図7】TREETでのデュピルマブ300mg週1回群における遺伝子発現プロファイルの長期的変化を示す。Aは、ベースラインから24週目及び52週目までのEDP-NESの変化を示す。各レーンは個別の患者を表す。Dは、ベースラインから24週目までのEDP-NESの変化が、青年及び成人の両方で有意であったことを示す。EDP：E o E診断パネル、E o E：好酸球性食道炎、NES：正規化エンリッチメントスコア、qw：週1回。

【図8A】デュピルマブ300mg週1回またはプラセボで治療した患者における細胞増殖のマーカーに対するデュピルマブの効果を示す。ベースラインから12週目までの細胞増殖マーカーMIB-1（Ki67）の発現（左）及びMIB-1を発現している細胞の割合の変化（右）を示す。プラセボ及びデュピルマブの免疫化学画像におけるベースラインからの陽性細胞の割合（%）の変化を、HALO画像解析ソフトウェアを使用して定量化した。公称P値は、プラセボと治療群との間でベースラインからの絶対変化率を比較するために、対応のない両側t検定を使用して計算した。n.s.：有意ではない、qw：週1回。

30

【図8B】デュピルマブ300mg週1回またはプラセボで治療した患者におけるマスト細胞活性化のマーカーに対するデュピルマブの効果を示す。ベースラインから12週目までのマスト細胞のセリンプロテアーゼトリプターゼの発現（左）及びトリプターゼを発現している細胞の割合の変化（右）を示す。プラセボ及びデュピルマブの免疫化学画像におけるベースラインからの陽性細胞の割合（%）の変化を、HALO画像解析ソフトウェアを使用して定量化した。公称P値は、プラセボと治療群との間でベースラインからの絶対変化率を比較するために、対応のない両側t検定を使用して計算した。n.s.：有意ではない、qw：週1回。

40

【図8C】デュピルマブ300mg週1回またはプラセボで治療した患者におけるT細胞のマーカーに対するデュピルマブの効果を示す。ベースラインから12週目までの細胞傷害性T細胞マーカーCD8の発現（左）及びCD8を発現する細胞の割合の変化（右）を示す。プラセボ及びデュピルマブの免疫化学画像におけるベースラインからの陽性細胞の割合（%）の変化を、HALO画像解析ソフトウェアを使用して定量化した。公称P値は

50

、プラセボと治療群との間でベースラインからの絶対変化率を比較するために、対応のない両側t検定を使用して計算した。n.s.：有意ではない、q.w：週1回。

【図8D】デュピルマブ300mg週1回またはプラセボで治療した患者におけるT細胞のマーカーに対するデュピルマブの効果を示す。ベースラインから12週目までのヘルパーT細胞マーカーCD4の発現（左）及びCD4を発現している細胞の割合の変化（右）を示す。プラセボ及びデュピルマブの免疫化学画像におけるベースラインからの陽性細胞の割合（%）の変化を、HALO画像解析ソフトウェアを使用して定量化した。公称P値は、プラセボと治療群との間でベースラインからの絶対変化率を比較するために、対応のない両側t検定を使用して計算した。n.s.：有意ではない、q.w：週1回。

【図8E】デュピルマブ300mg週1回またはプラセボで治療した患者における抗原提示細胞のマーカーに対するデュピルマブの効果を示す。ベースラインから12週目までの抗原提示ランゲルハンス細胞マーカーCD1aの発現（左）及びCD1aを発現している細胞の割合の変化（右）を示す。プラセボ及びデュピルマブの免疫化学画像におけるベースラインからの陽性細胞の割合（%）の変化を、HALO画像解析ソフトウェアを使用して定量化した。公称P値は、プラセボと治療群との間でベースラインからの絶対変化率を比較するために、対応のない両側t検定を使用して計算した。n.s.：有意ではない、q.w：週1回。

【図9】EoE p h 3におけるD p l e x 3反応シグネチャーを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

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

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

本明細書において使用される時、「含むこと」という用語は、特定の実施形態において、所望に応じて、「～からなること」または「～から本質的になること」と置き換えられ得る。

【0019】

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

【0020】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物を含む。哺乳動物は、家畜（例えば、ウマ、ウシ牛、ブタ）、ペット（例えば、イヌ、ネコ）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ）、及び非ヒト霊長類（例えば、類人猿及びサル）を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、医師または獣医師の介護下の患者である。

【0021】

本明細書で使用する場合、A、B、「及び／または」Cを含むリストは、(i) Aのみ、(ii) Bのみ、(iii) Cのみ、(iv) A及びB、(v) A及びC、(vi) B及びC、ならびに(viii) A、B、及びCを与える。したがって、Nが正の整数であるものとして、A、B、C、...、及び／またはNを含むリストは、N個の構成要素を有し、A、B、C、...、Nの、最大N個の、N個の構成要素すべての組み合わせを含む、すべての可能な組み合わせを与える。

10

【0022】

本明細書で使用する場合、疾患シグネチャーにおける「逆方向」という語句は、疾患試料と健常試料との間の比較を指す。遺伝子は、発現が健常者と比較して疾患で高い場合、上方制御されている（赤／ピンク）。治療シグネチャーにおいて、比較は治療後と治療前との間で行われる。遺伝子は、ベースライン（治療前）と比較して治療後の発現が低い場合、下方制御されている（青色）。「逆方向」とは、疾患及び治療シグネチャーにおいて逆方向に顕著に変化した遺伝子、例えば、疾患において（健常者と比較して）上方制御され、デュピルマブ治療後に（治療前と比較して）下方制御された遺伝子を指す。

20

【0023】

創薬のプロセスにおいて、新たな適応症（それが疾患、状態、または障害であれ）に有効な既存の承認された薬剤、または既存の薬剤により良好に応答すると考えられる患者集団のサブセットを特定することは有益である。従来の薬物効果試験では、個々の遺伝子ごとの薬剤治療時の単一遺伝子の解析（すなわち、t検定）を用いて、標的に対する適当なバイオマーカーを特定し、かかるバイオマーカーのレベルを変化させて想定される治療効果を得る。しかしながら、このアプローチでは、統計的に有意な遺伝子の長いリストが、それらの生物学的関連性が関連付けられることなく、作られ得る。さらに、異なる臨床試験間のそのような遺伝子リストはほとんど重複していない可能性があり、そして最も重要な点として、こうした遺伝子リストは、疾患、状態、または治療効果に関与する各遺伝子の経路効果を見逃す可能性がある。例えば、複数の小さな遺伝子発現の変化は、t検定において個々には有意ではないが、特定の疾患または状態に対して、大きく変化するがその疾患または状態への影響はごくわずかであるような1つの遺伝子よりも、集合的な影響を与える可能性がある。そのような結末を回避するため、本開示ではゲノムワイドなアプローチが開発され、薬剤の臨床試験におけるコア遺伝子シグネチャーのセットを最初に特定し、対象とする全トランスクリプトームプロファイルとの比較を行い、薬剤、詳細にはデュピルマブに反応する適切な適応症または患者集団を特定するために使用される正規化エンリッチメントスコアを得る。

30

【0024】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する方法を提供する。いくつかの実施形態では、実施形態は、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、複数の疾患試験において、デュピルマブコア遺伝子シグネチャーとは逆方向にある差次的遺伝子発現を有する疾患または状態を特定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を特定する。

40

【0025】

いくつかの実施形態では、方法は、複数の治療試験についてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群の差次的遺伝子発現を決定することを含む、デュピルマブ治療コア遺伝子シグ

50

ネチャーを生成することを含む。いくつかの実施形態では、本方法によって、差次的に発現される複数の遺伝子が特定される。

【0026】

いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び／または鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎を含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、アトピー性皮膚炎を含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、喘息を含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、草アレルギーを含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、IL-4及び／またはIL-13が関与する、または関与することが疑われる任意の疾患、障害、または病態を含む。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーにおける遺伝子は、治療試験の60%以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ $q < 0.05$ を有するものとして選択される。あるいは、倍率変化閾値として1.5またはp値（q値の代わりに）を使用してもよい。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーにおける遺伝子は、治療試験の60%以上で倍率変化 ≥ 2 を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーにおける遺伝子は、治療試験の60%以上で $q < 0.05$ を有するものとして選択される。

20

【0028】

いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。例えば、倍率変化は、群2における平均発現量／群1における平均発現量である。

【0029】

いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び／または鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。

30

40

【0030】

いくつかの実施形態では、喘息アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジ後の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジ前の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジ後の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジ前の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。

【0031】

いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたはRNAseqによって分析される。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによ

50

って分析される。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を使用して遺伝子発現量を測定することができる。

【0032】

いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び／または鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、喘息の治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。いくつかの実施形態では、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、RNASeqによって分析される。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び／または鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、喘息の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、草アレルギーの差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。いくつかの実施形態では、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。

20

【0034】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及び／またはRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、LRRC31、SLC45A4、BUB1、PARP12、TMEM154、AL831977、INPP4B、C2orf72、ALOX15、RASGRP1、WFDC5、CLSTN3、HBP1、LUZP6、SMCR7、KCNJ5、SLC26A4-AS1、VGLL1、PARVB、BCL6、PHACTR1、IFRD1、OR13A1、MAB21L3、TNFAIP6、IFIT2、AX747171、DNM3、DVL1、FBXO27、KIAA2022、RNF224、CLC、GATA3、AK093551、EXOG、KIAA0226、FAM86DP、CA12、AL157440、CCL26、TENM3、TSPAN15、DTX3L、REEP6、EME2、HMOX1、C9orf169、POSTN、KLK1、DERL3、APBB1IP、ATP1B1、TMPRSS11E、RPS6KL1、MAMDC2、SLC26A4、PDLIM3、TNFRSF10D、ATP8A1、ZNF382、HIST1H2AC、KCTD17、EEF1A2、NTRK1、CLDN5、PROCA1、CPT1B、C1orf12

40

50

2、CNKSR3、GATSL3、S100A12、PMCH、KIF21B、GALNT6、GBP2、C7orf73、MYOM3、CAMK2N1、MYEOV、PTCHD4、SLAMF1、TLR2、CADPS2、MOSPD1、UCKL1-AS1、AX748345、SRGAP1、NRXN1、CXCR4、IL3RA、ITGA4、CRAT、FAM46B、HBB、YOD1、NEFL、GGH、OAS2、AX748379、EFNA2、TUBA4A、LRFN2、RHBG、CXCL1、AK124308、LINC00672、AK092098、HMOX2、LZTS1、PHGDH、SNX9、ATP13A5、ARHGAP25、BTN2A3P、NR5A2、ARHGAP28、SPRR1A、AGFG2、RNF180、NEFM、TSPAN3、GNRH1、PSMB10、ARHGEF26-AS1、SBSPON、RAB17、ISM1、TNIP3、NFE2L3、SEMA3A、PRC1、CNNM1、CARHSP1、PLIN3、VSIG2、CTSG、C5orf56、ELOVL5、FBXO6、TOLLIP-AS1、C4orf3、CDKL5、ZNF101、DKFZp686016217、CD36、PPAP2C、COPZ2、AK026714、AK128153、WNT9A、LPIN1、IGH2、ADAMTS14、VAMP5、LOC115110、PEBP1、DNM1、TMEM61、CAP2、abParts、STAB1、DLGAP5、OSCAR、RNF11、STAR、UCA1、KRT4、IL1RL1、LAIR1、SH2D2A、NCKAP1L、AK289390、NUDT8、MYH11、LY6K、CPA3、CHST2、MEPEG1、STARD4、AKR1C3、HEG1、PPP1R36、ALDH3B1、CXCL6、PSMB9、TIGIT、TFRC、JUN、PRSS27、KRT13、TP53TG3D、TREML2、MAPK10、GVINP1、HNRNPU-AS1、MORN4、CECR7、TSPAN7、MTUS2、LURAP1L、HLF、MYOF、NAIP、BC063600、FAM126A、LINC00482、HIST1H2BC、HDC、LIFR、TMPRSS4、ATP12A、PCDHGA1、ZNF662、STX1B、XCR1、AK128525、ADRA2A、ARMCX3、FAIM3、TPGS1、PPFIA4、SOSTDC1、HP07349、Ig kappa、BDNF、FAM69A、KLRAP1、ROMO1、MPZL3、ME1、TCN1、TMEM71、RUFY4、CCDC146、FAM13A-AS1、BSPRY、AK127124、MT1E、LOC646329、EMR1、APOL4、CLU、C11orf92、AHNAK2、MRC2、PLEKHA6、PER1、CDH26、MDK、IGF2BP2、LIPA、SNX16、CEACAM3、PKNOX2、FOXI2、IGJ、CEP290、BC144457、CLNS1A、RNF10、KIFC3、PTPN20A、BNIP3、LOXL4、POU2AF1、DFNA5、GTSE1、GBP6、ENTPD2、TRIB3、STXBP5-AS1、SUSD2、C11orf93、AK095112、TPX2、MGST1、PLLP、SLC16A9、SYT17、GPR97、CTSK、MAP3K14、IQCK、ALDH3A1、LINC00319、GMDS、ABCG2、IL19、LINC00939、FAM111B、IFNAR2、KRT31、ANKRD36BP1、BARX2、CWH43、MS4A2、LITAF、TNFRSF10A、ERG、HSFX2、DMPK、TREH、ACADL、SIGLEC6、ADAM8、ERC6L、GLB1L、ZNF582、EML5、AIFM2、PCDH20、KCNJ16、P2RY14、HLA-B、MCAM、SERHL2、SERHL、GPSM1、XYLT1、SLC9A3、FETUB、HCK、SERPING1、SH3GL1、CCL17、FAM83A-AS1、AKR1B15、TRPM6、FLJ00157、CDC25C、AK091624、CDKN1A、WNK4、ENC1、DQ571917、EMILIN2、FBXL2、ATP2A3、DL490846、JUND、DZIP1、BC036236、ZYG11A、C1QTNF1、BX647608、HCP5、DKFZp547K2416、EGOT、OAZ3、SH3BP5、FAM171A2、APOBEC3A、USP32P2、CSGALNACT1、BAK1、SGTA、ZNF416、TMEM38A、EDNRB、COL6A6、LOC619207、UBASH

10

20

30

40

50

3A、CXCL16、SUCCO、IL22RA1、CAPN5、ZNF92、CNTN4
、LTA4H、AF268386、PRICKLE4、RFFL、RNF169、QSO
X1、PLK3、BCL2L15、HS3ST1、APOBR、FES、DOPEY2、
PMM1、C18orf25、KCP、BMPR1B、LOC100506714、CD
C45、BC013821、ARG2、C15orf48、SLC15A2、MAP1L
C3A、ANO1、PARP14、DEPDC1、CTSS、NCKAP5、UBTD1
、PLEKHF1、TFAP2B、IL8、SH3RF2、SEMA6B、ARSB、N
OV、NBPF16、FAM129B、HIST4H4、CDK15、PDZK1IP1
、BTN3A2、AKAP2、RBM10、ACOT11、KLK5、DUSP13、D
PP4、ICAM1、CHN2、ODF3B、NCK2、CD68、TRIM56、PL
CXD2、TPSAB1、HEPHL1、ASB2、N4BP2L1、SALL2、AK
AP6、AK093892、ZBED2、CXCR2P1、ABCC5、HDX、EVI
2A、MLXIP、SYT8、SPEC1、HIST1H2AD、DKFZp667J
0810、IQGAP2、GNLY、PDPR、TSPAN13、AK127120、U
ACA、BC020196、IL9R、SERPINE1、TSHZ3、RASA3、R
AP2B、C8orf47、CPLX3、SULT1B1、C20orf197、NCF
1C、MAP3K8、EBLN2、FAM149A、TMEM86A、RANBP9、Z
DHHC15、RPTN、CHST7、SYCP2、ERI1、FRMD6-AS1、P
PP1R15A、ANKRD20A11P、ENPP4、UBD、IL36G、ZC3H
12A、TBC1D1、FAM222A、GSTA4、HLA-DQB2、FAM43A
、GLDC、ANTXR2、TOP2A、PARP3、SCNN1D、TENM4、KI
F26A、SLC6A15、MMP12、SDPR、MYO3A、TNFRSF10B、
DNAJB5、AK4、TTC40、SESN2、WBSCR17、CCDC150、G
CH1、RAB23、MUC1、KIAA0232、PTK6、KRT7、IGLL5、
CCR1、IL18BP、ZC3H12D、SLC2A4、CTTNBP2、TOM1、
CHST6、ADAMTS15、CTAGE15、DMD、SRGAP3、DCLK1、
FBXO34、TMEM57、KRT6B、TPSB2、CTLA4、C1QC、FAM
46C、ZNF117、AHDC1、AX747793、KBTBD12、CD200R
1、OLFML2B、SEMA3B、TLR8、ANKH、S100A14、LRRK2
、CYP26B1、PRRX1、CYP4X1、CCL2、LINC00673、KYN
U、RHCG、C2orf16、SLITRK5、ATP4A、GLCCI1、OASL
、GLIPR2、CNPPD1、RNF222、GJA1、AX746725、SAMS
N1、PSTPIP2、MYL9、ZNF702P、PFKL、LINC00152、G
PR1、MYO1H、CD209、GEMIN8P4、MMP14、SRPX、BNIP
L、FBXL22、BC013229、ACOX2、SIGLEC17P、PABPC4
L、CENPF、MAP1B、TMEM79、HBA1、CC2D2A、CST6、PH
LDB2、ICAM5、GPR39、AX747833、CLDN8、CCL20、ZN
RF1、SPRR3、APOBEC3A__B、PARP8、BIK、TIFAB、BCK
DHA、SNX24、CALML3、PPP2R2C、COL6A5、PTPN7、FA
M101B、CCDC39、TMEM127、VPS37B、CCNG2、KRT6C、
OLAH、PDE10A、KRT23、AJ515158、YPEL3、ISG20、P
ARK2、PORCN、KCNJ2、COL3A1、ALOX5AP、RGS20、BI
CD1、FRAS1、HES4、ALPK3、GATA2、PLA2G3、SAMD4A
、IFNGR1、TNIP1、FLJ11235、SH3TC2、TSPAN12、P2
RX1、PRIMA1、PTGS2、RIC8B、LOC646862、PLA2G4F
、DEPTOR、BC048201、NTRK2、LCP2、AK093534、C4o
rf21、CYP27A1、CCDC110、DKK4、SMTNL2、IGHG1、L
OC100507463、CLEC2B、LRP5L、SYNE4、BTBD19、B3
GNT8、CLVS1、CTSC、ESR1、BIRC3、SP140L、SPNS3、
AK056396、MIF、FAM107B、AK023178、C1orf74、IL

4 I 1、GLRX、C1orf170、NSG1、ARHGAP44、HIST1H4E
、MGAT3、AK098438、SPTBN1、ACAP1、MDFIC、PAPPA
、ACPP、BC033949、APOL1、IL15RA、SEC62、CYTIP、
CRYL1、SPINK5、GPLD1、CXCL2、CCL24、CD84、FAS、
CD28、SH2D3A、ARHGAP10、UBL3、ISM2、CCDC68、CD
44、LAPTM5、PPP1R12B、ABCA3、TNNI2、USH1G、TME
M37、SECTM1、CCDC24、MB21D1、NLRC3、SAMD4B、AR
ID3A、PDZD4、DDAH1、RTP4、STK17B、RASSF6、LCK、
C1orf210、RUNDC3B、GATSL2、COX7A1、LHFPL2、TA
P1、EFCAB4A、CLDN23、LIPE-AS1、FAM35DP、TRAM1
L1、DEGS2、AKAP12、GPR183、PIM2、GJA5、PPP2R2B
、NAMPT、VAR2、IL18、LTF、PPM1H、DENND3、USP12
、BAIAP2、TAX1BP1、SLC16A6、AADACL2、MSLN、P2R
Y10、AK054970、ZC3HAV1L、SEC14L2、SDCBP2、AX7
47393、SH3GL3、ITGA2B、NMI、COL6A1、SOAT1、CBX
4
、SPHK1、ESYT3、AK056618、AJ606330、IFI30、LRR
C6、EVA1C、RABGGTA、S100A6、ETV1、LYPD2、RUNX2
、CRMP1、AK128252、NEK2、ANXA11、ASCC2、AHCY、R
GS11、SPON1、XAF1、FAM24B-CUZD1、RDH10、ETV5、
ULK3、ANKRD36C、ERO1L、KCNH2、C1RL-AS1、RNF18
3、PARVG、CDC34、SCEL、PABPC1、RASGEF1B、SERPI
NB4、HCST、IL27RA、DAB2、LOC100130705、TMEM21
7、RMND5A、CRNN、PRKD1、IFI44、SERPINB10、AK12
5301、LRG1、FAM214A、MGC39372、RASAL2-AS1、HR
H1、SYT2、NDC80、VPS13C、CCSER1、CLEC4F、PPL、T
DRD5、SYNPO、DAPK2、BTG1、PTBLP、FAM161B、SULT
2B1、ELN、PAQR8、LOX、RHOH、LRP12、ITGA1、MN1、C
CDC157、CXorf57、AK095621、HPGDS、TRANK1、GAB
RP、CAMK1D、CPPED1、IER3、SBSN、BTNL9、IGF1、AD
AMTS9、AK097957、AURKB、UNC13D、KRT1、SMCO4、D
SC1、SAA1、LILRB1、NEK3、PRR11、NHSL1、KIF21A、
GYLTL1B、LINC00443、TSPAN1、THBS1、GBP4、ITGA
E、RPS6KA6、CDKN2B、ACADM、RDH5、LBH、STRIP2、P
RSS12、NUSAP1、UPRT、VSIG10、TMC1、RFK、EPPK1、
SKAP1、CD33、LOC100506100、C20orf24、ARHGEF2
6、LOC646999、SLCO4A1、PDCD1LG2、P2RY1、CELSR
3、BTG3、STXBP1、SLC13A4、ZNF726、UNC93A、CFI、
EGLN3、NEDD9、LINC00865、FAM134B、CYP4F3、BOC
、TP53INP2、LYPD6B、KRT16P2、DL491896、TMC8、G
NA15、ASPG、SFTPD、CNFN、CHL1、MMRN1、C10orf10
、DKFZp686M11215、STK33、SNCG、WNK1、C21orf15
、CMYA5、CCDC34、C1QTNF3、PITRM1-AS1、FAM222B
、NAPRT1、DGAT2、AGAP11、COL4A4、LOC100129550
、ALDH1L2、TRGC2、SH3D19、PYGB、PHLDA1、SAMD5、
SOCS3、HLA-F、PLCE1、LPCAT4、MKNK2、CASP10、LO
C100653515、MAPT、SLC28A3、AK123771、MMP28、S
MC2、ITPRIP、GPRC5D、STEAP4、SPNS2、TESPA1、ST
AT4、MELK、PLK1、HEBP2、C10orf99、GRIN2A、MMEL
1、RGS1、RBMS3、NCAPH、CLEC4A、MEGF9、LCA5、PDG

10

20

30

40

50

FRA、RBM11、PAMR1、FN1、USP54、CCDC74A、DNAJC5
、SEC24C、NUCB2、VASN、DOC2B、RNF207、ANLN、DOC
K11、WNT4、NTF3、PI4K2A、IL36A、LAX1、GBP1、CLU
AP1、PIEZO2、N4BP3、PRSS8、SH3BGR12、ANKRD20A
9P、F13A1、GIMAP2、SFXN3、DLC1、SEC14L1、NCCRP
1、NOX5、DUSP5、GRAP2、IFITM1、CENPI、TNFAIP8L
1、FAM86EP、CHAC2、MT1X、ESAM、KCNJ2-AS1、ASB9
、ROBO1、CKS2、SPINT1、MAPK8IP1、HOGA1、FW3400
55、ADAMTS1、FAM124B、ARHGAP15、MMD、EGLN2、DS
C2、FSBP、BEAN1、LOC645638、DUSP10、ASS1、DHX5
8、SLC6A9、IMPA2、HCAR1、GRPEL2、CA2、CASP7、L3
MBTL1、FADS1、FBXO32、PTN、KRT79、ACHE、CREB3L
1、HLA-C、IL16、TMEM229B、IGLON5、SRPX2、CYP2W
1、LCE3E、SGK1、TNRC6C-AS1、LAG3、SH2D1A、DHRS
2、LOC100505702、BEX4、DES、CFB、IFFO2、IFI6、I
TGAL、TMEM65、PLEKHG6、NRG4、AL122050、ADRBK2
、ATF3、TOP1P1、TLDC2、PPP1CB、PLEKHM1、FAM86B
1、HIST1H2BF、P2RY6、B2M、AL831889、NPEPPS、DH
RS4L2、EFNB3、STRADB、BC015433、AX747758、TG、
MET、THSD4、TMED3、WNK2、AX747150、NRTN、TRIM1
7、TRAF3IP3、OLR1、NREP、FKBP8、BCO2、ROR1、GPR
78、PP7080、DDX60L、ARHGEF37、RRAGD、HIST1H3F
、ARHGEF4、SLC6A8、CCBE1、SLC2A3、ITK、KIF4A、I
L1RL2、FAM83A、RDH12、CX3CR1、LOC399715、CD30
0LF、LOC100506123、CASC5、C7orf60、PLA2G4B、D
EAF1、SPSB3、ECM1、HAS3、FARP1、ADA、SARM1、HSP
B8、HIST1H2BJ、C15orf59、UPK2、TIMP1、VDR、CD5
2、TOR1AIP2、ZNF556、MERTK、PLEKHG4B、DIRAS1、
TPK1、AK126693、CEP19、KIAA1683、STXBP6、RAP2
A、B3GNT7、SPRR2A、IL18R1、SH3PXD2B、HSD17B11
、MGC2752、AX748015、DAGLA、SOWAHA、AX747544、
KIT、SMCO2、HDAC9、ZSWIM4、BC133670、AF143871
、TF、TREX2、MRC1、SLC7A7、IL32、PDE6A、NCOA1、S
RGAP2C、A2ML1、LOC100289511、LIF、CASS4、NBEA
、CAPS、NAGK、WDR26、SPAG1、CPZ、EMR4P、TRAF5、C
APN3、ANKRD20A4、ARSG、ZNF185、TRIP10、ZNF426
、CYP2S1、KIAA1456、KBTBD11、SV2A、UBE2E2、HOP
X、SDR9C7、PADI1、IGFBP3、BC040358、DQ573949、
BC019880、PDZD8、BC040935、MAP1S、PANX2、SIDT
1、AP4B1-AS1、AK127443、NPAS1、LRMP、SLC2A4RG
、UGT1A7、KRT78、CACNB4、IL2RG、APOD、HRNR、XYL
B、SLC27A6、FAM20A、GADD45B、C2、TMEM98、SLC16
A2、PLAGL1、TYRO3、PDLIM2、ZNF578、HIST1H3D、I
FI35、KLRB1、A4GALT、CMAS、MCOLN3、TUBB6、OTOP
2、AGPAT9ANKDD1B、N4BP2L2-IT2、CEP152、BCOR、
AKR1C1、PLCXD1、FAM174B、RNF182、CBRC7TM_40、
AK092331、KIF20A、TPRG1L、PCLO、METRNL、LOC96
610、ANKRD37、PTGES、CD9、HUNK、TEC、ZNF800、SE
PT3、VSIG10L、MT2A、CD163L1、SLFN13、LAT、PLB1
、PCBP1、PNMA1、NQO1、KRT40、HNF4G、CLMN、NUP62

10

20

30

40

50

CL、SOCS6、TMEM40、ARHGAP5-AS1、ZNF667-AS1、MYRF、CH25H、PRR5L、TAGLN、BC039551、RPL23AP82、WASF3、IVL、AK097184、SLC6A14、GAB3、ANKRD36B、OXR1、FAM78BL、CLEC5A、FUT11、TP53I11、PRG2、SLC27A2、KCND1、LGMN、ATP6V0C、PLCD3、MXD1、CDA、PGBD5、KLHL5、SFMBT2、LNX2、MXRA8、FAM122C、BC039389、SYT7、CDH3、GPR153、EIF3CL、SCRIB、SCAND1、FFAR4、BC131755、NRG2、NEK6、CTAGE4、AF157115、SORBS2、TMEM254、CCL21、C9orf66、AX747517、SRGN、FCER1G、LOXL2、CHI3L1、CYP2C18、B4GALT5、AMFR、ADIRF、BC040701、MC1R、C9orf40、PCNXL2、SLPI、PIH1D2、AMACR、RNF103-CHMP3、GFI1、PLAT、TYROBP、PKDREJ、RNF24、LINC00887、PDZRN3、NPC1L1、EMR2、COL1A2、STIL、ZSCAN18、SCNN1G、TP53BP2、RAP1GAP、AK123263、BX649158、FA2H、ZNFX1、KCNK5、DLGAP1-AS1、RTN4RL1、PDE1A、FTH1、ITGAM、ZNF503-AS2、PPARGC1B、DIS3L2、FBXW4P1、ATG9B、HIST1H2AE、AFF3、SDK1、DUOX1、IQGAP3、S100A10、UNC13B、PAPL、IL1A、CPA4、LINC00707、POC1B、IFI16、CX3CL1、NCR3LG1、LINC00933、TRIM2、RHOF、ITGA9、TNFRSF18、MTFR2、IGFBP2、IL36B、FLJ23867、FAM109A、FER1L6、VCAM1、C1orf216、IFITM3、KCTD11、SMIM5、ADM2、CXCR2、EML1、SLC44A4、SULF1、FAM3C、BC038574、SDK2、BAI1、SPIRE1、TAS1R3、SLC45A3、BTN3A3、AX746775、AREG、S100A16、CXXC5、CHRNA4、LRRC20、RASGRP4、ARNTL、GZMA、SPAG4、BOK、ZNF460、CDH22、GSTT2、TFPI、AL832891、AK308965、SERTAD1、PWWP2B、WWT1、TPTEP1、BC017578、LRRC8D、NFATC2、AX747179、CDR2L、SERTAD2、AKR1B10、LOC729970、SPTBN4、SCUBE2、SERPINA1、BC034424、MVD、VMAC、AL110181、PELI1、HTR3B、NCF1B、FAM26F、SHCBP1、PCDHGA5、SYNGR3、WNT2B、CEACAM7、SPRR2D、NCF1、FLG2、KPNA2、MAP1LC3B2、FBXO39、CITED2、SASH1、LINC00664、KITLG、ZNF487P、TTK、HIST1H2BK、ABHD12、ACTG1、MYZAP、CYP2B7P1、GALNT4、BTN3A1、BC069212、ANKRD6、KLB、RNF128、PKIB、CPNE4、IL17RB、F2R、ZNF827、ARMCX5-GPRASP2、USP6NL、HIST2H2BF、CECR6、HS3ST6、MICB、FBN1、PDE4D、INPP5A、AK130329、RND3、AK096475、CRYAB、CD69、RAC2、GMFG、CAPS2、TSPYL4、VAV1、MGLL、UPK1A、GPRC5B、C3orf52、CD37、SH3BP5L、AK094188、RP1L1、FAM180A、PPP1R3G、ARHGEF6、BST2、CLDN1、TBKBP1、EDIL3、C15orf62、S100A8、GNA14、CFH、COL6A2、M

AN1A1、HMGCS1、ZFAND5、ZNF254、VIPR1、CYP4F35P、NPR1、GIMAP1-GIMAP5、TMEM133、SP6、TM4SF19、EFNA5、AK097370、SMOX、CNRIP1、TNS4、DKFZp686B07190、BC040700、ITGBL1、DBNDD1、TMEM8A、SLC38A4、PKP2、MSRB1、SKA1、LINC00265、FER、CYP2

C9、TGM1、CGNL1、TNFSF13、PRODH、BUB1B、TSPO、ZNF425、ZNF430、TNNT1、ETNK2、CSF2RB、RGS18、RGS16、SRXN1、ABHD5、PCSK5、KLRG2、HMGCS2、ADAM28、HCG26、PIK3AP1、ZDHHC2、GCNT1、ADAM11、EPHA10、SPRR2B、GPR160、ORAI1、PLEKHG2、PRSS22、TAB3、CTIF、EPS8L1、HSPA2、KLHL6、CD274、FMO4、TEF、PPM1K、SHROOM4、BCAR3、ZNF812、TMEM176B、PARP9、AK123332、SYAP1、HIST2H2BE、ST3GAL4、ZNF667、TGM3、CECR2、IL18RAP、PCCA、XXYLT1、GLTP、ANKS1B、ATP6V0A4、KRT77、NYAP1、RGS2、LOC283070、NAPA、CSRNP3、NELL2、CD207、NHLH2、CMKLR1、TGM2、LIMA1、SAMD10、ARL4C、CPT1C、GCHFR、PAK7、PLAUR、MTHFD1L、KIF23、MARCKS、GLTPD1、SPRY1、MT1L、OR7E91P、HTR2B、EPSTI1、ASPM、PANK1、FAM83D、KCNAB1、TTC22、PRRT4、SCIN、RAD51AP2、IRF1、TEX9、ZNF703、GATM、USP13、ENDOU、PMP22、ISLR、FAM83E、NINJ2、PRKACB、COL21A1、RHOD、DKK1、IFIT3、BID、C1QA、LRIG1、NUP214、SNPH、MAGED4、HCN2、ABCA12、ECT2、WIPF1、PHACTR4、KIAA0355、ST6GALNAC1、LYNX1、CALB2、BTK、AMICA1、TMED7-
TICAM2、LFNG、CNN3、FAM3D、SLC46A2、SLURP1、RSAD2、EPHA4、BC063788、CLCF1、FAM102A、TUFT1、ICOSLG、RUSC2、EDAR、UBE2L6、BC051760、ITM2A、BC040684、FCER1A、FIBIN、DLGAP1、CEP72、ABCA8、AK095366、ALKBH7、ATP6V1C2、B3GNT3、IL1RN、CTNNAL1、COL8A2、CYP2R1、CLEC2D、CCDC85B、GUCY2D、IL36RN、SLC9A3R2、AR、ADORA3、GPR143、SLC18A2、PANK2、CEACAM19、MFSD7、S100A9、IGFL1、GCNT3、CD300A、KRT17、ALDH5A1、CCDC127、TMEM80、SLC16A3、NDUFA4L2、SFRP1、CYTH4、KIF2C、SIRT7、KIAA1244、TOB1、HIST1H1C、EPHA6、DPYD、GPR82、TYMS、C15orf52、C17orf103、FAM86FP、LOC100127983、CR936677、LOC100129034、ICOS、LAT2、TNS1、C1orf21、TMOD3、ARHGAP27、EPB41L3、MMP25、CTSW、UBA7、BDKRB1、LTBP2、CD1A、CYP4F22、NKPD1、C1orf110、RAB20、CCNB1、METTL21A、CHMP4C、LOC401052、HERC2P4、KRT32、RAB44、TLR4、SCIMP、FOXO3、ITGB5、ADCY9、UPK3B、AQP7P1、FCGR3A、GSDMB、GPR68、TEAD1、SNX8、DHRS1、NAP1L2、NGEF、MMP9、CBWD5、KIF14、MYL12A、DMTN、FSCN2、ZNF555、LGI3、OR2A7、ADAMTS2、DDX26B、PIP5K1C、AK056780、COBL、MAL、C3orf80、LILRB2、SLCO3A1、FOLH1、SDC1、TPRN、IL34、HHIPL1、ANKRD20A5P、AADAC、FAM46A、AK123872、GALNT14、SLC10A6、BAIAP3、SNX21、RNASE7、PPARGC1A、NCF4、SELL、GCAT、CAMSAP3、KRT33A、CDHR1、LOC100127888、POC1B-GALNT4、HJURP、TCIRG1、GPD1、ARHGAP39、PADI3、DAPL1、AIF1L、CMPK2、PSMB8、UBE2C、MACROD1、BCAS1、CAB39L、LNX1、C1orf168、SPP1、CHST15、CDK1、JUNB、CLEC3B、AK125699、SLC6A11、RNF223、SLC15

A1、LIMD2、KIF18A、COL7A1、FKBP1A-SDCBP2、SHR
OOM3、DUSP4、FLG、MEOX1、IKBKAP、FJX1、FOSL2、A
VPI1、CLIC3、DHRS9、BAIAP2L2、RNASE1、ORAI2、C
SF1、NMRK1、RTN1、CDKN1C、POU3F1、ST6GAL2、PXD
N、ATP8B4、CLIC6、DOCK9、RAB36、PIK3C2G、SLC35
F3、ALOX12、ANKRD65、MX1、GCSAM、SEMA4D、DUSP1
4、LCN2、FADS6、NKX6-2、RYR3、CD226、AK123584、
MAP2K1、FAM84A、PITX1、C7orf57、C1orf177、MFH
AS1、WDR52、PTPRB、CYP2U1、ARRDC1、TNFRSF11A、
TMPRSS11B、FAM25C、SLC16A1、NFKBIE、RELB、CPN
E5、SLC2A11、HOMER2、UNC79、HTR3A、ZSWIM5、CAD
M1、MMP19、ITPRIPL2、EREG、DYNAP、TSC22D2、SLC
13A5、CAPN14、NTN1、GALNT5、RCOR2、LPIN2、FBXL
16、HNMT、RAB6B、STOM、TMTC3、CCNB2、KRT18、KPN
A7、LDHD、BC033124、CHAC1、CYP7B1、IFIH1、FANC
I、MYRIP、CSRNP1、LOC100132891、TUBB2A、RGS17
、SHF、SLC39A8、RALGAPA2、SRCIN1、AMDHD2、SLCO
2B1、VIT、DSG1、GAPT、PLIN5、LINC00900、PQLC1、
NDRG4、CACNA1G、RNF39、BC107108、TRIM22、LOC1
00288637、CHST11、DEF8、AK311374、TTC9、TMEM7
4、ABTB2、OSMR、CEL、PLCB2、AK125212、ZFPM1、AX
747104、NPPC、PSCA、AKAP5、CAPN13、NTF4、FAM16
7A、VSIG8、LOC100996255、PCBP1-AS1、SLC6A1、S
ELP、FAM118B、APOBEC3D、FHOD3、ELL2、ABHD16B、
TMIE、NR1D1、NCF2、SLC9B2、CD53、LOC285074、FA
BP5、VWA2、TMEM105、RHCE、TMEM253、DENND4A、FA
M111A、DQ586822、ZNF519、SERPINB1、KDM5B-AS1
、AK097161、TMEM176A、FLT3LG、SLC38A5、KIF1C、
PINK1、MAPK3、SLC7A5、MC5R、DDX60、LY75、LYZ、X
K、NPR3、SCNN1B、GRB14、DKFZp667P0924、C12orf
75、RNF213、CD48、HOTAIRM1、PAX9、SRGAP2D、SEP
T5-GP1BB、CRCT1、C3AR1、LOC729603、SLC22A3、A
BLIM2、H2AFJ、NOXO1、KRT3、MUC21、VWA5A、GPR65
、NKG7、FCRLB、C10orf12、DOCK3、GP6、SAMD11、IL
15、IL7R、IGFBP7、HSPA6、FZD7、CYP2C19、TICAM1
、CLDN10、LONRF2、AK055623、PITRM1、ACSL6、NET
O2、PKP3、BC046483、ZNF365、NRP2、ATP10A、CDCA
2、NFKBIA、ZNF208、SPTBN5、SPRR2E、IRX6、TMEM1
73、JAK3、SMAD1、CD164L2、HIF1A、AX747832、GGT
A1P、LOC284551、NAV1、THY1、SPAG5、AURKC、RIOK
3、DTX2、C6orf132、ACER1、CD22、ITGAX、ATP11C、
LOC100129195、GDPD3、PMAIP1、TCP11L2、CES1P2
、C12orf54、PDE4A、PLAU、RASGEF1A、COL14A1、LI
NC00675、C19orf26、LGR6、FOX E1、GIPR、SLC38A6
、AK126286、LOC344887、LOC100288181、AKR1C2、
BC070322、CD101、FGF1、MEIS1-AS3、MAPK7、ALDH
1L1、PRKAA2、CDK14、ANKRD62、PDE3B、FASLG、ARH
GAP9、DHCR24、TST、KCNMA1、BPGM、SPINK7、COL6A
3、ABCA10、CTSL1、CAST、COL18A1、AK311497、GPX
3、KPRP、UPK1B、C1S、DOCK2、JARID2、DBN1、TGFB1

10

20

30

40

50

、ZNF714、BC042588、DDX58、FPR1、IKZF1、LOC730101、WWC1、DMRT2、HIF1A-AS2、LRRN2、GPR34、DSE、APCDD1、DQ576756、ID1、PIM1、LINC00346、AK054845、CISH、NFIL3、LINC00173、NDUFA6-AS1、TME63C、CSNK1E、CSTB、IGSF11、GCNT2、LY96、FAR2、AMER1、SLC34A3、MROH6、SYT15、C4orf6、LINC00839、EDNRA、PTP4A3、FUT3、CTNNBIP1、UBALD1、EMP1、ANKRD31、RARRES3、AURKA、PCOLCE、SSBP3、CSK、MBLAC1、SCN2B、CRISP2、CHST9、VSIG4、LINC00511、SIPA1L2、PALMD、TIMP2、ADM、MYOZ1、IFI44L、HMMR、DKFZp686D16130、RAB40C、MMP24-AS1、RECL4、THRA1、CRYM、GRK5、SASH3、RRM2、KIAA0913、SH3RF3、ERV3-1、C12orf56、REN、CBLN3、DOCK7、PBK、DIRAS3、PXDC1、RASAL1、LDLRAD1、EPGN、IFI27、C1QB、CCNA2、NFKBIZ、PRDM1、GFOD2、CGREF1、EDN2、DNAH11、IRF9、SCARA3、LGALS3、SERPINB9、CCDC69、MAFF、HSN2、MFAP3L、LOC646214、FPR3、NDUFB11、ADIPOR2、PACRG、SERINC2、PSORS1C2、APOL2、KLK7、LAMP3、PLA2G4A、HTR7、BC044939、RNF208、PEG10、PIK3R6、DOK3、SERTAD4、RCAN3、AK8、CABLES1、HIST1H4H、HCG22、TCERG1L、PIF1、APOL6、ARRDC3、CCL22、ZFP36、SORBS1、EDN3、COL12A1、MDGA1、ZNF37BP、PRDM4、CCDC6、C4orf19、RBP7、GY
S2、SIGLEC1、AEBP1、TUBBP5、SAMD9、ABLIM1、DUOXAXA2、HIST1H2BG、GGT8P、ID3、DNAH17、BC150585、LLGL1、BLVRA、BC068095、NBPF10、ARG1、ZEB2、ZMYND15、ABHD4、HECA、ABHD6、BC041455、PFKFB3、DKK2、RARB、SLC15A3、SAV1、ZDHHC20、PLEKHN1、FCGBP、ZNF431、FAM25A、SHC2、KCNMB3、RASL11A、ABO、HK2、THSD7B、PHACTR2、FNDC4、CD163、PCP4L1、CENPW、EHD1、ELF3、FAM228B、LINC00628、BC024173、NR4A1、MIAT、BLM、PFKFB2、SLIT2、SFT2D2、CRIP2、PRLR、NUP210、HAPLN3、PRELID2、NME4、PTK2B、PFN2、ABLIM3、MUC22、RAB37、FOXQ1、TRIM21、AK095151、ITPKC、GHR、LRRC24、SFTA2、APOBEC3B、CAMK1、AOAH、EPN1、TMEM52、CXCL14、AK097590、DPCR1、CHI3L2、SCCPDH、ACSL4、GJA3、LINC00920、SLC5A10、MIPEPP3、RTP1、APOL3、CD40、PDPN、SYTL5、PHC1、BBOX1、EEPDP1、CIDEA、MUC4、ETV7、TMEM91、ADAMTS17、SLC37A2、MALL、NKX2-8、CES1、ASPIN、BIN2、MFSD4、PRDX5、TRPS1、LRRC37A4P、LINC00568、HILPDA、SIGLEC10、TFEC、STON1、FAM221A、GTPBP2、AIM1L、DISP2、GCKR、C21orf88、FMO1、SMPDL3B、MAF、GALE、UFSP1、AL832737、KRT2、TMC5、COL1A1、SERPINB3、HDAC5、RGCC、BC064974、C3orf67、LOC286297、AQP7、AK096066、SOX2-OT、AX748273、UBAP1L、EPS8L2、CLDN17、MT1H、PRKXP1、AX747264、AB209185、EPCAM、RPS6KB2、FUT6、UPP1、MT1G、AIM2、RANBP17、SGOL2、LRRC16B、DBP、SH3R

10

20

30

40

50

F1、TP53I3、PNLI PRP3、ST6GAL1、PLSCR4、NUF2、UNC5B、HIPK2、GPR111、H19、SLC8A1-AS1、LTBP1、FUT8、XPR1、MAP3K9、NDOR1、CNST、PPDPF、SYNPO2L、CCBL1、IGFBP6、CCDC82、CCT6B、ADSSL1、MACROD2、OSBP2、SPINK8、ANPEP、CDH11、EPAS1、PARDB6、CFTR、ANKRD20A3、SERPINA11、CRISP3、LUM、OLFM13、SEC14L1P1、KLC3、GYPC、BLVRB、CCNYL1、CRTAC1、SERPINE2、BC041347、SIRPG、PDGFD、MARCH1、MRVI1-AS1、TNFAIP8L3、LAMB4、PRTFDC1、CEP55、EPHA3、OPTN、SLC4A4、LOC100130476、ACOT4、KRTAP3-2、ACSL5、CENPE、LOC100130557、SPRR1B、NR1D2、AK056431、KCNQ5、FSTL1、MKI67、LOC100506472、KATNBL1、CNTNAP2、THEM5、MARCO、PRICKLE2、ACOT9、SLC9A2、ZNF770、MCF2L2、CSTA、及び／またはIL12Aを含む。いくつかの実施形態では、上記に記載の差次的に発現される複数の遺伝子の遺伝子のうちの任意の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11個、任意の12個、任意の13個、任意の14個、任意の15個、任意の16個、任意の17個、任意の18個、任意の19個、または任意の20個を、遺伝子発現分析から除外することができる。

10

20

【0036】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、MEOX1、ARHGEF6、GPR34、PIK3R6、STK17B、CAMK1、CNRIP1、IFIT3、AK055623、WFDC5、ADAM28、FBXL2、NFIL3、FOXQ1、CEP55、VAMP5、CCL2、MELK、SHCBP1、RRM2、PSMB10、BAK1L、KIT、SLC45A3、ZSWIM5、KRT16P2、GPR143、DDX58、RARB、LIMD2、PLIN5、C1QB、SLC16A2、CXCL16、CBRC7TM__40、PSMB9、SLC7A7、CD9、ECT2、SLC15A3、ARHGEF37、DNM3、AK098438、HLA-F、HLA-B、CDC45、FAS、SCIMP、IL18R1、MICB、NFE2L3、BDNF、SDPR、TNFRSF18、DSE、DLGAP5、KPNA2、BC069212、SKA1、MEIS1-AS3、C3AR1、APOL3、RUFY4、RGS18、TYROBP、TCIRG1、GALNT5、FPR3、ZC3HAV1L、PLK1、AX747758、CTLA4、TAP1、GPR183、CYP2R1、ORAI2、DENND4A、SCCPDH、CENPE、CDC25C、FJX1、SAV1、CHST15、SLC39A8、FLT3LG、HMMR、CENPW、CD101、SH3PXD2B、KRT23、ADA、UBE2C、FAM46A、ETV7、FAM111B、MMP14、NDC80、AADAC、CCR1、RAC2、HCK、GABRP、KIF4A、ABHD4、PRELID2、COL6A6、BC040701、NAV1、FCER1G、POC1B、PRODH、LY96、ACOT9、BUB1、PPAP2C、FAM69A、ERCC6L、MTFR2、C1QA、PRR11、GFI1、MFAP3L、SHC2、ACSL5、PSMB8、LRP12、IFITM3、IRF1、GTSE1、AQP7、LOC100506714、CASP7、C1QC、CASC5、CCNB1、GPR68、CDCA2、LAMP3、SGOL2、NUF2、SMC2、TCERG1L、MUC4、PTPN7、NCAPH、CEP19、TAGLN、C9orf40、CCNB2、SPP1、SELP、DDX60、HCST、LOC100129550、ICOS、RANBP17、SEMA6B、KIF2C、CCNA2、COPZ2、TBC1D1、TRIM22、C5orf56、CDK1、PBK、RDH10、PARP8、SMCO2、GPR82、DEPDC1、TOP2A、MB21D1、HUNK、TTK、RYR3、FSTL1、CXCR4、GLCCI1、CLMN、

30

40

50

IFIH1、DOK3、OASL、BC038574、GPR39、ZNF827、NE
K2、ST6GAL1、GATA3、CTAGE4、DUOX1、HJURP、TMPR
SS4、SEC62、EFCAB4A、ANLN、KIF20A、KIF18A、LOC
100506100、CLEC4A、VWA5A、MAPK10、AMICA1、CD3
00A、PIF1、PARVB、LAT2、SPAG5、LTBP1、IL15RA、R
HOH、IKBKAP、CHN2、BTG1、FAM83E、LINC00900、PR
ICKLE4、TLR8、AURKB、ABCA12、STRIP2、B2M、TMEM
98、SULF1、TNFRSF10A、CENPF、CD52、PITRM1、XPR
1、LIPA、CLNS1A、TPX2、ARSB、FES、IFIT2、PPM1H、
ASB2、PIM2、STIL、RGS16、PIK3AP1、LOC115110、L
PCAT4、COL6A5、HNF4G、ZEB2、CD274、MTHFD1L、TF
EC、MKI67、KIF23、ASPM、FBXO6、IL15、HLA-C、SAS
H3、FMO1、CENPI、ERI1、OLFML2B、LY75、TNFRSF10
D、DMD、SPTBN1、BUB1B、CHST11、LYZ、AOAH、PRC1、
FAM46C、PARP14、CEL、RASL11A、OSCAR、PDE10A、L
CP2、PLAT、CYTH4、APOBR、PLEKHG2、LIMA1、CLIC6
、CFH、TNRC6C-AS1、TG、SFXN3、A4GALT、ODF3B、PR
RX1、OR2A7、APOL4、BST2、MYL9、TYMS、STARD4、CD
69、CHST9、CASS4、FLG2、NCF4、IGFBP6、HCP5、ATP
2A3、LOC283070、KIF14、BLM、NUSAP1、C11orf93、
C1RL-AS1、PRR5L、RAB20、ITGAX、GALNT6、MYOF、G
CH1、SEMA3B、PPARGC1B、SLC38A5、PARP12、SOAT1
、KIF21B、CD84、AK123771、RNF207、PROCA1、CLUA
P1、IFI16、CSF1、MFSD4、UBE2L6、MX1、ATP8B4、IQ
GAP3、PCCA、ATP11C、BCL6、ZC3H12D、ABCC5、SLFN
13、HDX、RASSF6、ROBO1、GMFG、SMAD1、PLAU、PDPN
、PDE3B、ANTXR2、CCDC150、LOC100507463、C1orf
216、FAM101B、NUP62CL、UBA7、FANCI、CTSL1、IQC
K、AKAP2、ITGAE、ZNF1X1、CLDN1、USP12、C3orf52、
EPSTI1、CD40、PLSCR4、SH2D2A、LAPTM5、NBEA、AP
OBEC3D、PXDN、CTSW、HDAC9、CTSS、PARP3、EVA1C、
CCDC74A、IQGAP2、GBP1、EDNRA、IL3RA、ARMCX3、B
C013821、IFNGR1、MC1R、ARNTL、IL7R、TLR2、BTN3
A2、GNLY、LAT、ACSL4、ADAMTS9、FUT8、MPEG1、AKO
97957、ANKRD36B、SERTAD4、SCARA3、CAMK1D、PAR
P9、GPR65、DOCK7、BIN2、IFI6、TNFRSF10B、SERPI
NE1、LOC100288637、GIPR、IFI44、BTN3A3、ZNF48
7P、TLR4、IRF9、ASS1、TMED7-TICAM2、NTF4、RAB2
3、BX647608、TRANK1、USP54、HSD17B11、PDE4D、P
TP4A3、MYO3A、CD37、SLC38A6、BTG3、SLAMF1、RNF
213、CEP152、RALGAPA2、PLCB2、CD53、APCDD1、CL
STN3、SKAP1、THY1、PDE4A、KCNMB3、FAM3C、WIPF1
、LINC00173、TRIM21、TFRC、MCAM、EPHA4、CAPN13
、CLU、TMEM91、TRAF3IP3、HCG26、DTX3L、NCKAP1L
、GIMAP2、MDGA1、FAR2、APBB1IP、ERG、EVI2A、CD2
8、XAF1、DENND3、ARHGAP15、FOLH1、GLB1L、RIC8B
、LINC00865、TIGIT、IGF2BP2、IL32、CADPS2、KCN
D1、APOL6、TMC8、CTSK、ESR1、BTN3A1、ATP10A、AR
HGAP9、SIRPG、ATP8A1、RASA3、DAB2、IL18BP、MAN
1A1、ATP12A、GLRX、DDX60L、ALOX5AP、LRRC6、PRS

10

20

30

40

50

S12、LINC00673、TRAF5、COL6A1、LAG3、DOCK2、IKZF1、EPAS1、IFITM1、OAS2、SAMD4A、IFNAR2、DOCK11、COL12A1、CD226、NEDD9、L3MBTL1、SFMBT2、STON1、SRPX、C4orf21、PARVG、BC144457、TSHZ3、SMPDL3B、KIAA1456、GAB3、GSDMB、LOC729603、JAK3、DFNA5、NEK3、EXOG、KLRB1、CCDC146、CCDC82、CPT1B、N4BP2L1、SRGAP3、CYTIP、CD33、KBTBD11、SIGLEC1、AK123584、SLC22A3、CELSR3、IL16、FAM111A、ZNF702P、ACAP1、IL18RAP、GZMA、GCSAM、LRP5L、PRKXP1、MAP3K8、LOXL2、CD48、ITGA4、PDPR、P2RY10、PCP4L1、LINC00672、C10orf10、PCOLCE、SERPINB3、ITK、TMEM133、DLC1、GBP2、FAIM3、NAIP、GLIPR2、ASB9、COL6A2、AEBP1、OLFML3、BTN2A3P、SYCP2、AK054970、COL6A3、NKG7、STAT4、EIF3CL、DDX26B、ZNF37BP、COL1A1、GBP4、DL491896、LINC00939、FN1、RAD51AP2、CBWD5、WDR52、FMO4、SP140L、NLRC3、BC063788、LINC00511、PPP1R12B、AX747171、AK128252、PLCE1、PTPRB、KLRAP1、PTBLP、BC040358、MIAT、EBLN2、LCK、GNRH1、GVINP1、CLEC2B、ALDH1L2、CAPN3、NR5A2、VPS13C、C1S、AF157115、N4BP2L2-IT2、F2R、AF268386、FAM24B-CUZD1、FASLG、AX747179、SOX2-OT、LOC100506123、FARP1、AK093551、UBASH3A、ABCA10、AK127443、CLEC2D、AK095366、AK092098、TIFAB、IGFBP7、MAP1B、AL831889、RNF183、AK308965、AK092331、CECR2、FBN1、ISLR、CDH11、PTGS2、DKFZp686B07190、GIMAP1-GIMAP5、C11orf92、FAM13A-AS1、BC051760、AX747833、AK095112、ITGA1、LUM、LOC646214、SLC9A2、LOC619207、DQ573949、LOC100506472、AX748379、TOP1P1、LOC100130557、AK091624、DL490846、FGF1、AK093534、APOD、COL1A2、AK123872、C1QTNF3、AX746775、COL3A1、AK125301、ASPN、HNRNPU-AS1、SERPING1、AK123332、TRGC2、IFI44L、ADAMTS2、SEMA3A、SEC14L1P1、USP32P2、TUBBP5、PITRM1-AS1、DKFZp686M11215、RBMS3、EPHA3、PIEZO2、CSGALNACT1、AL832891、BX649158、ABCA8、FCRLB、TPGS1、SCNN1D、NFKBIA、MYH11、HES4、AK126286、SYNGR3、SPNS3、SCAND1、ZNF578、JUNB、NELL2、BC041455、PRSS22、BC068095、TGFB1、KLK5、TPTEP1、PCDHGA5、PQLC1、RASGEF1A、ZFPM1、OTOP2、LOC100129195、CECR7、CPT1C、DUOXA2、C1orf122、ROMO1、SGTA、ZNF460、EPN1、BC064974、ALKBH7、DUSP14、MVD、TEF、NDUFB11、COX7A1、TNIP1、FBXW4P1、HIST1H2BJ、CDR2L、CCDC85B、及び／またはCYP27A1、またはこれらの任意の組み合わせを含まない。

【0037】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、CDC34、ZNF703、BC019880、BC063600、VSI8、OPTN、ADCY9、SERAD1、MACROD1、SRCIN1、SPRR1B、BICD1、DNAJB5、AMDHD2、DEAF1、ZNF726、GJA3、SLC2A4、NME4、CC

L22、EHD1、ETV5、SLC6A9、ATP6V0C、UBTD1、PITX1
、JUND、MUC1、EGLN2、PPP1R15A、SNPH、TSPO、AURK
C、NBP16、METTL21A、CD164L2、PCBP1、TTC40、MA
RCO、SV2A、ITM2A、SYNE4、AX748015、BOK、KRT18、
RAB40C、LGALS3、LLGL1、LOC646862、CCDC157、VA
V1、KCTD17、DIS3L2、PIP5K1C、LOC100130705、ST
XBP6、ARHGAP44、XXYLT1、DVL1、LRG1、C17orf103
、RAB36、NAPRT1、GCAT、ZNF556、NETO2、ZNF208、A
RID3A、GATSL2、NBP10、KIF1C、RPL23AP82、DBP、
OAZ3、CDKN1A、GLTPD1、CNTNAP2、METRNL、MIF、SD
C1、KLC3、HMOX2、FBXO32、NUDT8、MRC2、PFKFB2、R
BM10、TMEM127、RABGGTA、MAPK8IP1、SRXN1、RAP2
B、FRMD6-AS1、BAIAP2、FKBP8、RPS6KB2、FAM122C
、ITPRIPL2、FAM222A、LZTS1、ENTPD2、PTPN20A、S
TEAP4、BPGM、SCRIB、LFNG、NFKBIZ、PCDHGA1、MLX
IP、CBX4、PWWP2B、TPRG1L、SH3BP5L、SYAP1、NAPA
、RCAN3、AK095151、NCK2、DLGAP1-AS1、ARRDC1、P
TK2B、LOC100996255、BC040700、TEX9、ABLM2、R
NF10、SH3GL1、HSFX2、CSRNP1、ANKS1B、KCTD11、R
EEP6、C1orf210、GNA15、IER3、PLCD3、BLVRB、PCN
XL2、GALNT14、GPD1、BCKDHA、PLA2G4B、FKBP1A-S
DCBP2、SLC34A3、UBALD1、MAPK7、LRRC16B、TPRN、
C10orf12、MMP24-AS1、ITPKC、NDOR1、FAM86DP、S
LC2A4RG、HIST1H2AE、SAMD10、KIAA0913、EPCAM、
MEGF9、FAM86EP、MXRA8、FBXL22、ACTG1、CX3CL1、
AREG、ZDHHC2、MARCKS、MYL12A、SIRT7、MYRIP、AC
SL6、JARID2、PFKL、SH2D3A、STXBP1、DHRS4L2、DZ
IP1、SPHK1、CHAC2、CABLES1、ANKRD36C、S100A10
、CCT6B、ANXA11、SPINT1、SERTAD2、DMTN、CHMP4C
、RTN1、EME2、KCNK5、SSBP3、MAF、SAMD4B、ARL4C、
FAM83D、TUBA4A、YPEL3、UPRT、DNAJC5、DBN1、PXD
C1、TMEM86A、BTBD19、SDCBP2、PLCXD1、CYP2W1、I
L1A、DKFZp667P0924、SPAG4、PANK1、FOXO3、CYP2
U1、HSPA6、HECA、UNC5B、PARD6B、PEBP1、EGOT、WW
C1、NR1D2、C4orf19、HBB、DEF8、HDAC5、KIAA0226
、CNNM1、BSPRY、UBE2E2、NDRG4、AK311374、MBLAC
1、RPS6KL1、GPSM1、SLC9A3R2、TMEM74、CDK14、PR
DM4、SERHL2、SEC14L1、HSPB8、H2AFJ、PINK1、UFS
P1、PER1、ZSWIM4、ANKRD20A4、IGFBP2、LINC0026
5、CPNE5、DQ576756、MORN4、UNC13D、FAM222B、AV
PI1、TMEM63C、PMAIP1、HIST1H4E、HMGCS1、ARMCX
5-GPRASP2、LRIG1、ZDHHC20、MAP3K9、RNF11、ZNF
800、VMAC、CXXC5、RND3、TMEM80、LCN2、ZFP36、SI
PA1L2、PDGFD、CNPPD1、FAM134B、TMED3、FZD7、DN
M1、TUBB6、NINJ2、CLCF1、MAP2K1、XK、HOTAIRM1、
SALL2、C20orf24、ISG20、PNMA1、LNX2、DHCR24、P
LA2G4A、PRDX5、CEACAM19、FBXO27、C15orf48、PL
A2G4F、CSNK1E、SOCS6、TEAD1、PDZD8、HIST2H2BE
、FAM102A、STAR、HIST2H2BF、B3GNT7、HP07349、L
GMN、TMEM79、CRYL1、SEC14L2、RNF24、CCDC127、C

10

20

30

40

50

OL18A1、FLJ11235、RUNDC3B、EFNB3、B3GNT8、AHC
Y、OXR1、TBKBP1、PHACTR4、ATP1B1、TSPAN13、HEB
P2、S100A16、ITGB5、SULT2B1、CTIF、ZSCAN18、SP
6、PANK2、RCOR2、ARHGEF26-AS1、FAM161B、MKNK2
、KIAA1244、ARHGAP39、TST、AK8、FAM46B、AHDC1、
VPS37B、IMPA2、FOSL2、ZNF770、TMEM40、HIPK2、P
RSS27、ZNF430、AX748345、KIF26A、PLEKHG4B、XY
LB、AK094188、GLTP、GUCY2D、SNX8、ADIPOR2、SER
PINB9、HBA1、PRSS8、PKP3、DTX2、ZNF382、JUN、TS
PYL4、CAMSAP3、CSK、ABHD6、ELF3、TMEM52、GTPBP
2、LINC00319、PAPL、BC046483、RFFL、WNT4、NUP2
14、MFSD7、CGREF1、C7orf73、FAM149A、NAGK、TYR
O3、ID1、PLIN3、HIST1H2BK、SNX16、ZNF582、ZFAN
D5、ABHD5、LDHD、SFT2D2、LOC646999、FAM20A、ND
UFA6-AS1、N4BP3、PPP1CB、CCDC6、GALE、ASCC2、F
FAR4、WWTR1、NOXO1、INPP5A、FER、FAM84A、CNKSR
3、SPRR1A、PIK3C2G、MROH6、SPEC1、LOC285074、
FUT3、DIRAS3、ARHGAP28、GBP6、TMEM65、KIFC3、S
100A14、DBNDD1、MAP1S、THRA1、BCOR、SH3D19、DM
PK、AKAP6、PLEKHG6、C9orf66、IL1RL2、NHS1、PL
EKHN1、IFRD1、CCDC110、TP53BP2、TTC9、SRGAP2D
、KCNMA1、RNF208、ENPP4、RRAGD、PLB1、BDKRB1、A
MER1、AK289390、NCKAP5、ANKH、FAM83A、PCLO、ZN
F425、HEG1、SYT8、PDLIM2、CDKN1C、MRVI1-AS1、F
AM78B、PLLP、ASPG、CASP10、RDH5、CAPS2、CAST、M
DFIC、USP6NL、SLC10A6、BLVRA、ADSSL1、SEC24C、
RTN4RL1、GFOD2、CCDC69、SPSB3、BC131755、CMAS
、ANKRD6、HBP1、C8orf47、NSG1、PLEKHM1、BAI1、R
NF128、TMOD3、SLC6A8、TMEM8A、RHOD、PKDREJ、NM
RK1、AK130329、TAB3、CTNNBIP1、TRPS1、WNK2、RD
H12、UPP1、ABHD12、KIAA0355、UBAP1L、ARHGEF4、
LINC00887、EFNA5、FAM86FP、SMCR7、KRT79、TEC、
SAMD9、AKR1C3、MGST1、NOV、ITPRIP、LINC00152、
S100A6、LOC401052、FAM129B、TRIM56、PDZD4、GY
LTL1B、FAM109A、PKIB、HIST1H4H、FAM221A、PAX9
、PYGB、AL110181、PLEKHF1、RNF224、ARRDC3、SLC
2A11、PRDM1、GYPC、PMM1、ARHGAP10、CLIC3、RECQ
L4、BC039551、AX748273、TMEM154、NCOA1、CLEC3
B、C15orf62、UCA1、C19orf26、SERINC2、PHACTR1
、AHNAK2、ABCA3、RIOK3、MYOM3、CLEC5A、TIMP2、M
T1X、LINC00568、FOXI2、DOCK9、SUCCO、UCKL1-AS1
、MPZL3、TAX1BP1、WNT2B、GATM、LINC00675、CXor
f57、CECR6、C6orf132、ABO、MOSPD1、ARG2、ELL2、
HTR7、RAP2A、SRGAP2C、TOB1、TMIE、TICAM1、FHOD
3、KATNBL1、CPPED1、UNC13B、C1orf21、MARCH1、C
ITED2、TUFT1、AIFM2、KLRG2、TUBB2A、SLC7A5、CO
L7A1、HIST1H3F、CNN3、HIST1H2AC、CD68、AK4、SN
X24、FBXL16、MACROD2、HK2、EPS8L2、DOPEY2、SMI
M5、SLIT2、IL22RA1、AK127120、FAM214A、NCCRP1
、ARHGAP5-AS1、DHRS1、HCAR1、HIST1H1C、POU3F1

、ADM、LINC00628、ARSG、RNF169、ADM2、BAIAP3、AIM1L、HMOX1、C15orf52、TNS1、SLPI、NCR3LG1、KLB、AK127124、FBXO34、RPS6KA6、TMEM254、SNCG、RPL1L1、CNST、C4orf3、WASF3、AX747104、RAB17、SMCO4、BC039389、BNIPL、B3GNT3、PPDPF、SNED1、FAM95C、CXCR7、CLCA3P、C7orf55-LUC7L2、LINC00551、ARHGAP20、MB、FAM13C、SLC1A3、OR7E14P、ADARB2、AK093443、SPTSSB、AK128563、ANGPT1、FMO2、RBP1、CCL14、NWD1、TRPC1、ZNF471、ZFP28、OCA2、GNE、CTH、SFRP2、FAM181B、AX747081、AGR2、PDE4C、CACNA2D3、NHS、UGT1A9、BC027846、GSTM3、OXGR1、LINC00202-1、MROH7、TUB、PLCD4、B4GALNT4、CD177、TEX101、ABI3BP、CDKL2、TNFSF9、PLEKHG1、AK128534、RTEL1、WNT5A、AK128619、NAALADL2、PGLYRP4、FLJ41484、GLDN、CLCA4、RIMBP2、COL4A6、PMFBP1、TNNT3、CD302、AK127224、AK094577、FGF14、AQP5、SPRR2C、B3GNT6、BC010924、GSTA1、CYP3A4、LHX4、C17orf61-PLSCR3、FMO9P、PLSCR3、IL23A、NOS3、IGFBP5、FCGR1A、APOE、SLC26A9、KRT14、RRAD、SEMA3C、APOC1、GABRA4、PLA2G4E、TPPP3、NFKB2、C8orf44-SGK3、AL049415、CCDC28B、及び／またはDKFZp586B1922、またはこれらの任意の組み合わせを含まない。

10

20

30

40

50

【0038】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ANKRD20A12P、SGSM1、TRIM39-RPP21、MT1F、LRRc37A、HIST2H2BA、HYDIN、CAMK2B、IFNE、TSNAX-DISC1、CXCR1、AK300387、DQ587119、LOC100499484-C9ORF174、PLA2G4D、AK316321、X69637、SLC38A3、KCNQ3、LRRRC37、FLJ22184、ZNF625-ZNF20、NOG、GDF7、TMEM189-UBE2V1、LOC400891、ARC、LPA、TDRG1、CDH20、C18orf61、MT1M、LOC441178、LOC149086、LMAN1L、AQP7P3、MT1A、MUC5B、TGM6、CCR3、SHD、SIX2、C6orf223、LOC154092、CEBPE、LINC00092、C12orf28、NFE2、MZB1、CLDN24、ELK2AP、HK3、CLDN22、FAM110B、FW340046、GATA1、MGC45800、SLC5A8、CR1、MGC32805、IL5RA、SOCS1、FOXD1、RGS13、TREM2、LIPG、STAP1、TTLL13、LOC100506585、GFRA2、ENPP3、CAPN8、FAIM2、SAA2、HAS2、OSM、DEFB104B、KIAA0125、LILRA6、AK124806、C9orf84、EGR2、CD1B、SIGLEC8、SNORA21、SIRPB1、SIGLEC7、MKX、ADAM12、C1orf167、CD300LB、APOC4-APOC2、ICAM4、LILRB5、IL13、BATF3、DBC1、C1orf228、BC075797、HRH2、COL4A3、AFF2、EXOC3L4、GCSAML、CD180、TNNC1、GFRA3、BC045578、CCDC60、DDO、GALR2、C1orf186、PITX2、APOC2、SLC2A6、CCL11、CD79A、TMEM92、NPY4R、TNFRSF4、RPPH1、DPEP2、TPSD1、HSP90AB4P、CHST1、C2CD4C、MUC16、CDHR3、AK125558、ASRGL1、LYPD1、C4orf48、LILRB4、CRB2、SAMD14、C19orf38、DQ658414、LRRRC25、CD300C、FOX

D2-AS1、TMOD1、CYP1B1、RENB P、CCDC19、CYP4Z1、LILRA1、CCDC170、HSD17B2、HAGHL、P2RX5、PTGDR2、BCL2A1、USP30-AS1、LYL1、CCRL2、IL2RA、CD1D、ERN2、MISP、BCL2L14、AK126744、ST8SIA6、KLHDC7B、TESC、AX747756、URGCP-MRPS24、LBX2-AS1、AATK、CTRL、CLNK、及び／またはRET、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、上記に記載の差次的に発現される複数の遺伝子の遺伝子のうちの任意の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、または任意の10個の遺伝子を、遺伝子発現分析から除外することができる。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、HRNR、MAP1LC3B2、TOLLIP-AS1、DCLK1、Clorf170、CCSER1、STK33、IGLON5、DHRS2、BC133670、FBXO39、ITGBL1、LINCO00920、MCF2L2、AL831977、SBSPON、ANKRD36BP1、CCL20、AK056396、FAM35DP、SEPT3、CCL21、PDXP、LOC100132891、ABHD16B、LOC100288181、DMRT2、PPP1R36、FAM83A-AS1、TRAM1L1、GRIN2A、SOWAHA、LOC729970、LOC100127983、SLC35F3、NPPC、HIF1A-AS2、DISP2、SERPINA11、MTUS2、ACADL、PCDH20、KBTBD12、SLITRK5、AX746725、CXCL2、ISM2、AADACL2、TDRD5、AK095621、DES、DIRAS1、LOC100289511、RNF182、CYP2B7P1、CR936677、IRX6、CES1P2、AK054845、REN、PEG10、DKK2、RTP1、IL19、KCNJ16、CTAGE15、SYT2、MMRN1、AP4B1-AS1、DNAH17、AK096066、BC041347、BC034424、DKFZp686D16130、BC150585、AB209185、DKFZp547K2416、CCDC39、及び／またはAJ515158、またはこれらの任意の組み合わせを含まない。

20

【0040】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、IFNGR1、STAT4、CTLA4、IL12A、IRF1、STAT1、GZMA、LAG3、CD28、CCL5、CD8A、IL12RB2、PRF1、CXCL9、及び／またはCXCL10、または少なくとも10個の遺伝子、少なくとも11個の遺伝子、少なくとも12個の遺伝子、少なくとも13個の遺伝子、または少なくとも14個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

30

【0041】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ANO1、TMEM71、CCL26、CTSC、HRH1、ALOX15、SIDT1、POSTN、SLC26A4、HDC、LRRC31、CPA3、DPYD、TNFAIP6、NTRK1、HLF、CXCL1、CLC、B2M、COL8A2、CA2、CXCL6、DPP4、SERPINB4、DSG1、FCER1A、KRT14、及び／またはKRT16、または、少なくとも20個の遺伝子、少なくとも22個の遺伝子、少なくとも24個の遺伝子、少なくとも26個の遺伝子、または少なくとも27個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CDH26、LOXL4、CFI、CCL24、CH25H、KRTAP3-2、IVL、SPRR3、TPSAB1、MMP12、UBC、RASGRP1、MKI67、TGFB1、VCAM1、FLG、TFRC、MMP9、GATA3、CTSS、EML5、IL13RA1、EDNRA、UPK1B、DHRS9、VIM、SPRR2D、COL3A1

50

、COL1A1、TUBB、CEACAM7、SERPINE1、COL1A2、TNFSF13B、SPP1、FZD10、CCL5、KIAA1199、MMP2、TNC、SPRR2C、COL5A2、PPIA、CLTC、STAT6、SH2D1B、HPR1、CDH1、GUSB、FMO2、CLEC7A、CLDN7、及び／またはALAS1を含む。いくつかの実施形態では、上記に記載の差次的に発現される複数の遺伝子の遺伝子のうちの任意の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、または任意の10個の遺伝子を、遺伝子発現分析から除外することができる。

【0043】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CTSC、ANO1、ORAI1、ATIP1345、C1orf74、GCNT2、TRPM6、AP2M1、NTRK1、TRAPPC3、PITRMI1、MFHAS1、CLNS1A、NDUFA4、PHLDB2、TNIP2、CA2、ID3、COX6C、及び／またはGLDC、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CRISP3、C1orf177、SPINK8、NUCB2、ZNF416、AMACR、TP5313、AMFR、BC107108、MUC21、CRISP2、GYS2、SFTA2、PAQR8、A1F1L、SPRR3、NDUFA4L2、CSTB、KRT4、及び／またはAK097161、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、GPR97、LRRC31、GCNT2、VSTM1、HK3、CCL26、CEBPE、ATP13A5、CCR3、TRPM6、CTSC、ANO1、SUSD2、SLC26A4-AS1、BCL2L15、MT-CO2、LITAF、SYNPO、AP2M1、及び／またはCLC、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ZNF416、ENDOU、SEPT5-GP1BB、EPGN、CRISP3、C2orf16、HSPA2、C1orf177、UACA、SPINK8、EPB41L3、CCNYL1、NDUFA4L2、SFTA2、NCOA1、AMFR、TGM3、KRT13、DPCR1、及び／またはNUCB2、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

【0045】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、BC043620、ARHGEF16、ATP13A5、MT-ATP6、RBM38、ARHGEF35、RHOT2、PPARGC1B、MRPL43、GIPC2、PP7080、GAD1、SCRN2、UQCC、FADD、LINCO00116、ZNF48、NDUFB10、CLNS1A、及び／またはPHLDA3、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、EPB41L3、NUCB2、A2ML1、CRISP3、TMED3、ZNF426、KRT32、MAPK3、CRYAB、C1orf177、LAMB4、A1F1L、BC107108、TMEM57、TNFRSF11A、CSTB、DPCR1、VSIG10L、CRISP

2、及び／またはACPP、または少なくとも15個の遺伝子、少なくとも16個の遺伝子、少なくとも17個の遺伝子、少なくとも18個の遺伝子、または少なくとも19個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、下方方向に差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ALOX15、CCL26、POSTN、NRXN1、及び／またはCCR3を含む。いくつかの実施形態では、上方方向に差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、SPINK8及び／またはDSG1を含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、MUC5AC、CCL18、CCL13、FCER2、CCL11、IL33、PTGDS、TSLP、DPP4、IL25、IL4、IL13、IL5、GATA3、CCR4、CLC、CCR3、PTGDR2、TPSAB1、HDC、IL1RL1、GATA1、SIGLEC8、CMA1、POSTN、ALOX15、CCL24、HRH1、STAT6、IL4R、MUC5B、ARG1、FCER1A、CCL17、及び／またはIL13RA、または、少なくとも38個の遺伝子、少なくとも30個の遺伝子、少なくとも32個の遺伝子、少なくとも33個の遺伝子、または少なくとも34個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CDA、EMR4P、CPR97、SIGLEC10、CD500LB、IL5RA、SIGLEC8、RAB37、IL1RL1、TESC、TREML2、ADAM5、MMP25、DAPK2、TRPM6、TPSAB1、CPA3、TPSB2、AIM2、SFRP1、CADM1、SCIN、CFI、CCNT3、CDH25、NTN1、EDAR、CAPN14、CALNT4、SIDT1、PLA2G3、IFFO2、HAS3、CDH3、ID3、MFHAS1、SLC10A1、SERPINB4、IGFBP3、SUSD2、TNFSF13、LHFPL2、CTSC、CCNT2、SH3RF2、LITAF、KCNJ2、MAP3K14、TMTC3、KITLG、SCK1、TMEM173、PDZK1P1、IGFL1、EML1、SPINK7、CNFN、ZNF365、BNIP3、ME1、PPP2R2C、ANKRD37、CCNYL1、HSPA2、SAMO5、RFK、ZNF101、ZNF555、ZNF662、KIF21A、KRTAP3-2、YOD1、ZNF02、PHACTR2、PALMD、CYP2C15、TFAP2B、BOC、PFN2、及び／またはFAM125A、または少なくとも75個の遺伝子、少なくとも76個の遺伝子、少なくとも77個の遺伝子、少なくとも78個の遺伝子、もしくは少なくとも79個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CCL26、MUC5B、CLC、IL1RL1、HDC、IL13、FCER1G、GATA2、及び／またはKITを含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、FLG、DSG1、SPINK7、SPINK8、SPINK5、KLK7、HAS3、THBS1、MMP9、LOX、POSTN、TIMP1、HAS2、IL13、PDGFRA、及び／またはLTBP2、または少なくとも10個の遺伝子、少なくとも11個の遺伝子、少なくとも12個の遺伝子、少なくとも13個の遺伝子、または少なくとも14個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、DSG1、SPINK5、SPINK7、及び／またはSPINK8を含む。

【0049】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CCL26、CCR3、ANO1、及び／またはSPINK8を含む。

【0050】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、UPK

10

20

30

40

50

1 B、SH2D1B、CDH26、POSTN、及び／またはDSG1を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ALOX15を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、CCL26及び／またはCCR3を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、POSTNを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、MUC5Bを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、mKi67、いくつかのコラーゲン遺伝子、DSG1、及び／またはSPINK8ファミリーメンバーを含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、SPINK5、SPINK7、及び／またはSPINK8を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、ANO1を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、NRXN1及び／またはNTRK1を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、IL13、CCL17、CCL18、及び／またはCCL26を含む。いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子のうちの遺伝子は、K16及び／またはMKI67を含む。

10

20

30

40

50

【0051】

いくつかの実施形態では、方法は、複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対するデュピルマブコア遺伝子シグネチャーのスクリーニングを含み、複数の疾患試験の各疾患試験における全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことを含む。いくつかの実施形態では、複数の疾患試験からの全トランスクリプトームプロファイルに対するデュピルマブコア遺伝子シグネチャーのスクリーニングは、差次的に発現され、かつデュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーに含まれている複数の遺伝子を使用して、複数の疾患試験におけるすべての疾患について正規化エンリッチメントスコア（NES）を生成することを含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、NESは、好酸球性食道炎のNES（EoE-NES）、EoEにおける2型遺伝子発現シグネチャー（2型-NES）、及び／またはDpxOme-EoE（商標）NESを含む。いくつかの実施形態では、NESは、EoE-NESを含む。いくつかの実施形態では、NESは、2型-NESを含む。いくつかの実施形態では、NESは、DpxOme-EoE（商標）NESを含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、方法は、疾患と健常対象について行われる複数の疾患試験の各疾患試験における全トランスクリプトームプロファイルに差次的遺伝子発現分析を行うことを含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、複数の疾患試験は、Gene Expression OmnibusデータベースまたはArrayStudio DiseaseLandデータベースを含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、NESは、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される。いくつかの実施形態では、NESは、正及び負の遺伝子セットについて別々に計算される。

【0056】

いくつかの実施形態では、NESは、最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでランク付けされた遺伝子リスト（R+）を生成することによって生成される。いくつかの実施形態では、NESは、R+内の正の（すなわち、最も上方制御された）遺伝子セット（S+）及びR-内の負の（すなわち、最も下方制御された）遺伝子セット（S-）（ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである）に

ついて独立してヒット（すなわち、コアシグネチャー内の遺伝子のランク）を特定することにより生成される。いくつかの実施形態では、NESは、R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方のヒットを保持することによって値を再び順序付けることによって生成される。いくつかの実施形態では、NESは、組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算することにより生成され、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する（ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである。いくつかの実施形態では、NESは、累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア（ES）を決定することによって生成される。いくつかの実施形態では、この段落で開示される順序付けること、特定すること、組み合わせること、計算すること、及び決定することは、ESの帰無分布を計算するために、ランダムな遺伝子セットで1,000回繰り返される。いくつかの実施形態では、ランダムな遺伝子セットは、全トランスクリプトームからランダムに選択される遺伝子のリスト（元の遺伝子セットと同じサイズ）である。いくつかの実施形態では、ESは、ESの帰無分布の算術平均でESを割った値として生成される。

10

【0057】

いくつかの実施形態では、方法は、観察されたESを帰無分布または試料ラベル（疾患／健常）の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、ランク付けされた遺伝子リスト（R+）を生成するために最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることは、log2倍率変化またはzスコアを使用することを含む。いくつかの実施形態では、倍率変化、統計（例えば、Wald検定、T検定）、シグナル対ノイズ比（標準偏差によってスケールされた平均値の差）を2群の比較に使用することができる。いくつかの実施形態では、遺伝子発現値またはzスコアを、単一試料NESに使用することができる。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、R+及びR-は、疾患試料における平均遺伝子発現量を健常試料における平均遺伝子発現量と比較したlog2倍率変化によってランク付けされる。

【0060】

いくつかの実施形態では、方法は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患についてNESを計算することを含む。

30

【0061】

いくつかの実施形態では、有意なNESを有する疾患はデュピルマブによる治療に適している。

【0062】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を特定する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定することを含む。

40

【0063】

いくつかの実施形態では、方法は、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することを含む、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することを含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、方法は、対象からの全トランスクリプトームプロファイルを変換することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、zスコアをランク付けすることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、差次的に発現され、デュピルマブ

50

治療コア遺伝子シグネチャー内にある複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされた z スコアについて正規化エンリッチメントスコア (NES) を生成することを含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、方法は、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して NES を生成することを含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、NES は、複数の遺伝子内の各遺伝子発現量を z スコアに変換し、最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることで R+ の値を生成することによって生成される。いくつかの実施形態では、本方法は、ランク付けのために遺伝子発現量の値（いかなる変換も行わない）を使用することができる。いくつかの実施形態では、NES は、R+ 内の正の（すなわち、最も上方制御された）遺伝子セット (S+) 及び R- 内の負の（すなわち、最も下方制御された）遺伝子セット (S-)（ただし、R- は、逆転された値を有する R+ の逆のランク付けである）について独立してヒットを特定することにより生成される。いくつかの実施形態では、NES は、R+ と R- を組み合わせ、S+ 及び S- の両方のヒットを保持することによって値を再び順序付けることによって生成される。いくつかの実施形態では、NES は、組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算することにより生成され、累積スコアは、i 番目の遺伝子がヒットである場合、 $\frac{r_i}{p} / \sum_{j \in S} \frac{r_j}{p}$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する（ただし、S は S+ 及び S- 内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子 i の値であり、p は r の重みである。いくつかの実施形態では、NES は、累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア (ES) を決定することによって生成される。いくつかの実施形態では、この段落で開示される順序付けること、特定すること、組み合わせること、計算すること、及び決定することは、ES の帰無分布を計算するために、ランダムな遺伝子セットで 1,000 回繰り返される。いくつかの実施形態では、NES は、ES の帰無分布の平均値で ES を割った値として生成される。

【0067】

いくつかの実施形態では、方法は、健常対照試料から 95 パーセンタイルの NES を決定することによって統計的有意性を計算することにより生成される。

【0068】

いくつかの実施形態では、NES は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患について NES を計算することにより生成される。いくつかの実施形態では、NES は、複数の疾患試験の各疾患試験についてのランク付けされたリストを使用して、複数の疾患試験のすべての疾患試験について NES を計算することによって生成される。

【0069】

いくつかの実施形態では、対象の NES が、健常対照の NES よりも高い場合、対象は、デュピルマブ治療に適している。

【0070】

本開示は、疾患、障害、または状態のデュピルマブ治療のための臨床試験を実施する方法であって、臨床試験の臨床エンドポイントとしてデュピルマブコア遺伝子シグネチャーを使用することを含む方法を提供する。

【0071】

いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を判定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することによって生成される。

【0072】

いくつかの実施形態では、本臨床試験は、デュピルマブによる被験者の治療の開始前と

10

20

30

40

50

、デュピルマブによる被験者の治療の開始後の少なくとも1つの時点において、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーについての正規化エンリッチメントスコア（NES）を生成することを含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療が、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーのNESを許容可能な値まで低下させる場合、臨床エンドポイントは達成されている。

【0074】

いくつかの実施形態では、NESは、最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することによって生成される。いくつかの実施形態では、NESは、R+内の正の（すなわち、最も上方制御された）遺伝子セット（S+）及びR-内の負の（すなわち、最も下方制御された）遺伝子セット（S-）（ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである）について独立してヒットを特定することにより生成される。いくつかの実施形態では、NESは、R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方のヒットを保持することによって値を再び順序付けることによって生成される。いくつかの実施形態では、NESは、組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算することにより生成され、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r_i / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する（ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである。いくつかの実施形態では、NESは、累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア（ES）を決定することによって生成される。いくつかの実施形態では、この段落で開示される順序付けること、特定すること、組み合わせること、計算すること、及び決定することは、ESの帰無分布を計算するために、ランダムな遺伝子セットで1,000回繰り返される。いくつかの実施形態では、NESは、ESの帰無分布の平均値でESを割った値として生成される。

【0075】

いくつかの実施形態では、NESは、観察されたESを帰無分布または試料ラベル（疾患／健常）の並べ替えと比較することによって統計的有意性を計算することによって生成される。

【0076】

いくつかの実施形態では、R+の値を生成するために最も正の（すなわち、最も上方制御された）値から最も負の（すなわち、最も下方制御された）値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることは、log2倍率変化を使用してデュピルマブ治療後の遺伝子発現量とデュピルマブによる治療の開始前の遺伝子発現量とを比較することを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、複数の試料が対象から得られ、各試料についてNESが生成される。

【0078】

差次的遺伝子発現は、対象からの生体試料における少なくとも1つの遺伝子のRNA／転写物発現の定量化（すなわち、潜在的に多くのRNAに基づく測定値）を含む。本明細書で使用する場合、「遺伝子」とは、ノンコーディング遺伝子／バイオタイプ（例えば、長鎖ノンコーディングRNA）も含むことを意味する。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、対象からの生体試料における少なくとも1つの遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも10個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも20個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも30個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発

現は、少なくとも40個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも50個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも60個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも70個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも80個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも90個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも100個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも125個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも150個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも175個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも200個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも300個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも400個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも500個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも600個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも700個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも800個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも900個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも1,000個の遺伝子のRNA発現レベル（複数可）の定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも5,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも10,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも15,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも20,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも25,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、少なくとも30,000個の遺伝子のRNA発現レベルの定量化を含む。

10

20

30

40

50

【0079】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、タンパク質コード遺伝子、ノンコーディング遺伝子、長鎖ノンコーディングRNA、ミトコンドリアrRNA、ミトコンドリアtRNA、rRNA、リボザイム、B細胞受容体サブユニット定常遺伝子、及び／またはT細胞受容体サブユニット定常遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、タンパク質コード遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、ノンコーディング遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、長鎖ノンコーディングRNAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、ミトコンドリアrRNAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、ミトコンドリアtRNAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、rRNAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、リボザイムを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、B細胞受容体サブユニット定常遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの遺伝子は、T細胞受容体サブユニット定常遺伝子を含む。

【0080】

本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいても、生体試料は、対象からの臓器、組織、細胞、及び／または生物学的流体に由来する試料を含む。いくつかの実施形態では、生物学的流体は、血漿、血清、リンパ、精液、及び／または粘膜分泌物を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は、血液、精液、唾液、尿、糞便、毛髪、歯、骨、組織、または頬側試料を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は、生検によって対象から得られる。

【0081】

いくつかの実施形態では、RNA発現は、RNAシーケンシングによって部分的に決定され得る。いくつかの実施形態では、RNAシーケンシングのリードを、ゲノムにマッピングすることができる。いくつかの実施形態では、ゲノムは、ヒトゲノムである。いくつかの実施形態では、ヒトゲノムは、参照アセンブリGRC h38である。いくつかの実施形態では、RNAシーケンシングのリードは、少なくとも1つのタンパク質コード遺伝子、少なくとも1つの長鎖ノンコーディングRNA、少なくとも1つのミトコンドリアrRNA、少なくとも1つのミトコンドリアtRNA、少なくとも1つのrRNA、少なくとも1つのリボザイム、少なくとも1つのB細胞受容体サブユニット定常遺伝子、及び／または少なくとも1つのT細胞受容体サブユニット定常遺伝子のものに限定され得る。いくつかの実施形態では、RNAシーケンシングのリードは、そのように限定されない。いくつかの実施形態では、配列は、鎖特異性なしで、鎖特異的リバースファーストリードマッピングを用いて、または鎖特異的フォワードファーストリードマッピングを用いてマッピングすることができる。いくつかの実施形態では、配列は、鎖特異的リバースファーストリードマッピングを用いたkalisto v0.45.0を使用してマッピングすることができる(Bray et al., Nat. Biotechnol., 2016, 34, 525)。いくつかの実施形態では、転写物数を遺伝子数に統合することができる。いくつかの実施形態では、統合は、tximportを使用して行うことができる(Soneson et al., F1000Research, 2015, 4, 1521)。

【0082】

いくつかの実施形態では、対象のNESの決定は、対象からの生体試料中の1つ以上の遺伝子のRNA発現レベル(複数可)を判定することと、このRNA発現量をプラセボからの対応する遺伝子のRNA発現量と比較することと、RNA発現量の相対差を決定することと、個々のRNA発現量の変化をNESに統合することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象のNESの決定は、対象からの複数の生体試料中の1つ以上の遺伝子のRNA発現レベル(複数可)を決定することと、複数の試料にわたるRNA発現量の相対差を決定することと、個々のRNA発現量の変化をNESに統合することと、を含む。いくつかの実施形態では、RNA発現レベル(複数可)を測定する遺伝子としては、タンパク質コード遺伝子、長鎖ノンコーディングRNA、ミトコンドリアrRNA、ミトコンドリアtRNA、rRNA、リボザイム、B細胞受容体サブユニット定常遺伝子、及び／またはT細胞受容体サブユニット定常遺伝子が挙げられる。いくつかの実施形態では、パネル内の遺伝子のRNA発現量の相対差を、パネル内にない遺伝子のRNA発現量の相対差と比較する。

【0083】

本開示は、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象を治療する方法であって、a)対象を、デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有するものとして特定することであって、i)デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーを生成することと、ii)対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることと、iii)対象がデュピルマブ治療に適しているかどうかを判定することと、を含む、前記特定することと、b)デュピルマブによる治療に適した疾患または状態を有する対象にデュピルマブを投与することと、を含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0084】

いくつかの実施形態では、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーは、複数の治療試験においてデュピルマブ治療群とプラセボ治療群との差次的遺伝子発現を決定し、差次的に発現している複数の遺伝子を特定することを含む。

【0085】

いくつかの実施形態では、複数の治療試験は、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、喘息、草アレルギー、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現から特定されるコア遺伝子シグネチャーの遺伝子は、5つの治療試験のうち、3つ以上で倍率変化 ≥ 2 、かつ／または $q < 0.05$ を有するものとして選択される。いくつかの実施形態では、倍率変化は、デュピルマブ治療群からプラセボ治療群における発現量の変化を差し引くことを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験における差次的遺伝子発現は、デュピルマブによる治療前のベースライン遺伝子発現量とデュピルマブによる治療後の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、喘息及び草アレルギー治療試験における差次的遺伝子発現は、アレルゲンチャレンジを行った場合の遺伝子発現量とアレルゲンチャレンジを行わない場合の遺伝子発現量とを比較することによって行われる。いくつかの実施形態では、差次的遺伝子発現は、マイクロアレイまたはRNAseqによって分析される。いくつかの実施形態では、好酸球性食道炎、喘息、及び草アレルギーの治療試験の差次的遺伝子発現は、RNAseqによって分析される。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎及び鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の治療試験の差次的遺伝子発現は、マイクロアレイによって分析される。

【0088】

いくつかの実施形態では、差次的に発現される複数の遺伝子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3、または、少なくとも40個の遺伝子、少なくとも42個の遺伝子、少なくとも44個の遺伝子、少なくとも46個の遺伝子、または少なくとも47個の遺伝子を含むこれらの任意のサブセットを含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、対象からの全トランスクリプトームプロファイルに対してデュピルマブコア遺伝子シグネチャーをスクリーニングすることは、i) 対象からの全トランスクリプトームプロファイルをzスコアに変換することと、ii) zスコアをランク付けすることと、iii) 差次的に発現され、デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャー内にある複数の遺伝子を使用して、すべてのランク付けされたzスコアについて正規化エンリッチメントスコア(NES)を生成することにより、対象におけるデュピルマブシグネチャー濃縮度を表すことと、を含む。

【0090】

いくつかの実施形態では、NESは、正の遺伝子セット及び負の遺伝子セットの両方を考慮した遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して生成される。いくつかの実施形態では、NESは、a) 複数の遺伝子内の各遺伝子発現量をzスコアに変換し、最も正の(すなわち、最も上方制御された)値から最も負の(すなわち、最も下方制御された)値まで差次的に発現される複数の遺伝子を順序付けることでR+の値を生成することと

10

20

30

40

50

、b) R+内の正の(すなわち、最も上方制御された)遺伝子セット(S+)及びR-内の負の(すなわち、最も下方制御された)遺伝子セット(S-) (ただし、R-は、逆転された値を有するR+の逆のランク付けである) について独立してヒットを特定することと、c) R+とR-を組み合わせ、S+及びS-の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付けることと、d) 組み合わせられたランキングをウォークダウンしていくことによって累積スコアを計算すること(ただし、累積スコアは、i番目の遺伝子がヒットである場合、 $r_i / p / \sum_{i \in S} r / p$ だけ増加するか、または $1 / (2N - S)$ だけ減少する(ただし、SはS+及びS-内の遺伝子の総数であり、 r_i は遺伝子iの値であり、pはrの重みである))と、e) 累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差としてエンリッチメントスコア(ES)を決定することと、f) ランダムな遺伝子セットでステップa) ~ e) を1000回繰り返してESの帰無分布を計算することと、g) ESの帰無分布の平均値でESを割った値としてNESを生成することと、によって生成される。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、本方法は、健常対照試料から95パーセンタイルのNESを決定することによって統計的有意性を計算することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、各疾患試験についてのランク付けリストを使用して、すべての疾患疾患についてNESを計算することを含む。いくつかの実施形態では、対象のNESが、健常対照のNESよりも高い場合、対象は、デュピルマブ治療に適している。

20

【0092】

本開示はまた、キット、及びキットを使用する方法も提供する。キットは、例えば、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNFB103-CHMP3、及び／またはそれらに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子のうちのいずれか1つ以上をコードする遺伝子の有無を検出するために使用することができる。いくつかの実施形態では、上記の遺伝子(及び／またはそれらに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子)のいずれか1つ以上を、デュピルマブによる治療前の対象において検出することができる。いくつかの実施形態では、上記の遺伝子(及び／またはそれらに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子)のいずれか1つ以上を、デュピルマブによる治療後の対象において検出することができる。いくつかの実施形態では、上記の遺伝子(及び／またはそれらに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子)のいずれか1つ以上を、デュピルマブによる治療前及びデュピルマブによる治療後の対象において検出することができる。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、キットは、複数の核酸分子を含み、複数の核酸分子は、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNFB103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個に相補的であるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、キットは、複数の核酸分子を含み、複数の核酸分子は、上記の遺伝子(及び／また

40

50

はそれに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子)をコードする核酸分子のうちの少なくとも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、40個、または少なくとも45個の核酸分子に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、上記の遺伝子(及び／またはそれに由来するmRNA分子及び／またはcDNA分子)をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個に相補的なヌクレオチド配列を含む核酸分子は、プローブである。いくつかの実施形態では、プローブのヌクレオチド配列は、標的遺伝子と少なくとも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%、または100%の配列相補性を有する。いくつかの実施形態では、プローブは、8~100、10~75、12~50、15~25、または18~23ヌクレオチド長である。

10

【0095】

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

【0096】

本開示全体を通じて記載される実施形態のいずれにおいても、複数の核酸分子のそれぞれは、固体支持体に結合されている。固体支持体は、本明細書で開示されるプローブのいずれかのような分子が結合することができる固体状態の基材または支持体である。固体支持体の形態はアレイである。固体支持体の別の形態はアレイ検出器である。アレイ検出器は、複数の種類のプローブがアレイ状、グリッド状またはその他の組織化されたパターンで結合された固体支持体である。固体状態の基材の形態は、標準的な96ウェルタイプのようなマルチウェルプレートである。いくつかの実施形態では、通常1ウェル当たり1つのアレイを含むマルチウェルスライドガラスを用いることができる。いくつかの実施形態では、固体支持体はマイクロアレイである。いくつかの実施形態では、固体支持体はチップである。いくつかの実施形態では、固体支持体はビーズである。

20

【0097】

本開示は、対象における複数の核酸分子を検出する方法であって、検出される複数の核酸分子が、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個を含む、方法も提供する。方法は、対象からの生体試料を、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする核酸分子のうちの少なくとも10個に相補的なヌクレオチド配列を含む複数の核酸分子と接触させることと、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、P

30

40

50

DCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする少なくとも10個の核酸分子の有無を検出することと、を含む。本明細書に記載のキットのいずれも、これらの方法で 사용할 ことができる。さらに、本明細書に記載のプロブのいずれか、またはそれらの組み合わせをこれらの方法で 使用することができる。本明細書に記載の生体試料のいずれもこれらの方法で 使用することができる。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、生体試料中のALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする少なくとも10個の核酸分子の量が決定される。

20

【0099】

いくつかの実施形態では、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする少なくとも10個の核酸分子に相補的なヌクレオチド配列を含む複数の核酸分子のそれぞれは標識され、検出ステップは標識を検出することを含む。

30

【0100】

いくつかの実施形態では、ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8、及びRNF103-CHMP3をコードする少なくとも10個の核酸分子に相補的なヌクレオチド配列を含む複数の核酸分子のそれぞれは、固体支持体に結合される。本明細書に記載される固体支持体のいずれも、これらの方法で 使用することができる。

40

【0101】

以下の実施例は、実施形態をさらに詳細に説明するために示すものである。これらは、特許請求する実施形態を例示することを意図しており、限定することを意図していない。以下の実施例は、本明細書に記載されている化合物、組成物、物品、装置及び／または方法がどのように作製され、かつ評価されるかについての開示及び説明を当業者に提供し、単に例示的なものであるように意図されており、いかなる特許請求の範囲も限定するようには意図されていない。数値（例えば、量、温度など）に関する精度を確保するように努

50

めてはいるが、ある程度の誤差及びばらつきが考慮され得る。

【実施例】

【0102】

実施例1 デュピルマブは好酸球性食道炎疾患トランスクリプトームを正常化する試験デザイン

開示されるデータは、活動性好酸球性食道炎（EoE）を有する成人を対象としたデュピルマブの多施設ランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照第2相試験の一部として収集されたものである。試験デザインの完全な説明は、例えば、Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111–22に示されている。

10

【0103】

この第2相試験では、被験者は、35日間のスクリーニング期間を完了した後、1:1にランダム化してデュピルマブ300mg（1日目の負荷用量600mg）を毎週、または対応するプラセボを皮下注射により12週間投与し、16週間の追跡期間を置いた。独立したデータ及び安全性監視委員会によって、被験者の安全性データの盲検監視を実施した。本試験の主要エンドポイントは、Straumann嚥下障害装置（SDI）を用いたベースラインから10週目までの患者報告アウトカム（PRO）スコアとした。

【0104】

第3相TREETは、3部で構成した。パートAでは、患者をランダム化し（1:1）、デュピルマブ300mg週1回または対応するプラセボを24週間にわたって皮下投与した。パートCを継続したパートAのすべての患者（パートA～C）にその後、デュピルマブ300mg週1回をさらに28週間投与した。パートBでは、患者を、デュピルマブ300mg週1回、デュピルマブ300mg週2回、またはプラセボ週1回にランダム化した（1:1:1）。パートBからの患者はパートB～Cに継続した（継続中）。デュピルマブ群には同じ用量レジメンを継続し、プラセボ群の患者は、デュピルマブ300mg週1回または週2回に再ランダム化した（1:1）。患者は試験薬を中止してから12週間追跡した。共主要エンドポイントは、組織学的寛解（高倍率視野当たりの好酸球数[eos/hpf] ≤ 6個によって定義される）及び24週目の嚥下障害症状質問票[DSQ]スコアのベースラインからの変化とした（Dellon et al., N. Engl. J. Med., 2022, 387, 2317–2330）。

20

30

【0105】

被験者

第2相試験では、プロテインポンプ阻害剤（PPI）に反応せず、スクリーニング時に活動性食道炎症を有していた、確認されたEoEを有する成人被験者（18～65歳）を登録した。これらの患者は、3箇所の食道部位のうち少なくとも2箇所の食道ピンチ生検試料によって示される、高倍率視野（400倍の0.3mm²の視野）当たりの好酸球のピーク時細胞数が15個以上であることを判定することによって特定された。これらの試料は、高用量（または1日2回投与）のPPIによる少なくとも8週間の治療後2週間以内に実施した内視鏡検査によって得た。被験者はまた、スクリーニング前の4週間に週平均で2回以上の嚥下障害のエピソードの自己申告既往歴を有している必要があり、スクリーニング及びベースライン時のSDI PROスコアが5以上で、少なくとも1回の2型併存アトピー性疾患の確認されている既往歴があるか、同疾患を現在有している者である。完全な選択基準及び除外基準は、以前に刊行されている（Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111–22を参照）。

40

【0106】

第3相TREETでは、12歳以上のEoE患者で、8週間以上の高用量PPIに反応せず、生検した3箇所の食道領域のうち少なくとも2箇所でピーク時上皮内好酸球数 ≥ 15 eos/hpfであり、スクリーニング前4週間に週平均2回以上の嚥下障害のエピソードの自己申告既往歴を有する患者を登録した。（Dellon et al., N. Engl. J. Med., 2022, 387, 2317–2330）。適格患者

50

はまた、ベースライン前の2週間にDSQ eDiaryで記録された少なくとも4回の嚥下困難のエピソードを有し（そのうちの少なくとも2回は、液体、咳、吐き気、嘔吐を伴い、または緩和するための医療処置を行ったことが必要）、ベースライン前の2週間に14日間のDSQ eDiaryのうちの少なくとも11日分を終え、ベースラインのDSQスコア ≥ 10 である患者とした（Dellon et al., N. Engl. J. Med., 2022, 387, 2317-2330）。

【0107】

RNAシーケンシング及び分析

RNA分析用のピンチ生検材料を、スクリーニング及び12週目の内視鏡検査において近位、中位、及び遠位の食道から採取し、RNALater（商標）中で凍結した。RNA抽出後、KAPA Stranded mRNA-Seqキット（KAPA Biosystems, Roche Sequencing and Life Sciences, MA, USA）を使用して、鎖特異的RNA-seqライブラリを調製した。増幅後、Illumina HiSeq（登録商標）2000デバイス（Illumina Inc., CA, USA）で多重化した単一リードラン（80bp、40Mリード）によってシーケンシングを行った。各リードを、Array Studioソフトウェア（OmicSoft, NC, USA）を使用して、ヒトゲノム（National Center for Biotechnology Information GRCh37）にマッピングした。DESeq2パッケージを使用して、差次的に発現する遺伝子を特定した。

【0108】

ポジティブ遺伝子セット及びネガティブ遺伝子セットの両方を考慮する遺伝子セットエンリッチメント分析ツール（world wide web “mathworks.com/matlabcentral/eleplantication/33599-gsea2”；Lim et al., Pac. Symp. Biocomput., 2009, 504-15を参照）を使用して、EoEで最も上方制御された上位50個及び最も下方制御された上位50個の遺伝子を使用して、正規化エンリッチメントスコア（NES）を生成した。単一試料のNESでは、遺伝子発現プロファイルを最初にzスコアに変換し、単一試料NESを各試料中のランク付けされたzスコアを用いて計算し、EoE-NEとして示される試料の全体的な疾患シグネチャスコアを表した。

【0109】

遺伝子オントロジータームエンリッチメント分析

分子シグネチャーデータベース（MSigDB, c5.bp.v7.0；The Gene Ontology Consortium, Nucleic Acids Res., 2019, 47, D330-D338；Ashburner et al., Nat. Genet., 2000, 25, 25-29）からの遺伝子オントロジー（GO）生物学的プロセス遺伝子セットを用い、遺伝子セットエンリッチメント分析（Wapenaar et al., Immunogenetics, 2007, 59, 349-57）を使用して、バイアスのないグローバルトランスクリプトーム解析を行った。100個よりも大きいサイズの遺伝子セットをプレフィルタリングして生物学的プロセスの特異性を確保し、EoEと健常及びデュピルマブ投与後とベースラインの比較の両方で偽発見率が0.05未満であった場合、上位のGOタームを選択した。好酸球関連遺伝子及びマスト細胞関連遺伝子は、文献から導き出された（Esnault et al., PLoS One, 2013, 8, e67560；及びAbonia et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 126, 140-149）。

【0110】

免疫組織化学（IHC）

食道生検を、以下のIHCマーカーで染色した：増殖マーカー（MIB-1）、リンパ球マーカー（CD4、CD8）、マスト細胞マーカー（キマーゼ、トリプターゼ）、Ig

E マーカーに対する Fc 受容体 (FcεRI)、及びランゲルハンス細胞マーカー (CD1a))。スキャンした IHC 画像は、認定された獣医病理医が個別にアノテーションを付け、HALO (バージョン 2.2) 画像解析ソフトウェアを使用して解析した。CD4 の発現の定量化は、面積定量化アルゴリズムを使用して行い、残りのマーカー (CD8、MIB-1、CD1a、キマーゼ、トリプターゼ、FcεRI) については、細胞核アルゴリズムを使用した。

【0111】

統計分析

DESeq2 バージョン 1.26.0 を使用して、差次的発現分析を行った。第 2 相試験では、12 週目のデータを 2 つの群 (プラセボ及びデュピルマブ 300 mg 週 1 回) 内でベースラインと比較した。第 3 相 TREET 試験では、24 週目及び 52 週目のデータを 3 つの群 (デュピルマブ 300 mg 週 1 回、デュピルマブ 300 mg 週 2 回、及びプラセボ) 内でベースライン値と比較した。デュピルマブ 300 mg 週 1 回群には、ベースライン時及び 24 週目の評価を行うためのパート A 及び B から統合された患者と、52 週目の評価を行うためのパート C において毎週投与に割り当てられた全患者とが含まれた。デュピルマブ 300 mg 週 2 回群には、ベースライン時及び 24 週目の評価を行うためのパート B からの患者と、52 週目の評価を行うためのパート C において隔週投与に割り当てられた全患者とが含まれた。プラセボ群には、ベースライン時及び 24 週目の評価を行うためのパート A 及び B から統合された患者が含まれた。52 週目のプラセボ／デュピルマブ 300 mg 週 1 回群には、パート A 及び B でプラセボに割り当てられ、パート C でのみデュピルマブ 300 mg 週 1 回を投与された患者が含まれた。

10

20

【0112】

遺伝子は、ベースラインからの相対対数倍率変化 2 倍以上、及び q 値 ≤ 0.05 の閾値に達した場合、治療 (デュピルマブまたはプラセボ) によって有意に調節されたものとみなされ、それにより、多重検定用の調整が反映された。EoE の公開されている遺伝子変化 (疾患と健常) とデュピルマブ投与後の遺伝子変化 (投与後と投与前) との間のピアソン相関を計算した。IHC 分析を行うため、公称 p 値を対応のない両側 t 検定を用いて計算し、プラセボと治療群間でベースラインからの絶対変化率を比較した。

【0113】

トランスクリプトーム解析

トランスクリプトームの結果は、第 2 相臨床試験 (NCT02379052) に登録された 24 人のプラセボ患者のうち 16 人 (67%) 及び 23 人のデュピルマブ患者のうち 22 人 (96%) について利用可能であった。しかしながら、生検試料は 6 人の患者で入手できず、患者は分析から除外された (Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22 を参照されたい)。

30

【0114】

ベースラインの発現レベルと比較して、12 週目のプラセボ群内で差次的に発現された遺伝子は見出されなかった (ベースラインからの相対対数倍率変化 ≥ 2 、 $q \leq 0.05$)。デュピルマブ 300 mg 週 1 回 (qw) による治療は、12 週目で 1,302 個の遺伝子 (DprxOme-EoE (商標)) の発現をベースラインに対して調節し、そのうち 513 個は下方制御され、789 個は上方制御された (ヒートマップデータは示さず)。治療後の結果は、試料採取した 3 つの食道領域すべてで極めて類似していた (データは示さず) ため、すべての試料にわたった平均値を示した (データは示さず)。EoE で最も上方制御された上位 50 個及び最も下方制御された上位 50 個の遺伝子を使用して、正規化エンリッチメントスコア (NES) を生成した。上方制御または下方制御された遺伝子全体で、デュピルマブ治療は有意に低い EoE-NES と関連していた (ウィルコクソンの順位和検定、 $P < 5.0 \times 10^{-8}$)。これに対して、プラセボ群に関連する有意な変化はなかった。デュピルマブによる発現の最大の変化を示した 30 個の遺伝子には、2 型炎症、組織リモデリング／線維症、バリア機能、及び増殖／分化に関連するものが含まれた (図 1 参照)。EoE トランスクリプトームで上方制御され、デュピルマブにより下方

40

50

制御された遺伝子には、*ALOX15*、*CCL26*、*POSTN*、*NRXN1*、及び *CCR3* が含まれ、プラセボ被験者で下方制御され、デュピルマブにより上方制御された遺伝子には、*SPINK8* 及び *DSG1* が含まれた。

【0115】

EoEトランスクリプトームの正常化

デュピルマブによる治療（12週目とベースライン）は、公開されているEoEトランスクリプトーム及び健常トランスクリプトームとの比較に見られるように、トランスクリプトームを12週目で正常化した。図2（パネルA）に示されるように、公開されているEoEトランスクリプトームと健常トランスクリプトーム及びDplexOme-EoE（商標）（12週目とベースライン）の間に強い負の相関が観察された（ピアソン相関係数： $\rho = -0.872$ 、 $P < 1 \times 10^{-6}$ ）。有意性閾値を満たさなかった遺伝子も正常化する傾向が認められた（ヒートマップデータは示さず）。デュピルマブはまた、公開されているEoEトランスクリプトームには含まれていない多くの遺伝子を有意に調節した（ヒートマップデータは示さず）。さらに、EoEとデュピルマブのシグネチャー間で重複していない遺伝子の多くは、一方または他方のデータセットで測定できなかった。図2（パネルB）は、EoEにおいて変化し、デュピルマブ治療によって修正された主な遺伝子には、以下のGO群が含まれることを示す：（i）免疫機能／炎症（例えば、インターロイキン-12産生、B細胞媒介性免疫、I型インターフェロンに対する応答）、（ii）好酸球遊走リモデリング（例えば、細胞外マトリックスの分解）、（iii）マスト細胞の活性化、（iv）上皮分化（例えば、角質化及び角化）。

【0116】

炎症関連遺伝子

12週目にデュピルマブは、*IL4*、*IL13*、*IL13RA1*、*IL4R*、*IL5*、*IL33*、*TSLP*、*IL25*、*CCL11*、*CCL13*、*CCL17*、*CCL18*、*CCL24*、*CCL26*、*IL1RL1*、*FCER1A*、*FCER2*、*CCR3*、*CCR4*、*SIGLEC8*、*HDC*、*PTGDS*、*PTGDR2*、*CLC*、*ALOX15*、*MUC5B*、*MUC5AC*、*POSTN*、*DPP4*、*CMA1*、*TPSAB1*、*HRH1*、*GATA1*、*GATA3*、*ARG1*、及び *STAT6* を含む2型炎症遺伝子を調節した（ヒートマップデータは示さない）。12週目にデュピルマブは、*ADAM8*、*CD300LB*、*DAPK2*、*EMR4P*、*GPR97*、*IL1RL1*、*IL5RA*、*MMP25*、*RAB37*、*SIGLEC10*、*SIGLEC8*、*TESC*、*TREML2*、*TRPM6*、及び *CDA* を含む好酸球関連遺伝子を、ならびに *AIM2*、*CADM1*、*CAPN14*、*CDH26*、*CDH3*、*CFI*、*CPA3*、*CTSC*、*EDAR*、*GALNT4*、*GCNT2*、*GCNT3*、*HAS3*、*ID3*、*IFFO2*、*IGFBP3*、*KCNJ2*、*KITLG*、*LHFPL2*、*LITAF*、*MAP3K14*、*MFHAS1*、*NTN1*、*PDZK1IP1*、*PLA2G3* を含む、*SCIN*、*SERPINB4*、*SFRP1*、*SGK1*、*SH3RF2*、*SIDT1*、*SLC16A1*、*SGD2*、*TMEM173*、*TMTC3*、*TNFSF13*、*TPSAB1*、*TPSB2*、*ANKRD37*、*BNIP3*、*BOC*、*CCLNYL1*、*CNFN*、*CYP2C18*、*EML1*、*FAM126A*、*HSPA2*、*IGFL1*、*KIF21A*、*KRT3-2*、*ME1*、*PALMD*、*PFN2*、*PHACTR2*、*PPP2R2C*、*RFK*、*SAMD5*、*SPINK7*、*TFAP2B*、*HOD1*、*ZNF101*、*ZNF365*、*ZNF555*、*ZNF662*、及び *ZNF92* を含む、マスト細胞の活性化に関連する遺伝子を調節した（データは示さず）。詳細には、*CCL26*、*MUC5B*、*CLC*、*IL1RL1*、*HDC*、*IL13*、*FCER1G*、*GATA2*、及び *KIT* が関与していた。さらに、デュピルマブ治療は、12週目に好酸球組織浸潤を減少させ、試料採取した3つの領域すべてで同様の効果がみられた（Hirano et al., *Gastroenterology*, 2020, 158, 111-22）。好酸球関連遺伝子の発現で観察された変化は、デュピルマブ投与後の食道生検で観察された好酸球の密度の減少と一致していた。

【0117】

線維症、リモデリング、及びバリア機能関連遺伝子

12週目にデュピルマブ治療は、FLG、DSG1、SPINK7、SPINK8、SPINK5、KLK7、HAS3、THBS1、MMP9、LOX、POSTN、TIMP1、HAS2、IL13、PDGFRA、及びLTBP2を含むコラーゲンファミリー遺伝子及びバリア関連遺伝子などの線維症、間質リモデリング、TGF β 及びインテグリンシグナル伝達に関連する遺伝子も調節した（ヒートマップデータは示さず）。注目すべき点として、これらの遺伝子には、DSG1、SPINK5、SPINK7、及びSPINK8が含まれていた。

【0118】

2型炎症性疾患にわたったトランスクリプトーム解析

IL-4及びIL-13は2型炎症の中心的なメディエーターであることから、EoEにおける2型遺伝子発現シグネチャー（2型-NES）を、他のアトピー性適応症の開示される試験、その他の試験、及び公開されている試験において関連する対照組織と比較して評価した（ヒートマップデータは示さず）。すべての適応症において不均一性が明らかであったが、2型-NESは対照と比較して疾患群で有意に高かった：EoE（ $P=0.026$ ；Mishra et al., IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus, J. Immunol., 2002, 168, 2464-69）、アトピー性皮膚炎（GSE121212； $P=6.9 \times 10^{-7}$ ；Tsoi et al., J. Invest. Dermatol. 2019, 139, 1480-89）、鼻ポリープ（GSE136825； $P=0.00073$ ；Peng et al., Eur. Respir. J., 2019, 54, 1900732）及び喘息（GSE85567； $P=0.0047$ ；Nicodemus-Johnson et al., 2016, JCI Insight 1, e90151）（図3参照）。

【0119】

考察

開示される試験では、デュピルマブは、1,302個の遺伝子の発現を有意に調節し、EoEの疾患転写シグネチャーを逆転させた。デュピルマブによる治療により、EoE-NESは有意に低下した（ $P<5.0 \times 10^{-8}$ ）のに対して、プラセボ群では有意な変化は認められなかった。デュピルマブは、1型及び2型炎症、線維症／リモデリング、バリア機能、マスト細胞活性化、細胞増殖／分化、及び好酸球性炎症に関与する遺伝子、ならびにコルチコステロイド治療によって正常化されない遺伝子を含む、EoEにおいて調節不全である遺伝子の食道での発現を正常化した（UPK1B、SH2D1B、CDH26、POSTN、及びDSG1；Nhu & Moawad, Curr. Treat. Options. Gastroenterol., 2019, 17, 48-62）。

【0120】

EoEの最も特徴的な性質は、好酸球による食道粘膜への浸潤である（Collins, Dig. Dis., 2014, 32, 68-73）。EoEに関連する他の病理学的変化としては、基底細胞肥厚及び細胞間空間の拡張、粘膜固有層の線維症、及び筋肥大が挙げられる（Guarino et al., World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther., 2016, 7, 66-77）。GO経路分析によって、EoEで調節不全であり、デュピルマブによって調節される主な経路として、免疫応答及び炎症、好酸球の遊走、ならびに上皮分化（角化及び角質化）が特定され、デュピルマブ治療が、関連する組織学的変化及び根底にあるEoEに関連した炎症に与える潜在的影響が示された。EoEにおける2型炎症反応を標的とした他の生物学的治療薬に関するこれまでの試験では結果はまちまちであり、一部の薬剤（例えば、抗IL-13剤及び抗IL-5剤、Ko & Chehade, Clin. Rev. Allergy Immunol., 2018, 55, 205-16、Rothenberg et al., J. Allergy Clin. Immunol., 135, 500-07、Hirano et al., Gastroenterology

10

20

30

40

50

、2019、156、592-603)では、組織学的な改善はみられたものの症状の消失には到らず、その他の薬剤(例えば、抗IgE剤)は影響がみられなかった(Clayton et al., Gastroenterology, 2014, 147, 602-09)。デュピルマブ以外の生物製剤で、EoE試験における嚥下障害症状の改善が証明されているものはこれまでになく、このことから、デュピルマブのIL-4/IL-13経路に対する効果がEoE疾患の重症度の改善において重要であることが示唆される。さらに、IL-13はマウスモデルにおいてEoEを誘導することが示されているが、IL-5、エオタキシン-1、またはSTAT-6が欠損しているマウスでは、IL-13チャレンジ後のEoE発症に対する実質的な保護が示され(Mishra & Rothenberg, Gastroenterology, 2003, 125, 1419-27)、疾患の病因における多くの2形炎症成分の相互作用を示している。

10

【0121】

EoE患者の食道生検における遺伝子発現の調節不全は、2型炎症だけでなく、線維症/リモデリング、バリア機能の障害、及び上皮増殖における異常も示している。デュピルマブによる治療は、活動性EoE患者で観察された2型炎症を逆転させた。第2相試験では、デュピルマブは12週目までに平均好酸球数を107%減少させ、ピーク時の上皮内好酸球数を有意に減少させた(Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22)。本解析では、デュピルマブによって調節された2型炎症反応に関連する多くのEoE調節不全遺伝子が特定された。デュピルマブによって最も大きく調節される遺伝子の1つであるALOX15(15-リポキシゲナーゼ)は、喘息において上方制御される炎症促進性メディエーターである(Clayton et al., Gastroenterology, 147, 602-09(2014))。ALOX15は、IL-4及びIL-13の両方によって調節されており、これは、この遺伝子の発現に対するデュピルマブ治療の大きな影響を説明するものである(Snodgrass & Brune, Front. Pharmacol., 2019, 10, 719)。公開されているEoEトランスクリプトームにおいて最も調節不全が顕著な遺伝子(Blanchard et al., J. Clin. Invest., 2006, 116, 536-47)である好酸球走化性CCL26(エオタキシン-3)及びその受容体であるCCR3(Pease & Williams, J. Allergy Clin. Immunol., 2019, 143, 552-53)は、本試験でデュピルマブによっていずれも下方制御されている。EoEにおける好酸球浸潤におけるエオタキシンの重要な役割は、これまでにCCR3欠損マウスでインビボで実証されている(Blanchard et al., J. Clin. Invest., 2006, 116, 536-47)。線維症及び2型炎症反応に関与している可能性が高い、EoEで上方制御される細胞外マトリックスタンパク質であるPOSTN(ペリオスチン)は、デュピルマブ治療により有意に下方制御されたが、コルチコステロイド治療では調節不全のままであることが以前に示されている(Blanchard et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 120, 1292-1300; O'Dwyer & Moore, Cell. Mol. Life Sci., 2017, 74, 4305-14)。マウスでの試験により、EoEにおける食道への好酸球動員におけるPOSTNの役割が示されている(Blanchard et al., Mucosal Immunol., 2008, 1, 289-96)。2型炎症に関連する他の調節遺伝子としては、EoEでは下方制御されるが、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎で過剰発現し(Zhang et al., Allergy, 2019, 74, 131-40)、喘息患者の気道で過剰発現されるMUC5Bが挙げられる(Bonser & Erle, J. Clin. Med., 2017, 6, 112)。デュピルマブによる治療によりMUC5Bは上方制御され、健常対照と同様の発現パターンとなった。

20

30

40

【0122】

喘息と同様、リモデリング及び線維症は、症状及び疾患の重症度に寄与する慢性EoE

50

の重要な臨床的特徴である。マウスモデルにおいて、EoEにおける線維症及び組織リモデリングにおけるIL-5媒介性好酸球増多症の役割が示されている(Mishra et al., Gastroenterology, 2018, 134, 204-14)。本明細書に開示される試験では、デュピルマブはコラーゲン遺伝子及びPOSTNの発現を減少させ、線維症に関連する遺伝子への直接的な作用を示した。持続的な好酸球の組織浸潤は、基底細胞層肥厚及び粘膜固有層線維症の発症に寄与する。これにより、例えば、硬直及び平滑筋機能の変化といった食道の物理的な変化が生じる。そしてこれらの変化は様々な重症度の臨床症状を引き起こす(Aceves, Dig. Dis., 2014, 32, 15-21)。線維症及びリモデリングの特徴における分子的及び組織学的改善は、開示される試験でやはり観察された食道伸展性の改善と一致している(Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22)。デュピルマブによる治療は、活動性EoE患者の内視鏡所見における症状軽減及び視認による改善の両方をもたらした(Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22)。デュピルマブを投与中の患者において、プラセボと比較して有意な改善が、内視鏡検査で識別されるEoE食道粘膜の炎症及びリモデリング特性の尺度であるEoE-EREFsにおいて観察されている(P=0.0015)。有意な改善は、好酸球密度、基底細胞層肥厚、好酸球膿瘍、好酸球の表面層形成、表面上皮の変化、異常角化上皮細胞、及び細胞間空間の拡張の尺度である組織学的重症度及び程度(EoE-HSS)でも認められている(P<0.0001; Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22)。DplexOme(商標)-EoE NESは、総EoE-HSSグレードとの高い相関が示されており、分子シグネチャーと臨床的測定値との生物学的関連性を示す。CTSCの発現は、総EoE-HSSと最も高い相関が示された単一遺伝子であり、疾患の病因における炎症促進性タンパク質分解活性の重要性を示すものである。EoEの重要なシグネチャーは、食道分化に関与する大部分の遺伝子の下方制御である(Rochman et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2007, 140, 738-49)。臨床所見と一致して、この解析では、デュピルマブが、増殖(肥厚)、線維症、及び上皮バリア機能に関与する多くの遺伝子を正常化することが示された。これらの遺伝子には、mK167、いくつかのコラーゲン遺伝子、DSG1、及びSPINKファミリーメンバーが含まれていた。SPINK遺伝子ファミリーは、上皮及び粘膜のタンパク質分解に対する保護に関与していると考えられている(Wapenaar et al., Immunogenetics, 2007, 59, 349-57)。SPINK5及びSPINK7はバリア機能の調節において役割を果たしているが、SPINK7は炎症促進性サイトカインの産生も調節する(Azouz et al., Sci. Transl. Med., 2018, 10, eaap9736)。食道で3番目に発現量の高いSPINKであるSPINK8は、EoEで下方制御されるが、本試験ではデュピルマブによって上方制御され、デュピルマブが活動性EoE患者における上皮バリア機能の回復も助けることが示された。

【0123】

上皮バリアの完全性の改善及び線維症の低減に加えて、デュピルマブを投与された患者は、プラセボと比較して嚥下障害症状の有意な改善も示した(Hirano et al., Gastroenterology, 2020, 158, 111-22)。胃平滑筋の収縮及び痒みに関連するカルシウム活性化クロライドチャネルであるANO1は、EoEのマウスモデルにおける食道生検及び患者試料で上方制御され、やはりデュピルマブによって調節された(Subramanian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 15545-50; Vanani et al., 2020, J. Allergy Clin. Immunol., 145, 239-54)。EoEにおける好酸球数との相関が示され、IL-13誘導性基底細胞増殖(Vanani et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2020, 145, 239-54)及び粘液過剰分泌(Lin e

10

20

30

40

50

t al., Exp. Cell Res., 2015, 334, 260-69) にも関連していると考えられているANO1の発現は、インビトロでIL-4によって誘導され、アレルギー性鼻炎で発現量が上昇する(Kang et al., Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2017 313, L466-L476)。NRXN1及びNTRK1を含む、公開されているEoEトランスクリプトームで特定された他の神経関連遺伝子も、デュピルマブによって正規化され、EoEにおいてIL-4及び／またはIL-13により調節される神経炎症が、嚥下障害及び他の症状に寄与する可能性が示唆された。

【0124】

デュピルマブは、2型炎症性サイトカインIL-4及びIL-13を阻害し、喘息からアトピー性皮膚炎に及ぶ多くのアレルギー疾患に関与するそれらの炎症促進性シグナル伝達を遮断する(Gandhi et al., Expert Rev. Clin. Immunol., 2007, 13, 425-37)。アトピー性皮膚炎では、デュピルマブによる治療は、2型炎症(例えば、IL13、CCL17、CCL18、及びCCL26)、肥厚(K16及びMKI67)、表皮分化及びバリア及び脂質代謝に関連する遺伝子を変化させ(Hamilton et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2014, 134, 1293-1300; Guttman-Yassky E. et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2019, 143, 155-72)、EoE及びアトピー性皮膚炎の根底となる病因における類似性の一部を際立たせるものである。肥厚は、他の2型炎症状態でも観察される(例えば、ADにおける表皮肥厚)が、デュピルマブによる治療は、アトピー性皮膚炎における表皮厚及び増殖のマーカー(例えば、K16及びmKi67)を減少させることが示されている(Kang et al., Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2017, 313, L466-L476)。DplxOme(商標)-EoE及び2型炎症シグネチャーに由来するNESを使用したさらなる分析により、適応症全体にわたって対照試料と比較して疾患における両方のシグネチャーの上方制御が明らかとなった(Sherri ll et al., Genes Immun., 2014, 15, 361-69、Tsii et al., J. Invest. Dermatol., 2019, 139, 1480-89; Peng et al., Eur. Respir. J., 2019, 54, 1900732、Nicodemus-Johnson et al., 2016, JCI Insight 1, e90151)が、これらの分析で使用された多様な組織タイプ及びRNAプロファイリングプラットフォームにもかかわらず、共通の分子的病因をさらに示している。

【0125】

デュピルマブはIL-4及びIL-13を阻害し、組織学的疾患の特性及び症状の減少を示す試験の所見と一致して、炎症、好酸球、バリア機能、及び線維症に関連する遺伝子を含む、EoE患者の食道ピンチ生検のトランスクリプトームを正常化する。これらの結果は、デュピルマブがEoEにおいて2型炎症反応を抑制し、食道粘膜の回復を助けることを示唆している。活動性EoE患者における分子特徴、症状、及び組織病理学的特徴の組み合わせに対するデュピルマブの影響は、EoEの病因におけるIL-4及びIL-13の重要な役割を示唆している。

【0126】

実施例2 デュピルマブ治療コア遺伝子シグネチャーの生成

コア遺伝子選択の基準は、以下の5つの投与試験のうち3つにおける倍率変化 ≥ 2 及び $q < 0.05$ とした。i) 好酸球性食道炎(EoE): RNAseqによってプロファイル化された食道生検遺伝子発現、ii) アトピー性皮膚炎(AD): マイクロアレイによってプロファイル化された皮膚生検遺伝子発現、iii) 喘息: イエダニ(HDM)による気管支アレルギーチャレンジ: RNAseqによってプロファイル化された痰遺伝子発現、及びiv) 草: チモシー・グラスによる経鼻チャレンジ: RNAseqによってプロファイル化された鼻腔ブラッシング遺伝子発現、v) 鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎(CR

S w N P) : マイクロアレイによってプロファイル化された鼻腔ブラッシング遺伝子発現。

差次的遺伝子発現をマイクロアレイについては `limma` パッケージ (Ritzie et al., Nuc. Acids Res., 2015, 43, e47)、RNAseq. については `DESeq2` (Lab et al., Genome Biol., 2014, 15, 550) を使用して分析した。E o E / A D / C R S w N P 試験では、ベースライン (治療前) と治療後とを比較して分析を行った。喘息 / 草試験では、アレルゲンチャレンジありまたはなしでの治療比較を行った。プラセボ対照治療効果は、治療群における変化率からプラセボ群における変化率を差し引くことにより、差次的倍率変化の分析を使用して分析することができる。統計的有意性は、並べ替え検定によって判定することができ、患者の治療割り当てをランダムに並べ替え、実際の差次的倍率変化を並べ替えから得られる値のバックグラウンド分布と比較することによって p 値が計算される。結果を図 4 に示す。

【0127】

使用事例 1 新規適応症のスクリーニング

全トランスクリプトームプロファイリング技術は、ますます普及し、手頃なコストになっている。パブリックドメイン (例えば、Gene Expression Omnibus) で生成され、共有されるデータの量は指数関数的に増加している。膨大な数の疾患試験でデュピルマブコアシグネチャーをスクリーニングすることにより、デュピルマブによって妨げられる経路と疾患メカニズムとの間の以前には認識されていなかった関連性が明らかになると考えられる。デュピルマブシグネチャーの (逆方向の) 差次的遺伝子発現を有する疾患は、この薬の潜在的な新たな適応症を表している可能性がある。

【0128】

正及び負の両方の遺伝子セットを考慮する遺伝子セットエンリッチメント分析ツールを使用して (Lim et al., Pac. Symp. Biocomput., 2009, 504-515)、正規化エンリッチメントスコア (NES) を、Array Studio Disease Land からのすべての疾患試験について生成した。最初に、各試験において差次的発現分析を行った (疾患と健常対照)。次いで、試験におけるデュピルマブシグネチャーの濃縮度を表すために、倍率変化によってランク付けされた全トランスクリプトームリストにある遺伝子を使用して NES を計算した。スクリーニングでの上位のヒットには、鼻炎、喘息性鼻炎、アレルギー性喘息、喘息、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎が含まれる。これらの疾患の一部は、治療後に疾患シグネチャーが逆転したデュピルマブの既知の適応症であった。

【0129】

使用事例 2 患者の層別化

すべての患者でデュピルマブが有益であるわけではない疾患では、デュピルマブの全体的な NES はスクリーニングにおいて薄められる。これらの疾患では、NES は個々の患者レベルでの計算器であり得る。疾患と健常者の倍率変化でランク付けされた全トランスクリプトームリストで NES を生成する代わりに、遺伝子発現プロファイルをまず z スコアに変換し、各試料においてランク付けされた z スコアを使用して NES を計算することで患者のデュピルマブシグネチャーの濃縮度を表した。NES が高い患者は、デュピルマブがより有益であると考えられる。

【0130】

例えば、先に記載した疾患スクリーニングにおいて、潰瘍性大腸炎 (UC) の NES は顕著に濃縮されているが、上位 10 位には含まれていない。87 人の患者と 21 人の健常対照を含む UC 試験 (GSE87466) を用いて個々の患者レベルで NES を計算した場合、デュピルマブ NES は患者の 33% で統計的に有意であった。結果を図 5 に示す。この分析に基づいて、いくつかの実施形態では、有意に高い NES スコアを有する患者のこのサブセットのみを、デュピルマブ治療を行う患者の集団に含めることができる。

【0131】

10

20

30

40

50

使用事例 3 分子病理学エンドポイント

E o E 患者の食道生検で健常対照と比較して差次的に発現する遺伝子は、E o E 疾患シグネチャーと呼ばれる (Sherrill et al., Genes Immun., 2014, 15, 361-69)。この疾患シグネチャーを、E o E 診断パネル (EDP) として使用するために、より細かい遺伝子セットにさらに細分化した (Dellon et al., Clin. Transl. Gastroenterol., 2017, 8, e74)。E o E 第3相試験では、疾患活動性の指標として EDP 遺伝子の NES を副次的エンドポイントとして用いた。デュピルマブ投与によって NES が有意に減少したが、プラセボ群では減少しないことが示された文献及び前臨床実験から以前に収集された 2 型炎症を表す遺伝子シグネチャーを使用した場合にも比較可能な結果が観察された。根底にある分子病理学的活動及びデュピルマブ治療後の変化をより効果的に捕捉するため、デュピルマブコア遺伝子シグネチャーを使用して、同様のアプローチをすべての適応症に広く適用することができる。

10

【0132】

CRSwNP 試験では、25 種の遺伝子のセット (治療及び臨床反応シグネチャーから特定されたもの) が、各 CRSwNP 臨床エンドポイント (鼻づまり/閉塞 (CONG)、鼻ポリープスコア (NPS)、Lund-Mackay マッケイコンピュータ断層撮影スコア (CT-LMK)、及びペンシルバニア大学嗅覚識別検査 (UPSIT)) に対する反応について、他の利用可能な循環バイオマーカーと比較してより予測能力が高いことが示された。受信者動作特性分析を使用して、転写シグネチャー及びより標準的なバイオマーカーを表す NES スコアが、4 つの主要エンドポイントの各々におけるレスポンス、及び複数のエンドポイントにわたる反応を識別する能力を評価した。各バイオマーカーの予測性能を、受信者動作特性の曲線下面積 (AUC) を計算することによって要約した。結果を図 6 に示す。デュピルマブコア遺伝子シグネチャーは、25 個の遺伝子セットと高度に重複し、より広範なデュピルマブの適応症に対する反応について予測能力があると考えられた。

20

【0133】

実施例 3 遺伝子シグネチャーエンリッチメントスコア

遺伝子セットエンリッチメント分析 (GSEA) は、コルモゴロフスミルノフ統計検定を使用して、予め定義された遺伝子セット (この場合、デュピルマブコアシグネチャー) が、2 つの生物学的状態の間の差次的発現によってランク付けされたリストの 2 つの極端な遺伝子で統計的に濃縮されているかどうかを評価するものである (Subramanian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 15545-50)。このアルゴリズムは、それぞれの個々の遺伝子で倍率変化が小さい場合であっても、遺伝子セットの差次的発現をまとめて検出するうえで極めて有用である。デュピルマブコアシグネチャーには、上方制御される遺伝子と下方制御される遺伝子の両方が含まれるため、以下のように GSEA を拡張することで、N 位にランクされる遺伝子に対する 2 つの相補的な遺伝子セットの濃縮度が評価される：

30

(a) R^+ によって示される N 個の遺伝子を最も正の値から最も負の値 (例えば、 $\log_2$ 倍率変化、z スコア) に順序付ける。

40

【0134】

(b) R^+ 内の正の遺伝子セット S^+ 、及び R^- 内の負の遺伝子セット S^- について独立してヒットを特定する (式中、 R^- は、逆方向の値を有する R^+ の逆のランク付けである)。

【0135】

(c) R^+ と R^- を組み合わせ、 S^+ 及び S^- の両方におけるヒットを保持することによって、各値を再び順序付ける。

【0136】

(d) 組み合わせられたランク付けをウォークダウンしていくことにより、累積スコアを計算する。スコアは、i 番目の遺伝子がヒットである場合に $|r_i| \cdot p / \sum_i \epsilon_s |r_i|$

50

P だけ高くなり、そうでない場合、 $1 / (2N - S)$ だけ低くなる（ただし、 S は、 S^+ 及び S^- 内の遺伝子を合わせた総数であり、 r_i は、遺伝子 i の値であり、 p は、 r の重みである。

【0137】

e) エンリッチメントスコア (ES) を、累積スコアに沿ったゼロからの最大偏差として決定する。

【0138】

(f) ランダムな遺伝子セットでステップ (a~e) を 1000 回繰り返して ES の帰無分布を計算する。正規化エンリッチメントスコア (NES) を、ES の帰無分布の平均値で ES を割った値として求める。

【0139】

(g) 観察された ES を帰無分布と比較することによって、統計的有意性を計算することができる。

【0140】

使用事例 1 では、R は、疾患試料における平均遺伝子発現量を健常試料における平均遺伝子発現量と比較した $\log_2$ 倍率変化によってランク付けされる。各疾患試験についてランク付けされたリストがあり、すべての試験について NES を計算することができる。有意な NE を有する疾患は、デュピルマブの潜在的な適応症とみなされる。統計的有意性は、ランダムな遺伝子セット（上記のステップ f）からの ES の帰無分布、または試料ラベル（疾患／健常）の並べ替えに基づいて計算することができる。

【0141】

使用事例 2 では、遺伝子発現量は、遺伝子ごとに z スコアに変換される。各試料において、すべての遺伝子は z スコアによってソートされ、NES を計算するための参照リスト R として使用される。有意な NES を有する患者は、デュピルマブ治療が有益である可能性がある。統計的有意性の閾値は、健常対照試料由来の 95 パーセンタイル NES として決定することができる。

【0142】

使用事例 3 では、R は、治療後の遺伝子発現量をベースライン（治療前）の遺伝子発現量と比較した $\log_2$ の倍率変化によってランク付けすることができる。NES は各患者ごとに計算され、治療によって遺伝子がどのように変化するかを示す。NES は試料ごとに計算することもでき、その試料中のコアシグネチャーの全体的な発現レベルを表す。

【0143】

実施例 4 デュピルマブのトランスクリプトーム効果は持続的である

第 3 相 TREE T 試験のパート A 及び B (Dellon et al., N. Engl. J. Med., 2022, 387, 2317-2330) では、トランスクリプトームの結果は、デュピルマブ 300mg 週 1 回投与患者 122 人中 95 人 (78%)、デュピルマブ 300mg 週 2 回投与患者 81 人中 60 人 (74%)、及びプラセボ投与患者 118 人中 84 人 (71%) について利用可能であった。延長された実薬治療期間のパート C では、トランスクリプトームの結果は、どちらも 52 週目までデュピルマブ 300mg 週 1 回を継続した患者（デュピルマブ／デュピルマブ 300mg 週 1 回）114 人中 60 人 (53%)、及びデュピルマブ 300mg 週 2 回を継続した患者（デュピルマブ／デュピルマブ 週 2 回）79 人中 32 人 (41%) について、また、パート C の開始時にプラセボからデュピルマブ 300mg 週 1 回に切り替え、デュピルマブを 24 週間投与した患者（プラセボ／デュピルマブ 300mg 週 1 回）74 人中 52 人 (70%)、及びパート C の開始時にデュピルマブ 300mg 週 2 回に切り替え、デュピルマブを 24 週間投与した患者（プラセボ／デュピルマブ 300mg 週 2 回）37 人中 22 人 (59%) について利用可能であった。第 3 相 TREE T 試験では、同じ用量レジメン及び同じ時点での結果は試験の各パートにわたって統合される。

【0144】

第 3 相 TREE T 試験のデータを使用して、E o E 診断パネル (EDP: E o E 疾患ト

10

20

30

40

50

ランスクリプトームと比較してさらに細分化された、より小さい遺伝子セット)に含まれる遺伝子の変化(Wen et al., *Gastroenterology*, 2013, 145, 1289-1299)を、デュピルマブ300mg週1回で治療した患者において経時的に調べた(図7、パネルAを参照)。治療前及び治療後の相対的变化率から計算されたEDP-NESを、この試験の副次的エンドポイントとして含めた(Dellon et al., *N. Engl. J. Med.*, 2022, 387, 2317-2330)。ベースラインと比較して、デュピルマブ300mg週1回投与患者では、24週目にEDPの有意な減少が示され($P=5.0 \times 10^{-18}$)、この減少はデュピルマブ/デュピルマブ300mg週1回群では52週目まで持続し($P=5.0 \times 10^{-18}$)、2つの時点の間に有意差は認められなかった($P=0.53$)。一般的に、24週目にEDPが低下した同じ患者で、52週目まで抑制は維持された。

10

【0145】

トランスクリプトームの効果は、青年及び成人で見られた。EDPトランスクリプトームを、第3相TREE試験においてデュピルマブ300mg週1回で治療した青年及び成人患者のサブグループでベースライン時及び24週目に評価し、トランスクリプトームに対するデュピルマブ治療の影響が各年齢群にわたって見られるかどうかを判定した(図7、パネルB参照)。両方の年齢群でベースラインから24週目までにEDP-NESの有意な減少が観察された(青年: $P=2.6 \times 10^{-7}$ 、成人: $P=1.8 \times 10^{-13}$)。青年と成人とでEDP-NESにベースライン($P=0.14$)及び24週目($P=0.44$)で有意差はなかった。

20

【0146】

実施例5 デュピルマブは、MIB-1(Ki67)、トリプターゼ、及びCD4⁺T細胞浸潤を抑制し、CD1a⁺細胞をある程度増加させた

好酸球優位の炎症の長期化は、EoE患者の上皮肥厚を促進し(Cheng et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012, 303, G1175-G1187)、また、デュピルマブは、プラセボ治療と比較して、治療後12週間でMIB-1(Ki67、細胞増殖のマーカー)の発現を有意に減少させた($P=0.011$ 、図8、パネルA参照)、これはデュピルマブ投与患者における上皮分化の改善(トランスクリプトーム分析による)及び基底細胞層肥厚の減少という観察結果と一致する(Hirano et al., *Gastroenterology*, 2020, 158, 111-122)。これは、デュピルマブが特徴的な表皮肥厚を進行的に逆転させたAD患者における所見と一致している(Guttman-Yassky et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, 143, 155-172)。マスト細胞の脱顆粒時に放出されるマスト細胞活性化のマーカーであるトリプターゼについては全体的な染色は低かったが、トリプターゼを発現する細胞数は、プラセボを投与された患者と比較してデュピルマブ300mg週1回で治療された患者において12週目に減少した($P=0.003$; 図8、パネルB参照)。CD8⁺細胞傷害性T細胞に有意差は認められなかったが(図8、パネルC参照)、デュピルマブは、プラセボと比較して患者のCD4⁺細胞(Tヘルパー)集団を有意に減少させた($P=0.027$ 、図8、パネルD参照)。対照的に、CD1a⁺細胞(抗原提示ランゲルハンス細胞のマーカー)は、プラセボと比較してデュピルマブ治療により増加した($P=0.008$ 、図8、パネルE参照)。FcεRI(IgEのFc受容体)またはキマーゼ(マスト細胞メディエーター、キモトリプシン様活性を有するセリンプロテイナーゼ)陽性細胞の数に、デュピルマブ治療による顕著な変化は認められなかった(データは示さず)。

30

40

【0147】

実施例6 EoE ph3におけるDplex3反応シグネチャー

遺伝子セットエンリッチメント分析(GSEA)の正規化エンリッチメントスコア(NES)は、転写物のセットの活性レベルが、転写物のランク付けされたリスト全体の両端(上位または下位)で過剰に表現される程度を反映している。遺伝子発現は遺伝子ごと

50

に z スコアに変換され、各試料においてすべての遺伝子が z スコアによってソートされ、単一試料の NES を計算するための参照リストとして使用される。デュピルマブ反応シグネチャーについて計算された NES は、分子応答を評価するための E o E 患者からの各食道生検における遺伝子セットの発現量を反映している。NES が 0 に近い場合には反応がないことを示し、0 から有意に外れた負のスコアは反応を反映している。

【0148】

デュピルマブ 300 mg 週 1 回及び週 2 回はどちらも、E o E において有意なデュピルマブ分子応答（強い負の NES）を示している（図 9 参照）。ベースラインから 24 週目及び 52 週目までの NES の平均変化率は、プラセボ／デュピルマブ 300 mg 群で -0.32 ($p = 4.0 \times 10^{-2}$) 及び -2.59 (5.6×10^{-21})、デュピルマブ 300 mg 週 2 回／デュピルマブ 300 mg 週 2 回群で -2.09 (6.6×10^{-20}) 及び -2.00 (9.3×10^{-13})、ならびにデュピルマブ 300 mg 週 1 回／デュピルマブ 300 mg 週 1 回群で -2.18 (9.3×10^{-31}) 及び -2.22 (6.1×10^{-23}) である。E o E：好酸球性食道炎、NES：正規化エンリッチメントスコア、Q2W：2 週間に 1 回、QW：週 1 回。

【0149】

上記または下記で引用されるすべての特許文書、ウェブサイト、他の出版物、アクセッション番号、及びこれらに類するものは、あたかも個々のものがそれぞれ、参照によってそのように援用されていることが具体的かつ個別に示されているものと同じ程度でそれらの全体をあらゆる目的で参照によって援用する。あるアクセッション番号と関連付けられている配列のバージョンが時期によって異なる場合には、本出願の有効出願日にそのアクセッション番号に関連付けられているバージョンを意味する。有効出願日とは、該当する場合にアクセッション番号が示されている実際の出願日または優先出願の出願日のうちの早い方を意味する。同様に、異なるバージョンの刊行物、ウェブサイトなどが異なる時点で公開されている場合、特に指示されない限り、出願の有効出願日において最後に公開されたバージョンを意味するものとする。本開示のいずれの特徴、工程、要素、実施形態、または態様も、特に指示されない限り、任意の他の特徴、工程、要素、実施形態、または態様と組み合わせて使用することができる。本開示を、明確化及び理解を目的として、例示及び例としてある程度詳細に説明してきたが、特定の変更及び改変を添付の特許請求の範囲内で行い得る点は明らかであろう。

10

20

30

40

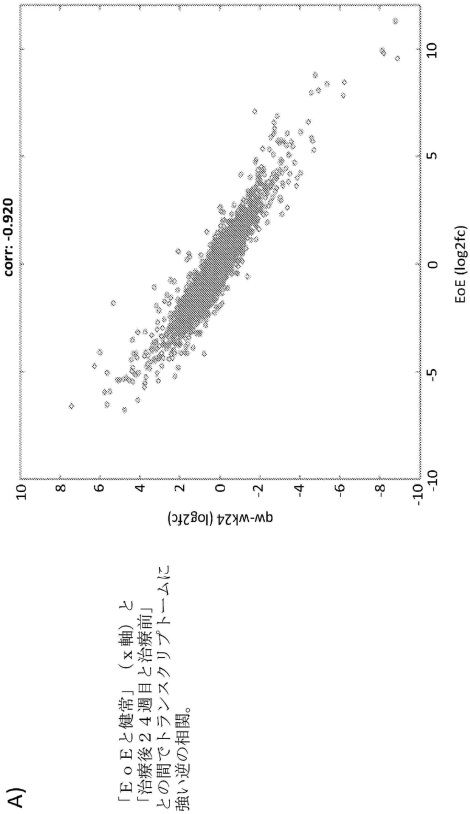
50

【図面】

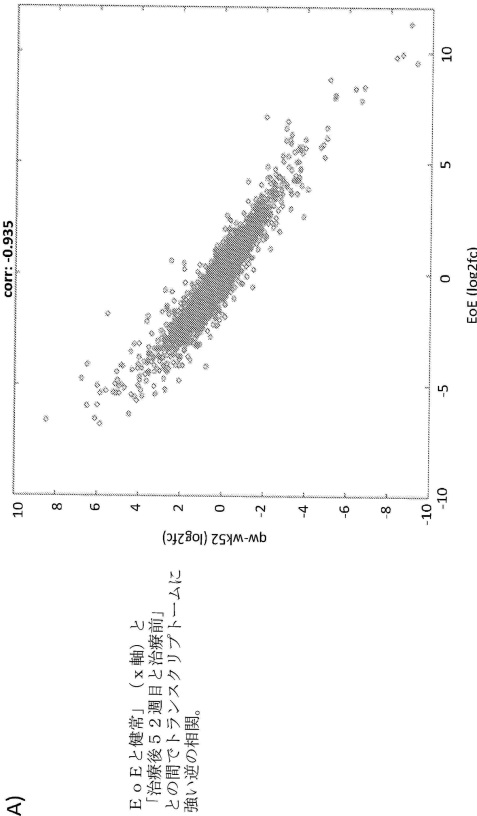
【図 1】

遺伝子	E o E トランスクリプトーム		デュビルマブ 3 0 0 m g q w	
	対照からの L o g ₂ 倍率変化	q 値	対照からの L o g ₂ 倍率変化	q 値
TNFAIP6	9.54	3.80E-21	-9.24	3.10E-41
LRRC31	11.26	6.50E-31	-8.46	6.40E-30
SLC26A4-AS1	9.78	3.40E-46	-8.2	5.70E-29
ALOX15	9.93	8.20E-45	-8.1	3.80E-52
CCL26	8.45	4.20E-53	-6.56	6.30E-95
TGM6	7.32	4.79E-08	-6.53	2.70E-19
NRXN1	7.04	1.60E-31	-5.76	3.00E-32
PMCH	7.83	1.40E-13	-5.63	1.30E-15
SLC26A4	8.05	3.20E-33	-5.35	2.50E-27
CXCL1	6.78	2.10E-17	-5.28	5.90E-22
CCR3	6.99	2.05E-11	-5.02	4.30E-37
TREML2	5.85	2.60E-24	-4.96	1.60E-20
POSTN	8.35	4.90E-34	-4.92	6.70E-24
LURAP1L	5.72	2.30E-64	-4.67	7.10E-40
CXCL6	5.86	3.60E-12	-4.64	5.80E-20
CRTAC1	-5.76	1.10E-36	4.65	3.90E-18
BC107108	-4.11	1.00E-06	4.68	4.40E-17
SFTA2	-5.36	7.20E-07	4.99	3.10E-19
C2orf16	-1.84	4.00E-11	5.23	7.90E-17
KRTAP3-2	-7.46	1.70E-16	5.27	1.40E-19
PNLIPRP3	-5.94	1.70E-16	5.27	2.20E-15
CIDEA	-5.38	5.40E-05	5.29	4.80E-19
SLC8A1-AS1	-5.97	4.20E-20	5.41	3.20E-20
SPINK8	-5.54	4.90E-13	5.42	6.80E-19
DPCR1	-5.37	6.60E-30	5.6	2.50E-15
MUC22	-5.27	9.00E-05	5.72	1.40E-18
CRISP2	-4.75	6.50E-08	5.76	2.60E-17
DSG1	-4.09	1.70E-09	5.81	9.00E-41
GYS2	-5.03	1.10E-06	6.67	8.70E-26
CRISP3	-6.6	4.80E-10	7.63	1.10E-37

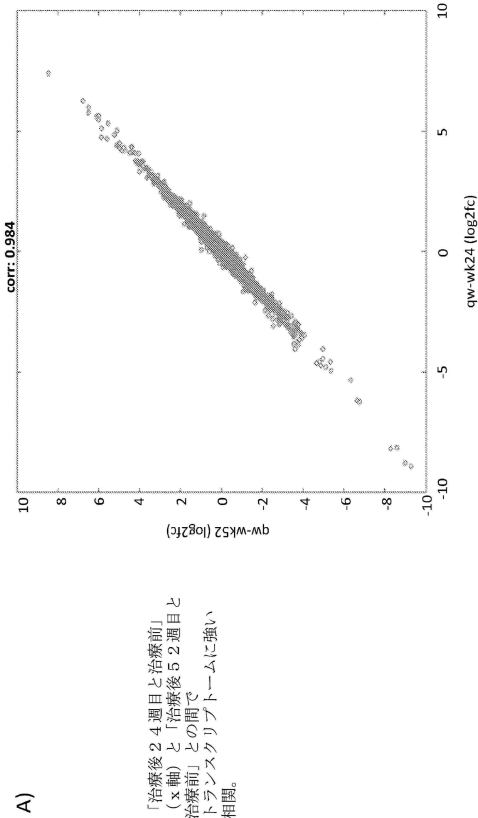
【図 2 A - 1】



【図 2 A - 2】



【図 2 A - 3】



10

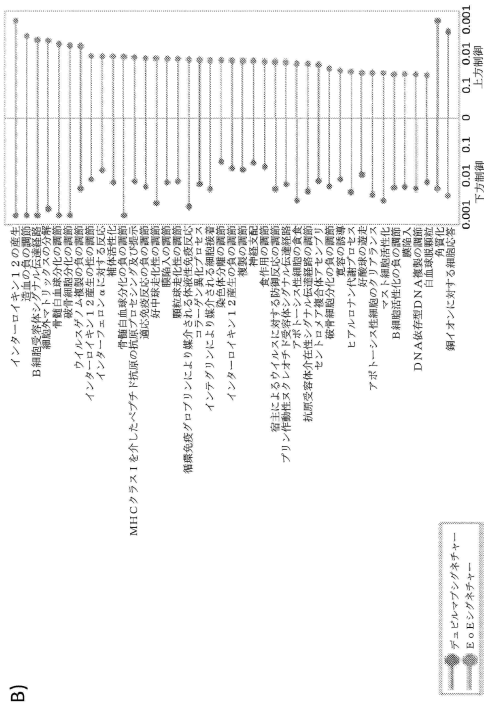
20

30

40

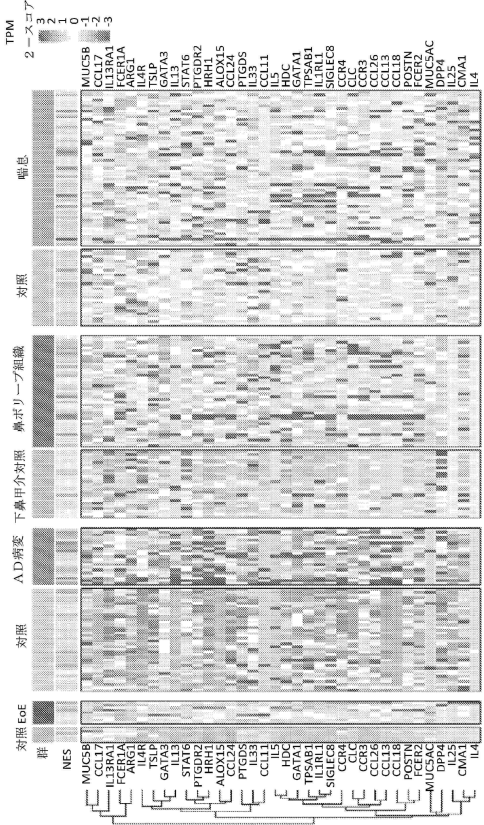
50

【図 2 B】



B)

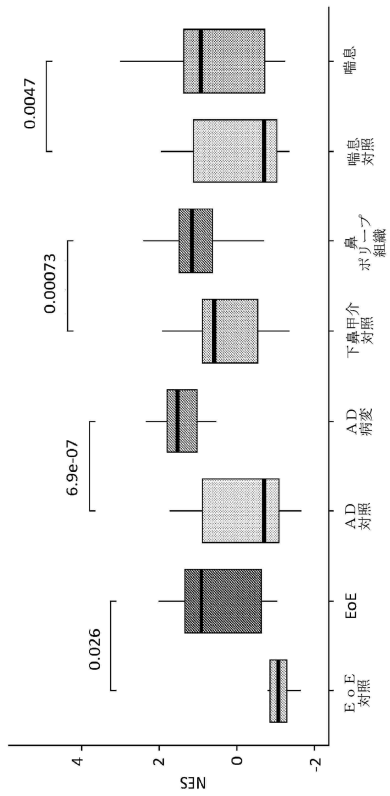
【図 3 - 1】



10

20

【図 3 - 2】



【図 4 - 1】

遺伝子	EoE	AD	喘息	AR	CRSwNP
ALOX15	-8.10	-3.94	-3.35	-1.05	-0.46
CCL26	-6.56	-8.25	5.58	-1.65	-0.08
SLC26A4	-5.35	-0.12	-1.65	-1.82	-0.51
POSTN	-4.92	-1.02	NaN	-2.74	-2.97
SLC9A3	-4.56	0.00	NaN	-1.70	-1.10
CLC	-3.98	-1.7	-2.04	-2.01	-1.16
DPP4	-3.95	-1.54	0.06	-0.87	-1.15
MMP12	-3.69	-8.04	-1.73	-0.79	-0.29
CDH26	-2.99	-1.32	-1.85	-0.95	-1.49
CD209	-2.45	-2.06	-1.97	-0.48	-0.19
NTRK2	-2.36	-0.61	NaN	-1.33	-1.94
SOC31	-2.26	-1.95	-1.13	-0.65	-0.55
CH25H	-2.24	-1.68	-1.09	-0.60	-0.32
TREM2	-2.19	-0.12	-1.02	-1.02	-0.02
CPA3	-2.13	0.19	-2.45	-0.58	-1.44
SERPINB4	-2.07	-8.05	-2.48	-0.63	-1.17
IL1RL1	-2.07	-2.3	-2.70	-0.91	-1.76
PDCD1LG2	-2.01	-1.4	-1.11	-0.49	-0.02
F13A1	-1.95	-0.64	-2.64	-1.31	-0.02
CDH3	-1.94	-1.42	-1.94	0.34	-0.46
TPSAB1	-1.91	-0.21	-1.66	0.38	-1.93
CMYA5	-1.88	1.61	-3.58	-0.53	-1.09
CD1B	-1.83	-3.93	-3.43	NaN	0.00
HAS3	-1.82	-2.99	-3.44	-0.57	-0.52
TPSB2	-1.80	-0.13	-1.75	0.21	-1.84
IGFBP3	-1.75	-1.07	-1.14	0.61	-0.99
ATF3	-1.65	-0.22	-1.25	0.42	-1.38
P2RY6	-1.56	-1.13	-1.31	0.41	-0.01
IGFBP5	-1.44	1.06	-3.57	-0.56	-1.44
TMCS	-1.35	-1.87	-1.25	0.11	-0.17
ADORA3	-1.33	-2.72	-1.24	-0.57	0.17
RAB44	-1.24	NaN	-1.51	-1.19	NaN
EMR4P	-1.16	NaN	-1.46	-1.26	NaN
SERPINB10	-1.07	0.29	-2.62	-0.46	-1.77
P2RY1	-1.03	-1.82	-1.16	-0.60	0.03
P2RY14	-1.03	-0.18	-1.47	-1.70	-0.30

30

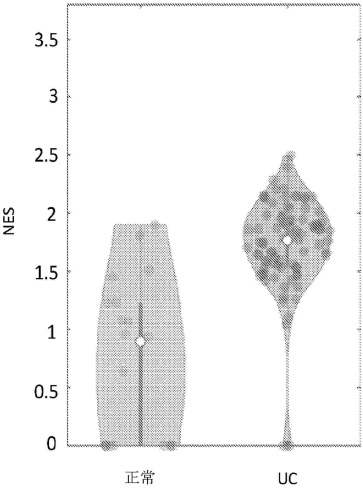
40

50

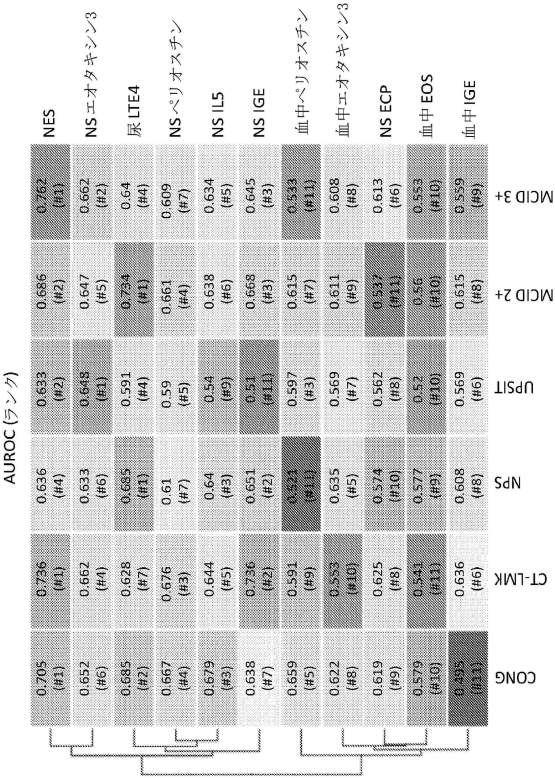
【図 4 - 2】

AURKA	-1.02	-1.53	-1.47	-0.47	0.68
CLEC10A	-0.60	-1.86	-2.03	-1.33	-0.10
CD1C	-0.27	-1.43	-1.99	-1.01	-0.77
CD1E	0.20	-1.11	-3.11	-1.26	-0.35
CST1	NaN	0.44	-6.12	-3.81	4.90
NOS2	NaN	0.00	-2.49	-1.44	-1.50
FAM19A2	NaN	1.91	1.07	1.64	NaN
ALDH5A1	1.04	1.54	-0.79	-0.42	1.04
CEACAM3	1.09	0.00	1.17	2.14	-0.10
DGAT2	1.45	0.66	1.48	1.55	-0.15
S100A8	1.68	-2.06	0.54	1.47	1.28
RNF103-CHMP3	1.84	NaN	3.93	2.10	NaN

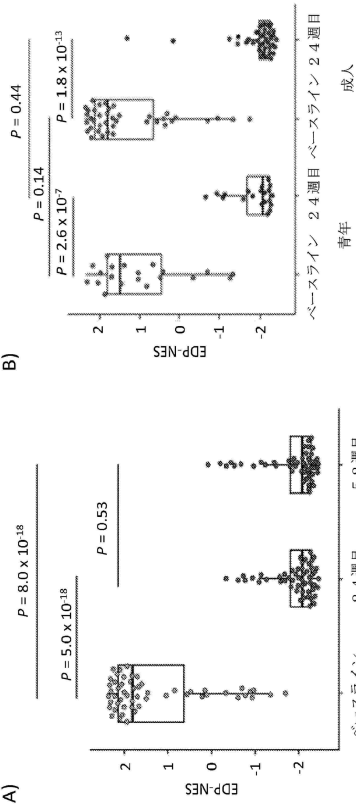
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

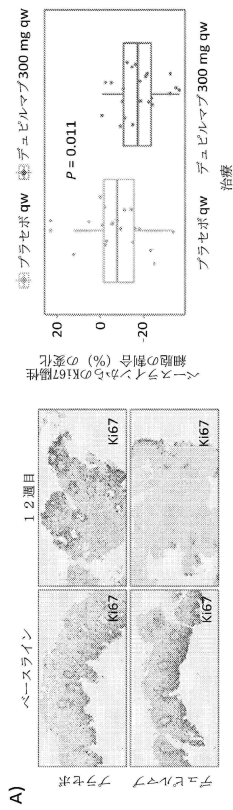
20

30

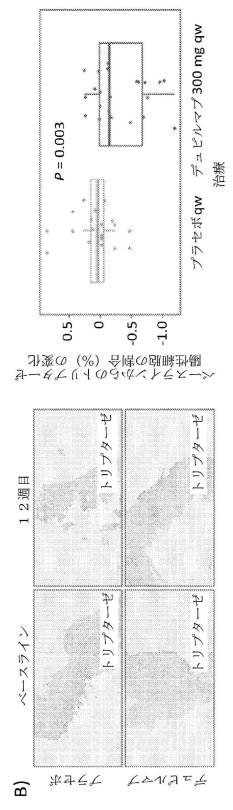
40

50

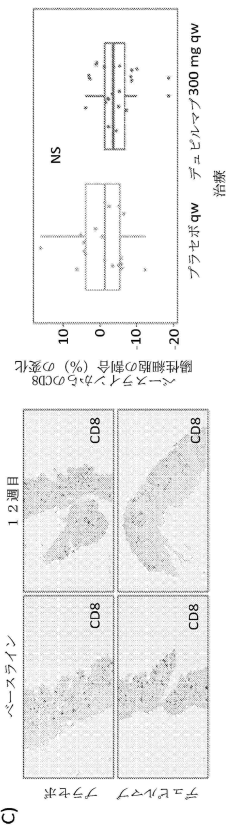
【図 8 A】



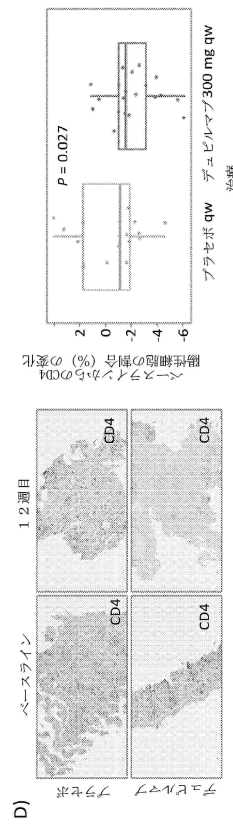
【図 8 B】



【図 8 C】



【図 8 D】



10

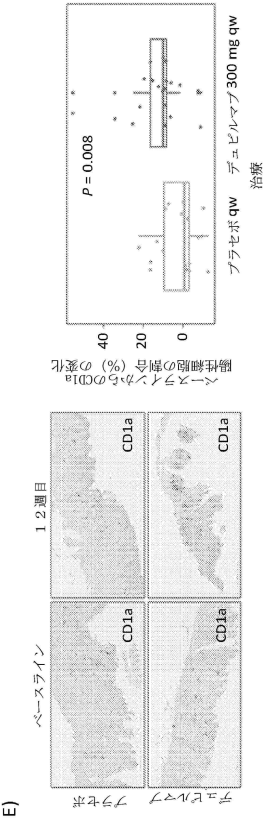
20

30

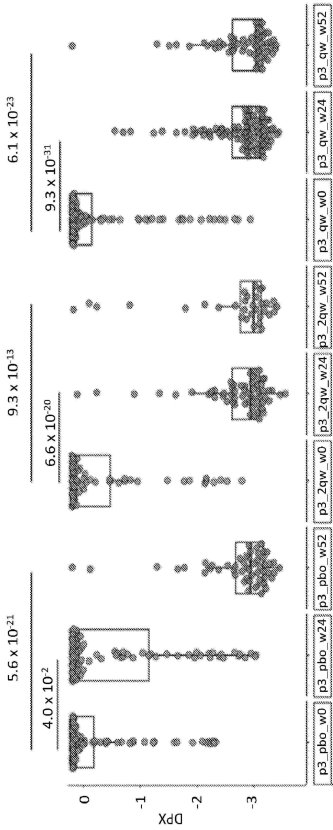
40

50

【図 8 E】



【図 9】



赤いドット：未治療またはブラセボ治療の試料
青いドット：デュヒルマブ治療の試料

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/6809 C12Q1/6883
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANI HARB ET AL: "Mechanisms of Dupilumab", CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY, WILEY INTERSCIENCE, UK, vol. 50, no. 1, 30 September 2019 (2019-09-30), pages 5-14, XP071888978, ISSN: 0954-7894, DOI: 10.1111/CEA.13491	1-10, 12-31, 33-48, 50-65, 67-72
A	abstract page 9, column 2, paragraph t paragraph: "Targeting the IL-4RA with Dupilumab"; page 8 paragraph: "Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis"; page 10 ----- -/--	11, 32, 49, 66, 73-80

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2023

Date of mailing of the international search report

26/07/2023

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

Authorized officer

Celler, Jakub

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066197

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUTTMAN-YASSKY EMMA ET AL: "Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 143, no. 1, 5 September 2018 (2018-09-05), pages 155-172, XP085572607, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2018.08.022	1-10, 12-31, 33-48, 50-65, 67-80
A	abstract paragraph: "Dupilumab induced progressive improvements in inflammatory and barrier response"; page 166, column 1 paragraph: " Quantitative real-time PCR and gene-array analysis."; page 157 -----	11, 32, 49, 66

1

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
			C 1 2 N	15/12

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

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 リム、ウェイ キアット

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

(72)発明者 ゲイバート、ケイトリン

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

(72)発明者 ハレル、シヴァン

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

(72)発明者 ハミルトン、ジェニファー デビッドソン

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

(72)発明者 ハモン、サラ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

(72)発明者 ワイパーマン、マシュー エフ.

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード 7 7 7

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA05 QQ02 QQ52 QR08 QR32 QR62 QR84 QS10 QS25
 QS34 QS39 QX02
 4C085 AA13 AA14 BB31 CC23 EE01