(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-526786
(P2019-526786A)
(43)公表日　令和1年9月19日(2019.9.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	N	4H045
G01N 37/00	(2006.01)	G01N	37/00	102	
C07K 17/00	(2006.01)	C07K	17/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 40 頁）

(21)出願番号　特願2018-566518 (P2018-566518)
(86)(22)出願日　平成29年6月20日 (2017.6.20)
(85)翻訳文提出日　平成31年2月18日 (2019.2.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/038392
(87)国際公開番号　WO2017/223117
(87)国際公開日　平成29年12月28日 (2017.12.28)
(31)優先権主張番号　62/352,519
(32)優先日　平成28年6月20日 (2016.6.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/421,185
(32)優先日　平成28年11月11日 (2016.11.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

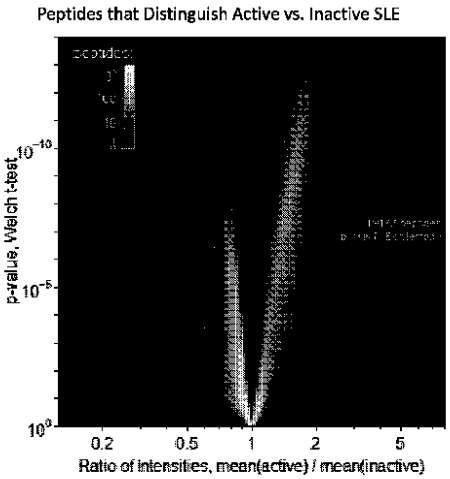
(71)出願人　518347406
ヘルステル・インコーポレイテッド
ＨＥＡＬＴＨＴＥＬＬ　ＩＮＣ.
アメリカ合衆国９４５８３カリフォルニア州サン・ラモン、カミノ・ラモン２４２０番、スウィート１２５
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾　憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井　陽子
(74)代理人　100165892
弁理士　坂田　啓司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】自己免疫疾患の診断および処置のための方法

(57)【要約】
本明細書において、自己免疫疾患（全身性エリテマトーデスを含む）の検出および診断のための方法、アッセイおよびデバイスが提供される。本明細書において提供される方法、アッセイおよびデバイスは、現在の全身性エリテマトーデスの臨床評価標準によく相関するペプチドアレイ上の末梢血抗体の結合パターンを分析する。

FIG. 4



【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下を含む、対象の自己免疫疾患活動性を決定する方法：
（ａ）対象由来の試料を、アレイの異なる機構上に複数の種々のペプチドを含むペプチドアレイに接触させる；
（ｂ）試料中に存在する抗体とペプチドアレイ上のペプチドのセットとの結合を検出し、結合シグナルのパターンを得る、ここでペプチドのセットは自己免疫疾患活動性を示す；および
（ｃ）前記結合シグナルを、様々な疾患活動性を有する基準群における複数の対象から得られた基準の結合シグナルと比較し、前記対象における自己免疫疾患活動性の存在および／または重症度を決定する。
【請求項２】
ペプチドアレイが少なくとも１０，０００種のペプチドを含む、請求項１記載の方法。
【請求項３】
ペプチドアレイが少なくとも５０，０００種のペプチドを含む、請求項１記載の方法。
【請求項４】
ペプチドアレイが少なくとも１００，０００種のペプチドを含む、請求項１記載の方法。
【請求項５】
アレイ上の種々のペプチドが沈着している、請求項１記載の方法。
【請求項６】
アレイ上の種々のペプチドがインサイチュで合成されている、請求項１記載の方法。
【請求項７】
インサイチュでのペプチドの合成が２０種未満のアミノ酸を含む、請求項６記載の方法。
【請求項８】
システイン、メチオニン、イソロイシンおよびスレオニンがペプチドアレイの合成中に除外されている、請求項７記載の方法。
【請求項９】
自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、強皮症および／またはＩ型糖尿病を含む、請求項１記載の方法。
【請求項１０】
自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である、請求項１記載の方法。
【請求項１１】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより高い、請求項１０記載の方法。
【請求項１２】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項１０記載の方法。
【請求項１３】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項１０記載の方法。
【請求項１４】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項１０記載の方法。

【請求項１５】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットが、図１３Ａ～１３Ｇに記載の配列モチーフまたはアミノ酸のうち１つ以上において１００％を超えて濃縮されている、請求項１１～１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
基準試料における自己免疫障害を示すペプチドのセットの平均結合シグナルが、高い疾患活動性を有する前記基準群由来の対象において、より高い疾患活動性を有する前記基準群における対象由来の前記ペプチドの平均結合シグナルよりも低い、請求項１記載の方法。
【請求項１７】
ＳＬＥを示すペプチドのセットが、ペプチドアレイ中の残りのペプチドと比較して、少なくとも１以上のアミノ酸において少なくとも１５０％濃縮されている、請求項１１～１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
ペプチドのセットが、少なくとも１０個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも９０個のペプチドまたは少なくとも１００個のペプチドを含み、これらのペプチドが自己免疫疾患活動性を示す、請求項１～１７のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
得られた結合シグナルのパターンが、低い疾患活動性、中程度の疾患活動性および重度の疾患活動性から選択される前記自己免疫疾患活動性を分類する、請求項１記載の方法。
【請求項２０】
０．６０～０．７０、０．７０～０．７９、０．８０～０．８９または０．９０～１．０の範囲にある、受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の算出された面積（ＡＵＣ）が、前記対象における自己免疫疾患活動性の存在および／または重症度を決定する、請求項１記載の方法。
【請求項２１】
様々な疾患活動性が、高抗ｄｓＤＮＡ抗体、低補体タンパク質Ｃ３、低補体タンパク質Ｃ４、高抗核抗体（ＡＮＡ）、高タンパク尿、蝶形紅斑、ＣＮＳ症状、関節炎、血球減少症、円板状紅斑、口腔潰瘍、腎臓症状、免疫性、光過敏性および漿膜炎を含む１以上の臨床症状の存在によって決定される、請求項１１～１６のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
様々な疾患活動性が、１以上の臨床症状の公知のバイオマーカーの存在によってさらに決定される、請求項１～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
対象がヒトである、請求項１～２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
試料が、全血、血漿または血清から選択される血液試料である、請求項２３記載の方法。
【請求項２５】
試料が血清試料である、請求項１～２４のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
試料が血漿試料である、請求項１～２５のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
試料が乾燥血液試料である、請求項１～２６のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドが少なくとも５アミノ酸長である、請求項１記載の方法。
【請求項２９】

ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドが少なくとも５～１５アミノ酸長である、請求項１記載の方法。
【請求項３０】
少なくとも１０，０００種のペプチドが２０未満のアミノ酸から合成されている、請求項１記載の方法。
【請求項３１】
ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドが、システイン、メチオニン、イソロイシンおよびスレオニンのうち１つ以上を除外して合成されている、請求項１記載の方法。
【請求項３２】
試料から得られる自己免疫障害を示す対象の免疫シグネチャー、ここで免疫シグネチャーは、少なくとも１０，０００個のペプチドを含むペプチドアレイ上のペプチドのセット由来の結合パターンを含む。
【請求項３３】
免疫シグネチャーが、ペプチドアレイ上の残りのペプチドと比較して、ペプチドのセットにおける少なくとも１つのアミノ酸の少なくとも１５０％の濃縮を含む、請求項３２記載の免疫シグネチャー。
【請求項３４】
ペプチドアレイが少なくとも５，０００種のペプチドを含む、請求項３２または３３記載の免疫シグネチャー。
【請求項３５】
ペプチドアレイが少なくとも５０，０００種のペプチドを含む、請求項３２～３４のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項３６】
ペプチドアレイが少なくとも１００，０００種のペプチドを含む、請求項３２～３５のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項３７】
ペプチドアレイが少なくとも２５０，０００個のペプチドを含む、請求項３２～３６のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項３８】
ペプチドアレイが少なくとも３３０，０００個のペプチドを含む、請求項３２～３７のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項３９】
自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、強皮症および／またはＩ型糖尿病を含む、請求項３２～３８のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項４０】
自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である、請求項３２～３９のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項４１】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセット由来の平均結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより高い、請求項４０記載の免疫シグネチャー。
【請求項４２】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの平均結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項４０記載の免疫シグネチャー。
【請求項４３】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの平均結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩ

またはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項４０記載の免疫シグネチャー。
【請求項４４】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの平均結合シグナルが、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い、請求項４０記載の免疫シグネチャー。
【請求項４５】
基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットが、図１３Ａ～１３Ｇに記載の配列モチーフまたはアミノ酸のうち１つ以上において１００％を超えて濃縮されている、請求項４１～４４のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項４６】
基準試料における自己免疫障害を示すペプチドのセットの平均結合シグナルが、高い疾患活動性を有する前記基準群由来の対象において、より高い疾患活動性を有する前記基準群における対象由来の前記ペプチドの平均結合シグナルよりも低い、請求項３２～４５のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項４７】
ペプチドのセットの平均結合シグナルが、低い疾患活動性、中程度の疾患活動性および重度の疾患活動性から選択される前記疾患活動性を分類する、請求項３２～４５のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項４８】
得られる平均結合シグナルの方法の性能が、０．６０～０．７０、０．７０～０．７９、０．８０～０．８９または０．９０～１．０の範囲にある受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）によって特徴付けられる、請求項４７記載の免疫シグネチャー。
【請求項４９】
様々な疾患活動性が、高抗ｄｓＤＮＡ抗体、低補体タンパク質Ｃ３、低補体タンパク質Ｃ４、高抗核抗体（ＡＮＡ）、高タンパク尿、蝶形紅斑、ＣＮＳ症状、関節炎、血球減少症、円板状紅斑、口腔潰瘍、腎臓症状、免疫性、光過敏性および漿膜炎を含む１以上の臨床症状の存在によって決定される、請求項３２～４８のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５０】
対象がヒトである、請求項３２～４９のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５１】
試料が血液試料である、請求項３２～５０のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５２】
血液試料が、全血、血漿または血清から選択される、請求項３２～５１のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５３】
試料が血清試料である、請求項３２～５２のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５４】
試料が血漿試料である、請求項３２～５３のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５５】
試料が乾燥血液試料である、請求項３２～５４のいずれかに記載の免疫シグネチャー。
【請求項５６】
ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドが５～１５アミノ酸長である、請求項３２記載の免疫シグネチャー。
【請求項５７】
以下を含む、対象の自己免疫疾患活動性を決定するシステム：
（ａ）インサイチュで合成された少なくとも１０，０００種のペプチドを含むペプチドのアレイ、ここで対象由来の試料をアレイに接触させる；
（ｂ）前記試料中に存在する抗体と前記アレイ上のペプチドのセットとの結合を検出し

、結合シグナルの組合せを得るための検出器；および
（ｃ）前記結合シグナルの組合せを分析し、基準の結合シグナルの組合せの１以上の群と比較するためのデジタル処理デバイス、ここで基準の結合シグナルの組合せの前記各群は複数の健常な対象から得た結合シグナルの組合せを含み、これにより対象が自己免疫疾患を有するか否かを決定する。
【請求項５８】
自己免疫疾患がＳＬＥである、請求項５７記載のシステム。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
相互参照
本特許出願は、２０１６年６月２０日に出願された米国特許出願第６２／３５２，５１９号、および２０１６年１１月１１日に出願された米国特許出願第６２／４２１，１８５号の利益を主張し、これらはそれぞれ、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明の背景
自己免疫疾患患者は、慢性的な活動性疾患、寛解期と再燃期の変動または長期の静止期を経験し得る。患者の状態を正確に検出および決定することは、自己免疫疾患に罹患した患者の治療結果を改善するために、適切な投薬計画を処方し、処置結果を評価し、患者のサブグループを規定し、再燃発生を早期検出するのに重要である。
【発明の概要】
【０００３】
本明細書において、対象の免疫介在疾患活動性を決定または診断する方法、アッセイおよびデバイスを提供する。免疫介在疾患活動性には、自己免疫疾患活動性、感染性疾患活動性、がん活動性および糖尿病疾患活動性が含まれるが、これらに限定されない。
【０００４】
したがって、本明細書において、対象の自己免疫疾患活動性を決定する方法、アッセイおよびデバイスが開示され、前記方法は以下を含む：対象由来の試料を、アレイの異なる機構上に複数の種々のペプチドを含むペプチドアレイに接触させる；試料中に存在する抗体とペプチドアレイ上のペプチドのセットとの結合を検出し、結合シグナルのパターンを得る、ここでペプチドのセットは自己免疫疾患活動性を示す；および、前記結合シグナルを、様々な疾患活動性を有する基準群における複数の対象から得られた基準の結合シグナルと比較し、前記対象における自己免疫疾患活動性の存在および／または重症度を決定する。
【０００５】
いくつかの実施態様において、ペプチドアレイは、少なくとも１０，０００種のペプチド、少なくとも５０，０００種のペプチドまたは少なくとも１００，０００種のペプチドを含む。他の実施態様において、アレイ上の種々のペプチドは沈着している。さらなる他の実施態様において、アレイ上の種々のペプチドはインサイチュ(in situ)で合成されている。さらなる他の実施態様において、インサイチュでのペプチドの合成は、２０種未満のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様において、システイン、メチオニン、イソロイシンおよびスレオニンはペプチドアレイの合成中に除外されている。
【０００６】
ある実施態様において、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、強皮症および／またはＩ型糖尿病を含む。他の実施態様において、自己免疫疾患は全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である。他の実施態様において、基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより

高い。さらなる他の実施態様において、基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い。ある実施態様において、基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に少なくとも１２のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い。別の実施態様において、基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットの結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＬＥＤＡＩ－ＳＥＬＥＮＡスコア化システムを用いた場合に２未満のスコアを有する基準群由来の対象においてより低い。別の実施態様において、基準試料におけるＳＬＥを示すペプチドのセットは、図１３Ａ～１３Ｇに記載の配列モチーフまたはアミノ酸のうち１つ以上において１００％を超えて濃縮されている。さらなる他の実施態様において、基準試料における自己免疫障害を示すペプチドのセットの平均結合シグナルは、高い疾患活動性を有する前記基準群由来の対象において、より高い疾患活動性を有する前記基準群における対象由来の前記ペプチドの平均結合シグナルよりも低い。

【０００７】

さらなる他の実施態様において、ＳＬＥを示すペプチドのセットは、ペプチドアレイ中の残りのペプチドと比較して、少なくとも１以上のアミノ酸において少なくとも１５０％濃縮されている。さらなる他の実施態様において、ペプチドのセットは少なくとも１０個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも９０個のペプチドまたは少なくとも１００個のペプチドを含み、これらのペプチドは自己免疫疾患活動性を示す。ある実施態様において、得られた結合シグナルのパターンは、低い疾患活動性、中程度の疾患活動性および重度の疾患活動性から選択される前記自己免疫疾患活動性を分類する。別の実施態様において、０．６０～０．７０、０．７０～０．７９、０．８０～０．８９または０．９０～１．０の範囲にある、受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の算出された面積（ＡＵＣ）は、前記対象における自己免疫疾患活動性の存在および／または重症度を決定する。

【０００８】

さらなる他の実施態様において、様々な疾患活動性は、高抗ｄｓＤＮＡ抗体、低補体タンパク質Ｃ３、低補体タンパク質Ｃ４、高抗核抗体（ＡＮＡ）、高タンパク尿、蝶形紅斑、ＣＮＳ症状、関節炎、血球減少症、円板状紅斑、口腔潰瘍、腎臓症状、免疫性、光過敏性および漿膜炎を含む１以上の臨床症状の存在によって決定される。いくつかの実施態様において、様々な疾患活動性は、高抗ｄｓＤＮＡ抗体、低補体タンパク質Ｃ３、低補体タンパク質Ｃ４、高抗核抗体（ＡＮＡ）、高タンパク尿、蝶形紅斑、ＣＮＳ症状、関節炎、血球減少症、円板状紅斑、口腔潰瘍、腎臓症状、免疫性、光過敏性および漿膜炎を含む１以上の臨床症状の存在によってさらに決定される。さらなる他の実施態様において、様々な疾患活動性は、１以上の臨床症状の公知のバイオマーカーの存在によってさらに決定される。

【０００９】

ある実施態様において、対象はヒトである。別の実施態様において、試料は血液試料である。他の実施態様において、血液試料は、全血、血漿または血清から選択される。ある実施態様において、試料は血清試料である。さらなる他の実施態様において、試料は血漿試料である。さらなる他の実施態様において、試料は乾燥血液試料である。さらなる他の実施態様において、ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドは少なくとも５アミノ酸長である。他の実施態様において、ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドは少なくとも５～１５アミノ酸長である。別の実施態様において、少なくとも１０，０００種のペプチドは２０未満のアミノ酸から合成されている。他の実施態様において、ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドは、システイン、メチオニン、イソロイシンおよびスレオニンのうち１つ以上を除外して合成されている。

【００１０】
また本明細書において、試料から得られる自己免疫障害を示す対象の免疫シグネチャー(immunosignature)が開示され、ここで免疫シグネチャーは、少なくとも１０，０００個のペプチドを含むペプチドアレイ上のペプチドのセット由来の結合パターンを含む。いくつかの実施態様において、免疫シグネチャーは、ペプチドアレイ上の残りのペプチドと比較して、ペプチドのセットにおける少なくとも１つのアミノ酸の少なくとも１５０％の濃縮を含む。他の実施態様において、ペプチドアレイは、少なくとも５，０００種のペプチド、少なくとも５０，０００種のペプチド、少なくとも１００，０００種のペプチド、少なくとも２５０，０００種のペプチド、少なくとも３３０，０００種のペプチドを含む。他の実施態様において、ペプチドアレイ上の少なくとも１０，０００種のペプチドは５～１５アミノ酸長である。
【００１１】
また本明細書において、対象の自己免疫疾患活動性を決定するシステムが開示され、本システムは以下を含む：（ａ）インサイチュで合成された少なくとも１０，０００種のペプチドを含むペプチドのアレイ、ここで対象由来の試料をアレイに接触させる；（ｂ）前記試料中に存在する抗体と前記アレイ上のペプチドのセットとの結合を検出し、結合シグナルの組合せを得るための検出器；および（ｃ）前記結合シグナルの組合せを分析し、基準の結合シグナルの組合せの１以上の群と比較するためのデジタル処理デバイス、ここで基準の結合シグナルの組合せの前記各群は複数の健常な対象から得た結合シグナルの組合せを含み、これにより対象が自己免疫疾患を有するか否かを決定する。いくつかの実施態様において、自己免疫疾患はＳＬＥである。
【００１２】
参照による取り込み
本明細書において言及される全ての出版物、特許および特許出願は、個々の出版物、特許または特許出願が参照によって取り込まれるために具体的かつ個別に示された場合と同じ程度で、参照によって本明細書に取り込まれる。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
本特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも１つの図を含む。カラーの図を含む本特許または特許出願の公報の写しが請求および必要な手数料の納付によって官庁により提供される。
【００１４】
本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲において詳細に記述されている。説明のための実施態様（これは本発明の原理を利用している）を記述している以下の詳細な説明および以下に添付されている図を参照することによって、本発明の特徴および利点のよりよい理解が得られる。
【００１５】
【図１Ａ】図１Ａは、全身性エリテマトーデスの診断および評価を評価するために使用される臨床症状および検査所見のＳＬＥＤＡＩスコアシートを示す。
【００１６】
【図１Ｂ】図１Ｂは、全身性エリテマトーデスの診断および評価を評価するために使用される臨床症状および検査所見のＳＬＥＤＡＩスコアシートの続きを示す。
【００１７】
【図２】図２は、本研究におけるＳＬＥ患者の概要を示す。
【００１８】
【図３】図３は、どのように自己タンパク質／自己抗原がペプチドマイクロアレイにおける免疫シグネチャーの上方制御および下方制御を導き得るかを示す経路である。
【００１９】
【図４】図４は、活動性のＳＬＥ疾患を非活動性のＳＬＥ疾患から区別するペプチドのボルケーノプロットである。

【００２０】
【図５】図５は、ＳＬＥＤＡＩの指標に記載されている多様なバイオマーカー（抗ｄｓＤＮＡ、ＵＰＣＲ（尿タンパク質／クレアチニン比）およびＣ３タンパク質）と比較した、疾患活動性の免疫シグネチャー（ＩＭＳ）モデルのための受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線である。
【００２１】
【図６】図６は、ＳＬＥ対象間のｔ検定のｐ値に基づく上位７０２個のペプチドのヒートマップを示す。
【００２２】
【図７】図７は、公知および推定のＳＬＥ抗原をマッピングする免疫シグネチャー（ＩＭＳ）ペプチドを示す。
【００２３】
【図８】図８は、より高いＳＬＥ活動性が寛解から容易に区別されることを示す、対象の交差検証されたＳＶＭ分類指標の予測を示す。
【００２４】
【図９】図９は、公知のバイオマーカーである抗ｄｓＤＮＡ、Ｃ３、Ｃ４およびＵＰＣＲに対するＩＭＳモデルの予測能力の比較を示す。データは、免疫シグネチャーモデルがこれらの標準的なバイオマーカーと同等またはそれ以上にＳＬＥＤＡＩスコアを概算できることを実証する。
【００２５】
【図１０】図１０は、患者の病状および活動性のレベルをモニターするために測定された結合における変化のプロットを示す。これは、識別ペプチドにおいて得られたペプチドの強度に対してＳＬＥＤＡＩスコアの変化の弾性ネット(elastic net)モデルをフィットすることによってなされた。データは、抗体結合における変化が、他のバイオマーカーにおける変化よりもＳＬＥＤＡＩにおける変化により密接に関連していることを支持している。
【００２６】
【図１１】図１１は、免疫シグネチャーをバイオマーカーアッセイと組み合わせた場合の、ループスの予測およびＳＬＥＤＡＩの変化との相関における改善を示す。
【００２７】
【図１２】図１２は、寛解と比較した場合の、ＳＬＥＤＡＩスコアの増加を伴って増加する免疫応答における差異をさらに示す。
【００２８】
【図１３Ａ】図１３Ａは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｂ】図１３Ｂは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｃ】図１３Ｃは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｄ】図１３Ｄは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｅ】図１３Ｅは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｆ】図１３Ｆは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【図１３Ｇ】図１３Ｇは、ＳＬＥＤＡＩスコア由来の診断に相関するペプチドにおいて濃縮されているペプチドモチーフおよびアミノ酸を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
免疫介在障害（自己免疫障害など）の検出および診断は、正確または的確な診断を受け

る困難な時間を待つ患者のために、挑戦的である。自己免疫疾患は、罹患率と死亡率の主な原因として残存している。多くの場合、患者は、他の自己免疫状態との密接に関連した性質のために、他の自己免疫疾患と誤診されることが多い。現在、自己免疫疾患または自己免疫障害の検出および評価に利用可能な信頼できるバイオマーカーは存在しない。（例えば、全身性エリテマトーデスに関連する再燃の）迅速な処置は、よりよい即時の結果をもたらさないが、累積的な慢性臓器障害を妨げる。したがって、疾患活動性の高感度で特異的な診断は、満たされていない重要な臨床要求として残存している。Oglesby et al, Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. Applied Health Economics & Health Policy. 12(2):179-90, 2014; Lisnevskaia et al, Systemic lupus erythematosus. Lancet. 384(9957):1878-88, 2014参照。

【００３０】

臨床試験の代わりの一般的な手法は、対象における自己免疫状態の生理学的症状および生化学的症状を評価するためのスコア化システムの使用である。例えば、臨床対象のループス活動性の最も一般的に使用されている試験は、全身性エリテマトーデス疾患活動性指標（ＳＬＥＤＡＩ）である。ＳＬＥＤＡＩは、２４個の臨床症状および臨床検査（痙攣、精神症状、器質性脳障害、視力障害、他の神経学的問題、脱毛、新たな皮疹、筋力低下、関節炎、血管炎症、口の痛み、深呼吸で悪化する胸痛、ならびに胸膜炎および／または心膜炎の症状、ならびに発熱など）のリストである。分析される検査結果には、尿検査、血中補体レベル、抗ＤＮＡ抗体レベルの増加、低い血小板および低い白血球数が含まれる。各項目は、過去１０日間において患者にこれらの症状が存在していたか否かに基づいてスコア化される。図１Ａおよび図１Ｂ参照。

【００３１】

ＳＬＥＤＡＩ指標は、種々の臨床検査および臨床試験のカテゴリー（臓器病変を含む）の重み付けを必要とする。例えば、関節痛および腎臓疾患はそれぞれ４倍されるが、中枢神経系の神経症状は８倍される。次に、重み付けが与えられた評価を最終スコア（これは０～１０５の範囲である）に合計し、２０を超えるスコアは異常またはまれである。しかしながら、これらのスコアを分類する方法についてのコンセンサスは存在しないが、６以上のＳＬＥＤＡＩスコアは治療を必要とする活動性疾患と一致していることが示され、３未満のスコアは非活動性であると一般的にみなされる。４～１５のスコアは、軽度または中程度の疾患を示し、１５を超えるスコアは重症であるとみなされる。臨床的に意味のある差異は、６ポイントの改善または８ポイントの悪化であることが報告されている。

【００３２】

ＳＬＥＤＡＩ評価は、エリテマトーデス国家評価におけるエストロゲンの安全性（Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment、ＳＥＬＥＮＡ）試験において改変され、これはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ再燃指標としても公知である。ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩは各項目における臨床活動性の定義に関していくつかの分類を提供するが、ＳＬＥＤＡＩ分析において開発および特徴付けられた基本的な前提およびスコア化システムはあまり変化していない。

【００３３】

全身性エリテマトーデスを評価するためのさらなる他の臨床評価手段にはＢＩＬＡＧ（イギリス諸島ループス活動性グループ）が含まれ、これは特定の臓器機能における８６個の質問による医師の評価であり、所定の臓器系のための単一のスコアを組み合わせた複数の症状および臨床検査の編集を含む。さらに、他の疾患または障害は、疾患活動性を確立または段階分けするために使用され得る類似の相関アッセイを有し、これには特に、関節リウマチのためのＤＡＳ２８（疾患活性度スコア）、がん障害のためのＴＮＭ（腫瘍、結節、転移）分類システム、ノッティンガム分類システム(Nottingham grading system)（Ｓｃａｒｆｆ－Ｂｌｏｏｍ－Ｒｉｃｈａｒｄｓｏｎ分類システムのＥｌｓｔｏｎ－Ｅｌｌｉｓ修正としても知られている）、前立腺がんの予後および診断のためのグリーソンスコア化システムが含まれる。

【００３４】
その複雑さのために、疾患スコア化システム（ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧおよび他の相関検査など）は、新規薬剤の有効性を評価するための臨床研究または臨床試験において最も一般的に適用される。しかしながら、これは臨床医（例えばリウマチ専門医）による日常的な使用のためには非実用的である。簡便で正確な分子検査が患者の治療を改善するために必要とされている。
【００３５】
本明細書において、末梢血抗体のペプチドアレイとの結合のパターンの差異を同定する方法、アッセイおよびデバイスが開示される。患者の試料のアレイとの結合の差異は、患者の病状を示す特定の結合パターンまたは結合シグネチャーをもたらす。これらの結合シグネチャーは、疾患活動性（限定されないが、自己免疫疾患活動性、感染性疾患活動性、がん活動性および糖尿病疾患活動性を含む）を正確に決定または診断し得る。例えば、本明細書で開示される方法およびデバイスは、ＳＬＥ患者の疾患状態（これは臨床評価の結果（ＳＬＥＤＡＩまたはＢＩＬＡＧなど）に相関する）を同定または決定し得る。
【００３６】
本明細書で開示される方法、デバイスおよびアッセイによって得られる結合活動性または結合シグネチャーの差異（「免疫シグネチャー」とも呼ばれる）はまた、公知の疾患スコア化システムに相関する。例えば、公知の免疫介在疾患スコア化システム（例えば、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧ、ＤＡＳ２８、ＴＮＭ、ノッティンガム分類システムおよび／またはグリーソンスコア化システムを含む）と比較した場合、開示される方法およびアレイで得られる免疫シグネチャー結合パターンは、免疫介在障害と分析および診断された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。好ましい実施態様において、公知の免疫介在疾患スコア化システムはＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩである。同定された免疫シグネチャー結合パターンには、限定されないが、ペプチド配列、ペプチドモチーフ、アミノ酸内容物または検出された免疫シグネチャー結合パターンの他の区別される特徴を含み得る。
【００３７】
本明細書に開示されるように、ＡＵＣは、公知のスコア化システムに従って活動性疾患に罹患している患者が、公知のスコア化システムに従って非活動性疾患に罹患している患者よりも、免疫シグネチャー結合パターンに関連する高い値を有する確率として解釈され得る。
【００３８】
他の実施態様において、公知の自己免疫疾患スコア化システム（例えば、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧ、ＤＡＳ２８または他の臨床的な自己免疫疾患スコア化システムを含む）と比較した場合、開示される本方法およびアレイで得られたＳＬＥ患者のための免疫シグネチャー結合パターンは、自己免疫障害と分析および診断された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積を有する。
【００３９】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られたＳＬＥ患者のための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満とスコア化された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵ

Ｃ）を有する。
【００４０】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られたＳＬＥ患者のための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～８とスコア化された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。
【００４１】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られたＳＬＥ患者のための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２とスコア化された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。
【００４２】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンを含むペプチドの少なくとも０．００００５％、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、少なくとも０．００１％、少なくとも０．００５％、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも０．５％、少なくとも１．０％、少なくとも１．５％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％または少なくとも１０％は、公知の免疫介在疾患スコア化システム（例えば、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧ、ＤＡＳ２８、ＴＮＭ、ノッティンガム分類システムおよび／またはグリーソンスコア化システムを含む）を用いて免疫介在障害と分析および診断された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。好ましい実施態様において、公知の免疫介在疾患スコア化システムはＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩである。
【００４３】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンを含むペプチドの少なくとも０．００００５％、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、少なくとも０．００１％、少なくとも０．００５％、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも０．５％、少なくとも１．０％、少なくとも１．５％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％または少なくとも１０％は、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。
【００４４】
さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンを含むペプチドの少なくとも０．００００５％、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、少なくとも０．００１％、少なくとも０．００５％、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも０．５％、少なくとも１．０％、少なくとも１．５％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なく

とも４％、少なくとも５％または少なくとも１０％は、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～８のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。

【００４５】

さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンを含むペプチドの少なくとも０．００００５％、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、少なくとも０．００１％、少なくとも０．００５％、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも０．５％、少なくとも１．０％、少なくとも１．５％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％または少なくとも１０％は、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。

【００４６】

さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンの少なくとも１個のペプチド、少なくとも２個のペプチド、少なくとも３個のペプチド、少なくとも４個のペプチド、少なくとも５個のペプチド、少なくとも６個のペプチド、少なくとも７個のペプチド、少なくとも８個のペプチド、少なくとも９個のペプチド、少なくとも１０個のペプチド、少なくとも１５個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも２５個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも３５個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも４５個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも５５個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも６５個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも７５個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも８５個のペプチド、少なくとも９０個のペプチド、少なくとも９５個のペプチド、または少なくとも１００個のペプチドは、公知の免疫介在疾患スコア化システム（例えば、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧ、ＤＡＳ２８、ＴＮＭ、ノッティンガム分類システムおよび／またはグリーソンスコア化システムを含む）を用いて免疫介在障害と分析および診断された患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。好ましい実施態様において、公知の免疫介在疾患スコア化システムはＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩである。

【００４７】

さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンの少なくとも１個のペプチド、少なくとも２個のペプチド、少なくとも３個のペプチド、少なくとも４個のペプチド、少なくとも５個のペプチド、少なくとも６個のペプチド、少なくとも７個のペプチド、少なくとも８個のペプチド、少なくとも９個のペプチド、少なくとも１０個のペプチド、少なくとも１５個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも２５個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも３５個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも４５個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも５５個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも６５個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも７５個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも８５個のペプチド、少なくとも９０個のペプチド、少なくとも９５個のペプチド、または少なくとも１００個のペプチドは、ＳＬＥＤ

ＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。

【００４８】

さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンの少なくとも１個のペプチド、少なくとも２個のペプチド、少なくとも３個のペプチド、少なくとも４個のペプチド、少なくとも５個のペプチド、少なくとも６個のペプチド、少なくとも７個のペプチド、少なくとも８個のペプチド、少なくとも９個のペプチド、少なくとも１０個のペプチド、少なくとも１５個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも２５個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも３５個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも４５個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも５５個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも６５個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも７５個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも８５個のペプチド、少なくとも９０個のペプチド、少なくとも９５個のペプチド、または少なくとも１００個のペプチドは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～８のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。

【００４９】

さらなる実施態様において、開示される本方法およびアレイで得られた免疫シグネチャー結合パターンの少なくとも１個のペプチド、少なくとも２個のペプチド、少なくとも３個のペプチド、少なくとも４個のペプチド、少なくとも５個のペプチド、少なくとも６個のペプチド、少なくとも７個のペプチド、少なくとも８個のペプチド、少なくとも９個のペプチド、少なくとも１０個のペプチド、少なくとも１５個のペプチド、少なくとも２０個のペプチド、少なくとも２５個のペプチド、少なくとも３０個のペプチド、少なくとも３５個のペプチド、少なくとも４０個のペプチド、少なくとも４５個のペプチド、少なくとも５０個のペプチド、少なくとも５５個のペプチド、少なくとも６０個のペプチド、少なくとも６５個のペプチド、少なくとも７０個のペプチド、少なくとも７５個のペプチド、少なくとも８０個のペプチド、少なくとも８５個のペプチド、少なくとも９０個のペプチド、少なくとも９５個のペプチド、または少なくとも１００個のペプチドは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２のスコア付けと分析および診断されたＳＬＥ患者と比較して、少なくとも０．６、少なくとも０．６５、少なくとも０．７、少なくとも０．７５、少なくとも０．８、少なくとも０．８５、少なくとも０．９、少なくとも０．９５、少なくとも０．９７、少なくとも０．９９、または少なくとも１．０の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線下の面積（ＡＵＣ）を有する。

【００５０】

いくつかの実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる免疫シグネチャー結合パターンは、公知の免疫介在疾患スコア化システム（例えば、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＢＩＬＡＧ、ＤＡＳ２８、ＴＮＭ、ノッティンガム分類システムおよび／またはグリーソンスコア化システムを含む）を用いて分析された患者と比較して、免疫介在障害と分析および診断された患者の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％と相関する。好ましい実施態様において、公知の免疫介在疾患スコア化システムはＳＬＥＤＡＩまた

はＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩである。
【００５１】
他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者の自己免疫障害を診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、自己免疫障害スコア化システム（ＳＬＥＤＡＩ、ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ、ＤＡＳ２８またはＢＩＬＡＧスコア化システムなど）を用いて自己免疫障害と分析および診断された患者の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％と相関する。
【００５２】
他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満とスコア化された患者と比較して、ＳＬＥと分析および診断された患者の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％と相関する。
【００５３】
他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～１２とスコア化された患者と比較して、ＳＬＥと分析および診断された患者の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％と相関する。
【００５４】
他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２とスコア化された患者と比較して、ＳＬＥと分析および診断された患者の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％と相関する。
【００５５】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満とスコア化された患者と比較して高い。さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２未満とスコア化された患者と比較して低い。
【００５６】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～８とスコア化された患者と比較して高い。さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて２～８とスコア化された患者と比較して低い。

【００５７】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２とスコア化された患者と比較して高い。さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合シグナルは、ＳＬＥＤＡＩまたはＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア化システムを用いて少なくとも１２とスコア化された患者と比較して低い。

【００５８】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者の免疫介在疾患を診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、免疫介在疾患のために免疫シグネチャーを含むペプチドの少なくとも１つのアミノ酸において、少なくとも１００％、少なくとも１２５％、少なくとも１５０％、少なくとも１７５％、少なくとも２００％、少なくとも２２５％、少なくとも２５０％、少なくとも２７５％、少なくとも３００％、少なくとも３５０％、少なくとも４００％、少なくとも４５０％、または少なくとも５００％濃縮されている。

【００５９】
濃縮されたモチーフは、重要なペプチドのリストが１００ペプチド長未満であった場合を除き、このリストから同定され、この場合、ウェルチのｔ検定に伴うｐ値に基づいて上位５００個のペプチドが使用された。このリストにおける種々のｎアミノ酸長のペプチドを、全ライブラリーにおける同じサイズのｎアミノ酸長と比較し、任意のアミノ酸が濃縮されたか否かを決定した。濃縮倍率を、モチーフ（例えばＡＢＣＤ）がリスト中に生じる回数をモチーフ（ＡＢＣＤ）がライブラリー中に生じる回数で割った数を決定することによって算出する。この値を、モチーフ型（例えば四量体）がライブラリー中に現れる相対的な回数（すなわち、リスト中の全ての四量体の全体数をライブラリー中の四量体の全体数で割った数）でさらに割る。濃縮（Ｅ）の算出は以下によって表され得る：

Ｅ＝（ｍ／Ｍ）／（ｔ／Ｔ）

ここで、ｍはモチーフが識別ペプチドのリストの一部として生じる回数であり；Ｍはモチーフがライブラリー中に生じる全体数であり；ｔはモチーフ型がリスト中に現れる回数であり；Ｔはモチーフがライブラリー中に現れる回数である。濃縮倍率はまた、濃縮率（すなわち「濃縮値」を１００倍した値）として報告され得る。

【００６０】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者の自己免疫疾患を診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、自己免疫疾患または自己免疫障害のための免疫シグネチャーを含むペプチドの少なくとも１つのアミノ酸において、少なくとも１００％、少なくとも１２５％、少なくとも１５０％、少なくとも１７５％、少なくとも２００％、少なくとも２２５％、少なくとも２５０％、少なくとも２７５％、少なくとも３００％、少なくとも３５０％、少なくとも４００％、少なくとも４５０％、または少なくとも５００％濃縮されている。

【００６１】
さらなる他の実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者のＳＬＥを診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、ＳＬＥを検出または診断するための免疫シグネチャーを含むペプチドの少なくとも１つのアミノ酸において、少なくとも１００％、少なくとも１２５％、少なくとも１５０％、少なくとも１７５％、少なくとも２００％、少なくとも２２５％、少なくとも２５０％、少なくとも２７５％、少なくとも３００％、少なくとも３５０％、少なくとも４００％、少なくとも４５０％、または少なくとも５００％濃縮されている。

【００６２】
いくつかの実施態様において、本明細書で開示される方法およびアレイで得られる、患者の自己免疫疾患を診断または検出するための免疫シグネチャー結合パターンは、少なく

とも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、または少なくとも１０個のペプチドモチーフを含む。いくつかの実施態様において、モチーフは、ペプチドアレイ上のペプチドと少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％同一である。他の実施態様において、モチーフは、ペプチドアレイ上のペプチドと少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％類似している。さらなる他の実施態様において、患者の自己免疫疾患を診断または検出するためのモチーフは、図１３Ａ～図１３Ｇに記載のモチーフまたはアミノ酸のうちの少なくとも１つである。

【００６３】

処置および状態

本発明の方法およびアレイは、自己免疫障害の検出および診断のための方法、アッセイおよびデバイスを提供する。本明細書で開示される実施態様の方法およびアレイは、例えば、対象における免疫障害のスクリーニングのために使用され得る。対象は、ヒト、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、マウス、ウサギおよび他の様々な動物であり得る。対象はあらゆる年齢であり得、例えば対象は乳児、幼児、小児、９歳～１２歳の小児(pre-adolescent)、青年、成体または高齢の個体であり得る。

【００６４】

対象の状態は、疾患状態または健康状態に対応し得る。いくつかの実施態様において、対象の状態は健康状態であり、本発明の方法は健康状態をモニターする。いくつかの実施態様において、対象の状態は疾患状態であり、本発明の方法は状態および／または状態の進行を診断／モニターするために使用される。本発明の方法はまた、状態の予防において使用され得る。いくつかの実施態様において、本発明の方法は予防的処置と組み合わせて使用される。

【００６５】

いくつかの実施態様において、本発明の方法は、対象における自己免疫障害の存在または非存在を診断または検出する方法であり、該方法は以下を含む：ａ．ペプチドアレイを、個々の患者または対象由来の第１の生体試料と接触させる；ｂ．第１の生体試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第１の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｃ．ペプチドアレイを、既知の自己免疫障害を有する個体由来の対照試料と接触させる；ｄ．対照試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第２の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｅ．第１の免疫シグネチャープロファイルを第２の免疫シグネチャープロファイルと比較し、患者または対象が自己免疫疾患または自己免疫障害を有するか否かを決定する。

【００６６】

さらなる他の実施態様において、本発明の方法は、対象における自己免疫障害の病状または進行を決定する方法であり、該方法は以下を含む：ａ．ペプチドアレイを、既知の自己免疫障害を有する個々の患者または対象由来の第１の生体試料と接触させる；ｂ．第１の生体試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第１の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｃ．ペプチドアレイを、既知の段階の自己免疫障害を有する個体由来の対照試料と接触させる；ｄ．対照試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第２の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｅ．第１の免疫シグネチャープロファイルを第２の免疫シグネチャープロファイルと比較し、自己免疫疾患または自己免疫障害を有する患者または対象の病期または疾患の進行を決定する。

【００６７】

いくつかの実施態様において、免疫シグネチャーは公知のバイオマーカー分析を増強または改善するために使用され得る。例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）において、バイオマーカーは、抗ｄｓＤＮＡ抗体、補体タンパク質Ｃ３、補体タンパク質Ｃ４、抗

核抗体（ＡＮＡ）、タンパク尿、蝶形紅斑、ＣＮＳ症状、関節炎、血球減少症、円板状紅斑、口腔潰瘍、腎臓症状、免疫性、光過敏性、漿膜炎またはそれらの組合せであり得る。場合により、免疫シグネチャーは、バイオマーカー診断または分析の感度および特異度を改善し得る。他の場合において、免疫シグネチャーは、バイオマーカー診断または分析の正確性を改善し得る。さらなる他の場合において、免疫シグネチャーは、少なくとも１つのバイオマーカーを用いたアッセイまたは診断キットのアッセイの性能を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９９％改善し得る。

【００６８】

本発明のアレイおよび方法は、例えば患者または対象が自己免疫疾患または自己免疫障害に罹患しているか否かを診断または検出するために使用され得る。本発明のアレイおよび方法で診断、モニター、予防および／または処置され得る自己免疫疾患または自己免疫障害の限定されない例には、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、強皮症および／またはＩ型糖尿病が含まれ得る。

【００６９】

いくつかの実施態様において、本発明の方法は自己免疫障害を診断または検出する方法であり、該方法は以下を含む：ａ）ペプチドアレイを、患者または対象由来の第１の生体試料と接触させる；ｂ）第１の生体試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第１の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｃ）ペプチドアレイを、既知の自己免疫疾患または自己免疫障害を有する個体由来の対照試料と接触させる；ｄ）対照試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第２の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｅ）第１の免疫シグネチャープロファイルを第２の免疫シグネチャープロファイルと比較し、第２の免疫シグネチャープロファイルと比較して第１の免疫シグネチャープロファイルにおいてより少ないまたはより多い抗体に結合する特異的な結合ペプチドを同定する；およびｆ）患者または対象が自己免疫疾患または自己免疫障害を有するか否かを決定する。

【００７０】

いくつかの実施態様において、本発明の方法は自己免疫障害の病状または進行を決定する方法であり、該方法は以下を含む：ａ）ペプチドアレイを、自己免疫疾患または自己免疫障害を有する患者または対象由来の第１の生体試料と接触させる；ｂ）第１の生体試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第１の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｃ）ペプチドアレイを、既知の段階または状態の自己免疫疾患または自己免疫障害を有する個体由来の対照試料と接触させる；ｄ）対照試料中の抗体とペプチドアレイとの結合を検出し、第２の免疫シグネチャープロファイルを得る；ｅ）第１の免疫シグネチャープロファイルを第２の免疫シグネチャープロファイルと比較し、第２の免疫シグネチャープロファイルと比較して第１の免疫シグネチャープロファイルにおいてより少ないまたはより多い抗体に結合する特異的な結合ペプチドを同定する；およびｆ）自己免疫疾患または自己免疫障害を有する患者または対象の病期または疾患の進行を決定する。

【００７１】

免疫系に関連する障害の限定されない例には、自己免疫障害、炎症性疾患、ＨＩＶ、関節リウマチ、１型糖尿病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性硬化症、重症複合免疫不全症（ＳＣＩＤ）、ディジョージ症候群、毛細血管拡張性運動失調症、季節性アレルギー、通年性アレルギー、食物アレルギー、アナフィラキシー、肥満細胞症、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脾機能亢進症、白血球接着不全症、Ｘ連鎖リンパ増殖性疾患、Ｘ連鎖無ガンマグロブリン血症、選択的免疫グロブリンＡ欠損症、高ＩｇＭ症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、慢性肉芽腫症、分類不能型免疫不全症（ＣＶＩＤ）、高免疫グロブリンＥ症候群、および橋本甲状腺炎が含まれ得る。

【００７２】

好ましい実施態様において、免疫障害は自己免疫障害である。いくつかの実施態様にお

いて、自己免疫障害は、Ｉ型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、乾癬および強皮症からなる群から選択される。

【００７３】

さらなる実施態様において、本明細書で開示される方法、デバイスおよびアッセイは、本明細書において使用される試料の結合を測定し、免疫シグネチャーを生成する。場合により測定される結合活性は、ミモトープまたは非エピトープ結合相互作用の結合に関連する。場合により、ミモトープ結合相互作用は、同族のエピトープよりも高い結合親和性を有し得る。他の場合において、ミモトープ結合相互作用は、同族のエピトープよりも低い結合親和性を有し得る。測定された結合相互作用の対応する溶液相の結合は低い場合があるが、本明細書において使用および開示されるマイクロアレイは、溶液相に基づくアッセイにおいて検出されない場合がある様々な結合相互作用の検出を増強するために作成される。

【００７４】

したがって、場合により、本明細書において提供される方法、デバイスおよびアッセイと組み合わせて使用されるマイクロアレイは、本明細書において使用される試料とアレイ上のペプチドとの間の結合活性の検出および相互作用を増強するために作成される。場合により、同一または同じペプチドは、マイクロアレイの指定された機構内に高密度で間隔（場合により、約０．１ｎｍ～２０ｎｍ、約０．５ｎｍ～１５ｎｍ、約０．５ｎｍ～１０ｎｍ、約０．５ｎｍ～約７ｎｍ離れて、約１ｎｍ～約６ｎｍ離れて、約１ｎｍ～約５ｎｍ離れて、約１ｎｍ～約４ｎｍ離れて、約１ｎｍ～約３ｎｍ離れて、約１ｎｍ～約２ｎｍ離れて、約１～約１．５ｎｍ離れて、約１０ｎｍ～２０ｎｍ、約１５ｎｍ～２０ｎｍ、約１０ｎｍ～１５ｎｍ、約１２ｎｍ～１７ｎｍ、約１６ｎｍ～２０ｎｍまたは約１４ｎｍ～１８ｎｍ）をあけて配置される。場合により、同一または同じペプチドは、マイクロアレイの指定された機構内に、互いに約７ｎｍ未満、約６ｎｍ未満、約５ｎｍ未満、約４ｎｍ未満、約３ｎｍ未満、約２ｎｍ未満または約１ｎｍ未満離れて配置される。他の場合において、同一または同じペプチドは、マイクロアレイの指定された機構内に、約５ｎｍよりも大きく、約６ｎｍよりも大きく、約７ｎｍよりも大きく、約８ｎｍよりも大きく、約９ｎｍよりも大きく、約１０ｎｍよりも大きく、約１１ｎｍよりも大きく、約１２ｎｍよりも大きく、約１３ｎｍよりも大きく、約１４ｎｍよりも大きく、約１５ｎｍよりも大きく、約１６ｎｍよりも大きく、約１７ｎｍよりも大きく、約１８ｎｍよりも大きく、約１９ｎｍよりも大きく、約２０ｎｍよりも大きく間隔をあけて配置される。さらなる他の場合において、同一または同じペプチドは、マイクロアレイ上の指定された機構内に、約１ｎｍ、約２ｎｍ、約３ｎｍ、約４ｎｍ、約５ｎｍ、約６ｎｍ、約７ｎｍ、約８ｎｍ、約９ｎｍ、約１０ｎｍ、約１１ｎｍ、約１２ｎｍ、約１３ｎｍ、約１４ｎｍ、約１５ｎｍ、約１６ｎｍ、約１７ｎｍ、約１８ｎｍ、約１９ｎｍ、または約２０ｎｍ間隔をあけて配置される。

【００７５】

いくつかの実施態様において、本明細書において使用されるマイクロアレイ上のペプチドはアレイの表面上にインサイチュで合成され、またはアレイの表面に沈着および結合している。場合により、ペプチドは２０種未満のアミノ酸を用いていずれかの様式で合成される。他の場合において、少なくともメチオニン、システイン、イソロイシンおよびスレオニンのアミノ酸がペプチドの合成中に除外される。

【００７６】

本発明は状態を予防する方法を提供し得、該方法は以下を含む：ａ）対象由来の複合的な生体試料を提供する；ｂ）複合的な生体試料をペプチドアレイに接触させる、ここでペプチドアレイは、複合的な生体試料中の少なくとも１つの抗体の結合を可能にする種々のペプチドを含む；ｃ）複合的な生体試料と複数の種々のペプチドとの結合を測定し、免疫シグネチャーを形成する；ｄ）免疫シグネチャーを状態と関連付ける；およびｅ）状態のための処置を受ける。いくつかの実施態様において、本発明の方法は予防的処置と組み合わせて使用され得る。

【００７７】
いくつかの実施態様において、患者または対象は、例えば病原体の感染を患う。病原体は、病原性ウイルスまたは病原菌であり得る。病原性ウイルスおよび／または病原菌の感染は状態（例えば炎症）を生じ得る。病原菌の限定されない例は、ａ）Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ属（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ種など）；ｂ）Ｂｏｒｒｅｌｉａ属（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ種など）；ｃ）Ｂｒｕｃｅｌｉａ属（Ｂｒｕｃｅｌｌａ ａｂｏｒｔｕｓ、Ｂｒｕｃｅｌｌａ ｃａｎｉｓ、Ｂｒｕｃｅｌａ ｍｅｌｉｔｅｒｉｓｉｓおよび／またはＢｒｕｃｅｌｌａ ｓｕｉｓ種など）；ｄ）Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ属（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ種など）；ｅ）ＣｈｌａｍｙｄｉａおよびＣｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ種（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓおよび／またはＣｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｓｉｔｔａｃｉ種など）；ｆ）Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ属（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ種など）；ｇ）Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ属（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａ種など）；ｈ）Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ属（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓおよび／またはＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ種など）；ｉ）Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ属（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ種など）；ｊ）Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ属（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ種など）；ｋ）Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ属（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ種など）；ｌ）Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ属（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ種など）；ｍ）Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ属（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ種など）；ｎ）Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ属（Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ ｉｎｔｅｒｒｏｇａｎｓ種など）；ｏ）Ｌｉｓｔｅｒｉａ属（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ種など）；ｐ）Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ属（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ、ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓおよび／またはｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ種など）；ｑ）Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ属（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ種など）；ｒ）Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ属（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅおよび／またはＮｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉａ種など）；ｓ）Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ種など）；ｔ）Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ属（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｒｉｃｋｅｔｔｓｉｉ種など）；ｕ）Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ属（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉおよび／またはＳａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ種など）；ｖ）Ｓｈｉｇｅｌｌａ属（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ種など）；ｗ）Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓおよび／またはＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ種など）；ｘ）Ｓｔｒｅｐｔｐｃｏｃｃｕｓ属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａおよび／またはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ種など）；ｙ）Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ属（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ種など）；ｚ）Ｖｉｂｒｉｏ属（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａなど）；および／またはａａ）Ｙｅｒｓｉｎｉａ属（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ種など）において見出され得る。

【００７８】
ウイルスの限定されない例は、以下のウイルスのファミリーにおいて見出され得、例示的な種と共に示される：ａ）アデノウイルス科（アデノウイルス種など）；ｂ）ヘルペスウイルス科（単純ヘルペス１型、単純ヘルペス２型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス８型種など）；ｃ）パピローマウイルス科（ヒトパピローマウイルス種など）；ｄ）ポリオーマウイルス科（ＢＫウイルス、ＪＣウイルス種など）；ｅ）ポックスウイルス科（天然痘種など）；ｆ）ヘパドナウイルス科（Ｂ型肝炎ウイルス種など）；ｇ）パルボウイルス科（ヒトボカウイ

ルス、パルボウイルスＢ１９種など）；ｈ）アストロウイルス科（ヒトアストロウイルス種など）；ｉ）カリシウイルス科（ノーウォークウイルス種など）；ｊ）フラビウイルス科（Ｃ型肝炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルス、ウエストナイルウイルス種など）；ｋ）トガウイルス科（風疹ウイルス種など）；ｌ）ヘペウイルス科（Ｅ型肝炎ウイルス種など）；ｍ）レトロウイルス科（ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）種など）；ｎ）オルトミクソウイルス科（インフルエンザウイルス種など）；ｏ）アレナウイルス科（グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、および／またはサビアウイルス種など）；ｐ）ブニヤウイルス科（クリミア・コンゴ出血熱ウイルス種など）；ｑ）フィロウイルス科（エボラウイルスおよび／またはマールブルグウイルス種など）；パラミクソウイルス科（麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルスおよび／またはニパウイルス種など）；ｒ）ラブドウイルス科（狂犬病ウイルス種など）；ｓ）レオウイルス科（ロタウイルス、オルビウイルス、コルティウイルスおよび／またはバンナウイルス種など）。いくつかの実施態様において、ウイルスはウイルス科に割り当てられない（Ｄ型肝炎など）。

【００７９】

いくつかの実施態様において、本発明は処置を提供する方法を提供し、該方法は以下を含む：ａ）対象由来の複合的な生体試料を受け取る；ｂ）複合的な生体試料をペプチドアレイに接触させる、ここでペプチドアレイは、生体試料中の少なくとも１つの抗体の結合を可能にする種々のペプチドを含む；ｃ）抗体と複数の種々のペプチドとの結合を測定し、免疫シグネチャーを形成する；ｄ）免疫シグネチャーを状態と関連付ける；およびｅ）状態のための処置を提供する。

【００８０】

いくつかの実施態様において、本発明は、自己免疫障害の診断または検出の方法を提供し得、該方法は以下を含む：ａ）対象由来の複合的な生体試料を受け取る；ｂ）複合的な生体試料をペプチドアレイに接触させる、ここでペプチドアレイは、生体試料中の少なくとも１つの抗体の結合を可能にする種々のペプチドを含む；ｃ）抗体とペプチドアレイ中の種々のペプチドの群との結合を測定し、免疫シグネチャーを形成する；およびｄ）免疫シグネチャーに基づいて自己免疫状態を検出または診断する。

【００８１】

いくつかの実施態様において、本発明の方法は、状態を診断、モニター、および処置する方法として使用され得る。状態を処置する方法は、対象の状態または疾患を処置することを標的とする治療薬の処方を必要とし得る。いくつかの実施態様において、治療薬は、約１ｍｇ～約２０００ｍｇ；約５ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１００ｍｇ～約２００ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３００ｍｇ、約３００ｍｇ～約３５０ｍｇ、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、約４００ｍｇ～約４５０ｍｇ、約４５０ｍｇ～約５００ｍｇ、約５００ｍｇ～約５５０ｍｇ、約５５０ｍｇ～約６００ｍｇ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇ、約６５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７００ｍｇ～約７５０ｍｇ、約７５０ｍｇ～約８００ｍｇ、約８００ｍｇ～約８５０ｍｇ、約８５０ｍｇ～約９００ｍｇ、約９００ｍｇ～約９５０ｍｇ、または約９５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲において処方され得る。使用者はまた、例えば疾患の重症度、対象の身体的パラメータ（体重、身長および他の特徴）および処方される治療薬の投与頻度に依存して、治療薬の必要用量を調整する。

【００８２】

いくつかの実施態様において、少なくとも１ｍｇ、少なくとも５ｍｇ、少なくとも１５ｍｇ、少なくとも１５ｍｇ、少なくとも２０ｍｇ、少なくとも２５ｍｇ、少なくとも３０ｍｇ、少なくとも３５ｍｇ、少なくとも４０ｍｇ、少なくとも４５ｍｇ、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも５５ｍｇ、少なくとも６０ｍｇ、少なくとも６５ｍｇ、少なくとも７０ｍｇ、少なくとも８０ｍｇ、少なくとも８５ｍｇ、少なくとも９０ｍｇ、少なくとも１０

０ｍｇ、少なくとも１５０ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、少なくとも２５０ｍｇ、少なくとも３００ｍｇ、少なくとも３５０ｍｇ、少なくとも４００ｍｇ、少なくとも４５０ｍｇ、少なくとも５００ｍｇ、少なくとも５５０ｍｇ、少なくとも６００ｍｇ、少なくとも６５０ｍｇ、少なくとも７００ｍｇ、少なくとも７５０ｍｇ、少なくとも８００ｍｇ、少なくとも８５０ｍｇ、少なくとも９００ｍｇ、少なくとも９５０ｍｇ、または少なくとも１０００ｍｇの治療薬が処方される。

【００８３】

本発明のアレイおよび方法は、対象または患者の健康状態を決定するために使用者によって使用され得る。複数の使用者が、状態の処置を同定および／または提供するために本発明の方法を使用し得る。例えば、使用者は、自身の健康をモニターすることを望むヒトであり得る。例えば、使用者は医療提供者であり得る。例えば、医療提供者は医師であり得る。いくつかの実施態様において、使用者は対象を看護する医療提供者である。本発明の使用者であり得る医師および医療提供者の限定されない例には、麻酔科医、肥満外科専門医、血液貯蔵輸血医学専門医、心臓電気生理学者、心臓外科医、心臓専門医、認定看護助手、臨床心臓電気生理学専門医、臨床神経生理学専門医、臨床専門看護師、結腸直腸外科医、救命医療専門医、救命医療外科専門医、歯科衛生士、歯科医、皮膚科医、救命士、救急医療医、消化器外科医、血液学者、ホスピスケアおよび緩和医療専門医、ホメオパシー専門医、感染性疾患専門医、内科医、顎顔面外科医、医療助手、検察医、遺伝医学者、腫瘍内科医、助産師、新生児－周産期専門医、腎臓学者、神経学者、神経外科医、核医学専門医、看護師、上級看護師、産科医、腫瘍学者、口腔外科医、矯正歯科医、整形外科専門医、疼痛管理専門医、病理学者、小児科医、灌流技師、歯周治療専門医、形成外科医、足病医、肛門科医、装具専門医、精神医学者、呼吸器科医、放射線科医、外科医、胸部専門医、移植専門医、血管専門医、血管外科医および獣医師が含まれ得る。本発明のアレイおよび方法で同定された診断は、対象の診療記録に組み込まれ得る。得られた免疫シグネチャーは、本明細書において開示される方法およびデバイスに従って同定された自己免疫障害に対して、個体のために治療標的を同定し、処置を開発するために使用され得る。

【００８４】

したがって、本明細書において開示される方法、システムおよびアレイデバイスは、治療標的をスクリーニングおよび／または同定し、ワクチン標的を同定し、かつ／または疾患および／または状態の初期段階において疾患および／または状態を処置することができる。例えば、本明細書において開示される方法、システムおよびアレイデバイスは、従来のバイオマーカーに基づくアッセイの数日または数週間前に疾患および／または状態を検出、診断およびモニターできる。さらに、１つのアレイのみ（すなわち、１つの免疫シグネチャーアッセイ）が、疾患および状態（炎症性状態、がんおよび病原性感染を含む）のサイドスペクトル(side spectrum)を検出、診断およびモニターするのに必要とされる。

【００８５】

分類アルゴリズム

複数のアルゴリズムおよび分類指標が、免疫シグネチャーアッセイにおいて得られるデータを分類および／または分析するのに使用され得る。単純ベイズアルゴリズムはその基礎数学的性質のために、多層の免疫シグネチャーマイクロアレイデータ内に隠れた複雑なパターンを提供し得る。基礎的な分類アルゴリズムである線形判別分析（ＬＤＡ）は、２以上の疾患クラスを分類するために生医学データを分析するのに広く使用されている。例えば、ＬＤＡは分類アルゴリズムであり得る。より複雑な分類方法であるサポートベクターマシーン（ＳＶＭ）は数学的カーネル(mathematical kernel)を使用し、超平面によってクラスを分類し、これは元の予測因子をより高次元の空間に射影する。いくつかの一般的なカーネルには、線形関数、多項式関数、シグモイド関数または放射基底関数が含まれる。当分野で記述される一般的な分類指標の比較研究が、(Kukreja et al, BMC Bioinformatics. 2012; 13: 139)に記述されている。

【００８６】

アレイプラットフォーム

いくつかの実施態様において、本明細書は、化合物ライブラリー合成の多様性および忠実性を増加させるアレイプラットフォームを提供する方法およびプロセスを開示する。アレイプラットフォームはアレイの表面上において複数の個々の機構を含む。各機構は通常、アレイの表面上においてインサイチュで合成された複数の個々の分子を含み、ここで該分子は機構内で同一であるが、該分子の配列または同一性は機構間で異なる。アレイ分子は、核酸（ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオシド、ヌクレオチド、それらの構造類似体またはそれらの組合せを含む）、ペプチド、ペプチド模倣物およびそれらの組合せなどを含むがこれらに限定されず、ここでアレイ分子は分子内に天然または非天然の単量体を含み得る。このようなアレイ分子は大型の合成ペプチドアレイの合成を含む。いくつかの実施態様において、アレイ内の分子はミモトープ（エピトープの構造を模倣した分子）であり、エピトープ誘導性抗体に結合できる。いくつかの実施態様において、アレイ内の分子はパラトープまたはパラトープ模倣物であり、これらは抗原のエピトープに結合する抗体（またはＴ細胞受容体）の可変領域内の部位を含む。いくつかの実施態様において、本発明のアレイはランダムペプチド配列、疑似ランダムペプチド配列または最大多様性ペプチド配列を含むペプチドアレイである。

【００８７】

本明細書で開示される技術は半導体製造方法および組合せ化学合成を統合したフォトリソグラフィーアレイ合成プラットフォームを含み、シリコンウエハー上にアレイに基づくライブラリーを作成する。フォトリソグラフィー機構のパターン化における非常に大きな進歩を利用することによって、アレイ合成プラットフォームは高度にスケーラブルであり、８インチのウエハー上に４千万個の機構を有する組合せ化学ライブラリーを作成できる。フォトリソグラフィーアレイ合成は、高度な再現性を達成するためにクラス１０，０００のクリーンルームにおいて半導体ウエハー作製装置を用いて実行される。ウエハーが標準的なスライドガラスの寸法でさいの目に切られている場合、各スライドは３百万を超える別個の化学成分を含む。

【００８８】

いくつかの実施態様において、本明細書で開示されたフォトリソグラフィー技術によって作成された化合物ライブラリーを含むアレイは、免疫に基づく診断アッセイ（例えば、免疫シグネチャーアッセイと呼ばれる）のために使用される。アレイに結合した血液の液滴由来の患者の抗体レパートリーを用いて、結合したアレイの蛍光結合プロファイル画像は疾患ｖｓ．健常を分類するための十分な情報を提供する。

【００８９】

いくつかの実施態様において、免疫シグネチャーアッセイは自己免疫疾患を診断／モニターし、自己免疫処置に対する応答を評価する臨床応用のために開発されている。免疫シグネチャーアッセイの例示的な実施態様は、"Compound Arrays for Sample Profiling"という題名の米国における付与前の公表第２０１２／０１９０５７４号、および"Immunosignaturing: A Path to Early Diagnosis and Health Monitoring"という題名の米国における付与前の公表第２０１４／００８７９６３号（これらの両方はこのような開示のために参照によって本明細書に取り込まれる）において詳細に記述されている。本明細書で開発されたアレイは、直交する分析方法（偏光解析法、質量分析および蛍光を含む）を用いて合成された各アレイ内の分析測定能力を取り込む。これらの測定は、アレイ合成の性能の長期的な定性的評価および定量的評価を可能とする。

【００９０】

いくつかの実施態様において、ペプチドアレイ上の抗体結合の検出は本明細書で開示される技術によって対処できるいくつかの課題をもたらす。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書で開示されるアレイおよび方法はアレイの表面上に特定のコーティングおよび官能基密度を利用し、これは免疫シグネチャーアッセイを実行するのに必要な所望の性質を調整し得る。例えば、ペプチドアレイ上の非特異的抗体結合は、シリコン表面を中程度に親水性の単分子層であるポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルデキストランおよびそれらの組合せを用いてコーティングす

ることによって最小化され得る。いくつかの実施態様において、親水性単分子層は均一である。第２に合成ペプチドは、ペプチドが立体障害のない配向で抗体に提示されるように、ペプチドを表面から離すスペーサーを用いてシリコン表面に連結される。

【００９１】

検出器デバイス

いくつかの実施態様において、本明細書で開示されるシステム、プラットフォームおよび方法は、本明細書で開示されるアレイフォーマット上の結合（本明細書で開示されるペプチドアレイ上の抗体結合を含む）を検出する検出器デバイスを含む。いくつかの実施態様において、光検出法（ｃｃｄ、ｐｍｔ、他の光検出器、光学フィルターおよび他の光検出デバイス）と組み合わせて使用される抗体結合の検出は、実時間において、または時間間隔を置いて光検出を介して報告される。場合により、最終的な結合活性の定量化は、ＡＦＵ（任意蛍光単位、arbitrary fluorescence unit）に変換された光検出、またはインピーダンス測定もしくは他の電気化学センシングを介して電気信号に変換された光検出を介して報告される。他の場合において、抗体結合は、可視領域またはペプチドデバイスに適用されたプローブ上の光学的に検出可能な標識由来の他の領域のいずれかにおいて、光エネルギーまたは電磁エネルギーの放出または吸収によって検出される。光学的に検出可能な標識には、限定されないが、蛍光標識、化学発光標識、電気化学発光標識、発光標識、リン光標識、蛍光偏光標識および電荷標識が含まれる。場合により、蛍光標識プローブは、試料由来の蛍光応答が標的または抗体の存在を示すように、特定の標的または抗体の存在下においてのみ活性である。

【００９２】

場合により、光送達スキーム(light delivery scheme)は、光励起および／または光放出および／または抗体結合の検出を提供するために利用される。ある実施態様において、これは外部の構成要素を使用する必要性を除去するために、光波のガイドとしてフローセル材料（アクリル（ＰＭＭＡ）、環状オレフィン重合体（ＣＯＰ）、環状オレフィン共重合体（ＣＯＣ）などの熱重合体など）を使用することを含む。さらに、場合により、内部制御され、内部電源を持つ光源を有するように、光源である発光ダイオード（ＬＥＤ）、垂直キャビティ面発光レーザー（ＶＣＳＥＬ）および他の採光スキーム(lighting scheme)がカートリッジもしくは検出デバイスの内部に直接組み込まれ、またはペプチドアレイ表面上に直接構築される。ＰＭＴ、ＣＣＤまたはＣＭＯＳ検出器はまた、検出デバイスまたはカートリッジ中に構築され得る。

【００９３】

デジタル処理デバイス

いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるシステム、プラットフォーム、ソフトウェア、ネットワークおよび方法はデジタル処理デバイスまたはその使用を含む。さらなる実施態様において、デジタル処理デバイスは１以上のハードウェアの中央処理装置（ＣＰＵ；すなわち、デバイスの機能を実行するプロセッサ）を含む。さらなる実施態様において、デジタル処理デバイスは実行可能な命令を実行するように構成されたオペレーティングシステムをさらに含む。いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスは、場合によりコンピュータネットワークに接続される。さらなる実施態様において、デジタル処理デバイスは、場合によりワールドワイドウェブにアクセスするように、インターネットに接続される。さらなる実施態様において、デジタル処理デバイスは、場合によりクラウドコンピューティングインフラストラクチャーに接続される。他の実施態様において、デジタル処理デバイスは、場合によりイントラネットに接続される。他の実施態様において、デジタル処理デバイスは、場合によりデータ記憶装置に接続される。

【００９４】

本明細書の記載において、適切なデジタル処理デバイスは限定されない例として、サーバーコンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、ノートブックコンピュータ、サブノートブックコンピュータ、ネットブックコンピュータ、ネットパッドコンピュータ、セットトップコンピュータ、ハンドヘルドコンピュータ、インターネ

ット機器、モバイルスマートフォン、タブレットコンピュータ、携帯情報端末、テレビゲーム機、および通信媒体を含む。当業者は、多くのスマートフォンが本明細書に記載のシステムにおける使用に適していることを認識する。当業者はまた、場合によりコンピュータネットワーク接続を有する選択テレビ、ビデオプレーヤ、およびデジタル音楽プレイヤーが本明細書に記載のシステムにおける使用に適していることを認識する。適切なタブレットコンピュータは、当業者に公知のブックレット、スレートおよび変換可能な構成を有するものを含む。

【００９５】

いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスは実行可能な命令を実行するように構成されたオペレーティングシステムを含む。オペレーティングシステムは例えば、デバイスのハードウェアを管理し、アプリケーションの実行のためのサービスを提供するソフトウェア（プログラムおよびデータを含む）である。当業者は、適切なサーバーオペレーティングシステムが限定されない例として、ＦｒｅｅＢＳＤ、ＯｐｅｎＢＳＤ、ＮｅｔＢＳＤ（登録商標）、Ｌｉｎｕｘ（登録商標）、Ａｐｐｌｅ（登録商標）、Ｍａｃ ＯＳ Ｘ Ｓｅｒｖｅｒ（登録商標）、Ｏｒａｃｌｅ（登録商標）のＳｏｌａｒｉｓ（登録商標）、Ｗｉｎｄｏｗｓ Ｓｅｒｖｅｒ（登録商標）、およびＮｏｖｅｌｌ（登録商標）のＮｅｔＷａｒｅ（登録商標）を含むことを認識する。当業者は、適切なパーソナルコンピュータのオペレーティングシステムが限定されない例として、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）のＷｉｎｄｏｗｓ（登録商標）、Ａｐｐｌｅ（登録商標）のＭａｃ ＯＳ Ｘ（登録商標）、ＵＮＩＸ（登録商標）、およびＧＮＵ／Ｌｉｎｕｘ（登録商標）などのＵＮＩＸ（登録商標）様オペレーティングシステムを含むことを認識する。いくつかの実施態様において、オペレーティングシステムはクラウドコンピューティングによって提供される。当業者はまた、適切な携帯スマートフォンのオペレーティングシステムが限定されない例として、Ｎｏｋｉａ（登録商標）のＳｙｍｂｉａｎ（登録商標）ＯＳ、Ａｐｐｌｅ（登録商標）のｉＯＳ（登録商標）、Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎ Ｍｏｔｉｏｎ（登録商標）のＢｌａｃｋＢｅｒｒｙ ＯＳ（登録商標）、Ｇｏｏｇｌｅ（登録商標）のＡｎｄｒｏｉｄ（登録商標）、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）のＷｉｎｄｏｗｓ Ｐｈｏｎｅ（登録商標）ＯＳ、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）のＷｉｎｄｏｗｓ Ｍｏｂｉｌｅ（登録商標）ＯＳ、Ｌｉｎｕｘ（登録商標）、およびＰａｌｍ（登録商標）のＷｅｂＯＳ（登録商標）を含むことを認識する。

【００９６】

いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスは記憶装置および／またはメモリデバイスを含む。記憶装置および／またはメモリデバイスは一時的または永続的にデータまたはプログラムを保存するために使用される１以上の物理装置である。いくつかの実施態様において、デバイスは揮発性メモリであり、保存された情報を維持するために電力を必要とする。いくつかの実施態様において、デバイスは不揮発性メモリであり、デジタル処理デバイスに電力が供給されない場合に保存された情報を保持する。さらなる実施態様において、不揮発性メモリはフラッシュメモリを含む。いくつかの実施態様において、不揮発性メモリはダイナミックランダムアクセスメモリ（ＤＲＡＭ）を含む。いくつかの実施態様において、不揮発性メモリは強誘電体ランダムアクセスメモリ（ＦＲＡＭ）を含む。いくつかの実施態様において、不揮発性メモリは相変化ランダムアクセスメモリ（ＰＲＡＭ）を含む。他の実施態様において、デバイスは限定されない例として、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ、フラッシュメモリデバイス、磁気ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光学ディスクドライブ、およびクラウドコンピューティングベースのストレージを含む記憶装置である。さらなる実施態様において、記憶装置および／またはメモリデバイスはデバイス（本明細書において開示されるデバイスなど）の組合せである。

【００９７】

いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスはユーザーに視覚情報を送信するためのディスプレイを含む。いくつかの実施態様において、ディスプレイは陰極線管（ＣＲＴ）である。いくつかの実施態様において、ディスプレイは液晶ディスプレイ（ＬＣＤ

）である。さらなる実施態様において、ディスプレイは薄膜トランジスタ液晶ディスプレイ（ＴＦＴ－ＬＣＤ）である。いくつかの実施態様において、ディスプレイは有機発光ダイオード（ＯＬＥＤ）ディスプレイである。様々なさらなる実施態様において、ＯＬＥＤディスプレイはパッシブマトリックスＯＬＥＤ（ＰＭＯＬＥＤ）またはアクティブマトリクスＯＬＥＤ（ＡＭＯＬＥＤ）ディスプレイである。いくつかの実施態様において、ディスプレイはプラズマディスプレイである。他の実施態様において、ディスプレイはビデオプロジェクターである。さらなる実施態様において、ディスプレイはデバイス（本明細書において開示されるデバイスなど）の組合せである。

【００９８】

いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスはユーザーから情報を受信するための入力デバイスを含む。いくつかの実施態様において、入力デバイスはキーボードである。いくつかの実施態様において、入力デバイスはポインティングデバイス（限定されない例として、マウス、トラックボール、トラックパッド、ジョイスティック、ゲームコントローラ、またはスタイラスを含む）である。いくつかの実施態様において、入力デバイスはタッチスクリーンまたはマルチタッチスクリーンである。他の実施態様において、入力デバイスは音声または他の音入力をキャプチャーするマイクロホンである。他の実施態様において、入力デバイスは動きまたは視覚入力をキャプチャーするビデオカメラである。さらなる実施態様において、入力デバイスはデバイス（本明細書において開示されるデバイスなど）の組合せである。

【００９９】

いくつかの実施態様において、デジタル処理デバイスはデジタルカメラを含む。いくつかの実施態様において、デジタルカメラはデジタル画像をキャプチャーする。いくつかの実施態様において、デジタルカメラはオートフォーカスカメラである。いくつかの実施態様において、デジタルカメラは電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラである。さらなる実施態様において、デジタルカメラはＣＣＤビデオカメラである。他の実施態様において、デジタルカメラは相補型金属酸化膜半導体（ＣＭＯＳ）カメラである。いくつかの実施態様において、デジタルカメラは静止画像をキャプチャーする。他の実施態様において、デジタルカメラはビデオ画像をキャプチャーする。様々な実施態様において、適切なデジタルカメラには、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０およびそれ以上のメガピクセル（その中の刻み値を含む）のカメラが含まれる。いくつかの実施態様において、デジタルカメラは標準画質のカメラである。他の実施態様において、デジタルカメラはＨＤビデオカメラである。さらなる実施態様において、ＨＤビデオカメラは少なくとも約１２８０×約７２０ピクセルまたは少なくとも約１９２０×約１０８０ピクセルを有する画像をキャプチャーする。いくつかの実施態様において、デジタルカメラはカラーのデジタル画像をキャプチャーする。他の実施態様において、デジタルカメラはグレースケールのデジタル画像をキャプチャーする。様々な実施態様において、デジタル画像はあらゆる適切なデジタル画像フォーマットで保存される。適切なデジタル画像フォーマットには、限定されない例として、ジェイペグ（ＪＰＥＧ）、ＪＰＥＧ２０００、エグジフ（Ｅｘｉｆ）、ティフ（ＴＩＦＦ）、ＲＡＷ、ピング（ＰＮＧ）、画像交換フォーマット（ＧＩＦ）、Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標）ビットマップ（ＢＭＰ）、カラー画像形式画像ファイル（ＰＰＭ）、グレースケール形式画像ファイル（ＰＧＭ）、白黒ビットマップ形式画像ファイルのファイルフォーマット（ＰＢＭ）およびＷｅｂＰが含まれる。様々な実施態様において、デジタル画像はあらゆる適切なデジタルビデオフォーマットで保存される。適切なデジタルビデオフォーマットには、限定されない例として、ＡＶＩ、ＭＰＥＧ、Ａｐｐｌｅ（登録商標）ＱｕｉｃｋＴｉｍｅ（登録商標）、ＭＰ４、ＡＶＣＨＤ（登録商標）、Ｗｉｎｄｏｗｓ Ｍｅｄｉａ（登録商標）、ＤｉｖＸ（商標）、Ｆｌａｓｈ Ｖｉｄｅｏ、Ｏｇｇ Ｔｈｅｏｒａ、ＷｅｂＭおよびＲｅａｌＭｅｄｉａが含まれる。

【０１００】

非一時的なコンピュータ可読記憶媒体

いくつかの実施態様において、本明細書に開示されるシステム、プラットフォーム、ソフトウェア、ネットワークおよび方法は、場合によりネットワーク接続されたデジタル処理デバイスのオペレーティングシステムによって実行可能な命令を含むプログラムで符号化された、１以上の非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を含む。さらなる実施態様において、コンピュータ可読記憶媒体はデジタル処理デバイスの有形の構成要素である。さらなる実施態様において、コンピュータ可読記憶媒体は、場合によりデジタル処理デバイスから取り外し可能である。いくつかの実施態様において、コンピュータ可読記憶媒体には、限定されない例として、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ、フラッシュメモリデバイス、固体メモリ、磁気ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光学ディスクドライブ、クラウドコンピューティングシステムおよびサービスなどが含まれる。場合により、プログラムおよび命令は、永久に、実質的に永久に、半永久的に、または非一時に媒体上に符号化される。

【０１０１】

コンピュータプログラム

いくつかの実施態様において、本明細書に開示されるシステム、プラットフォーム、ソフトウェア、ネットワークおよび方法は、少なくとも１つのコンピュータプログラムを含む。コンピュータプログラムは、デジタル処理デバイスのＣＰＵで実行可能な、指定されたタスクを実行するために書かれた命令のシーケンスを含む。本明細書で提供される開示を考慮して、当業者はコンピュータプログラムが様々な言語の様々なバージョンで書かれ得ることを認識する。いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムは命令の１つのシーケンスを含む。いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムは命令の複数のシーケンスを含む。いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムは１つの記憶場所から提供される。他の実施態様において、コンピュータプログラムは複数の記憶場所から提供される。様々な実施態様において、コンピュータプログラムは１以上のソフトウェアモジュールを含む。様々な実施態様において、コンピュータプログラムは、１以上のウェブアプリケーション、１以上のモバイルアプリケーション、１以上のスタンドアロンアプリケーション、１以上のウェブブラウザのプラグイン、拡張、アドインもしくはアドオン、またはそれらの組み合わせの一部もしくは全部を含む。

【０１０２】

ウェブアプリケーション

いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムはウェブアプリケーションを含む。本明細書において提供される開示を考慮して、当業者は、ウェブアプリケーションが様々な実施態様において、１以上のソフトウェアフレームワークおよび１以上のデータベースシステムを利用することを認識する。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはソフトウェアフレームワーク（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）．ＮＥＴまたはＲｕｂｙ ｏｎ Ｒａｉｌｓ（ＲｏＲ）など）上に作成される。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションは１以上のデータベースシステム（限定されない例として、リレーショナル、非リレーショナル、オブジェクト指向、連想、およびＸＭＬデータベースシステムを含む）を利用する。さらなる実施態様において、適切なリレーショナルデータベースシステムには、限定されない例として、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ（登録商標）ＳＱＬサーバー、ｍｙＳＱＬ（商標）、およびＯｒａｃｌｅ（登録商標）が含まれる。当業者はまた、ウェブアプリケーションが様々な実施態様において、１以上の言語の１以上のバージョンで書かれていることを認識する。ウェブアプリケーションは、１以上のマークアップ言語、プレゼンテーション定義言語、クライアント側のスクリプト言語、サーバー側のコーディング言語、データベースクエリ言語、またはそれらの組み合わせで書かれ得る。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはマークアップ言語（Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＨＴＭＬ）、Ｅｘｔｅｎｓｉｂｌｅ Ｈｙｐｅｒｔｅｘｔ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＸＨＴＭＬ）、またはｅＸｔｅｎｓｉｂｌｅ Ｍａｒｋｕｐ Ｌａｎｇｕａｇｅ（ＸＭＬ）など）である程度書き込まれる。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはＣａｓｃａｄｉｎｇ Ｓｔｙｌｅ Ｓ

heets（CSS）などのプレゼンテーション定義言語である程度書き込まれる。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはクライアント側のスクリプト言語（Asynchronous JavascriptおよびXML（AJAX）、Flash（登録商標）のActionscript、Javascript、またはSilverlight（登録商標）など）である程度書き込まれる。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはサーバー側のコーディング言語（Active Server Pages（ASP）、ColdFusion（登録商標）、Perl、Java（商標）、JavaServer Pages（JSP）、Hypertext Preprocessor（PHP）、Python（商標）、Ruby、Tcl、Smalltalk、WebDNA（登録商標）、またはGroovyなど）である程度書き込まれる。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはデータベースクエリ言語（Structured Query Language（SQL）など）で、ある程度書き込まれる。いくつかの実施態様において、ウェブアプリケーションはエンタープライズサーバー製品（IBM（登録商標）のLotus Domino（登録商標）など）を統合する。アーティストが情報およびメディアファイルをアップロードすることを可能にするアーティストのためのキャリア開発ネットワークを提供するウェブアプリケーションは、いくつかの実施態様において、メディアプレーヤー要素を含む。様々なさらなる実施態様において、メディアプレーヤー要素は、多くの適切なマルチメディア技術（限定されない例として、Adobe（登録商標）Flash（登録商標）、HTML5、Apple（登録商標）QuickTime（登録商標）、Microsoft（登録商標）Silverlight（登録商標）、Java（商標）、およびUnity（登録商標）を含む）のうち1つ以上を利用する。

【0103】

モバイルアプリケーション

いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムはモバイルデジタル処理デバイスに提供されるモバイルアプリケーションを含む。いくつかの実施態様において、モバイルアプリケーションはモバイルデジタル処理デバイスに製造時に提供される。他の実施態様において、モバイルアプリケーションは本明細書に記載のコンピュータネットワークを介してモバイルデジタル処理デバイスに提供される。

【0104】

本明細書で提供される開示を考慮して、モバイルアプリケーションは、当分野で公知のハードウェア、言語および開発環境を用いて、当業者に公知の技術によって作成される。当業者は、モバイルアプリケーションがいくつかの言語で書き込まれることを認識している。適切なプログラミング言語には、限定されない例として、C、C++、C#、Objective-C、Java（商標）、Javascript、Pascal、Object Pascal、Python（商標）、Ruby、VB.NET、WML、およびCSSを有する、または有しないXHTML／HTML、またはこれらの組み合わせが含まれる。

【0105】

適切なモバイルアプリケーション開発環境は数種の供給源から利用可能である。市販の開発環境には、限定されない例として、AirplaySDK、alcheMo、Appcelerator（登録商標）、Celsius、Bedrodk、Flash Lite、.NET Compact Framework、Rhomobile、およびWorkLight Moblie Platformが含まれる。他の開発環境（限定されない例として、Lazarus、MobiFlex、MoSync、およびPhoneGapを含む）が費用をかけずに利用可能である。また、モバイルデバイス製造者はソフトウェア開発者キット（限定されない例として、iPhone（登録商標）およびiPad（登録商標）（iOS）のSDK、Android（商標）のSDK、BlackBerry（登録商標）のSDK、BREWのSDK、Palm（登録商標）OSのSDK、SymbianのSDK、webOSのSDK、およびWindows（登録商標）Mobi

ｌｅのＳＤＫを含む）を配布する。
【０１０６】
当業者は、いくつかの商用のフォーラム（限定されない例として、Ａｐｐｌｅ（登録商標）のＡｐｐ Ｓｔｏｒｅ、Ａｎｄｒｏｉｄ（登録商標）Ｍａｒｋｅｔ、ＢｌａｃｋＢｅｒｒｙ（登録商標）のＡｐｐ Ｗｏｒｌｄ、Ｐａｌｍデバイス用のＡｐｐ Ｓｔｏｒｅ、ｗｅｂＯＳ用のＡｐｐ Ｃａｔａｌｏｇ、Ｍｏｂｉｌｅ用のＷｉｎｄｏｗｓ（登録商標） Ｍａｒｋｅｔｐｌａｃｅ、Ｎｏｋｉａ（登録商標）デバイス用のＯｖｉ Ｓｔｏｒｅ、Ｓａｍｓｕｎｇ（登録商標） Ａｐｐｓ、およびＮｉｎｔｅｎｄｏ（登録商標）のＤＳｉ Ｓｈｏｐを含む）がモバイルアプリケーションの配布のために利用可能であることを認識している。
【０１０７】
スタンドアロンアプリケーション
いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムはスタンドアロンアプリケーションを含み、これは独立したコンピュータプロセスとして実行されるプログラムであり、既存のプロセスへのアドオンではない（例えばプラグインではない）。当業者は、スタンドアロンアプリケーションがしばしばコンパイルされていることを認識している。コンパイラはプログラミング言語で書かれたソースコードをバイナリオブジェクトコード（アセンブリ言語またはマシンコードなど）に変換するコンピュータプログラムである。適切なコンパイルされたプログラミング言語には、限定されない例として、Ｃ、Ｃ＋＋、Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ－Ｃ、ＣＯＢＯＬ、Ｄｅｌｐｈｉ、Ｅｉｆｆｅｌ、Ｊａｖａ（商標）、Ｌｉｓｐ、Ｐｙｔｈｏｎ（商標）、Ｖｉｓｕａｌ ＢａｓｉｃおよびＶＢ．ＮＥＴ、またはそれらの組み合わせが含まれる。コンパイルは実行可能なプログラムを作成するために、少なくとも部分的にしばしば実行される。いくつかの実施態様において、コンピュータプログラムは１以上の実行可能なコンパイルされたアプリケーションを含む。
【０１０８】
ソフトウェアモジュール
本明細書に開示されるシステム、プラットフォーム、ソフトウェア、ネットワークおよび方法は様々な実施態様において、ソフトウェア、サーバーおよびデータベースモジュールを含む。本明細書で提供される開示を考慮して、ソフトウェアモジュールは当分野で公知のマシン、ソフトウェアおよび言語を用いて、当業者に公知の技術によって作成される。本明細書で開示されるソフトウェアモジュールは複数の方法で実装される。様々な実施態様において、ソフトウェアモジュールは、ファイル、コードのセクション、プログラミングオブジェクト、プログラミング構造、またはそれらの組み合わせを含む。さらなる様々な実施態様において、ソフトウェアモジュールは、複数のファイル、コードの複数のセクション、複数のプログラミングオブジェクト、複数のプログラミング構造またはそれらの組み合わせを含む。様々な実施態様において、１以上のソフトウェアモジュールは限定されない例として、ウェブアプリケーション、モバイルアプリケーションおよびスタンドアロンアプリケーションを含む。いくつかの実施態様において、ソフトウェアモジュールは１つのコンピュータプログラムまたはアプリケーション中に存在する。他の実施態様において、ソフトウェアモジュールは２以上のコンピュータプログラムまたはアプリケーション中に存在する。いくつかの実施態様において、ソフトウェアモジュールは１つのマシン上で提供(hosted)される。他の実施態様において、ソフトウェアモジュールは２以上のマシン上で提供される。さらなる実施態様において、ソフトウェアモジュールはクラウドコンピューティングプラットフォーム上で提供される。いくつかの実施態様において、ソフトウェアモジュールは１つの記憶場所において１以上のマシン上で提供される。他の実施態様において、ソフトウェアモジュールは２以上の記憶場所において１以上のマシン上で提供される。
【実施例】
【０１０９】
実施例１－ＳＬＥ患者試料の検査

背景／方法：本研究計画は、診断時にＳＬＥのためのＡＣＲ基準を満たした１８３名の患者由来の３５６個の試料からなっていた。試料は、採取した試料に相関する広範なＳＬＥＤＡＩスコアをカバーするように選択され、これは寛解（ＳＬＥＤＡＩスコア＝０）、軽度（ＳＬＥＤＡＩスコア＝１～４）、中程度（ＳＬＥＤＡＩスコア＝５～１０）および重度（１１より高いＳＬＥＤＡＩスコア）の範囲であった。

【０１１０】

患者を米国リウマチ学会（ＡＣＲ）によって開発された基準に従ってスクリーニングし、ＳＬＥに罹患している患者を診断および同定した。本研究における対象の９０％は１～６９歳（３９歳の年齢中央値）の女性であり、対象の５２％はヒスパニック系の起源であり、３１％はアフリカ系アメリカ人の起源であり、１２％はアフロカリビアンの起源であり、５％はその他または混合人種であった。

【０１１１】

患者の試料を、採血の範囲が１～１０回である患者毎に採血の数に伴って、最大で１０時点で採取した。採血間を中央値６ヶ月（１週間～４年の範囲）として測定した。試料を１２６，０００個の固有のペプチドを含むペプチドアレイ上でインキュベートし、洗浄し、アレイ上のペプチド：抗体相互作用を可視化するために第２の抗体と共にインキュベートし、再度洗浄し、画像化した。

【０１１２】

データを各データ点の強度を測定することによって処理し、これは対数変換され、その強度の中央値を差し引くことによって正規化された。活動性疾患に関連するペプチドをｔ検定によって同定した；ＳＬＥＤＡＩスコアと相関するペプチドをピアソン相関によって同定した。サポートベクターマシーン（ＳＶＭ）分類指標を訓練するため、および寛解を各試料におけるＳＬＥ活性のレベルの増加から区別するために利用した。Cortes, C.; Vapnik, V. (1995). "Support-vector networks". Machine Learning. 20 (3): 273-297参照。ＳＶＭはペプチドのクラスを分類する最適な超平面を見出し、これは免疫シグネチャーペプチドシグナルに基づく簡単な場合である。「特徴空間」において、各ペプチドのシグナルは各試料を特徴付ける次元である。「サポートベクター」は、クラス間の境界を規定するトレーニングサンプル（すなわち、分類することが最も困難なデータ点）である。

【０１１３】

また、ＳＬＥＤＡＩの寛解モデルを弾性ネット特徴選択（例えば、Zou, Hui; Hastie, Trevor (2005). "Regularization and Variable Selection via the Elastic Net". Journal of the Royal Statistical Society, Series B: 301-320; Hastie, Tibshirani and Friedman, The Elements of Statistical Learning, 2nd ed. (2008)参照）の手法を用いて利用および訓練し、モデルの複雑性を制限した。弾性ネットの手法はリッジ回帰およびＬＡＳＳＯペナルティーを適用し、ここで相関している特徴は群として除去される傾向がある。簡潔に述べると、リッジ回帰は係数の和を制限し、係数の大きさを減少させながら過剰適合を減少させるが、特徴を除去しない。ＬＡＳＳＯの手法は特徴選択を導く二次の項を追加するが、特徴が相関している場合、特徴選択は不安定である。五倍の交差検証を用いて過剰適合のために修正した。図３参照；Frank. E Harrell, Jr., Regression Modelling Strategies, Springer Science+Business Media Inc. (2001)も参照。

【０１１４】

結果：図４は、活動性ＳＬＥを非活動性（寛解）ＳＬＥ患者から区別するペプチドのボルケーノプロットを示す。ｘ軸は、非活動性疾患の平均値（平均値（非活動性））に対する活動性疾患の平均値（平均値（活動性））の比のために得られたｐ値（ウェルチのｔ検定）である。免疫シグネチャーペプチドアレイ（ＩＭＳ）で得られた識別ペプチドを、抗ｄｓＤＮＡ、ＵＰＣＲ（尿タンパク質／クレアチニン比）およびＣ３タンパク質のバイオマーカー測定のための感度および特異度の性能に対して追加的にプロットした。図５は、活動性疾患に罹患している患者（ＳＬＥＤＡＩ＞０）を同定するための、バイオマーカーであるｄｓ－ＤＮＡ、Ｃ３およびタンパク尿と比較した、疾患活動性の免疫シグネチャー（ＩＳ）モデルのための受信者動作特性曲線を示す。灰色の領域は、５倍の交差検証を用

いて評価されたＩＳモデルの９５％信頼区間を示す。極端なスコア（ＳＬＥＤＡＩ＞８ｖｓ．０）に対して訓練することによって識別を改善し、極端な対比に適用された場合に性能がより高くなった。例えば、ＳＬＥＤＡＩ＞１５ｖｓ．０の分類指標は、０．９０のＡＵＣ（９５％ＣＩ ０．８８～０．９２）を有していた。予備分析は、試料がＩＳによって、低い疾患活動性、中程度の疾患活動性および高い疾患活動性にビニング(bin)され得ることを示す。また、線形ＩＳモデル（r^2＝０．２３）、Ｃ３（r^2＝０．１７）および抗ｄｓＤＮＡ（r^2＝０．１３）のＳＬＥＤＡＩとの相関を決定した。

【０１１５】

図６は、ＳＬＥＤＡＩの結果に関連したアッセイにおける上位７０２個のペプチドを示す。患者はまずＳＬＥＤＡＩテストスコアによって分類され、次いで同定されたペプチドに従ってクラスター化された。また、上位の各関連ペプチドのアミノ酸組成を同定した。上位のペプチドを、ヒトプロテオームデータベースを探索し、公知のヒトタンパク質とアラインしたペプチドを決定するために使用した。図７参照。まず全体のオーバーラップスコアを取得し、識別ペプチドの分布をプロテオームにマッピングした。上位２０個のオーバーラップスコアをさらに分析し、炎症（ＨＴＮ（１，３）、ＰＲＯＫ２およびＣＣＬ２８を含む）およびカルシウムシグナル伝達（例えば、ＮＲＧＮおよびＳ１００Ｚ）に関与する公知のタンパク質、リボソームタンパク質（ＲＰＬ３９（Ｌ））、ならびにＤＮＡおよびクロマチン制御に関連するタンパク質（ヒストン２Ｂ（ＦＭ、ＦＷＴ）、ＶＣＸ（１、２、３Ａ）、ＴＮＰ１、ＰＲＲ１３およびＴＰ５３ＴＣ３を含む）に対応することを見出した。さらに、特徴付けられていないタンパク質（ＣＣＥＲ１、ＬＣＥ１Ａおよびｃ１ｏｒｆ１１５を含む）を伴うアライメントが見出された。また、ＮＲＧＮに対する例示的なペプチドのアライメントが、取得された識別ペプチドに共通する特徴を伴って示される。

【０１１６】

図８は、非活動性ＳＬＥに対する活動性ＳＬＥのＳＶＭ分類指標の範囲を示す。このグラフは、ＳＬＥのより高い活動性が寛解のＳＬＥ対象から容易に区別されることを示す。

【０１１７】

この結果はまた、免疫シグネチャーモデルが、標準的なバイオマーカーと同様に、または標準的なバイオマーカーより良くＳＬＥＤＡＩスコアと相関し得ることを支持する。

【０１１８】

さらに、図９は交差検証されたモデル予測を示す。免疫シグネチャーの分類、補体ならびに抗ｄｓＤＮＡ、Ｃ３、Ｃ４およびＵＰＣＲバイオマーカーと、ＳＬＥＤＡＩスコアとの相関を決定した。データは、数種のバイオマーカー（抗ＤＮＡ、Ｃ３、Ｃ４およびＵＰＣＲバイオマーカーを含む）に対する免疫シグネチャーモデル（ＩＭＳモデル）の正確性を示す。図１０における縦方向の結果は、免疫シグネチャーモデル（ＩＳＭモデル）における抗体結合が、他のバイオマーカー（Ｃ３、抗ＤＮＡおよびＵＰＣＲを含む）における変化よりもＳＬＥＤＡＩにおける変化により密接に関連していることを支持する。

【０１１９】

図１１はさらに、免疫シグネチャーをバイオマーカーの予測能力に追加する改善（およびその逆）を示す。医師の来診間におけるバイオマーカーの変化は、患者の疾患活動性をモニターするためによく使用される。連続的な採血（ｎ＝１６７）間において、ＳＬＥＤＡＩスコアにおける変化の弾性ネットモデルを、ペプチドの強度の変化、および／または抗ｄｓＤＮＡ、ＵＰＣＲおよびＣ３バイオマーカーの変化を用いてフィットした。上記のように、免疫シグネチャーにおいて見られる抗体結合の変化（図１１、中央の図参照）は、個別または組合せ（すなわち、抗ｄｓＤＮＡ＋ＵＰＣＲ＋Ｃ３；図１１、左図）のバイオマーカーの変化よりもＳＬＥＤＡＩ状態の変化のより良い代替を提供したが、免疫シグネチャーアッセイはまた、バイオマーカーの変化と組み合わせた場合に予測可能性の改善をもたらした。図１１右図参照。

【０１２０】

図１２は、寛解と比較した場合の、ＳＬＥＤＡＩスコアの増加を伴って増加する免疫応

答における差異をさらに示す。本研究において、訓練されたサポートベクターマシーン（ＳＶＭ）分類指標は、活動性疾患を非活動性疾患から区別するために利用された。一連のモデルを、ＳＬＥＤＡＩ閾値の増加によって定義される「活動性」を伴って訓練した。これは、各患者の第１の採血のみに対する訓練との比較であった。５倍の交差検証を用いて、訓練セットにおける過剰適合を制御した。モデルを、訓練に使用されていない他の採血を用いて検証した。

【０１２１】

結論：ペプチドアレイ上における末梢血抗体の特異的結合パターンを用いる簡易な検定は、ＳＬＥ疾患活動性の単一の分子決定を提供し得る。

【０１２２】

実施例２－ＳＬＥＤＡＩ診断とＳＬＥ疾患活動性の相関

ＳＬＥ疾患活動性の診断および同定のための免疫シグネチャーを、ＳＬＥを有する対象の群における対象を用いて実施例１に上述されるように決定した。免疫シグネチャーアッセイを実施例１に記述されるように実行し、各機構におけるシグナル強度測定を取得するためにスキャニングした。群間においてシグナルの差異を示したペプチド機構を、不等分散のためのウェルチの補正を伴う平均ペプチド強度のｔ検定によって決定した。２成分の分類指標を各対比のために展開した。

【０１２３】

ＳＬＥをＳＬＥＤＡＩスコアと相関させた重要なペプチドを決定した。図１３～図１３Ｇは、本研究における重要な識別ペプチドにおいて濃縮されたモチーフおよびアミノ酸を示す。図１３Ａ～図１３Ｇの各表において：

「ｎ」＝上位の識別ペプチドにおいてモチーフが現れる回数；

ｎ．ｌｉｂ＝アレイライブラリーにおいてモチーフが現れる回数

「濃縮」＝アレイライブラリーにおいてモチーフが現れる回数と比較した、上位の識別ペプチドにおけるモチーフの濃縮倍率。

Ｐ＝上位の識別ペプチドにおけるモチーフの発生率の統計的有意性

濃縮倍率＝（モチーフ（例えばＡＢＣＤ）がリストにおいて現れる回数／モチーフ（例えばＡＢＣＤ）がライブラリーにおいて現れる回数）／（モチーフ型（例えば四量体）がリストにおいて現れる全体数／モチーフ型（例えば四量体）がライブラリーにおいて現れる全体数）。濃縮率は「濃縮」Ｘ１００である。

【０１２４】

本発明の好ましい実施態様を本明細書において示し、記述したが、そのような実施態様が例示のみの目的で提供されていることは当業者に明らかである。多数のバリエーション、変更および置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想定される。本明細書に記述される本発明の実施態様に対する様々な代替物が本発明の実施において利用され得ることが理解されるはずである。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにそれらの等価物がそれらに包含されることが意図される。

【図１Ａ】

FIG. 1A

医師の包括的評価 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

0 なし　1 軽度　2 中程度　3 重度

SLEDAIスコア

チェックボックス：項目が来診時またはその前10日間に存在している場合

Wt	存在	項目	定義
8	□	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、または薬剤性を除外。
8	□	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、または緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性を除外。
8	□	器質的脳障害	変動する急性発症の臨床所見を伴う、見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも2つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症もしくは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性を除外。
8	□	視力障害	SLEによる網膜の変化。細胞様小体、網膜出血、脈絡膜における漿液性の滲出もしくは出血、または視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性を除外。
8	□	脳神経障害	脳神経における感覚神経障害または運動神経障害の新出。
8	□	ループス頭痛	重度の持続性頭痛：片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない。
8	□	CVA	脳血管障害の新出。動脈硬化性を除外。
8	□	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検または血管造影による血管炎の証明。
4	□	関節炎	3関節以上の関節痛および炎症所見(例：圧痛、腫脹、滲出)。
4	□	筋炎	クレアチンホスホキナーゼ/アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛/筋力低下、筋電図変化、または生検における筋炎所見。
4	□	尿円柱	ヘム顆粒円柱または赤血球円柱。
4	□	血尿	>5赤血球/高倍率視野。結石、感染性または他の原因を除外。
4	□	タンパク尿	>0.5g/24時間。新規発症または最近の0.5g/24時間を超える増加。
4	□	膿尿	>5白血球//高倍率視野。感染性を除外。
2	□	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症または再発。
2	□	脱毛	斑状またはびまん性の異常な脱毛の新規発症または再発。
2	□	粘膜潰瘍	口腔潰瘍または鼻腔潰瘍の新規発症または再発。

【図１Ｂ】

FIG. 1B

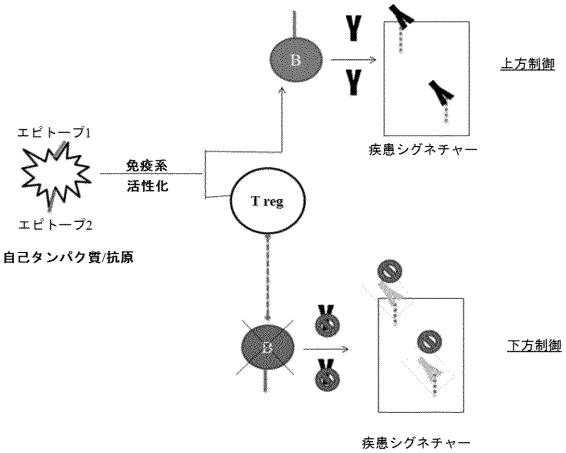
2	□	胸膜炎	摩擦または滲出または胸膜肥厚による胸膜炎の胸部痛。
2	□	心膜炎	以下の少なくとも1つを伴う心膜の疼痛：摩擦、滲出、または心電図での確認。
2	□	低補体	試験室でのCH50、C3またはC4の正常下限未満の低下。
2	□	抗DNA抗体上昇	試験室でのFarrアッセイによる>25%の結合、または正常範囲を超える結合。
1	□	発熱	>38℃。感染性を除外。
1	□	血小板減少	<100,000個の血小板/mm3。
1	□	白血球減少	<3,000個の白血球/mm3。薬剤性は除外。

＿＿＿全体のスコア（存在に印が付けられた項目に隣接する重みの合計）

軽度または中程度の再燃 □	重度の再燃 □
□ SLEDAI>3ポイントの変化	□ SLEDAI>12の変化
□ 新規の/悪化した、円板状、光過敏性、深在性、 皮膚血管炎、水痘性ループス 鼻咽頭潰瘍 胸膜炎 心膜炎 関節炎 発熱(SLE)	□ 新規の/悪化した、CNS-SLE 血管炎(vasculius) 腎炎 筋炎 Plt<60.000 家庭貧血(home anemia)：Hb<7%またはHb>3%の減少 要求：2倍のプレドニゾン プレドニゾン>0.5mg/kg/日の入院
□ >0.5mg/kg/日ではない、プレドニゾンの増加	□ プレドニゾン>0.5mg/kg/日
□ NSAIDまたはプラケニルの添加	□ 新たなシトキサン、アザチオプリン、メトトレキサート、入院(SLE)
□ PGAの2.5を超えない、≧1.0の増加	□PGAの>2.5の増加

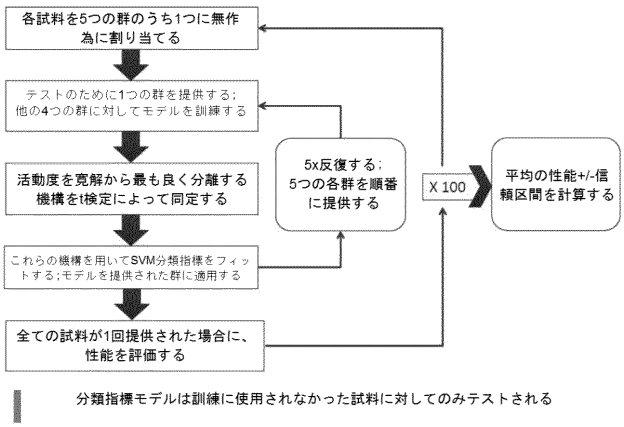
【図２】

FIG. 2



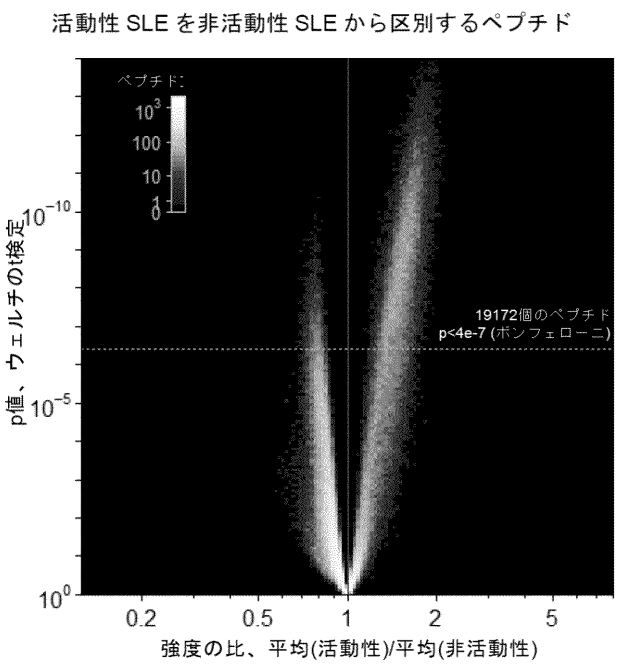
【図３】

FIG. 3



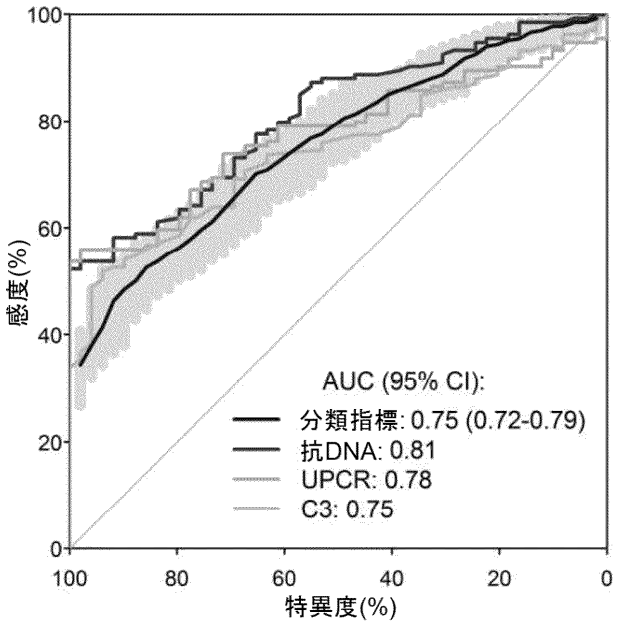
【図４】

FIG. 4



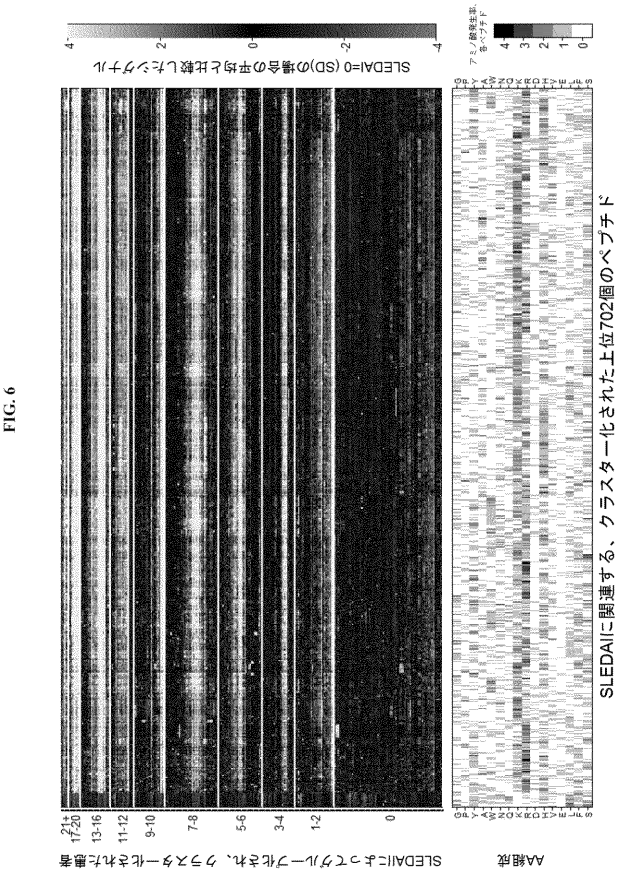
【図５】

FIG. 5



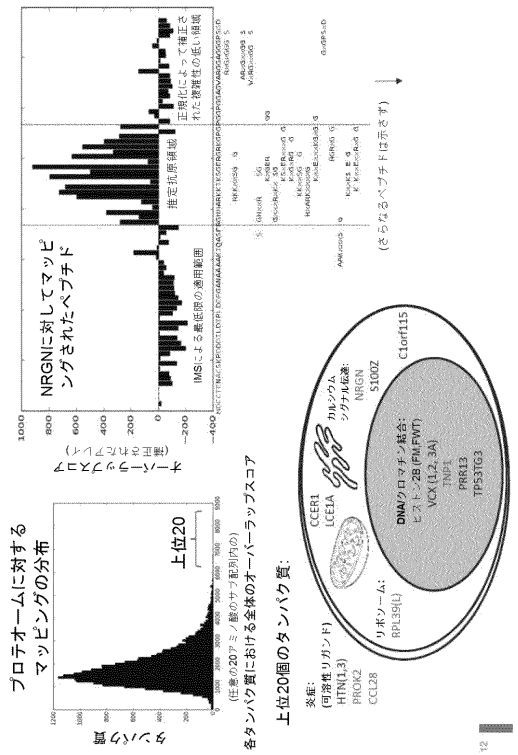
【図６】

FIG. 6



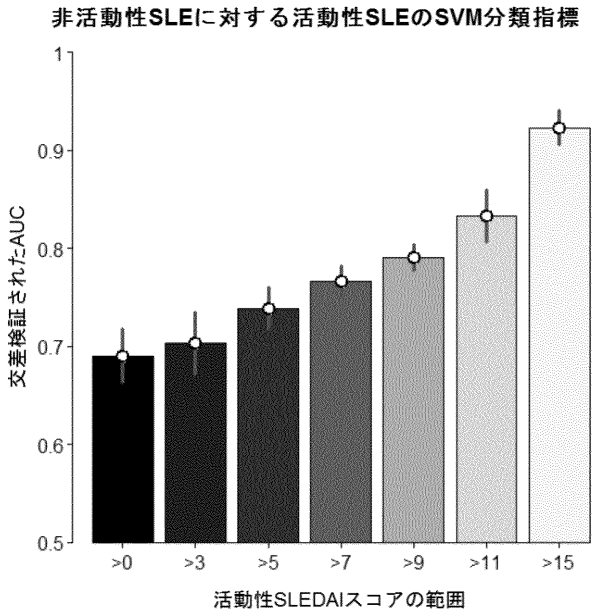
【図７】

FIG. 7



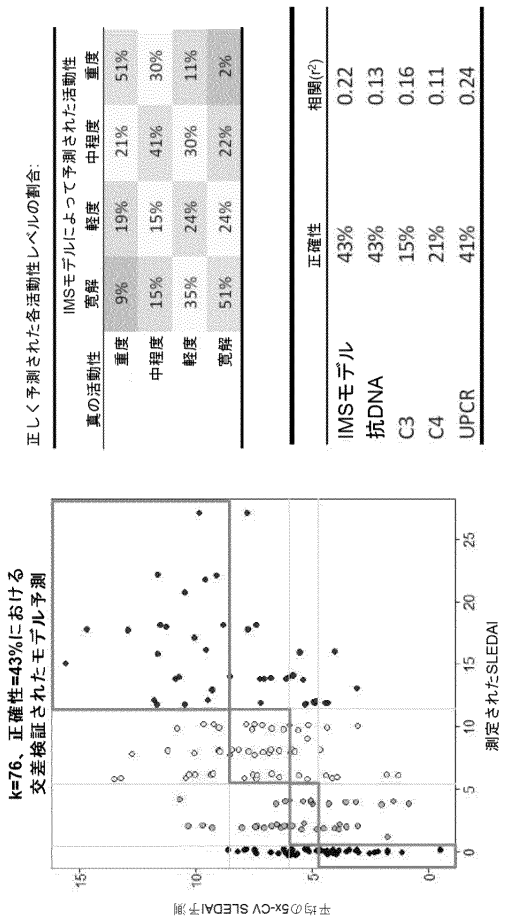
【図８】

FIG. 8



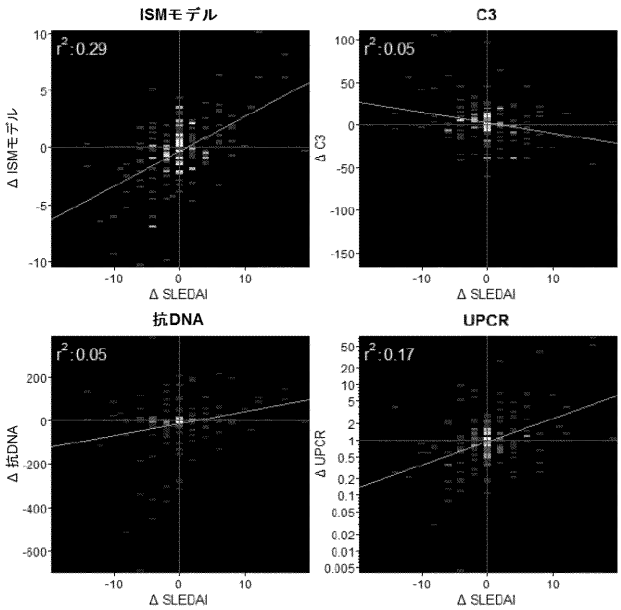
【図９】

FIG. 9



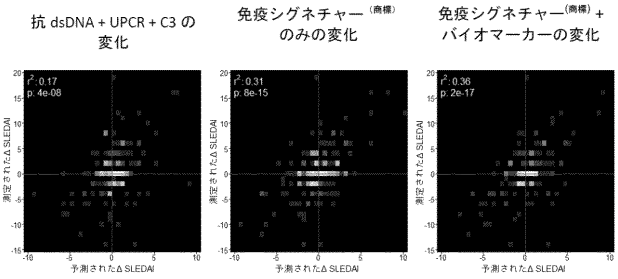
【図１０】

FIG. 10



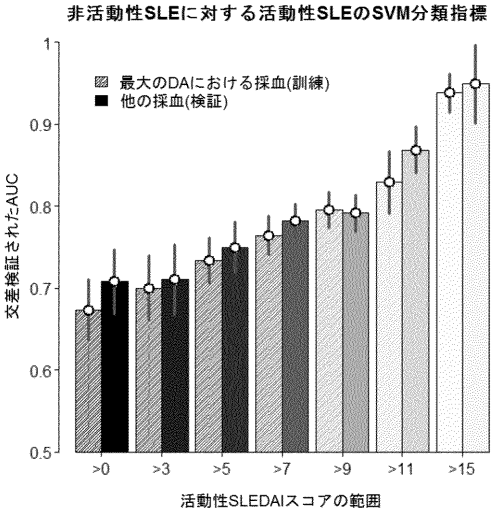
【図１１】

FIG. 11



【図１２】

FIG. 12



SLEDAI	0	1-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-15	15-27
最初	49	23	14	20	19	15	25	18
その後	53	13	17	20	32	13	14	11

【図１３Ａ】

FIG. 13A

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
K	850	62082	2.52962046	1.41E-145	5.63E-145	5.63E-145	0.01369157	2.47787105
R	795	63785	2.30277077	6.62E-115	1.32E-114	1.99E-114	0.01246375	2.2528576
HK	84	2524	6.10780767	1.55E-38	1.41E-36	1.41E-36	0.03328051	6.14508197
R.K	87	2758	5.81149826	2.52E-38	2.37E-36	2.37E-36	0.0315446	5.81411456
RR	81	2464	6.03308901	7.65E-37	3.29E-35	6.89E-35	0.03287338	6.06735208
RK	79	2345	6.18272118	1.08E-36	3.29E-35	9.65E-35	0.0336887	6.22308032
KR	123	5930	3.80667531	2.43E-35	5.53E-34	2.14E-33	0.02074199	3.78086792
HR	77	2470	5.72122713	1.37E-33	2.49E-32	1.19E-31	0.03117409	5.74362725
RH	122	6470	3.46059653	2.54E-31	3.86E-30	2.19E-29	0.01885626	3.4305293
H	563	65939	1.57749568	3.36E-31	4.47E-31	6.71E-31	0.00853819	1.53719255
K..K	73	2501	5.47277836	1.55E-30	1.43E-28	1.43E-28	0.02918832	5.36676277
RG	98	4727	3.80483555	2.05E-28	2.66E-27	1.74E-26	0.02073197	3.77900194
R.R	73	2789	4.82211393	1.74E-27	8.20E-26	1.62E-25	0.02617426	4.79768041
K.K	71	2686	4.86984863	5.09E-27	1.47E-25	4.68E-25	0.02643336	4.84646272
K.R	73	2850	4.71890378	6.26E-27	1.47E-25	5.70E-25	0.02561404	4.69229384
H.K	71	2779	4.7068778	3.60E-26	6.77E-25	3.24E-24	0.02554876	4.68002216
K..G	99	5512	3.36763238	1.27E-24	4.50E-23	1.15E-22	0.01796081	3.26464068
R..K	64	2434	4.93012683	1.47E-24	4.50E-23	1.32E-22	0.02629417	4.82025316
R...R	57	1942	5.52507679	1.66E-24	1.41E-22	1.41E-22	0.02935118	5.39761273
K.....G	78	3846	3.78255433	3.62E-24	3.08E-22	3.08E-22	0.02028081	3.69506369
H.R	68	2810	4.45826331	7.61E-24	1.19E-22	6.77E-22	0.02419929	4.42669584
KG	85	4297	3.63035412	1.53E-23	1.74E-22	1.29E-21	0.01978124	3.60220798
KH	98	5687	3.1625563	1.10E-22	1.04E-21	9.15E-21	0.01723228	3.12989801
KK	63	2534	4.56277818	1.14E-22	1.04E-21	9.37E-21	0.02486188	4.5509915
K....K	47	1441	6.11926437	1.43E-22	1.32E-20	1.32E-20	0.03261624	6.01829268
K.G	107	6718	2.93431612	2.48E-22	3.33E-21	2.18E-20	0.01592736	2.88904856
R.H	65	2863	4.18268472	1.92E-21	2.26E-20	1.67E-19	0.02270346	4.14671194
K...G	88	5075	3.26406887	2.14E-21	9.08E-20	1.79E-19	0.0173399	3.14978945
R..R	60	2521	4.46248836	4.94E-21	1.14E-19	4.40E-19	0.02380008	4.35188948
K..R	60	2593	4.33857815	1.88E-20	3.45E-19	1.65E-18	0.02313922	4.22818792
H..K	57	2392	4.46799185	4.43E-20	6.79E-19	3.85E-18	0.02382943	4.35738758
K....G	75	4409	3.19143868	2.18E-18	1.00E-16	1.98E-16	0.01701066	3.08894785
R....G	75	4448	3.16345619	3.48E-18	1.07E-16	3.13E-16	0.01686151	3.0613995
K...R	49	1997	4.61881645	3.79E-18	1.07E-16	3.14E-16	0.02453681	4.48998973
R.....G	69	3967	3.24404405	4.38E-18	1.86E-16	3.68E-16	0.0173935	3.15969728
R...K	47	1862	4.75150149	6.19E-18	1.32E-16	5.08E-16	0.02524168	4.62231405
R.G	99	7019	2.59850211	2.49E-17	2.60E-16	2.14E-15	0.01410457	2.55368497

【図１３Ｂ】

FIG. 13B

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
R..G	81	5272	2.88076816	1.40E-16	1.84E-15	1.21E-14	0.01536419	2.78530148
R..H	54	2660	3.80636836	3.40E-16	3.91E-15	2.89E-14	0.02030075	3.69877206
H...R	46	2001	4.32736404	4.29E-16	7.29E-15	3.48E-14	0.02298851	4.2
R....K	39	1480	4.94388353	6.07E-16	1.40E-14	5.40E-14	0.02635135	4.83102012
H.....G	64	3962	3.01276568	2.13E-15	6.03E-14	1.77E-13	0.01615346	2.93073371
K...K	43	1839	4.40148691	2.16E-15	3.05E-14	1.72E-13	0.02338227	4.2736637
H....R	38	1485	4.80089804	3.55E-15	6.53E-14	3.12E-13	0.02558923	4.68762958
H..R	50	2513	3.73057871	8.88E-15	9.08E-14	7.46E-13	0.01989654	3.62362972
HKR	18	264	7.33710284	1.27E-14	9.47E-12	9.47E-12	0.06818182	13.0609756
R...G	74	5064	2.7507474	1.91E-14	2.32E-13	1.51E-12	0.01461295	2.64709419
H.....K	28	878	5.94789602	4.62E-14	9.82E-13	3.79E-12	0.03189066	5.88
G	723	111145	1.20185066	6.07E-14	6.07E-14	6.07E-14	0.00650502	1.16874808
R.....K	28	910	5.73873924	1.09E-13	1.86E-12	8.85E-12	0.03076923	5.66666667
KRG	22	504	4.69729864	1.44E-13	4.30E-11	1.08E-10	0.04365079	8.1473029
RHK	15	186	8.67829368	1.73E-13	4.30E-11	1.29E-10	0.08064516	15.6578947
K....R	36	1536	4.3972041	2.38E-13	3.66E-12	2.07E-11	0.0234375	4.284
RRH	17	278	6.58051909	3.98E-13	7.43E-11	2.96E-10	0.06115108	11.6264368
K.H	53	3076	3.17433429	4.86E-13	4.57E-12	4.13E-11	0.01723017	3.12950711
K.....K	27	909	5.53987204	6.72E-13	9.52E-12	5.38E-11	0.02970297	5.46428571
KHK	14	168	8.96757013	7.00E-13	1.03E-10	5.20E-10	0.08333333	16.2272727
RHR	14	170	8.86206931	8.23E-13	1.03E-10	6.11E-10	0.08235294	16.0192308
K..H	48	2694	3.34073739	1.47E-12	1.35E-11	1.22E-10	0.01781737	3.23809524
R.....R	28	1035	5.04565479	2.29E-12	2.78E-11	1.81E-10	0.02705314	4.9632572
H...K	38	1855	3.85613626	4.41E-12	4.69E-11	3.44E-10	0.02048518	3.7330765
KA	45	2500	3.30345141	7.87E-12	6.51E-11	6.38E-10	0.018	3.27189409
R....R	34	1610	3.96203566	1.76E-11	2.31E-10	1.51E-09	0.02111801	3.85088832
RRG	13	175	7.99394823	1.98E-11	2.11E-09	1.46E-08	0.07428571	14.3240741
RY	46	2725	3.09803802	3.76E-11	2.85E-10	3.01E-09	0.01688073	3.06494961
K....S	43	2579	3.12811314	7.22E-11	8.30E-10	6.13E-09	0.01667313	3.02661672
K...W	34	1684	3.80057685	8.37E-11	7.90E-10	6.44E-09	0.02019002	3.67818182
H....K	31	1447	4.01937477	9.51E-11	9.72E-10	7.98E-09	0.02142364	3.90783898
K.S	63	4726	2.4558959	1.52E-10	1.29E-09	1.27E-08	0.01333051	2.41164486
R..Y	36	1963	3.43859393	4.06E-10	3.39E-09	3.33E-08	0.01833928	3.33471718
KS	59	4482	2.41588122	1.08E-09	7.55E-09	8.52E-08	0.01316377	2.38107619
HRG	11	159	7.4447752	1.47E-09	1.37E-07	1.09E-06	0.06918239	13.2668919
RW	41	2540	2.96241268	1.50E-09	9.74E-09	1.17E-07	0.01614173	2.92857143
R.S	61	4818	2.33252421	2.01E-09	1.58E-08	1.67E-07	0.01266086	2.28894261

【図１３Ｃ】

FIG. 13C

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
K..N	37	2204	3.14766732	2.43E-09	1.86E-08	1.97E-07	0.01678766	3.04776188
RKK	9	94	10.3031657	2.59E-09	2.15E-07	1.91E-06	0.09574468	18.9
K...F	42	2764	2.86038137	2.76E-09	2.35E-08	2.10E-07	0.01519537	2.75422483
YK	53	3988	2.43902436	5.75E-09	3.49E-08	4.43E-07	0.01328987	2.40419314
H...G	61	5083	2.25903216	7.24E-09	5.60E-08	5.43E-07	0.01200079	2.1681601
K.W	40	2598	2.8365077	7.34E-09	5.31E-08	6.02E-07	0.01539646	2.79124316
R...H	35	2155	3.05726763	1.13E-08	8.04E-08	8.40E-07	0.0162413	2.94693396
KGG	9	114	8.49559276	1.43E-08	1.07E-06	1.06E-05	0.07894737	15.3
R....H	29	1618	3.36267442	1.87E-08	1.72E-07	1.55E-06	0.01792336	3.25770925
AK	54	4281	2.31496244	2.31E-08	1.32E-07	1.76E-06	0.01261388	2.28034067
RYH	10	164	6.56163668	2.72E-08	1.85E-06	2.00E-05	0.06097561	11.5909091
G...K	32	1931	3.11946698	3.01E-08	1.97E-07	2.19E-06	0.01657172	3.00789889
K..S	48	3660	2.45900178	3.06E-08	2.17E-07	2.45E-06	0.01311475	2.37209302
KV	63	5427	2.13047354	3.60E-08	1.93E-07	2.70E-06	0.01160862	2.09647651
KF	57	4754	2.20044793	6.94E-08	3.51E-07	5.13E-06	0.0119899	2.1661699
KAA	8	99	8.69582558	7.59E-08	4.49E-06	5.59E-05	0.08080808	15.6923077
L....K	26	1431	3.40878063	7.68E-08	6.42E-07	6.30E-06	0.01816911	3.30320285
RHF	18	696	2.78303901	7.82E-08	4.49E-06	5.75E-05	0.02586207	4.73893805
KRH	17	627	2.91767832	9.16E-08	4.89E-06	6.72E-05	0.02711324	4.97459016
K.....R	21	1005	3.89720351	9.81E-08	1.04E-06	7.65E-06	0.02089552	3.80945122
WK	56	4685	2.1936829	9.88E-08	4.73E-07	7.21E-06	0.01195304	2.15942968
K.F	52	4274	2.24146493	1.27E-07	8.51E-07	1.03E-05	0.01216659	2.19848413
KQ	35	2401	2.67529268	2.48E-07	1.13E-06	1.78E-05	0.01457726	2.64053254
KHR	9	159	6.09117971	2.53E-07	1.26E-05	0.00018535	0.05660377	10.71
K.Y	37	2649	2.57325537	2.79E-07	1.75E-06	2.23E-05	0.01396753	2.52852221
HRK	7	80	9.41594864	2.88E-07	1.34E-05	0.00021086	0.0875	17.1164384
GK	41	3075	2.44700104	3.10E-07	1.34E-06	2.20E-05	0.01333333	2.41216216
R.F	51	4316	2.17696708	3.22E-07	1.89E-06	2.54E-05	0.0118165	2.13446659
HKN	7	82	9.18629136	3.42E-07	1.50E-05	0.00024965	0.08536585	16.66
H.....R	20	994	3.75269669	3.53E-07	3.33E-06	2.71E-05	0.02012072	3.66529774
K.L	47	3853	2.24730475	3.82E-07	2.11E-06	2.98E-05	0.01219829	2.20428271
G..K	34	2370	2.68985743	3.94E-07	2.59E-06	3.12E-05	0.01434599	2.59803082
NK	58	5166	2.06048287	4.30E-07	1.78E-06	3.01E-05	0.01122726	2.02682067
GR	39	2888	2.47835112	5.22E-07	2.07E-06	3.60E-05	0.01350416	2.44348894
KRR	9	174	5.56607801	5.40E-07	2.24E-05	0.00039452	0.05172414	9.73636364
RKA	7	92	8.18778143	7.51E-07	2.95E-05	0.00054749	0.07608696	14.7
H....G	50	4443	2.11134416	7.88E-07	6.04E-06	6.38E-05	0.01125366	2.03164125

【図１３Ｄ】

FIG. 13D

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
HKK	7	97	7.76573084	1.08E-06	4.02E-05	0.00078319	0.07216495	13.8833333
F...K	29	1950	2.79947166	1.13E-06	6.84E-06	8.11E-05	0.01487179	2.69469027
K.V	43	3538	2.23910133	1.32E-06	6.92E-06	0.000102	0.01215376	2.19613734
HKF	9	194	4.99225554	1.34E-06	4.75E-05	0.00097149	0.04639175	8.68378378
R....N	22	1259	3.27840264	1.40E-06	9.89E-06	0.0001118	0.01747419	3.174616O1
RHG	15	605	2.66803739	1.54E-06	5.22E-05	0.00111556	0.02479339	4.53813559
K...Q	27	1793	2.83462859	2.07E-06	1.13E-05	0.00014691	0.01505856	2.7290487
R..F	40	3228	2.32340627	2.10E-06	1.22E-05	0.00016378	0.01239157	2.23964868
Y..K	33	2446	2.5296252	2.12E-06	1.22E-05	0.00016378	0.01349141	2.44115209
K...Y	25	1582	2.97472085	2.13E-06	1.13E-05	0.00014899	0.01580278	2.86608863
GRG	9	208	4.65623834	2.37E-06	7.70E-05	0.00171804	0.04326923	8.07286432
KKH	10	268	4.01532991	2.49E-06	7.75E-05	0.00180267	0.03731343	6.91860465
QRKK	3	6	8.36593216	3.00E-06	0.00034723	0.00079684	0.5	178.5
RRGS	3	6	8.36593216	3.00E-06	0.00034723	0.00079684	0.5	178.5
K.A	35	2677	2.40870046	3.02E-06	1.45E-05	0.00022955	0.01307434	2.36468584
K.N	35	2681	2.40510672	3.09E-06	1.45E-05	0.00023163	0.01305483	2.36111111
RKV	9	219	4.42236335	3.61E-06	0.00010777	0.0026077	0.04109589	7.65
H...H	29	2080	2.62450468	3.86E-06	1.93E-05	0.00026629	0.01394231	2.52389078
H..N	30	2175	2.58619153	3.95E-06	2.14E-05	0.00030035	0.0137931	2.4965035
KKR	10	283	3.80250324	4.03E-06	0.00011248	0.00290873	0.03533569	6.53846154
A.K	38	3043	2.30061934	4.06E-06	1.74E-05	0.00030017	0.01248768	2.25723794
RKF	8	167	5.15501038	4.07E-06	0.00011248	0.0029312	0.04790419	8.98113208
K.P	34	2593	2.41568066	4.08E-06	1.74E-05	0.00030017	0.01311223	2.37162954
RN	33	2474	2.44799013	5.05E-06	1.91E-05	0.00034311	0.01333872	2.41315035
Y.K	38	3099	2.25904635	5.07E-06	2.07E-05	0.00036486	0.01226202	2.2159425
S....R	23	1473	2.92947927	5.11E-06	3.28E-05	0.0004038	0.01561439	2.83137931
HKRR	3	7	7.170799	5.22E-06	0.00034723	0.00137846	0.42857143	133.875
HRLN	3	7	7.170799	5.22E-06	0.00034723	0.00137846	0.42857143	133.875
K....L	28	2033	2.58396122	5.35E-06	3.28E-05	0.00041698	0.01377275	2.49276808
K...V	30	2249	2.51098714	6.18E-06	2.92E-05	0.00042033	0.01333926	2.41324921
KHG	13	515	2.71639018	6.18E-06	0.00016492	0.00445095	0.02524272	4.62250996
K...H	29	2141	2.54972897	6.61E-06	2.96E-05	0.00044266	0.01354507	2.45099432
RRL	9	238	4.06931754	7.06E-06	0.0001818	0.00507456	0.03781513	7.01528384
R...S	37	3095	2.25036912	7.71E-06	3.21E-05	0.00050873	0.01195477	2.15974493
S...K	27	1933	2.62932699	7.92E-06	3.21E-05	0.00051502	0.01396793	2.52859391
KRW	8	185	4.6534418	8.61E-06	0.00021442	0.0061828	0.04324324	8.06779661
R..S	41	3596	2.13777929	8.90E-06	4.55E-05	0.00066731	0.01140156	2.05864979

【図１３Ｅ】

FIG. 13E

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
R...N	25	1726	2.7265402	9.30E-06	3.59E-05	0.00059491	0.01448436	2.62345679
R....L	27	2003	2.52899607	1.13E-05	6.53E-05	0.00087383	0.01347978	2.43901822
KKW	6	92	7.01809836	1.14E-05	0.00026726	0.00820872	0.06521739	12.4534884
VHR	6	92	7.01809836	1.14E-05	0.00026726	0.00820872	0.06521739	12.4534884
KVHR	3	9	5.57728811	1.24E-05	0.00066135	0.00325705	0.33333333	89.25
K.....S	28	2183	2.3922367	1.25E-05	0.00010588	0.00094671	0.01282639	2.31925754
QK	56	5559	1.84878654	1.28E-05	4.66E-05	0.00085698	0.01007375	1.81646375
RRK	6	97	6.65634072	1.55E-05	0.00035103	0.01108761	0.06185567	11.7692308
K..F	38	3306	2.15515961	1.79E-05	8.68E-05	0.00132605	0.01149425	2.0755814
RRF	8	206	4.17906181	1.87E-05	0.00041053	0.01336937	0.03883495	7.21212121
AKA	7	150	5.02183927	1.92E-05	0.00041053	0.01371472	0.04666667	8.73776224
R.....F	24	1758	2.5461983	1.93E-05	0.00014948	0.00145085	0.01365188	2.47058824
RKS	7	155	4.85984446	2.38E-05	0.00049285	0.01691121	0.04516129	8.44256757
Y...K	26	1945	2.51632325	2.40E-05	8.88E-05	0.00151425	0.01336761	2.41844711
KKWR	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
RHRG	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
RRHY	3	11	4.56323572	2.42E-05	0.00080546	0.00632254	0.27272727	66.9375
HRH	9	279	3.47131747	2.48E-05	0.00050101	0.0176439	0.03225806	5.95
R...V	29	2283	2.39113874	2.68E-05	9.49E-05	0.00166196	0.01270258	2.29658385
KRWHF	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
LWKHG	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
WKHRG	2	2	1.567276	2.79E-05	3.72E-05	0.00011173	1	Inf
KRK	7	160	4.70797432	2.91E-05	0.00055752	0.02066625	0.04375	8.16666667
YYK	7	160	4.70797432	2.91E-05	0.00055752	0.02066625	0.04375	8.16666667
K....H	23	1666	2.59010982	3.44E-05	0.0001836	0.00261139	0.01380552	2.49878271
Y.R	37	3279	2.07885132	3.48E-05	0.00013629	0.00247053	0.01128393	2.03716841
G....K	20	1334	2.81280422	3.59E-05	0.0001836	0.00269413	0.0149925	2.71689498
SR	33	2763	2.19193904	3.61E-05	0.00012186	0.00238184	0.01194354	2.15769231
KY	32	2610	2.2501159	3.62E-05	0.00012186	0.00238184	0.01226054	2.21567106
RWK	8	227	3.79245257	3.73E-05	0.00068678	0.02644117	0.03524229	6.52054795
KVS	13	613	2.28212225	3.77E-05	0.00068678	0.0266501	0.02120718	3.8675
KN	30	2422	2.27322557	3.84E-05	0.00012467	0.00245496	0.01238646	2.23871237
F..K	29	2332	2.33167568	4.05E-05	0.00017814	0.00295286	0.01243568	2.24772036
HG	52	5251	1.81742603	4.06E-05	0.00012734	0.00255654	0.00990288	1.78534334
K..V	33	2821	2.19335811	4.07E-05	0.00017814	0.00295286	0.01169798	2.11280488
R....A	18	1132	2.98326215	4.14E-05	0.00020027	0.00306066	0.01590106	2.88420108
AKAK	3	13	3.86119946	4.17E-05	0.00123111	0.01074679	0.23076923	53.55

【図１３Ｆ】

FIG. 13F

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
RNK	8	231	3.72678239	4.22E-05	0.00075122	0.02981958	0.03463203	6.40358744
KL	50	5031	1.82394234	6.00E-05	0.00018191	0.00371816	0.00993838	1.79180887
R.....H	18	1200	2.79763538	6.45E-05	0.00045723	0.00477667	0.015	2.71827411
RHKL	3	15	3.34637286	6.57E-05	0.00150751	0.01689528	0.2	44.625
HKS	7	182	4.13887852	6.58E-05	0.0011434	0.04640172	0.03846154	7.14
RQR	8	247	3.48537139	6.75E-05	0.00114551	0.04750127	0.03238866	5.9748954
R...P	22	1607	2.57703011	7.00E-05	0.00023789	0.00426797	0.01369011	2.47760252
NKK	7	184	4.09389071	7.05E-05	0.00117005	0.04955097	0.03804348	7.05932203
R..L	34	3036	2.09978989	7.74E-05	0.00032378	0.00549729	0.01119895	2.02165223
W...K	24	1853	2.43808314	7.81E-05	0.00025522	0.00468403	0.01295197	2.34226353
NKYK	3	16	3.13722456	8.06E-05	0.00150751	0.02063067	0.1875	41.1923077
K.....N	14	798	3.27208816	8.30E-05	0.00054276	0.00605972	0.01754386	3.1875
R...Y	22	1627	2.5453518	8.33E-05	0.00026237	0.0049172	0.01352182	2.44672897
KFSG	5	82	1.02023563	8.35E-05	0.00150751	0.02128916	0.06097561	11.5909091
RWHFD	2	3	1.04485066	8.35E-05	8.35E-05	0.00011173	0.66666667	357
FHHK	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
KKPH	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
LHHN	2	3	11.1545762	8.50E-05	0.00150751	0.02159252	0.66666667	357
R....D	37	3539	1.96149182	8.54E-05	0.00039299	0.00623652	0.01045493	1.88592233
SK	31	2652	2.14527806	8.63E-05	0.00024739	0.00526705	0.01168929	2.11121709
HY	33	2865	2.11390142	8.70E-05	0.00024739	0.00526705	0.01151832	2.07997881
K..P	25	1958	2.39401029	0.00011001	0.00042928	0.00770084	0.01276813	2.30858769
K..Y	25	1962	2.38912953	0.00011199	0.00042928	0.00772709	0.0127421	2.30382034
G.....R	16	1034	2.88601973	0.0001136	0.00068971	0.00817917	0.01547389	2.80550098
KRRH	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
NKKH	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
SPNL	3	18	2.78864405	0.00011649	0.00167972	0.02924016	0.16666667	35.7
HREG	4	47	1.42398845	0.00011998	0.00167972	0.02975509	0.08510638	16.6046512
L.K	32	2804	2.10249558	0.00012088	0.00045451	0.00846153	0.01141227	2.06060606
K...P	21	1567	2.52268478	0.00013467	0.00040882	0.0078109	0.0134014	2.42464424
K..L	33	3014	2.05290751	0.00013706	0.0005044	0.00932035	0.01094891	1.97601476
S..K	28	2351	2.23307903	0.00014897	0.00052712	0.00998092	0.01190983	2.1515282
Q.K	31	2711	2.10666412	0.00016098	0.00056606	0.01110793	0.01143489	2.06473881
RHKR	3	20	2.50977965	0.00016146	0.00173325	0.03987954	0.15	31.5
RWKG	3	20	2.50977965	0.00016146	0.00173325	0.03987954	0.15	31.5
H.N	31	2715	2.10356038	0.00016259	0.00056606	0.01110793	0.01141805	2.0616617
K.....H	17	1180	2.68699443	0.00016309	0.0009242	0.0115797	0.01440678	2.60920034

【図１３Ｇ】

FIG. 13G

モチーフ	n	n.lib	濃縮	p	fdr	padj.holm	Pr_seqs.motif	PLR
L...K	24	1914	2.36038038	0.000166	0.00048656	0.00946217	0.01253918	2.26666667
H..G	49	5204	1.76545838	0.00016666	0.00056789	0.01099977	0.00941583	1.69670223
HFRN	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KAAY	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KGGQ	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KHYP	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
KPHP	2	4	8.36593216	0.00016942	0.00173325	0.04150678	0.5	178.5
P.K	34	3122	2.00636129	0.00017185	0.00057692	0.01151389	0.01089045	1.96534974
A..K	28	2397	2.19022478	0.00017644	0.00057973	0.01146851	0.01168127	2.10975095
HKRG	3	21	2.39026633	0.00018761	0.00178234	0.04502753	0.14285714	29.75
RWHF	3	21	2.39026633	0.00018761	0.00178234	0.04502753	0.14285714	29.75
S.R	32	2918	2.02035558	0.00019043	0.00061724	0.01256812	0.01096642	1.97920998
RS	48	5032	1.75063667	0.00020761	0.00057251	0.01224919	0.00953895	1.71910112
S..R	28	2436	2.15515961	0.00021043	0.00066759	0.01346781	0.01149425	2.0755814
R.Y	30	2632	2.09989941	0.00022308	0.00069899	0.01450029	0.01139818	2.05803228
K...S	33	3089	2.01098449	0.00022919	0.00064938	0.01283485	0.01068307	1.92751963
K..Q	27	2322	2.1802196	0.00024867	0.00076259	0.01566625	0.01162791	2.1
A..R	29	2575	2.11163794	0.0003112	0.00092355	0.01929421	0.01126214	2.03318932
H....S	29	2649	2.05390986	0.00031487	0.00137942	0.0226704	0.01094753	1.97576336
RF	50	5413	1.69522518	0.00034688	0.00092841	0.02011885	0.00923702	1.6641805
H...Q	22	1773	2.33575149	0.00035564	0.00097354	0.01955993	0.01240835	2.24271845
K.....V	18	1384	2.42569542	0.00035911	0.00190775	0.0251374	0.01300578	2.35212299
H...S	32	3062	1.96724061	0.00036651	0.00097354	0.01979141	0.01045069	1.88514851
K....N	17	1244	2.56385748	0.00038496	0.00160982	0.02733191	0.01366559	2.47310513
R.N	29	2636	2.02682249	0.00039706	0.00120398	0.0254116	0.01100152	1.98561565
S.K	31	2871	1.98926033	0.00042443	0.00124677	0.02673933	0.01079763	1.94841549
R...W	21	1655	2.38854807	0.00043382	0.00111741	0.02299237	0.01268882	2.29406365
R.W	29	2681	1.99280271	0.00047751	0.00136017	0.02960535	0.01081686	1.95192308
Y....K	18	1399	2.41390475	0.00052926	0.00211352	0.03704793	0.01286633	2.32657495
Y..R	28	2577	2.03724051	0.00054628	0.00157055	0.03332306	0.01086535	1.96076893
Y....R	19	1525	2.33748642	0.00055135	0.00211352	0.03804342	0.01245902	2.25199203
R.....S	24	2150	2.08196121	0.00058965	0.00294823	0.0406856	0.01116279	2.01505174
N.R	32	3078	1.91533385	0.0006851	0.0018941	0.04179103	0.01039636	1.87524622
A...K	22	1896	2.1842233	0.00069761	0.00174403	0.03627576	0.01160338	2.09551761
F.K	30	2875	1.92241226	0.00073275	0.00196795	0.04396477	0.01043478	1.88224956

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/038392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 14/00; C40B 30/04; G01N 33/53; G01N 33/574; G01N 33/68 (2017.01)
CPC - A61K 47/06; C12Q 1/68; G01N 2800/52 (2017.08)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/184.1; 424/193.1; 435/7.92; 435/7.23; 506/9 (keyword delimited)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2013/0079250 A1 (THE ARIZONA BOARD OF REGENTS, A BODY CORPORATE et al) 28 March 2013 (28.03.2013) entire document	1-7, 9, 20, 31 --- 10, 11, 19, 28-30, 57, 58
X -- Y	US 2014/0087983 A1 (JOHNSTON et al) 27 March 2014 (27.03.2014) entire document	32, 34, 56 --- 28-30
Y	US 2014/0342939 A1 (YEDA RESEARCH & DEVELOPMENT CO. LTD. et al) 20 November 2014 (20.11.2014) entire document	10, 11, 57, 58
Y	US 2013/0071860 A1 (HALE et al) 21 March 2013 (21.03.2013) entire document	19
A	WO 2015/095136 A1 (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF ARIZONA STATE UNIVERSITY et al) 25 June 2015 (25.06.2015) entire document	1-16, 19, 20, 28-34, 56-58

☐ 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	Date of mailing of the international search report
08 August 2017	08 SEP 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/038392

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

3. ☒ Claims Nos.: 17, 18, 21-27, 35-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＪＡＶＡＳＣＲＩＰＴ
２．ＶＩＳＵＡＬ　ＢＡＳＩＣ
３．ＳＭＡＬＬＴＡＬＫ
４．ＦＲＡＭ

(72)発明者　マイケル・ウィリアム・ロウ
アメリカ合衆国９４５８３カリフォルニア州サン・ラモン、カミノ・ラモン２４２０番、スウィート１２５、ヘルステル・インコーポレイテッド内
(72)発明者　セオドア・マイケル・タラソウ
アメリカ合衆国９４５８３カリフォルニア州サン・ラモン、カミノ・ラモン２４２０番、スウィート１２５、ヘルステル・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジョナサン・スコット・メルニック
アメリカ合衆国９４５８３カリフォルニア州サン・ラモン、カミノ・ラモン２４２０番、スウィート１２５、ヘルステル・インコーポレイテッド内

Ｆターム(参考) 4H045 AA11　AA30　BA13　BA14　BA15　BA16　BA17　BA60　DA86　EA50
FA34　FA81