(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2017-518514
(P2017-518514A)
(43)公表日　平成29年7月6日(2017.7.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	4B029
C12Q 1/68	***(2006.01)***	C12Q	1/68	ZNAA	4B063
C07K 14/47	***(2006.01)***	C07K	14/47		4C084
C07K 16/18	***(2006.01)***	C07K	16/18		4C085
C07K 19/00	***(2006.01)***	C07K	19/00		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 83 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-512892 (P2017-512892)
(86)(22)出願日　平成27年5月18日 (2015.5.18)
(85)翻訳文提出日　平成28年12月19日 (2016.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/031427
(87)国際公開番号　WO2015/176066
(87)国際公開日　平成27年11月19日 (2015.11.19)
(31)優先権主張番号　61/994,768
(32)優先日　平成26年5月16日 (2014.5.16)
(33)優先権主張国　米国 (US)

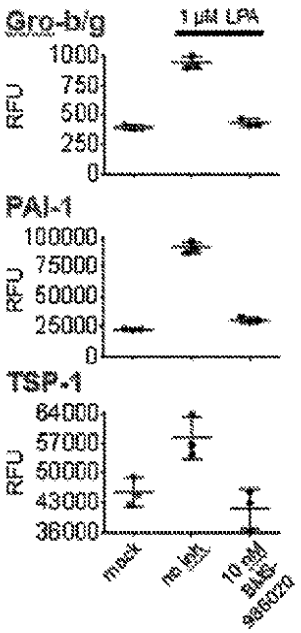
(71)出願人　502191619
インターミューン，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４００５　ブリスベン　ベイショア　ブルバード　３２８０
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　コッセン，カール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０１０、バーリンゲーム、ラ・メサ・ドライブ・１５３３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＬＰＡ関連タンパク質及びＲＮＡ発現

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、特に、患者がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定し、該疾患の進行性を示し、及び／または治療への応答を評価しやすくする方法及びバイオマーカーである。本明細書で提供されるバイオマーカータンパク質及びバイオマーカーＲＮＡを含む組成物及びキットをさらに提供する。

FIG. 6



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法であって、
（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び
（ｉｉ）前記生体試料における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定すること
を含む、方法。
【請求項２】
前記決定することが、（ａ）前記生体試料中で前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることによって、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）前記疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を検出することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記マーカータンパク質結合剤が、検出可能部分を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記マーカータンパク質結合剤が、捕捉部分を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記捕捉部分が、切断可能な捕捉部分である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記検出することが、前記疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することを含む、請求項２～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記検出することが、（１）前記捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（２）前記タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を前記生体試料から分離することをさらに含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記検出することが、前記分離工程（２）後、前記捕捉結合剤を前記タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することをさらに含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記検出することが、（３）前記マーカータンパク質結合剤を前記切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカータンパク質結合剤を形成すること；及び（４）前記放出されたマーカータンパク質結合剤の量を決定することをさらに含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】

前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記調節因子が、アゴニストである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１８】
前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１３～１９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質が、配列番号９、配列番号２３、配列番号３２、配列番号４７、配列番号５８、配列番号９０、配列番号９３、配列番号１０２、配列番号１１８、配列番号１３１、配列番号１３６、配列番号１３９、配列番号１４１、配列番号１４３、配列番号１４９、配列番号１５２、配列番号１６０、配列番号１６４、配列番号１８３、または配列番号１８５である、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法であって、
（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び
（ｉｉ）前記生体試料における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定すること
を含む、方法。
【請求項２３】
前記決定することが、（ａ）前記生体試料中で前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをマーカーＲＮＡ結合剤と接触させることによって、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）前記疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を検出することを含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記マーカーＲＮＡ結合剤が、検出可能部分を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記マーカーＲＮＡ結合剤が、捕捉部分を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記捕捉部分が、切断可能な捕捉部分である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記検出することが、前記疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することを含む、請求項２３～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記検出することが、（１）前記捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（２）前記タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を前記生体

試料から分離することをさらに含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記検出することが、前記分離工程（２）後、前記捕捉結合剤を前記タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することをさらに含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記検出することが、（３）前記マーカーＲＮＡ結合剤を前記切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカーＲＮＡ結合剤を形成すること；及び（４）前記放出されたマーカーＲＮＡ結合剤の量を決定することをさらに含む、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項２２～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項２２～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項２２～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項３５に記載の方法。
【請求項３８】
前記調節因子が、アゴニストである、請求項３４に記載の方法。
【請求項３９】
前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項３８に記載の方法。
【請求項４１】
さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項３４～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡが、配列番号２０９、配列番号２１４、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２２、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２４２、配列番号２４３、配列番号２６７、配列番号２６９、配列番号２７０、配列番号２７１、配列番号３０３、配列番号３０９、配列番号３５３、配列番号３６４、配列番号３７８、配列番号３９６、配列番号４１７、配列番号４３２、または配列番号４４８である、請求項２２～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの

決定方法であって、
（ｉ）対象における配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；
（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて上昇した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定すること
を含む、方法。
【請求項４４】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項４３に記載の方法。
【請求項４６】
前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項４３に記載の方法。
【請求項４９】
前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記調節因子が、アゴニストである、請求項４８に記載の方法。
【請求項５２】
前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項４８に記載の方法。
【請求項５４】
前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法であって、
（ｉ）対象における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；
（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて上昇した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬ

ＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定すること
を含む、方法。
【請求項５５】
ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項５４に記載の方法。
【請求項５７】
前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項６０】
前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記調節因子が、アゴニストである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６３】
前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項５９に記載の方法。
【請求項６５】
患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、
（ｉ）第１の時点での前記患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルを決定すること；
（ｉｉ）第２の時点での前記患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルを決定すること；
（ｉｉｉ）配列番号１～２０２のタンパク質の前記第２の発現レベルを配列番号１～２０２のタンパク質の前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定すること
を含む、方法。
【請求項６６】
患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、
（ｉ）第１の時点での前記患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルを決定すること；
（ｉｉ）第２の時点での前記患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを決定すること；
（ｉｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの前記第２の発現レベルを配列番号２０３～４９９のＲＮＡの前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定すること
を含む、方法。

【請求項６７】
ＬＰＡ関連疾患の治療を必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、
配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療すること
を含む、方法。
【請求項６８】
ＬＰＡ関連疾患の治療を必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療すること
を含む、方法。
【請求項６９】
ＬＰＡ関連疾患の治療を必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、
（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定すること；及び
（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療すること
を含む、方法。
【請求項７０】
ＬＰＡ関連疾患の治療を必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、
（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定すること；及び
（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療すること
を含む、方法。
【請求項７１】
ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、
（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号１～２０２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；
（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定すること
を含む、方法。
【請求項７２】
ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、
（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；
（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関

連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定すること
を含む、方法。
【請求項７３】
配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片に結合したマーカータンパク質結合剤をインビトロで含む複合体であって、
前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される、複合体。
【請求項７４】
前記対象が、ＬＰＡ関連疾患を有する、請求項７３に記載の複合体。
【請求項７５】
配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片に結合したマーカーＲＮＡ結合剤をインビトロで含む複合体であって、
前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡが、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される、複合体。
【請求項７６】
前記対象が、ＬＰＡ関連疾患を有する、請求項７５に記載の複合体。
【請求項７７】
（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカータンパク質結合剤と；前記物質は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片であり；（ｂ）前記マーカータンパク質結合剤の前記物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含むキット。
【請求項７８】
（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカーＲＮＡ結合剤と；前記物質は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片であり；（ｂ）前記マーカーＲＮＡ結合剤の前記物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０１４年５月１６日出願の米国特許仮出願番号第６１／９９４，７６８号に基づく優先権を主張するものであり、この開示は、参照によりその全体及び全ての目的について本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
リゾリン脂質（例えば、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ））は、細胞増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、及び形態形成を含む重要な細胞機能に影響する。これらの機能は、神経発生、血管形成、創傷治癒、免疫、及び発癌を含む多くの生物学的過程に影響を及ぼす。ＬＰＡは、自己分泌型及びパラ分泌型で特定のＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）を通して作用する。ＬＰＡは、その類似したＧＰＣＲ（LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、及びLPA_6）に結合することによって、細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、様々な生物学的反応をもたらす。ＬＰＡは、広範囲の生理的作用（例えば、血圧、血小板活性化、平滑筋収縮、細胞増殖、細胞円形化、神経突起退縮、アクチンストレス線維形成、細胞移動への影響）を有する重要な生物学的エフェクター分子である。ＬＰＡ効果は、主に受容体に媒介され、ＬＰＡによるＬＰＡ受容体（LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、及びLPA_6）の活性化は、広範な下流シグナルカスケードを媒介する。ほぼ全ての哺乳類細胞、組織、及び器官は、いくつかのＬＰＡ受容体サブタイプを同時発現し、ＬＰＡ受容体シグナル伝達が協力的な方法で生じることを示し

ている。

【０００３】

当該技術分野では、患者がリゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定し、該疾患の進行性を示し、及び／または治療への応答を評価しやすくする明確に定義されたバイオマーカーが必要とされている。本明細書で提供される本発明は、特に、ＬＰＡ関連疾患の新規のタンパク質バイオマーカーを提供することによって、当該技術分野におけるこれら及び他の必要性に対処するものである。

【発明の概要】

【０００４】

一態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、対象から生体試料を得ること、生体試料中の表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む。

【０００５】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、対象から生体試料を得ること、生体試料中の表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む。

【０００６】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【０００７】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【０００８】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルを表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【０００９】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベル

を決定することを含む。（ｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルは、患者において第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルを表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【００１０】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【００１１】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【００１２】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療することを含む。

【００１３】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療することを含む。

【００１４】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【００１５】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【００１６】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表１または表

２に記載のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルを表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと比較し、ここで、表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルが表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと異なる場合、患者は、該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある。

【００１７】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）生体試料中の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む。

【００１８】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）生体試料中の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む。

【００１９】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００２０】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００２１】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルを配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【００２２】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベ

ルを決定することを含む。（ｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルは、第２の時点での患者において決定する。（ｉｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【００２３】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【００２４】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【００２５】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

【００２６】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

【００２７】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号１～２０２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【００２８】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【００２９】

別の態様において、複合体をインビトロで提供する。複合体は、配列番号１～２０２の

ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片に結合したマーカータンパク質結合剤を含み、ここで、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される。

【００３０】

別の態様において、複合体をインビトロで提供する。複合体は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片に結合したマーカーＲＮＡ結合剤を含み、ここで、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される。

【００３１】

別の態様において、キットを提供する。キットは、（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカータンパク質結合剤と；ここで、物質は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片であり、（ｂ）マーカータンパク質結合剤の物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含む。

【００３２】

別の態様において、キットを提供する。キットは、（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカーＲＮＡ結合剤と；ここで、物質は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片であり、（ｂ）マーカーＲＮＡ結合剤の物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含む。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】細胞中のＬＰＡ受容体発現。ＬＰＡ受容体１～６の発現は、初代ヒト繊維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞、及び周皮細胞中でｑＲＴ－ＰＣＲによって評価した。

【図２】遺伝子発現の実験計画、及び分泌タンパク質解析。

【図３】初代肺線維芽細胞中のＬＰＡ誘導ｍＲＮＡ。

【図４】線維芽細胞及び上皮細胞中での１μＭ　ＬＰＡ誘導の比較。

【図５】線維芽細胞から特異的に分泌されたタンパク質の選択。

【図６】ＩＰＦと独立して関連付けられたＬＰＡ誘導タンパク質。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

Ｉ．定義

「疾患」という用語は、哺乳類の通常の健康状態からのいずれかの逸脱を指し、逸脱（例えば、感染、遺伝子変異、遺伝的欠陥など）が発生しているが、症状はまだ現れていないときの状態と同様に、疾患の症状が存在する状態を含む。本発明によれば、本明細書に開示される本方法は、限定されないが、霊長類、家畜及び飼い慣らされたペット（例えば、コンパニオンアニマル）を含む脊椎動物種、哺乳類のメンバーである患者に使用するのに適している。一般に、患者は、ヒト患者であろう。

【００３５】

「肺疾患（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｄｉｓｅａｓｅ）」、「肺障害（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）」、「肺疾患（ｌｕｎｇ　ｄｉｓｅａｓｅ）」などの用語は、本明細書において互換的に使用される。用語は、呼吸困難、咳、気道の不快感及び炎症、粘液の増加、及び／または肺線維症によって特徴付けられる肺障害を広く指すように使用される。

【００３６】

「ＬＰＡ関連疾患」という用語は、ＬＰＡ機能に関連する疾患の障害または症状を広く指すように使用される。実施形態において、疾患または疾患の症状は、異常なＬＰＡ機能によって引き起こされる。本明細書に記載されるＬＰＡ機能とは、ＬＰＡにより影響される任意の細胞機能を指し、限定されないが、細胞増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、形態形成、神経発生、血管形成、創傷治癒、免疫、及び発癌を含む。

【００３７】
疾患に関連する物質（例えば、ＬＰＡ）または物質活性（例えば、ＬＰＡ活性）もしくは物質機能（例えば、ＬＰＡ機能）の文脈における「関連」または「～に関連する」という用語は、その疾患が物質または物質活性もしくは機能（すなわち、ＬＰＡ、ＬＰＡ活性、ＬＰＡ機能）によって（全体的または部分的に）引き起こされる、またはその疾患の症状が、物質または物質活性もしくは機能（すなわち、ＬＰＡ、ＬＰＡ活性、ＬＰＡ機能）によって（全体的または部分的に）引き起こされることを意味する。例えば、ＬＰＡに関連する疾患、またはＬＰＡ活性の増加または減少に関連するＬＰＡ関連疾患または病態の症状は、ＬＰＡ活性の増加または減少（例えば、ＬＰＡ活性の増加または減少、またはＬＰＡシグナル伝達またはシグナル伝達経路の活性の増加または減少）によって（全体的または部分的に）生じる疾患または症状であり得る。本明細書中で使用する「シグナル伝達経路」という用語は、１つの成分の変化を１つまたは複数の他の成分に伝達し、次いで、変化を追加の成分に伝達し、他のシグナル伝達経路成分に任意に伝播する、細胞成分と任意の細胞外成分（例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）間の一連の相互作用を指す。

【００３８】
ＬＰＡ関連疾患の非限定例は、特発性肺線維症、肺線維症、閉塞性細気管支炎、慢性肺移植拒絶症、強皮症、原発性巣状分節状糸球体硬化症（ＦＳＧＣ）または膜性増殖性糸球体硬化症（ＭＰＧＮ）、特発性間質性肺炎、全身性硬化症における間質性肺疾患、肺の線維化状態、自己免疫性肺疾患、良性前立腺肥大症、冠状動脈または心筋の梗塞、心房細動、脳梗塞、心筋線維症、筋骨格線維症、術後接着、肝硬変、腎線維症、繊維化血管病、強皮症、ヘルマンスキー・プドゥラック症候群、神経繊維腫症、アルツハイマー病、糖尿病性網膜症、または皮膚病変、ＨＩＶに関連するリンパ節線維症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、炎症性肺線維症、関節リウマチ；リウマチ様脊髄炎；変形性関節症；痛風、他の関節症状態；敗血症；敗血症性ショック；内毒性ショック；グラム陰性敗血症；毒性ショック症候群；顔面筋疼痛症候群（ＭＰＳ）；細菌性赤痢；喘息；成人呼吸窮迫症候群；炎症性大腸疾患；クローン病；乾癬；湿疹；潰瘍性大腸炎；糸球体腎炎；強皮症；慢性甲状腺炎；グレーブ病；オルモンズ病；自己免疫性胃炎；重症筋無力症；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性好中球減少症；血小板減少症；膵臓線維症；肝線維症を含む慢性活動性肝炎；急性または慢性の腎疾患；腎線維症；糖尿病性神経症；過敏性腸症候群；発熱；再狭窄；脳マラリア；卒中または虚血性損傷；神経外傷；アルツハイマー病；ハンチントン病；パーキンソン病；急性または慢性の疼痛；アレルギー性鼻炎またはアレルギー性結膜炎を含むアレルギー；心肥大症、慢性心不全；急性冠状動脈症候群；悪液質；マラリア；ハンセン病；リーシュマニア症；ライム病；レイター症候群；急性滑膜炎；筋変性症、滑液包炎；腱炎；腱滑膜炎；ヘルニア状態の、破裂性の、または脱肛の椎間板症候群；骨化石症；血栓症；珪肺；肺サルコーシス；例えば、骨粗鬆症または多発性骨髄腫関連の骨障害のような骨吸収疾患；転移性乳癌、結腸直腸癌、悪性黒色腫、胃癌、または非小細胞肺癌を含むが、これらに限定されない癌；移植片対宿主反応；または自己免疫性疾患、例えば、多発性硬化症、紅斑性狼瘡または線維筋痛；ＡＩＤＳまたは他のウイルス性疾患、例えば、帯状疱疹、単純ヘルペス疱疹ＩまたはＩＩ、インフルエンザウイルス、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）またはサイトメガロウイルス；または糖尿病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、カポジ肉腫、転移性黒色腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌を含む乳癌を含む増殖性疾患（良性または悪性双方の過形成を含む）；結腸直腸癌；悪性黒色腫；胃癌；非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）；骨転移等；神経筋疼痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛、または関節炎痛を含む疼痛性疾患；固形腫瘍血管形成、眼の新血管形成、または幼児性血管腫を含む血管形成性障害；プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ－２に関連する状態を含む（浮腫、発熱、鎮痛、または疼痛を含む）シクロオキシゲナーゼまたはリポオキシゲナーゼのシグナル伝達経路に関連する状態；臓器低酸素症；トロンビンが誘導する血小板凝集；または原虫性疾患である。例えば、ＩＰＦ及び強皮症（または全身性硬化症）に関連する間質性肺疾患（ＳＳｃ－ＩＬＤ）は、重なり合う病理経路、最も顕著には、

線維芽細胞の活性化及び増殖、線維形成性のサイトカイン及び増殖因子の発現、並びに進行性間質性線維症を共有する。

【００３９】

本明細書中で使用する「対象」、「患者」、「個体」などの用語は、限定することを意図するものではなく、一般に互換可能である。すなわち、「患者」として記載された個体は、必ずしも所与の疾患を有するわけではなく、医療的助言を求めているだけの場合がある。

【００４０】

本明細書中で使用する「対象」という用語は、示された障害に罹患しやすい動物界の全ての構成員を含む。いくつかの態様において、対象は、哺乳類であり、いくつかの態様において、対象は、ヒトである。

【００４１】

「対照」試料または値とは、試験試料との比較のための参照、通常は公知の参照として役立つ試料のことを指す。例えば、試験試料は、ＬＰＡ関連疾患を有すると疑われる患者から採取し、公知のＬＰＡ関連疾患患者、または公知の正常（非疾患）個体由来の試料と比較することができる。対照は、類似した個体、例えば、類似の医学的背景、同じ年齢、体重などを有するＬＰＡ関連疾患患者または健常個体の集団から収集された平均値を表すこともできる。対照値は、同じ個体、例えば、先に得られた試料から疾患前または治療前に得ることもできる。当業者であれば、任意の数のパラメーターの評価のために対照を設計し得ることを認識されるであろう。

【００４２】

当業者であれば、与えられた状況においてどの対照が役立つかを理解し、対照値との比較に基づいてデータを解析することができるであろう。対照は、データの重要性を決定するためにも役立つ。例えば、与えられたパラメーターのための値が対照において大きく異なる場合には、試験試料における変動は重要とは考えられない。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「医薬的に」許容されるという用語は、生理学的に許容される及び薬理学的に許容されると同義であるとして使用される。医薬組成物は、一般的に、緩衝及び貯蔵庫での保管のための薬剤を含み、投与経路に応じて適切な送達のための緩衝剤及び担体を含み得る。

【００４４】

「用量」及び「投与量」という用語は、本明細書において互換的に使用される。用量は、各投与時に個体に与えられる活性成分の量を指す。本発明において、用量は、ＬＰＡ関連疾患治療、アゴニストまたはアンタゴニストの量を一般に指す。用量は、所与の治療法の通常の用量範囲、投与の頻度；個体のサイズ及び耐容性；状態の重症度；副作用の危険性；並びに投与経路を含む、多数の要因に応じて多様であり得る。当業者であれば、用量が、上述の要因に応じて、または治療の進み具合に基づいて、変更され得ることを認識するであろう。「剤形」という用語は、医薬品の特定の形態を指し、これは、投与経路に依存する。例えば、剤形は、噴霧、例えば、吸入剤のための液体形態、例えば、経口送達のための錠剤もしくは液体、または例えば、注入のための生理食塩水であり得る。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「治療する」及び「予防する」という用語は、絶対的な用語を意図するものではない。治療とは、発症の何らかの遅延、症状の頻度もしくは重症度の低減、症状の緩和、患者の快適さ及び／または呼吸機能の改善などを指し得る。治療の効果は、所与の治療を受容していない個体もしくは個体集団、または治療の前もしくは休止後の同じ患者と比較され得る。

【００４６】

本明細書中で使用する（及び当該技術分野において十分に理解されるように）「治療する」または「治療」は、臨床結果を含む対象の状態において、有益な結果または所望の結果を得るための任意のアプローチも広く含む。有益または所望の臨床結果には、１つまた

は複数の症状もしくは状態の軽減または緩和、疾患の程度の低下、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の伝播または拡大の予防、疾患進行の遅延または減速化、疾患状態の緩和または改善、疾患の再発の低下、及び寛解（部分的であるか全体的に関わらず、かつ検出可能であるか検出不可能であるかに関わらず）が含まれ得るが、これらに限定されない。言い換えると、本明細書中で使用する「治療」は、疾患の任意の治癒、緩和、または予防を含む。治療は、疾患が発生するのを予防する、疾患の拡大を阻害する、疾患の症状を軽減する、疾患の根本原因を完全または部分的に除去する、疾患の期間を短縮する、またはこれらの組み合わせを行い得る。

【００４７】

本明細書中で使用する「治療する」及び「治療」は、予防的治療を含む。治療方法は、治療上有効な量の活性薬剤を対象に投与することを含む。投与工程は、単回投与で構成され得るか、または一連の投与を含み得る。治療期間の長さは、状態の重篤度、患者の年齢、活性薬剤の濃度、治療に使用される組成物の活性、またはそれらの組み合わせなどの多種多様の要因に依存する。治療または予防に使用される薬剤の有効な投与量は、特定の治療または予防計画の過程で増加または減少させてもよいことも分かるであろう。投与量の変化は、当該技術分野において公知の標準的な診断アッセイによって得られた結果であり、明らかになり得る。いくつかの例において、長期投与が必要であり得る。例えば、組成物は、患者を治療するのに十分な量及び期間で対象に投与される。

【００４８】

「予防する」という用語は、患者におけるＬＰＡ関連疾患症状の発生の減少を指す。上で示したように、予防は、完全（すなわち、検出可能な症状がない）または部分的であってよく、治療しないと発生する可能性があるものより少ない症状が認められる。

【００４９】

本明細書中で使用する「治療上有効な量」という用語は、上述のような障害を緩和するのに十分な治療剤の量を指す。例えば、所与のパラメーターにおいて、治療上有効な量は、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、４０％、５０％、６０％、７５％、８０％、９０％、または少なくとも１００％の増加または減少を示す。治療効果は、「～倍」の増加または減少としても表現され得る。例えば、治療上有効な量は、対照にわたって少なくとも１．２倍、１．５倍、２倍、５倍、またはそれ以上の効果を有し得る。

【００５０】

「診断」という用語は、ＬＰＡ関連疾患が対象に存在する相対的可能性を指す。同様に、「予後」という用語は、ある特定の将来的な結果が対象に生じ得る相対的可能性を指す。例えば、本発明の文脈では、予後は、個体がＬＰＡ関連疾患を発症するであろう可能性、または疾患の推定重症度（例えば、症状の重症度、機能低下速度、生存など）を指し得る。これらの用語は、医療診断の分野の当業者によって理解されるように、絶対的であることを意図するものではない。

【００５１】

ＬＰＡ関連疾患危険因子の決定に関して「相関する」及び「関連する」という用語は、個体における危険因子の存在または量（例えば、ＬＰＡ関連バイオマーカータンパク質の発現の減少または増加）を、ＬＰＡ関連疾患に罹患していることが知られている人、またはＬＰＡ関連疾患のリスクがあると知られている人、またはＬＰＡ関連疾患がないことが知られている人におけるその存在または量と比較し、アッセイ結果（複数可）に基づいて、ＬＰＡ関連疾患を有する／発症する可能性の増加または減少を個体に割り当てることを指す。

【００５２】

本明細書に用いられる「核酸」または「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」または文法的相当語句は、共に共有結合された少なくとも２個のヌクレオチドを意味する。オリゴヌクレオチドは、典型的には、長さが約５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２５、３０、４０、５０ヌクレオチド、またはそれ以上から、最高約１００ヌクレオチド長までである。リボ核酸（ＲＮＡ）及びデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を含む核酸及

びポリヌクレオチドは、より長い長さ、例えば、２００個、３００個、５００個、１０００個、２０００個、３０００個、５０００個、７０００個、１０，０００個などを含む任意の長さのポリマーである。本発明の核酸は、一般的に、ホスホジエステル結合を含むが、場合によっては、例えば、ホスホロアミデート、ホスホロチオネート、ホスホロジチオネート、またはＯ－メチルホスホロアミダイト結合（Ｅｃｋｓｔｅｉｎ，Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓを参照されたい）；並びにペプチド核酸骨格及び結合を含む代替骨格を有し得る核酸類似体が含まれる。他の類似体核酸は、米国特許第５，２３５，０３３号及び同第５，０３４，５０６号に記載のもの、並びに第６章及び第７章，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０，Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｓａｎｇｈｕｉ ＆ Ｃｏｏｋ，ｅｄｓ．を含む、正の骨格；非イオン性骨格、及び非リボース骨格を有するものを含む。１つまたは複数の炭素環糖を含む核酸もまた、核酸の１つの定義内に含まれる。リボース－リン酸骨格の修飾は、様々な理由で、例えば、生理学的環境下において、またはバイオチップ上のプローブとして、そのような分子の安定性及び半減期を増加させるために行われ得る。天然に存在する核酸及び類似体の混合物が作製され得る；あるいは、異なる核酸類似体の混合物、並びに天然に存在する核酸及び類似体の混合物が作製され得る。

【００５３】

２つ以上の核酸（例えば、ゲノム配列またはサブ配列またはコード配列）もしくはポリペプチド配列の文脈における「同一の」もしくは「同一性」パーセントという用語は、以下の配列比較アルゴリズムの１つを使用するかまたはマニュアルアライメント及び目視検査によって測定される、比較ウィンドウまたは指定領域にわたる最大一致に関して比較及びアライメントされた場合に、同一であるかまたは特定のパーセンテージの同一アミノ酸残基またはヌクレオチド（すなわち、特定の領域にわたって５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくはより高い同一性）を有する２つ以上の配列もしくはサブ配列を指す。このとき、そのような配列は「実質的に同一」であると言われる。この定義はまた、試験配列の相補配列を表す。場合により、同一性は、少なくとも約１０～約１００、約２０～約７５、約３０～約５０アミノ酸もしくはヌクレオチド長の領域にわたって存在する。

【００５４】

配列同一性及び配列類似性パーセントを決定するために適したアルゴリズムの例は、ＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムであり、それらは、それぞれ、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９７７）及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）に記載される。当業者は理解するように、ＢＬＡＳＴ解析を実施するためのソフトウェアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎのウェブサイト（ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ）から公的に入手可能である。

【００５５】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書においてアミノ酸残基のポリマーを指すために互換的に用いられる。用語は、１つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学模倣体であるアミノ酸ポリマーのみならず、天然に存在するアミノ酸ポリマー、修飾残基を含有するポリマー、及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに当てはまる。

【００５６】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在する及び合成アミノ酸のみならず、天然に存在するアミノ酸と類似のように機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝子コードによってコードされるアミノ酸のみならず、後に修飾

されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、及びＯ－ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、例えば、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びＲ基に結合したα炭素を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを指す。そのような類似体は、修飾Ｒ基（例えば、ノルロイシン）または修飾ペプチド骨格を有してもよいが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と類似のように機能する化学化合物を指す。

【００５７】

アミノ酸は、本明細書において一般的に公知の三文字記号、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎによって推奨される一文字記号のいずれかによって呼ばれる。ヌクレオチドも同様にその一般的に許容される一文字コードで呼ばれてもよい。

【００５８】

「保存的に修飾された変異体」は、アミノ酸及び核酸配列の双方に当てはまる。特定の核酸配列に関して、保存的に修飾された変異体は、同一または本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸を指すか、または核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一のまたは関連する、例えば、本来近接する配列を指す。遺伝子コードの縮重性のために、多数の機能的に同一の核酸がほとんどのタンパク質をコードする。例として、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ、及びＧＣＵは全て、アミノ酸アラニンをコードする。従って、アラニンがコドンによって明記されるあらゆる位置で、コードされるポリペプチドを変更することなく、コドンを記述の対応するもう１つのコドンに変更することができる。そのような核酸変異体は「サイレント変異体」であり、保存的に修飾された変異体の１つの種である。ポリペプチドをコードする本明細書のあらゆる核酸配列は、核酸のサイレント変異体も記述する。当業者は、一定の状況において、核酸における各々のコドン（通常メチオニンに関する唯一のコドンであるＡＵＧ、及び通常トリプトファンに関する唯一のコドンであるＴＧＧを除く）を、機能的に同一の分子を生じるように修飾できることを認識するであろう。ゆえに、ポリペプチドをコードする核酸のサイレント変異体はしばしば、発現産物に関して記述の配列において潜在的であるが、実際のプローブ配列に関しては潜在的ではない。

【００５９】

アミノ酸配列に関して、当業者は、コードされる配列における１つのアミノ酸または小さい割合のアミノ酸を変更、付加、または欠失させる、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列に対する個々の置換、欠失、または付加は、変更によって化学的に類似のアミノ酸とのアミノ酸の置換が起こる場合、「保存的に修飾された変異体」であることを認識するであろう。機能的に類似のアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該技術分野において周知である。そのような保存的に修飾された変異体は、それに加えて本発明の多形変異体、種間相同体、及び対立遺伝子を除外しない。典型的な互いの保存的置換には、１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）；及び８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）が含まれる（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（１９８４）を参照されたい）。

【００６０】

「標識」もしくは「検出可能部分」とは、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、もしくは他の物理的な手段によって検出可能な組成物である。例えば、有用な標識には、^{32}Ｐ、蛍光色素、電子高密度試薬、酵素（例えば、ＥＬＩＳＡで広く使用される）、ビオチン、ジゴキシゲニン、またはハプテン、並びに、例えば、放射性標識を標的ペプチドに特異的に反応するペプチドもしくは抗体に組み込むことによって検出可能に

することができるタンパク質または他の実体が挙げられる。例えば、Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １９９６，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏに記載の方法を使用するなど、抗体を標識に共役する当該技術分野で既知の任意の方法が用いられ得る。

【００６１】

「標識されたタンパク質またはポリペプチド」は、標識されたタンパク質またはポリペプチドの存在が、該標識されたタンパク質またはポリペプチドに結合した標識の存在を検出することによって検出され得るように、リンカーもしくは化学結合を介して標識に共有結合されるか、イオン結合、ファンデルワールス結合、静電結合、または水素結合を介して標識に非共有結合されるものである。あるいは、高親和性相互作用を使用した方法により、結合パートナーの対の一方が他方（例えば、ビオチン、ストレプトアビジン）に結合する同一の結果を達成し得る。

【００６２】

「抗体」は、抗原、例えば、特定の細菌性抗原に特異的に結合し、それを認識する免疫グロブリン遺伝子またはその断片に由来するフレームワーク領域を含むポリペプチドを指す。典型的には、「可変領域」は、抗体（またはその機能等価物）の抗原結合領域を含み、結合の特異性及び親和性において最も重要となる。Ｐａｕｌ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２００３）を参照されたい。

【００６３】

例示的な免疫グロブリン（抗体）の構造単位は、四量体を含む。各四量体は、それぞれが１つの「軽鎖」（約２５ｋＤ）と１つの「重鎖」（約５０～７０ｋＤ）を有する２つの同一なポリペプチド鎖対から構成される。各鎖のＮ末端は、主に抗原認識を担う約１００～１１０またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を定義する。可変軽鎖（$Ｖ_{Ｌ}$）及び可変重鎖（$Ｖ_{Ｈ}$）という用語は、それぞれ、これらの軽鎖及び重鎖を指す。

【００６４】

抗体は、インタクトな免疫グロブリンとして、または特定の抗原結合活性を含む多数の十分に特徴付けされた断片のいずれかとして存在することができる。そのような断片は、種々のペプチダーゼによる消化によって生成することができる。ペプシンは、ヒンジ領域内のジスルフィド結合の下で抗体を消化して、それ自体がジスルフィド結合によって$Ｖ_{Ｈ}$－$Ｃ_{Ｈ}１$に接合された軽鎖であるＦａｂの二量体であるＦ（ａｂ）’$_{2}$を生成する。Ｆ（ａｂ）’$_{2}$は、緩やかな条件下で還元されて、ヒンジ領域内のジスルフィド結合を切断し、それによってＦ（ａｂ）’$_{2}$二量体がＦａｂ’モノマーに変換され得る。Ｆａｂ’モノマーは、本質的に、ヒンジ領域の部分を有するＦａｂである（Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｐａｕｌ ｅｄ．，第３版．１９９３）を参照されたい。種々の抗体断片は、インタクトな抗体の消化に関して定義されるが、当業者であれば、そのような断片が、化学的にか、または組み換えＤＮＡ手法を用いてのいずれかによって、デノボ合成され得ることを理解するであろう。従って、抗体という用語はまた、本明細書中で使用する場合、完全な抗体の修飾によって生成されたか、または組み換えＤＮＡ手法を用いてデノボ合成された（例えば、一本鎖Ｆｖ）か、またはファージ提示ライブラリーを用いて特定された（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４（１９９０）を参照されたい）かのいずれかである、抗体断片も含む。

【００６５】

本明細書で提供される「アプタマー」という用語は、短オリゴヌクレオチド（例えば、デオキシリボヌクレオチド）のことを指し、これは、非ワトソンクリック様式でタンパク質、ペプチド、及び小分子に高い親和性と特異性で結合する多様かつ複雑な分子構造に折り畳む。従って、アプタマーを用いて、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を含むほとんどどんな対象分子も検出あるいは標的にすることができる。アプタマーの結合特性を構築及び決定する方法は、当該技術分野において周知である。例えば、そのような技術は、米国特許第５，５８２，９８１号、同第５，５９５，８７７号、及び同第５，６３７，４５９号に記載される。アプタマーは、典型的には、少なくとも５ヌクレオチド、１０、２０

、３０または４０ヌクレオチド長であり、安定性を改善するために修飾核酸から構成することができる。フランキング配列を構造安定性のために加えて、アプタマーにおける三次元構造を形成することができる。アプタマーは、指数的濃縮によるリガンドの系統進化法（Ｅｌｌｉｎｇｔｏｎ ＡＤ，Ｓｚｏｓｔａｋ ＪＷ（１９９０）Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ＲＮＡ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｔｈａｔ ｂｉｎｄ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｌｉｇａｎｄｓ．Ｎａｔｕｒｅ ３４６：８１８－８２２；Ｔｕｅｒｋ Ｃ，Ｇｏｌｄ Ｌ（１９９０）Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｌｉｇａｎｄｓ ｂｙ ｅｘｐｏｎｅｎｔｉａｌ ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ：ＲＮＡ ｌｉｇａｎｄｓ ｔｏ ｂａｃｔｅｒｉｏｐｈａｇｅ Ｔ４ ＤＮＡ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：５０５－５１０に記載されるＳＥＬＥＸ）の処理によって、または、ＳＯＭＡｍｅｒ（遅い解離速度の修飾アプタマー）（Ｇｏｌｄ Ｌ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ａｐｔａｍｅｒ－ｂａｓｅｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅｘｅｄ ｐｒｏｔｅｏｍｉｃ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｂｉｏｍａｒｋｅｒ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ ５（１２）：ｅ１５００４）を開発することによって、ランダム化配列の非常に大きなライブラリーからインビトロで選択することができる。ＳＥＬＥＸ及びＳＯＭＡｍｅｒ技術を応用することは、例えば、アミノ酸側鎖を模倣して、アプタマーの化学的多様性を拡張する官能基を加えることを含む。その結果、ほとんどいずれのタンパク質標的の高親和性アプタマーが濃縮され、同定される。

【００６６】

本明細書で提供される「バイオマーカー」、「マーカータンパク質」、「バイオマーカータンパク質」、「マーカーＲＮＡ」、または「バイオマーカーＲＮＡ」は、状態（例えば、ＬＰＡ関連疾患またはその欠如）または対象もしくは試料中の前記状態の治療法の同定、予測、または監視に使用される任意のアッセイ可能な特徴または組成物を指す。バイオマーカーは、例えば、タンパク質またはタンパク質の組み合わせ、ＲＮＡまたはＲＮＡの組み合わせ（その存在、不在、または相対量を用いて、対象もしくは試料中の状態（例えば、ＬＰＡ関連疾患）または状態（例えば、ＬＰＡ関連疾患）の状況を同定する）である。本明細書で同定されたバイオマーカーを測定して、レベル、発現、活性を決定するかまたは、前記バイオマーカーの断片、変異体、またはホモログを検出する。変異体は、アミノ酸または核酸変異体または後翻訳修飾された変異体を含む。実施形態において、マーカータンパク質は、表１、表２または表５に記載されるタンパク質またはその断片である。実施形態において、マーカータンパク質は、表１、表２または表５に記載されるタンパク質のホモログである。実施形態において、マーカータンパク質は、配列番号１～２０２またはその断片のタンパク質である。実施形態において、マーカータンパク質は、配列番号１～２０２のタンパク質のホモログである。本明細書で提供されるマーカータンパク質は、個々のマーカータンパク質の対応するアミノ酸及び／または核酸配列に関する寄託番号により同定される。そのため、当業者は、本明細書で提供されるマーカータンパク質の配列を直ちに認識するであろう。

【００６７】

実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片のＲＮＡである。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９のＲＮＡのホモログである。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的である。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも２０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも３０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも４０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも５０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも６０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なく

とも７０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも８０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも９０ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な少なくとも１００ヌクレオチドの配列を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９またはその断片に相補的な約５０ヌクレオチドを含む。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９に少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一な配列である。実施形態において、マーカーＲＮＡは、配列番号２０３～４９９の相補体に少なくとも５０％、５５％、６０％、６５，％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一な配列を有する。

【００６８】

実施形態において、マーカーＲＮＡは、表３または表４に記載されるＲＮＡまたはその断片である。実施形態において、マーカーＲＮＡは、表３または表４に記載されるＲＮＡのホモログである。本明細書で提供されるマーカーＲＮＡは、個々のマーカーＲＮＡの対応する核酸配列に関する寄託番号により同定される。そのため、当業者は、本明細書で提供されるマーカーＲＮＡの配列を直ちに認識するであろう。

【００６９】

開示された方法のいくつかの例において、バイオマーカー（複数可）の発現レベルを評価する場合、レベルをバイオマーカー（複数可）の対照発現レベルと比較する。対照レベルとは、選択されたステージの疾患または疾患状態での、または治療剤などの特定の変数の不在下での疾患（例えば、ＬＰＡ関連疾患）がない試料または対象由来の特定のバイオマーカー（複数可）の発現レベルを意味する。あるいは、対照レベルは、公知の量のバイオマーカーを含む。そのような公知の量は、選択されたステージの疾患または疾患状態での、または治療剤などの特定の変数の不在下での疾患がない試料または対象の平均レベルと相関する。対照レベルは、本明細書に記載される１つまたは複数の選択された試料または対象由来の１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルも含む。例えば、対照レベルは、疾患（例えば、ＬＰＡ関連疾患）を有さない対象、疾患（例えば、ＬＰＡ関連疾患）の進行の選択されたステージである対象、または疾患の治療を受けていない対象由来の試料における１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルの評価を含む。別の例示的な対照レベルは、疾患を有さない複数の対象、疾患の進行の選択されたステージである複数の対象、または疾患の治療を受けていない複数の対象から採取した試料における１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルの評価を含む。

【００７０】

対照レベルが治療剤の不在下での試料または対象における１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを含む場合、対照試料または対象は、必要に応じて、治療剤による治療前または治療後に試験される同じ試料または対象であるかまたは、治療剤の不在下での選択された試料または対象である。あるいは、対照レベルは、特定の疾患がない多数の対象から計算した平均の発現レベルである。対照レベルは、当該技術分野において知られている公知の対照レベルまたは値も含む。

【００７１】

１つの特定の例において、バイオマーカーは、タンパク質またはタンパク質の組み合わせであり、対象もしくは試料中のその発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患またはＬＰＡ関連疾患活性を示唆する。バイオマーカーまたはバイオマーカーの複数の組み合わせの発現レベルは、対照レベルと比較して増加または減少し得る。例えば、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーの複数の組み合わせの発現レベルは、より早い時点での同じ対象の発現レベルと比較して、対象において増加または減少し得る。そのため、本明細書で提供されるバイオマーカーの発現レベルは、特定の疾患ステージを示唆し得る。あるいは、バイオマーカーは、治療の有効性を示唆し得る。言い換えると、バイオマーカー

の発現レベルは、患者が治療に応答するかどうかを示唆し得る。バイオマーカーは、疾患の活性をさらに示唆し得、ここで、疾患の活性とは、疾患の経過にわたる１つまたは複数のバイオマーカー発現レベルの変化を指す。

【００７２】

「アゴニスト」、「活性化剤」、「上方調節剤」などの用語は、所与の遺伝子またはタンパク質の発現または活性を検出可能に増加することが可能な物質を指す。アゴニストは、アゴニストの不在下での対照と比較して、発現または活性を１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上に増加することができる。ある例では、発現または活性は、アゴニストの不在下での発現または活性よりも１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、またはそれ以上に高い。

【００７３】

「阻害剤」、「リプレッサー」または「アンタゴニスト」または「下方調節剤」という用語は、互換的に、所与の遺伝子またはタンパク質の発現または活性を検出可能に減少することが可能な物質を指す。アンタゴニストは、アンタゴニストの不在下での対照と比較して、発現または活性を１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上に減少することができる。ある例では、発現または活性は、アンタゴニストの不在下での発現または活性よりも１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、またはそれ以上に低い。

ＩＩ．方法

【００７４】

本明細書で提供されるのは、特に、ＬＰＡ関連疾患を診断するのみならずＬＰＡ関連疾患の進行、活性、及び治療を評価するためのバイオマーカー（例えば、タンパク質バイオマーカー、ＲＮＡバイオマーカー）である。本明細書でさらに提供されるのは、ＬＰＡ関連疾患を改善するための治療標的と、マーカータンパク質結合剤（例えば、抗体）に結合したＬＰＡ関連バイオマーカーを含む組成物である。

【００７５】

一態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、対象から生体試料を得ること、生体試料中の表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む。

【００７６】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）生体試料中の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む。

【００７７】

実施形態において、決定することは、（ａ）生体試料中でＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることによって、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を検出することを含む。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、検出可能部分を含む。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、捕捉部分を含む。実施形態において、捕捉部分は、切断可能な捕捉部分である。実施形態において、検出することは、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することを含む。実施形態において、検出することは、（１）捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（２）タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を生体試料から分離することをさらに含む。実施形態において、検出することは、分離工程（２）後、捕捉結合剤をタグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、切

断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することをさらに含む。実施形態において、検出することは、（３）マーカータンパク質結合剤を切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカータンパク質結合剤を形成すること；及び（４）放出されたマーカータンパク質結合剤の量を決定することをさらに含む。

【００７８】

実施形態において、本方法は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することを含む。選択された対象は、ＬＰＡ関連疾患について治療され得る。いくつかの実施形態において、対象は、ＬＰＡ関連疾患について治療されない。対象は、臨床試験に参加している複数の対象の一部であってもよい。対象が臨床試験の一部である場合、選択することは、少なくとも一部は、本明細書で提供される発現レベルを決定することに基づく。

【００７９】

ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＬＰＡ関連疾患またはその欠如、または対象もしくは試料中のＬＰＡ関連疾患の治療法の同定、予測、または監視に有用なバイオマーカータンパク質である。当業者は、本明細書に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することは、試料（例えば、血液由来の生体試料などの患者生体試料）中の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのレベルを決定することを含むことを直ちに認識するであろう。従って、いくつかの実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの複数の発現レベルを決定する。ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの複数の発現レベルを決定する場合、少なくとも２つ（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０など）のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのレベルを決定し、該少なくとも２つのＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、独立して異なる。

【００８０】

いくつかの実施形態において、ＬＰＡ関連疾患は、線維性肺疾患である。実施形態において、線維性肺疾患は、特発性肺線維症または家族性間質性肺炎である。実施形態において、線維性肺疾患は、特発性肺線維症の進行性形態である。他の実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、進行性線維性肺疾患マーカータンパク質または進行性線維性肺疾患マーカーＲＮＡである。進行性線維性肺疾患マーカータンパク質またはＲＮＡは、進行性線維性肺疾患（例えば、線維性肺疾患の進行性形態）を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある線維性肺疾患患者を示唆するバイオマーカータンパク質またはＲＮＡである。従って、いくつかの実施形態において、対象は、進行性線維性肺疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある。他の実施形態において、進行性線維性肺疾患は、特発性肺線維症である。進行性線維性肺疾患は、ある臨床または生理的パラメーターが疾患の過程で低下する疾患である。線維性肺疾患進行を決定するために一般に使用されているパラメーターには、例えば、努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）、肺活量（ＶＣ）、強制肺活量（ＦＶＣ）、ＦＥＶ１／ＦＶＣ及び一酸化炭素拡散能（DL_{CO}）などの呼吸測定基準が含まれる。例えば、対照レベルと比較してＦＶＣが５％の低下を示す線維性肺疾患患者は、進行性線維性肺疾患患者と考えることができる。対照レベルは、線維性肺疾患の早期ステージで測定された同じ患者のＦＶＣ、または線維性肺疾患がない多くの対象から計算されたＦＶＣであってもよい。従って、いくつかの実施形態において、進行性線維性肺疾患患者のＦＶＣは、対照レベルの少なくとも５％未満である。

【００８１】

実施形態において、生体試料は、対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である。実施形態において、血液由来の生体試料は、全血、血清、または血漿である。

【００８２】

その実施形態を含む本明細書で提供される方法は、ＬＰＡ関連疾患について対象を治療することをさらに含む。上述のように、１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する。実施形態において、１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する。実施形態において、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する。実施形態において、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する。

【００８３】

１つまたは複数の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者において増加または減少し得る。１つまたは複数の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者において増加または減少し得る。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は増加する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は減少する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは増加する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは減少する。実施形態において、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて上昇する。実施形態において、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて減少する。実施形態において、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて上昇する。実施形態において、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて減少する。

【００８４】

本明細書に開示された（例えば、表１、２、３、４または５で）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが調節されたＬＰＡ関連疾患患者の治療計画は、１つまたは複数の増加または減少したバイオマーカータンパク質またはバイオマーカーＲＮＡ発現レベルに影響を及ぼす調節因子の有効量を患者に投与してもよい。そのため、いくつかの実施形態において、本方法は、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、本方法は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、調節因子は、アンタゴニストである。実施形態において、アンタゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて上昇している。実施形態において、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて上昇する。実施形態において、調節因子は、アゴニストである。実施形態において、アゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて減少する。実施形態において、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、標準対照に比べて減少する。実施形態において、本方法は、さらなる治療剤の有効量を対象に投与することを含む。

【００８５】

本明細書で提供される方法は、１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子と線維性肺疾患治療によるＬＰＡ関連疾患患者の併用療法を含み得る。従って、本方法は、さらなる治療剤の有効量を対象に投与することを含む。治療剤の例としては、ステロイド（プレドニゾロンを含むが、これらに限定されない）、細胞毒性剤（アザチオプリン及びシクロホスファミドを含むが、これらに限定されない）、バルドキソロン、ＬＰＡアゴニスト（ＡＭ１５２を含むが、これらに限定されない）；トーリセル（テムシロリムス）；ＰＩ３Ｋ阻害剤；ペントラキシンまたは血清アミロイドＰ（ペントラキシン－

２（ＰＴＸ－２またはＰＲＭ－１５１）を含むが、これらに限定されない）；ＭＥＫ阻害剤（ＡＲＲＹ－１６２及びＡＲＲＹ－３００を含むが、これらに限定されない）；ｐ３８阻害剤；ＰＡＩ－１阻害剤（Ｔｉｐｌａｘｔｉｎｉｎを含むが、これらに限定されない）；トランスフォーミング増殖因子－β（ＴＧＦ－β）の活性を低下させる薬剤（ＧＣ－１００８（Ｇｅｎｚｙｍｅ／ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ）を含むが、これらに限定されない）；レルデリムマブ（ＣＡＴ－１５２；Ｔｒａｂｉｏ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ）；メテリムマブ（ＣＡＴ－１９２，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ，）；ＬＹ－２１５７２９９（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）；ＡＣＵ－ＨＴＲ－０２８（Ｏｐｋｏ Ｈｅａｌｔｈ））（１つまたは複数のＴＧＦ－βアイソフォームを標的とする抗体、ＴＧＦ－β受容体キナーゼＴＧＦＢＲ１（ＡＬＫ５）及びＴＧＦＢＲ２の阻害剤、並びにポスト受容体シグナル伝達経路の調節因子を含む））；ケモカイン受容体シグナル伝達；エンドセリン受容体アンタゴニスト（エンドセリン受容体Ａ及びＢの両方を標的とする阻害剤、及びエンドセリン受容体Ａを選択的に標的とする阻害剤（アンブリセンタン；アボセンタン；ボセンタン；クラゾセンタン；ダルセンタン；ＢＱ－１５３；ＦＲ－１３９３１７、Ｌ－７４４４５３；マシテンタン；ＰＤ－１４５０６５；ＰＤ－１５６２５２；ＰＤ１６３６１０；ＰＳ－４３３５４０；Ｓ－０１３９；シタセンタンナトリウム；ＴＢＣ－３７１１；ジボテンタンを含むが、これらに限定されない）を含む）；結合組織増殖因子（ＣＴＧＦ）の活性を低下させる薬剤（ＦＧ－３０１９，ＦｉｂｒｏＧｅｎを含むが、これらに限定されない）、及び他のＣＴＧＦ中和抗体を含む；マトリクスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）阻害剤（ＭＭＰＩ－１２、ＰＵＰ－１、及びチガポチドトリフルテートを含むが、これらに限定されない）；上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）の活性を低下させる薬剤（エルロチニブ、ゲフィチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、セツキシマブ、ＥＧＦ受容体を標的とする抗体、ＥＧＦ受容体キナーゼの阻害剤、及びポスト受容体シグナル伝達経路の調節因子を含むが、これらに限定されない）；血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）の活性を低下させる薬剤（イマチニブメシレート（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）を含むが、これらに限定されない）、ＰＤＧＦ中和抗体、ＰＤＧＦ受容体（ＰＤＧＦＲ）を標的とする抗体、ＰＤＧＦＲキナーゼ活性の阻害剤、及びポスト受容体シグナル伝達経路も含む；血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）の活性を低下させる薬剤（アキシチニブ、ベバシズマブ、ＢＩＢＦ－１１２０、ＣＤＰ－７９１、ＣＴ－３２２、ＩＭＣ－１８Ｆ１、ＰＴＣ－２９９、及びラムシルマブを含むが、これらに限定されない）、並びにＶＥＧＦ中和抗体、ＶＥＧＦ受容体１（ＶＥＧＦＲ１、Ｆｌｔ－１）及びＶＥＧＦ受容体２（ＶＥＧＦＲ２、ＫＤＲ）を標的とする抗体、ＶＥＧＦを中和するＶＥＧＦＲ１の可溶性形態（ｓＦｌｔ）及びその誘導体、並びにＶＥＧＦ受容体キナーゼ活性の阻害剤も含む；複数の受容体キナーゼの阻害剤（例えば、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、及び血小板由来増殖因子についての受容体キナーゼを阻害するＢＩＢＦ－１１２０）；インテグリン機能を妨害する薬剤（ＳＴＸ－１００及びＩＭＧＮ－３８８を含むが、これらに限定されない）及びインテグリン標的化抗体も含む；ＩＬ－４の線維症促進活性を妨害する薬剤（ＡＥＲ－００１、ＡＭＧ－３１７、ＡＰＧ－２０１、及びｓＩＬ－４Ｒαを含むが、これらに限定されない）及びＩＬ－１３（ＡＥＲ－００１、ＡＭＧ－３１７、アンルキンズマブ、ＣＡＴ－３５４、シントレデキンベスドトクス、ＭＫ－６１０５、ＱＡＸ－５７６、ＳＢ－３１３、ＳＬ－１０２、及びＴＮＸ－６５０を含むが、これらに限定されない）及びいずれかのサイトカインに対する中和抗体、ＩＬ－４受容体もしくはＩＬ－１３受容体を標的とする抗体、ＩＬ－４受容体の可溶性形態もしくはその誘導体（これは、ＩＬ－４及びＩＬ－１３の両方に結合しかつ中和すると報告される）、ＩＬ－１３の全てもしくは一部及び毒素（特に、シュードモナス内毒素）を含むキメラタンパク質、ＪＡＫ－ＳＴＡＴキナーゼ経路を介するシグナル伝達も含む；上皮間葉移行を妨害する薬剤（ｍＴｏｒの阻害剤（ＡＰ－２３５７３またはラパマイシンを含むが、これらに限定されない）を含む）；銅レベルを低下させる薬剤（例えば、テトラチオモリブデート）；酸化的ストレスを低下させる薬剤（Ｎ－アセチルシステイン及びテトラチオモリブデートを含む）；並びにインターフェロンγ、ホスホジエステラーゼ４（ＰＤＥ４）の阻害剤（Ｒｏｆｌｕｍｉｌａｓｔを含むが、これらに限定さ

れない）；ホスホジエステラーゼ５（ＰＤＥ５）の阻害剤（ミロデナフィル、ＰＦ－４４８０６８２、シルデナフィルシトレート、ＳＬｘ－２１０１、タダラフィル、ウデナフィル、ＵＫ－３６９００３、バルデナフィル、及びザプリナストを含むが、これらに限定されない）；またはアラキドン酸経路の修飾因子（シクロオキシゲナーゼ阻害剤及び５－リポキシゲナーゼ阻害剤（Ｚｉｌｅｕｔｏｎを含むが、これらに限定されない）を含む）、組織リモデリングもしくは線維症を低下させる化合物（プロリルヒドロラーゼ阻害剤（１０１６５４８、ＣＧ－００８９、ＦＧ－２２１６、ＦＧ－４４９７、ＦＧ－５６１５、ＦＧ－６５１３、フィブロスタチンＡ（Ｔａｋｅｄａ）、ルフィロニル、Ｐ－１８９４Ｂ、及びサフィロニルを含むが、これらに限定されない）を含む）及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）－γアゴニスト（ピオグリタゾン及びロシグリタゾンを含むが、これらに限定されない）、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、治療剤は、抗線維症薬である。いくつかの実施形態において、治療剤は、特発性肺線維症薬である。他の実施形態において、特発性肺線維症薬は、粘液溶解薬である。

【００８６】

実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、配列番号９、配列番号２３、配列番号３２、配列番号４７、配列番号５８、配列番号９０、配列番号９３、配列番号１０２、配列番号１１８、配列番号１３１、配列番号１３６、配列番号１３９、配列番号１４１、配列番号１４３、配列番号１４９、配列番号１５２、配列番号１６０、配列番号１６４、配列番号１８３、または配列番号１８５である。

【００８７】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、対象から生体試料を得ること、生体試料中の表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む。

【００８８】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）生体試料中の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む。

【００８９】

ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法において、決定することは、（ａ）生体試料中でＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをマーカーＲＮＡ結合剤と接触させることによって、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を検出することを含み得る。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、検出可能部分を含む。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、捕捉部分を含む。実施形態において、捕捉部分は、切断可能な捕捉部分である。実施形態において、検出することは、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することを含む。実施形態において、検出することは、（１）捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（２）タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を生体試料から分離することを含む。実施形態において、検出することは、分離工程（２）後、捕捉結合剤をタグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することをさらに含む。実施形態において、検出することは、（３）マーカーＲＮＡ結合剤を切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカーＲＮＡ結合剤を形成すること；及び（４）放出されたマーカーＲＮＡ結合剤の量を決定することを含む。

【００９０】

実施形態において、本方法は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することを含む。実施形態において、生体試料は、対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である。実施形態において、血液由来の生体試料は、全血、血清、または血漿である。

【００９１】

実施形態において、本方法は、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、本方法は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、調節因子は、アンタゴニストである。実施形態において、アンタゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて上昇している。実施形態において、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて上昇する。実施形態において、調節因子は、アゴニストである。実施形態において、アゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて減少する。実施形態において、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、標準対照に比べて減少する。実施形態において、本方法は、さらなる治療剤の有効量を対象に投与することを含む。

【００９２】

実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、配列番号２０９、配列番号２１４、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２２、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２４２、配列番号２４３、配列番号２６７、配列番号２６９、配列番号２７０、配列番号２７１、配列番号３０３、配列番号３０９、配列番号３５３、配列番号３６４、配列番号３７８、配列番号３９６、配列番号４１７、配列番号４３２、または配列番号４４８である。

【００９３】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００９４】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００９５】

実施形態において、本方法は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリス

クがある対象を選択することを含む。実施形態において、表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象の生体試料から検出される。実施形態において、１つまたは複数の配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、対象の生体試料から検出される。実施形態において、生体試料は、対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である。実施形態において、血液由来の生体試料は、全血、血清、または血漿である。実施形態において、本方法は、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、本方法は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、調節因子は、アンタゴニストである。実施形態において、アンタゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、調節因子は、アゴニストである。実施形態において、アゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、本方法は、さらなる治療剤の有効量を対象に投与することを含む。

【００９６】

別の態様において、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００９７】

別の態様において、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少しているかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて上昇した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定する。

【００９８】

実施形態において、本方法は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することを含む。実施形態において、表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象の生体試料から検出される。実施形態において、１つまたは複数の配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、対象の生体試料から検出される。実施形態において、生体試料は、対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である。実施形態において、血液由来の生体試料は、全血、血清、または血漿である。実施形態において、本方法は、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、本方法は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、調節因子は、アンタゴニストである。実施形態において、アンタゴニストは、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、調節因子は、アゴニストである。実施形態において、アゴニストは、ペプチド、小分子

、核酸、抗体、またはアプタマーである。実施形態において、本方法は、さらなる治療剤の有効量を対象に投与することを含む。

【００９９】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルを表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【０１００】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルを配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【０１０１】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルは、患者において第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルを表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【０１０２】

別の態様において、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルは、第２の時点での患者において決定する。（ｉｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルと比較することによって、患者におけるＬＰＡ関連疾患活性を決定する。

【０１０３】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【０１０４】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号１～２０２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【０１０５】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかど

うかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示す。（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【０１０６】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出することを含む。（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定し、ここで、標準対照に比べて調節された配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の発現レベルの少なくとも一部に基づいて、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定する。

【０１０７】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルを表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと比較し、ここで、表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルが表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルと異なる場合、患者は、該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある。

【０１０８】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルを配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルと比較し、ここで、配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルが配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルと異なる場合、患者は、該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある。Ｔ

【０１０９】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルを表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルと比較し、ここで、表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルが表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルと異なる場合、患者は、該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある。

【０１１０】

別の態様において、ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法を提供する。本方法は、（ｉ）第１の時点での患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルを決定することを含む。（ｉｉ）患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルは、第２の時点で決定する。（ｉｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルと比較し、ここで、配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現

レベルが配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１のレベルと異なる場合、患者は、該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある。

【０１１１】

ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある患者は、工程（ｉ）での決定前にＬＰＡ関連疾患の治療を受けていてもよい。ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある患者が工程（ｉ）での決定前にＬＰＡ関連疾患の治療を受けている場合、治療は、工程（ｉ）での決定後及び工程（ｉｉ）での決定前に変更してもよい。あるいは、ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある患者は、工程（ｉ）での決定前にＬＰＡ関連疾患の治療を受けていなくてもよい。ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがある患者が工程（ｉ）での決定前にＬＰＡ関連疾患の治療を受けていない場合、患者は、工程（ｉ）での決定後に治療を受けてもよい。従って、いくつかの実施形態において、本方法は、工程（ｉ）での決定後、ＬＰＡ関連疾患治療を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、比較に基づいて、患者におけるＬＰＡ関連疾患の進行速度を決定することをさらに含む。

【０１１２】

実施形態において、配列番号１～２０２のタンパク質または配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベル及び配列番号１～２０２のタンパク質または配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを決定することは、配列番号１～２０２のタンパク質または配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベル及び配列番号１～２０２のタンパク質または配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを、患者における標準遺伝子から発現されたタンパク質またはＲＮＡに正規化することを含む。いくつかのさらなる実施形態において、標準遺伝子は、当該技術分野では周知のように、ＧＡＰＤＨまたはβ－アクチンなどのいわゆるハウスキーピング遺伝子である。実施形態において、標準遺伝子は、非特異的に発現される。標準遺伝子が非特異的に発現される場合、標準遺伝子の発現レベルは、疾患の期間にわたって不変のままである。いくつかの実施形態において、第１の発現レベルは、対象の第１の生体試料から検出され、第２の発現レベルは、対象の第２の生体試料から検出される。いくつかの実施形態において、第１の生体試料は、第１の体液試料であり、第２の生体試料は、第２の体液試料である。

ＩＩＩ．治療方法

【０１１３】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【０１１４】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【０１１５】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【０１１６】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を対象に投与することによって、対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む。

【０１１７】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表１ま

たは表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

【０１１８】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定することは、発現レベルが他のＬＰＡ関連疾患患者に比べて上昇または抑制されるかどうかを決定することを含む。そのため、本明細書で用いられる場合、標準対照は、ＬＰＡ関連疾患患者の集団から収集された平均値を含み得るかまたは該平均値であってもよい。他の実施形態において、標準対照は、正常患者の集団から収集された平均値である。

【０１２０】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

【０１２１】

別の態様において、それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法を提供する。本方法は、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定することを含む。（ｉｉ）標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを対象に投与することによって、対象を治療する。

ＩＶ．キット及び組成物

【０１２２】

本発明は、対象におけるＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片を検出するためのキットを提供する。キットは、個人使用であってもよく、または医療専門家に提供してもよい。キットは、ＬＰＡ関連疾患を診断もしくは予知するかまたは疾患の進行もしくは治療の有効性をモニタリングするためのキットであってもよい。

【０１２３】

一態様において、キットを提供する。キットは、（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料（例えば、全血、血清、または血漿）内の物質に結合することが可能なマーカータンパク質結合剤（例えば、アプタマー、必要に応じて標識された）と；ここで、物質は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片であり、（ｂ）マーカータンパク質結合剤の物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含む。

【０１２４】

別の態様において、キットを提供する。キットは、（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカーＲＮＡ結合剤と；ここで、物質は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片であり、（ｂ）マーカーＲＮＡ結合剤の物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含む。

【０１２５】

本明細書で提供されるキットは、検出アッセイを実施するのに必要なアッセイ容器（管）、緩衝剤、または酵素をさらに含み得る。実施形態において、キットは、対象から試料を採取するための試料採取装置をさらに含む。実施形態において、ヒト対象は、ＬＰＡ関連疾患を有する。

【０１２６】

実施形態において、キットは、２つ以上のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＲＮＡまたはその断片を検査するための成分を含む。例えば、キットは、配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片または配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片に結合することが可能な２つ以上のマーカータンパク質結合剤またはマーカーＲＮＡ結合剤を含み得る。実施形態において、キットは、複数のマーカータンパク質結合剤または複数のマーカーＲＮＡ結合剤を含む。キットが複数のマーカータンパク質結合剤またはマーカーＲＮＡ結合剤を含む場合、（例えば、配列番号１～２０２または配列番号２０３～４９９の）複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＲＮＡまたはその断片を検出する。

【０１２７】

キットは、一般的に、少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または他の容器手段を含み、その中で試剤を適切に反応または等分にすることができる。キットは、適切な対照試料、例えば、陽性及び／または陰性対照などの結果を比較するための成分も含み得る。キットは、対象から試料を採取する及び／または保持するための採取装置も含み得る。採取装置は、（血液を採取するための）滅菌綿棒または針、及び／または（例えば、綿棒または体液試料を保持するための）滅菌管を含み得る。

【０１２８】

別の態様において、複合体をインビトロで提供する。複合体は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片に結合したマーカータンパク質結合剤を含み、ここで、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される。

【０１２９】

別の態様において、複合体をインビトロで提供する。複合体は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片に結合したマーカーＲＮＡ結合剤を含み、ここで、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される。

Ｖ．検出方法

【０１３０】

本明細書で提供される方法は、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片の発現レベルを決定する（検出する）工程を含む。タンパク質またはＲＮＡ及びそれらと他のタンパク質または核酸分子との相互作用を検出し、同定するための方法は、当業者の技術の範囲内の従来の分子生物学、微生物学、及び組み換えＤＮＡ技術を含む。このような技術は、文献に十分に説明されている（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ　＆　Ｍａｎｉａｔｉｓ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，第２版　１９８９，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．；Ａｎｉｍａｌ　Ｃｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅ，Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，編，１９８６を参照されたい）。

【０１３１】

本明細書で提供される「タンパク質の発現レベルを決定すること」、「タンパク質の発現のレベルを決定すること」、「ＲＮＡの発現レベルを決定すること」、または「ＲＮＡの発現のレベルを決定すること」は、当該技術分野において周知である方法及び技術を含む。例えば、発現プロファイリングのための捕獲アレイを用いて、タンパク質またはＲＮＡの発現レベルを決定することができる。捕獲アレイは、従来の抗体、単一ドメイン、設計された足場、ペプチド、核酸アプタマー、または相補性核酸（例えば、ＲＮＡまたはＤＮＡ）などの高親和性捕獲試薬を利用して、ハイスループットで特異的標的リガンドを結合し、検出する。抗体アレイは、特異性及び許容可能なバックグラウンドという求められる性質を有し、一部は市販されている（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＣＡ；Ｃｌｏｎｔｅｃｈ，Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ；ＢｉｏＲａｄ；Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）。捕獲アレイのための抗体は、従来の免疫法（ポリクローナル血清及びハイブリドーマ）によって、またはファージもしくはリボソームディスプレイライブラリーからの選択後、通常は大腸菌において発現される組み換え断片によって作製される（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ；ＢｉｏｌＮｖｅｎｔ，Ｌｕｎｄ，Ｓｗｅｄｅｎ；Ａｆｆｉｔｅｃｈ，Ｗａｌｎｕｔ Ｃｒｅｅｋ，ＣＡ；Ｂｉｏｓｉｔｅ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）。従来の抗体に加えて、Ｆａｂ及びｓｃＦｖ断片、ラクダ科または設計されたヒト等価物由来の単一Ｖドメイン（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）は、必要に応じて、アレイにおいて有用である。

【０１３２】

足場という用語は、特異性及び親和性の抗体様特性を有する多様な標的分子と結合することが可能な多数の変異体へと設計される、タンパク質のリガンド結合ドメインを指す。変異体は、遺伝子ライブラリーフォーマットで生産され、ファージ、細菌、またはリボソームディスプレイにより個々の標的に対して選択される。そのようなリガンド結合足場またはフレームワークは、黄色ブドウ球菌プロテインＡに基づくアフィボディ（Ａｆｆｉｂｏｄｙ，Ｂｒｏｍｍａ，Ｓｗｅｄｅｎ）、フィブロネクチンに基づくトリネクチン（Ｐｈｙｌｏｓ，Ｌｅｘｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）、及びリポカリン構造に基づくアンチカリン（Ｐｉｅｒｉｓ Ｐｒｏｔｅｏｌａｂ，Ｆｒｅｉｓｉｎｇ－Ｗｅｉｈｅｎｓｔｅｐｈａｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を含む。これらは、抗体と同様の方法で捕獲アレイ上で使用され、堅固さと生産の容易さという利点を有している。

【０１３３】

非タンパク質捕獲分子、特に、高い特異性及び親和性でタンパク質リガンドに結合する核酸アプタマーもまた、アレイにおいて使用される（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ，Ｂｏｕｌｄｅｒ，ＣＯ）。アプタマーは、Ｓｅｌｅｘ（商標）手順（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ，Ｂｏｕｌｄｅｒ，ＣＯ）によってオリゴヌクレオチドのライブラリーから選択され、それらのタンパク質との相互作用は、臭化デオキシウリジンの取り込み及び紫外線活性化架橋（フォトアプタマー）を通じて、共有結合によって強化される。リガンドへの光架橋は、特異的な立体要求の故に、アプタマーの交差反応性を低下させる。アプタマーは、自動化されたオリゴヌクレオチド合成による生産の容易さ、及びＤＮＡの安定性及び堅固さという利点を有する；フォトアプタマーアレイ上では、結合を検出するために万能蛍光タンパク質染色が使用される。他の非タンパク質捕獲分子としては、マーカーＲＮＡにハイブリダイズすることが可能な相補性核酸分子（例えば、ＲＮＡ、ＤＮＡ）が挙げられる。実施形態において、相補性核酸分子は、検出可能部分に付着する。

【０１３４】

抗体アレイに結合するタンパク質分析物は、直接または間接的に、例えば、二次抗体を介して検出される。直接標識は、異なる色を有する異なる試料の比較のために使用される。同じタンパク質リガンドに向けられた抗体の対が使用可能である場合、サンドイッチ免疫測定法は、高い特異性と感受性を提供し、それ故サイトカインのような量の少ないタンパク質について選択される方法である；それらはまた、タンパク質修飾の検出の可能性を与える。質量分析、表面プラズモン共鳴、及び原子間力顕微鏡検査を含む無標識検出法は

、リガンドの変化を回避する。いかなる方法からも求められるのは、高いシグナル対ノイズ比を与える低いバックグラウンドと共に、最適な感受性及び特異性である。分析物の濃度は広範囲にわたるので、感受性を適切に調整しなければならない；試料の連続希釈または異なる親和性の抗体の使用は、この問題に対する解決法である。対象タンパク質はしばしば、サイトカインまたは細胞中の低発現産物のような、ピコグラム範囲またはそれ以下での検出を必要とする、体液及び抽出物中に低濃度で存在するものである。

【０１３５】

捕捉分子のアレイの代替物は、分子インプリント技術を通して作製されるものであり、この方法では、ペプチド（例えばタンパク質のＣ末端領域からの）が、重合可能なマトリックスにおいて構造的に相補的な配列特異的空洞を生成するための鋳型として使用され、次にそれらの空洞が、適切な一次アミノ酸配列を有する（変性）タンパク質を特異的に捕捉し得る（ＰｒｏｔｅｉｎＰｒｉｎｔ（商標），Ａｓｐｉｒａ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）。

【０１３６】

診断的に及び発現プロファイリングにおいて有用な別の方法論は、ＰｒｏｔｅｉｎＣｈｉｐ（登録商標）アレイ（Ｃｉｐｈｅｒｇｅｎ，Ｆｒｅｍｏｎｔ，ＣＡ）であり、この方法では、固相クロマトグラフィー表面が、血漿または腫瘍抽出物などの混合物からの類似の電荷または疎水性特徴を有するタンパク質を結合し、ＳＥＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法が保持タンパク質の検出のために使用される。

【０１３７】

多数の精製タンパク質を固定化することによって大規模機能性チップが構築されており、他のタンパク質とのタンパク質相互作用、薬剤－標的相互作用、酵素－基質などのような広い範囲の生化学的機能を検定するために使用されてきた。一般にそれらは、大腸菌、酵母等にクローニングされた発現ライブラリーを必要とし、その後、例えば、Ｈｉｓタグによって、発現されたタンパク質がそれらから精製され、固定化される。無細胞タンパク質転写／翻訳は、細菌または他のインビボ系では良好に発現しないタンパク質の合成のための実行可能な代替法である。

【０１３８】

実施形態において、本明細書で提供されるＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片の発現レベルを決定すること（検出すること）は、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることを含む。本明細書で提供される「マーカータンパク質結合剤」は、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質に結合することが可能な物質を指す。マーカータンパク質結合剤は、核酸またはタンパク質であり得る。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、アプタマーである。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、ペプチドである。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、小分子である。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、抗体である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片を、生体試料（例えば、全血、血清、または血漿）中のマーカータンパク質結合剤と接触させる。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、検出可能部分を含む。実施形態において、検出可能部分は、蛍光部分である。実施形態において、マーカータンパク質結合剤は、捕捉部分を含む。「捕捉部分」は、共有結合で、リンカーまたは化学結合を介して、または非共有結合でマーカータンパク質結合剤に付着し、捕捉剤と相互作用することが可能なタンパク質または核酸を指す。本明細書で提供される方法に有用な捕捉部分の例は、ビオチンである。実施形態において、捕捉部分は、ビオチンである。実施形態において、捕捉部分は、切断可能な捕捉部分である。実施形態において、捕捉部分は、光切断可能なビオチンである。

【０１３９】

実施形態において、本明細書で提供されるＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片の発現レベルを決定すること（検出すること）は、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをマーカーＲＮＡ結合剤と接触させることを含む。本明細書で提供される「マーカーＲＮＡ結

合剤」は、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡに結合することが可能な物質を指す。マーカーＲＮＡ結合剤は、核酸またはタンパク質であり得る。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、アプタマーである。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、ペプチドである。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、小分子である。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、抗体である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片を、生体試料（例えば、全血、血清、または血漿）中のマーカーＲＮＡ結合剤と接触させる。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、検出可能部分を含む。実施形態において、検出可能部分は、蛍光部分である。実施形態において、マーカーＲＮＡ結合剤は、捕捉部分を含む。「捕捉部分」は、共有結合で、リンカーまたは化学結合を介して、または非共有結合でマーカーＲＮＡ結合剤に付着し、捕捉剤と相互作用することが可能なタンパク質または核酸を指す。本明細書で提供される方法に有用な捕捉部分の例は、ビオチンである。実施形態において、捕捉部分は、ビオチンである。実施形態において、捕捉部分は、切断可能な捕捉部分である。実施形態において、捕捉部分は、光切断可能なビオチンである。

【０１４０】

本明細書で提供される「捕捉剤」は、捕捉部分に結合することが可能な薬剤を指す。捕捉部分と捕捉剤との相互作用は、捕捉部分と捕捉剤とが互いに結合する高親和性相互作用であってもよい（例えば、ビオチン、ストレプトアビジン）。本明細書で提供される方法に有用な捕捉剤の例は、ストレプトアビジン被覆ビーズである。実施形態において、捕捉剤は、ストレプトアビジン被覆ビーズである。限定することなく、当該技術分野で公知の任意の適切な親和性結合対を、本明細書で提供される方法において捕捉部分及び捕捉剤として使用してもよい。例えば、捕捉部分は、抗体であってもよく、捕捉剤は、抗原被覆ビーズであってもよい。実施形態において、捕捉部分は、ビオチンであり、捕捉剤は、ストレプトアビジン被覆ビーズである。

【０１４１】

マーカータンパク質結合剤は、イオン結合、ファンデルワールス結合、静電結合、または水素結合を介してＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質に非共有結合し得る。マーカータンパク質結合剤がＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質に結合すると、疾患マーカー－タンパク質結合剤複合体が形成される。その実施形態を含む本明細書で提供される方法は、疾患マーカー－タンパク質結合剤複合体を検出することによって、生体試料中のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片の発現レベルを決定することを含む。従って、実施形態において、決定することは、（ａ）生体試料中でＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることによって、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を検出することを含む。疾患マーカータンパク質－結合剤複合体は、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を上述のような捕捉剤（例えば、ストレプトアビジン被覆ビーズ）と接触させることによって、試料及びそこに含まれる非結合成分から分離してもよい。従って、実施形態において、検出することは、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することを含む。捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を洗浄して、任意の非結合成分を除去してもよい。

【０１４２】

マーカーＲＮＡ結合剤は、イオン結合、ファンデルワールス結合、静電結合、または水素結合を介してＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡに非共有結合し得る。マーカーＲＮＡ結合剤がＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡに結合すると、疾患マーカー－ＲＮＡ結合剤複合体が形成される。その実施形態を含む本明細書で提供される方法は、疾患マーカー－ＲＮＡ結合剤複合体を検出することによって、生体試料中のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片の発現レベルを決定することを含む。従って、実施形態において、決定することは、（ａ）生体試料中でＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをマーカーＲＮＡ結合剤と接触させることによって、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）疾患

マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を検出することを含む。疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体は、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を上述のような捕捉剤（例えば、ストレプトアビジン被覆ビーズ）と接触させることによって、試料及びそこに含まれる非結合成分から分離してもよい。従って、実施形態において、検出することは、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することを含む。捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を洗浄して、任意の非結合成分を除去してもよい。

【０１４３】

本明細書で提供される方法において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをタグ化部分と接触させてもよい。本明細書で提供される「タグ化部分」は、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＲＮＡまたはその断片に非共有的に結合することが可能な組成物である。実施形態において、タグ化部分は、ビオチンである。ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＲＮＡまたはその断片に結合すると、タグ化部分は、高親和性相互作用を介してタグ化剤（例えば、ストレプトアビジン）と結合してもよい。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＲＮＡまたはその断片は、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体の形成後にタグ化部分と接触させる。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片は、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体の形成前にタグ化部分と接触させる。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片は、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体の形成と同時にタグ化部分と接触させる。実施形態において、検出することは、（１）捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（２）タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を生体試料から分離することをさらに含む。

【０１４４】

タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を生体試料から分離すると、捕捉部分（例えば、光切断可能なビオチン）と捕捉剤（例えば、ストレプトアビジン被覆ビーズ）との相互作用が（例えば、光切断可能なビオチンの開裂を介して）逆転し、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体が形成される。切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体は、マーカータンパク質結合剤及びタグ化部分に結合したＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片を含む。従って、実施形態において、検出することは、分離工程（２）後、捕捉結合剤をタグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することをさらに含む。

【０１４５】

切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体は、タグ化剤（例えば、ストレプトアビジン被覆ビーズ）と接触することができ、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片に結合したタグ化部分（例えば、ビオチン）は、タグ化剤と高親和性相互作用を形成することができる。切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体は、タグ化剤（例えば、ストレプトアビジン被覆ビーズ）によって捕捉することができ、その後、マーカータンパク質結合剤は、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離（例えば、親和性クロマトグラフィーによって溶出）してもよい。マーカータンパク質結合剤（例えば、アプタマー）が、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から放出（分離）されると、当該技術分野で公知の標準技術を用いてそれを定量化し、標識核酸分子（例えば、カスタムＤＮＡマイクロアレイにハイブリダイゼーションして）定量化してもよい。従って、実施形態において、検出することは、（３）マーカータンパク質結合剤を切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカータンパク質結合剤を形成すること；及び（４）放出されたマーカータンパク質結合剤の量を決定することをさらに含む。

ＶＩ．マーカータンパク質及びＲＮＡ

【０１４６】
本明細書で提供される（例えば、表１、２、３、４または５に記載の）ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質及びＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、本明細書に記載の全ての方法、キット、及び組成物に適用可能である。本明細書に記載の方法、キット、及び組成物について、１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定（検出）してもよい。実施形態において、少なくとも１つのＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）場合、本明細書で提供されるＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのいずれか１つの組み合わせの発現レベルを決定する（検出する）。

【０１４７】
本明細書に記載の方法、キット、及び組成物について、１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質及び１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定（検出）してもよい。実施形態において、少なくとも１つのＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質及び少なくとも１つのＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質、及び複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の組み合わせの発現レベルは、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡと組み合わせて決定（検出）してもよい。

【０１４８】
例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の組み合わせの発現レベルは、本明細書で提供される本方法、キット、または組成物で決定（検出）してもよい。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＣＸＣＬ３／ＣＸＣＬ２、ＰＡＩ－１、ＡＮＧＰＴ１、Ｐ４１、ＧＲＥＭ１、ＮＩＤ２、ＮＥＴ４、ＮＸＰＨ１、ＴＨＢＳ１、ＴＩＭＰ－３、ＢＡＳＩ、ＣＡＰＧ、ＣＴＡＰ－ＩＩＩ、ＤＤＲ２、ＩＧＦＢＰ－２、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－９、ＮＡＰ－２、ＣＣＬ５、またはＳＥＲＰＩＮＥ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＣＸＣＬ３／ＣＸＣＬ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＰＡＩ－１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＡＮＧＰＴ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、Ｐ４１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＧＲＥＭ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＮＩＤ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＮＥＴ４である。実施形態において、ＮＸＰＨ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＴＨＢＳ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＴＩＭＰ－３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＢＡＳＩである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＣＡＰＧである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＣＴＡＰ－ＩＩＩである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＤＤＲ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＩＧＦＢＰ－２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＭＭＰ－１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＭＭＰ－９である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク

質は、ＮＡＰ－２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＣＣＬ５である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＳＥＲＰＩＮＥ２である。

【０１４９】

実施形態において、ＣＸＣＬ３／ＣＸＣＬ２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＰＡＩ－１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＡＮＧＰＴ１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、Ｐ４１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＧＲＥＭ１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＮＩＤ２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＮＥＴ４及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＮＸＰＨ１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５０】

実施形態において、ＴＨＢＳ１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＴＩＭＰ－３及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＢＡＳＩ及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＡＰＧ及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＴＡＰ－ＩＩＩ及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＤＤＲ２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５１】

実施形態において、ＩＧＦＢＰ－２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＭＭＰ－１及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＭＭＰ－９及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＮＡＰ－２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ

関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＣＬ５及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＳＥＲＰＩＮＥ２及び本明細書で提供される（例えば、表１または２に記載のまたは配列番号１～２０２の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５２】

例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの組み合わせの発現レベルは、本明細書で提供される本方法、キット、または組成物で決定（検出）してもよい。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＣＹＲ６１、ＫＲＴＡＰ１－５、ＤＫＫ１、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ－２、ＨＢＥＧＦ、ＣＴＧＦ、ＫＰＲＰ、ＩＬ６ＴＮＦＡＩＰ３、ＫＲＴＡＰ４－１２、ＢＩＲＣ３、ＭＩＲ２１８－１、ＶＧＬＬ３、ＩＥＲ３、ＧＰＲ３７、ＤＵＳＰ１、ＥＦＮＢ２、ＨＡＳ２、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＳＥＲＰＩＮＢ２、ＵＧＣＧ、ＣＨＩＣ２、ＰＴＸ３、ＣＮＳＴ、またはＴＸＮＩＰである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＣＹＲ６１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＫＲＴＡＰ１－５である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＤＫＫ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ－２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＨＢＥＧＦである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＣＴＧＦである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＫＰＲＰである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＩＬ６ＴＮＦＡＩＰ３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＫＲＴＡＰ４－１２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＢＩＲＣ３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＭＩＲ２１８－１である。

【０１５３】

実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＶＧＬＬ３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＩＥＲ３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＧＰＲ３７である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＤＵＳＰ１である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＥＦＮＢ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＨＡＳ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＰＤＣＤ１ＬＧ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＳＥＲＰＩＮＢ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＵＧＣＧである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＣＨＩＣ２である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＰＴＸ３である。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＣＮＳＴである。実施形態において、ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＴＸＮＩＰである。

【０１５４】

実施形態において、ＣＹＲ６１及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＫＲＴＡＰ１－５及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＤＫＫ１及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ－２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５５】

実施形態において、ＨＢＥＧＦ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＴＧＦ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＫＰＲＰ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＩＬ６ＴＮＦＡＩＰ３及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＫＲＴＡＰ４－１２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＢＩＲＣ３及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＭＩＲ２１８－１及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５６】

実施形態において、ＶＧＬＬ３及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＩＥＲ３及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＧＰＲ３７及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＤＵＳＰ１及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＥＦＮＢ２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＨＡＳ２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＰＤＣＤ１ＬＧ２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＳＥＲＰＩＮＢ２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。

【０１５７】

実施形態において、ＵＧＣＧ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＨＩＣ２及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＰＴＸ３及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＣＮＳＴ　Ｆ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。実施形態において、ＴＸＮ

ＩＰ及び本明細書で提供される（例えば、表３または４に記載のまたは配列番号２０３～４９９の）１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定する（検出する）。

ＶＩＩ．具体的な実施形態

【０１５８】

細胞におけるＬＰＡ受容体発現

【０１５９】

ＬＰＡ受容体１～６の発現は、初代ヒト繊維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞、及び周皮細胞中でｑＲＴ－ＰＣＲによって評価した。ＬＰＡ１は、線維芽細胞、上皮細胞、及び周皮細胞中で最も豊富に発現されたアイソフォームである。ＬＰＡ６は、内皮細胞中で優位なアイソフォームであり、試験された全ての細胞型で存在し、ＬＰＡ２及びＬＰＡ６は、循環細胞中で優位である（図１）。

【０１６０】

遺伝子発現のための実験計画及び分泌タンパク質解析

【０１６１】

ＬＰＡ誘導から３時間後の遺伝子発現の変化をＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘヒト遺伝子ＳＴ２．０マイクロアレイ上にプロファイルし；示差的に発現した遺伝子は、ＦＤＲ＜０．０５及び倍率変化＞１．２で、ＡＮＯＶＡによって同定した。示差的に発現した遺伝子に関連したプロセスネットワークは、ＭｅｔａＣｏｒｅを用いて定義した。ＬＰＡ誘導から２４時間後の分泌タンパク質発現の変化をアプタマーベースのプロテオームプラットフォーム（１１２９タンパク質）上にプロファイルし；示差的に発現したタンパク質は、ｔ検定によって同定した。

【０１６２】

ＬＰＡ誘導後の遺伝子発現

【０１６３】

図４は、線維芽細胞及び上皮細胞中での１μＭ　ＬＰＡ誘導の比較を示す。表３及び表４に示すように、ＬＰＡは、線維芽細胞及び上皮細胞中で遺伝子発現の著しい変化を誘導した。変化は、選択的ＬＰＡ１受容体アンタゴニストを加えることによって広く阻害された。表３及び表４に示すように、ＬＰＡは、線維芽細胞及び上皮細胞中で共通遺伝子発現と細胞特異的な遺伝子発現の両方の変化を誘導した。ＬＰＡ誘導経路としては、線維芽細胞及び上皮細胞中での細胞骨格リモデリング及び免疫反応、線維芽細胞における細胞付着、及び上皮細胞における上皮間葉転換が挙げられるが、これらに限定されない。線維芽細胞及び上皮細胞中での分泌タンパク質発現のＬＰＡ誘導変化を表１、２、及び５に示す。変化は、ＬＰＡ１受容体アンタゴニストによって阻害できた。いくつかのＬＰＡ誘導タンパク質は、対照と比較してＩＰＦ患者の血漿で示差的な発現として観察された（表５）。

【０１６４】

ＬＰＡ１は、線維症に関連する細胞、例えば、線維芽細胞、上皮細胞、及び周皮細胞中で著しく発現される。ＬＰＡ６は、内皮細胞中で優位であるが、試験された全ての細胞型で存在する。遺伝子発現及び分泌タンパク質発現の公平な特徴付けにより、共通の効果並びに細胞特異的な効果が同定された。ＬＰＡ誘導遺伝子及びタンパク質は、線維症に関与した経路と関連していた。いくつかは、ＩＰＦとも独立して関連している。選択的ＬＰＡ１受容体アンタゴニストによる処理により、ＬＰＡ依存性変化が阻害された。

【０１６５】

表３及び表４に示す、ＬＰＡによる細胞の処理、ＤＮＡ単離、及びマーカーＲＮＡのｍＲＮＡ発現解析

【０１６６】

全てのＲＮＡは、ＬＰＡ及び／またはＬＰＡＲ１阻害剤で４時間処理した正常ヒト肺線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞、及びヒト肺胞性上皮細胞から単離した。各々の処理条件を３回評価した。試料は、製造者の指示に従って、Ａｍｂｉｏｎ　ＷＴ発現キットを用いて調製した後、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘヒト遺伝子ＳＴアレイ１．０及び／または２．０上

にプロファイルした。
【０１６７】
表３及び表４に示すマーカーＲＮＡのｍＲＮＡ発現データ解析
【０１６８】
データ正規化及び全てのその後の解析は、Ｐａｒｔｅｋ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｓｕｉｔｅ（Ｐａｒｔｅｋ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｉｓｓｏｕｒｉ）で行った。ロバストマルチアレイアベレージ（ＲＭＡ）アルゴリズムを用いてデータを正規化した。示差的に発現した遺伝子は、ＡＮＯＶＡによって同定し、ＦＤＲ補正ｐ値＜０．０５によって多重比較について補正した。同定された示差的に発現した遺伝子の大部分は、１．２を超える倍率変化を有するが、倍率変化カットオフは、厳密に適用しなかった。遺伝子は、（１）ＬＰＡ誘導及び（２）ＬＰＡＲ１阻害剤による処理への応答が統計的に有意であった場合に含まれた。
【０１６９】
タンパク質解析
【０１７０】
ＬＰＡによる細胞の処理、単離上清、体細胞パネルを用いた分泌タンパク質発現の解析は、以下のように行った：上清は、ＬＰＡ及び／またはＬＰＡＲ１阻害剤で２４時間処理した正常ヒト肺線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞、及びヒト肺胞性上皮細胞のインビトロ培養から収集した。各々の処理条件を３回評価した。広範なアプタマーベースのプロテオームプラットフォーム（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ，Ｃｏｌｏｒａｄｏ，ＵＳ）を用いて、１１２９タンパク質をプロファイルした。簡単に言うと、この技術は、各標的タンパク質の量を対応する量のアプタマーに変換する多重アッセイにおいて、化学的に修飾されたヌクレオチドを含有するＤＮＡアプタマーを高特異的なタンパク質結合試薬として使用する。その後、タンパク質の量をマイクロアレイプラットフォーム上で検出し、相対蛍光単位（ＲＦＵ）として記録する。
【０１７１】
表１～５において、表１、２、及び５に記載の示差的に発現した分泌タンパク質、及び表３及び表４に記載の示差的に発現したｍＲＮＡは、個々のドットプロットの目視検査によって同定した。
【０１７２】
細胞培養条件
【０１７３】
遺伝子及びタンパク質発現解析について、初代線維芽細胞（Ｌｏｎｚａ ｇｒｏｕｐ ＬＴＤ社からのＮＨＬＦ産物＃ＣＣ－２５１２）及び初代上皮細胞（Ｌｏｎｚａ社からのＮＨＢＥ産物＃ＣＣ－２５４０；Ｓｃｉｅｎｃｅｌｌ社（ＵＳＡ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）からのＨＰＡＥｐｉＣ産物＃３２００）は、コラーゲン被膜プレート上で培養した以外は、製造者によって推奨されているように培養した。誘導プロトコル細胞の一部として、ＬＰＡによる刺激前に、細胞を低血清（０．２または０．１％血清）または無血清（０％）で一晩飢えさせた。
ＶＩＩＩ．参照文献
【０１７４】
１．Ｓｈｅａ ＢＳ ａｎｄ Ｔａｇｅｒ ＡＭ．Ｐｒｏ Ａｍ Ｔｈｏｒａｃ Ｓｏｃ ２０１２．９（３）：１０２－１１０．
【０１７５】
２．Ｓｗａｎｅｙ ＪＳ ｅｔ ａｌ．ＢＪＰ ２０１０．１６０：１６９９－１７１３．
【０１７６】
３．Ｍｏｎｔｅｓｉ ＳＢ ｅｔ ａｌ．ＢＭＣ Ｐｕｌｍ Ｍｅｄ ２０１４．１４：５．
【０１７７】

4. Tokumura A et al. Int J Med Sci 2009. 6(4):168-176.
【0178】
5. Elsheikh E et al. Hepatology 2013. 58(S1):92A-207A.
【0179】
6. Antoniou KM et al. Chest 2006. 130(4):982-988.
【0180】
7. Takizawa H et al. Clin Exp Immunol 1997. 107(1):175-181.
【0181】
8. Needleman BW et al. Arthr Rheumat 1992. 35:67-72.
【0182】
9. Collard HR et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010. 299(1):L3-7.
【0183】
10. Suga M et al. Eur Resp J 1999. 14(2):376-382.
【0184】
11. Caporali R et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004. 21(2):111-118.
【0185】
12. Yanaba K et al. Ann Rheum Dis 2006. 65(1):124-126.
【0186】
13. Choi ES et al. Am J Respir Crit Care Med 2004. 170(5):508-515.
【0187】
14. Yamashita CM et al. Am J Pathol 2011. 179(4):1733-45.

IX. 表

【0188】

【表１】

表１：分泌タンパク質

配列番号	標的	ＵｎｉＰｒｏｔ	ＥｎｔｒｅｚＧｅｎｅＩＤ	ＥｎｔｒｅｚＧｅｎｅＳｙｍｂｏｌ	ＬＰＡの効果	ＬＰＡＲ１阻害剤の効果
１	４１	Ｐ１１１７１	２０３５	ＥＰＢ４１	上昇	下降
２	アクチビンＡ	Ｐ０８４７６	３６２４	ＩＮＨＢＡ	上昇	下降
３	ＡＤＡＭ９	Ｑ１３４４３	８７５４	ＡＤＡＭ９	上昇	下降
４	ＡＤＡＭ１２	Ｏ４３１８４	８０３８	ＡＤＡＭ１２		下降
５	アフラトキシンＢ１アルデヒドレダクターゼ	Ｏ４３４８８	８５７４	ＡＫＲ７Ａ２		上昇
６	ＡＬＣＡＭ	Ｑ１３７４０	２１４	ＡＬＣＡＭ	上昇	下降
７	アミノアシラーゼ－１	Ｑ０３１５４	９５	ＡＣＹ１	上昇	上昇
８	アンジオゲニン	Ｐ０３９５０	２８３	ＡＮＧ	上昇	下降
９	アンジオポエチン－１	Ｑ１５３８９	２８４	ＡＮＧＰＴ１	上昇	下降
１０	アンジオポエチン－２	Ｏ１５１２３	２８５	ＡＮＧＰＴ２	下降	上昇
１１	アンジオスタチン	Ｐ００７４７	５３４０	ＰＬＧ	下降	
１２	ＡＮＧＬ４	Ｑ９ＢＹ７６	５１１２９	ＡＮＧＰＴＬ４	上昇	
１３	アネキシンＩ	Ｐ０４０８３	３０１	ＡＮＸＡ１	上昇	
１４	アポＤ	Ｐ０５０９０	３４７	ＡＰＯＤ	上昇	
１５	アポＥ２	Ｐ０２６４９	３４８	ＡＰＯＥ	下降	
１６	アポＥ３	Ｐ０２６４９	３４８	ＡＰＯＥ	下降	
１７	ＡＲＥＧ	Ｐ１５５１４	３７４	ＡＲＥＧ	上昇	
１８	ＡＲＴ	Ｏ００２５３	１８１	ＡＧＲＰ	上昇	
１９	ＡＲＴＳ１	Ｑ９ＮＺ０８	５１７５２	ＥＲＡＰ１	上昇	下降
２０	ＡＳＭ３Ａ	Ｑ９２４８４	１０９２４	ＳＭＰＤＬ３Ａ	上昇	
２１	ＡＴＳ１	Ｑ９ＵＨＩ８	９５１０	ＡＤＡＭＴＳ１	下降	上昇
２２	Ｂ７－Ｈ１	Ｑ９ＮＺＱ７	２９１２６	ＣＤ２７４	上昇	下降
２３	ＢＡＳＩ	Ｐ３５６１３	６８２	ＢＳＧ	上昇	
２４	ＢＦＬ１	Ｑ１６５４８	５９７	ＢＣＬ２Ａ１	上昇	下降
２５	ＢＧＨ３	Ｑ１５５８２	７０４５	ＴＧＦＢＩ	上昇	下降

２６　ＢＧＮ　Ｐ２１８１０　６３３　ＢＧＮ　上昇　下降
２７　骨プロテオグリカンＩＩ　Ｐ０７５８５　１６３４　ＤＣＮ　上昇　下降
２８　ＢＳＳＰ４　Ｑ９ＧＺＮ４　６４０６３　ＰＲＳＳ２２　上昇　下降
２９　Ｃ１ｒ　Ｐ００７３６　７１５　Ｃ１Ｒ　上昇
３０　カドヘリン－２　Ｐ１９０２２　１０００　ＣＤＨ２　上昇
３１　カルグラニュリンＢ　Ｐ０６７０２　６２８０　Ｓ１００Ａ９　上昇
３２　ＣＡＰＧ　Ｐ４０１２１　８２２　ＣＡＰＧ　上昇　上昇
３３　炭酸脱水酵素６　Ｐ２３２８０　７６５　ＣＡ６　上昇
３４　カスパーゼ－３　Ｐ４２５７４　８３６　ＣＡＳＰ３　上昇　上昇
３５　カテプシンＡ　Ｐ１０６１９　５４７６　ＣＴＳＡ　上昇　下降
３６　カテプシンＨ　Ｐ０９６６８　１５１２　ＣＴＳＨ　上昇　下降
３７　カテプシンＳ　Ｐ２５７７４　１５２０　ＣＴＳＳ　上昇　下降
３８　カテプシンＶ　Ｏ６０９１１　１５１５　ＣＴＳＬ２　上昇　下降
３９　ＣＡＴＺ　Ｑ９ＵＢＲ２　１５２２　ＣＴＳＺ　上昇　下降
４０　ＣＫ２－Ａ１：Ｂ　Ｐ６８４００　Ｐ６７８７０　１４５７　１４６０　ＣＳＮＫ２Ａ１　ＣＳＮＫ２Ｂ　上昇
４１　コアクトシン様タンパク質　Ｑ１４０１９　２３４０６　ＣＯＴＬ１　下降
４２　凝固因子Ｘａ　Ｐ００７４２　２１５９　Ｆ１０　下降　上昇
４３　コフィリン－１　Ｐ２３５２８　１０７２　ＣＦＬ１　上昇
４４　ＣＯＭＭＤ７　Ｑ８６ＶＸ２　１４９９５１　ＣＯＭＭＤ７　上昇
４５　ＣＲＤＬ１　Ｑ９ＢＵ４０　９１８５１　ＣＨＲＤＬ１　上昇　下降
４６　ＣＲＰ　Ｐ０２７４１　１４０１　ＣＲＰ　下降
４７　ＣＴＡＰ－ＩＩＩ　Ｐ０２７７５　５４７３　ＰＰＢＰ　上昇　下降
４８　ＣＸＣＬ１６可溶性　Ｑ９Ｈ２Ａ７　５８１９１　ＣＸＣＬ１６　上昇
４９　シクロフィリンＡ　Ｐ６２９３７　５４７８　ＰＰＩＡ　上昇　上昇
５０　シスタチンＭ　Ｑ１５８２８　１４７４　ＣＳＴ６　上昇　下降
５１　ＤＡＦ　Ｐ０８１７４　１６０４　ＣＤ５５　上昇　下降
５２　ＤＢＮＬ　Ｑ９ＵＪＵ６　２８９８８　ＤＢＮＬ　上昇　下降
５３　ＤｃＲ３　Ｏ９５４０７　８７７１　ＴＮＦＲＳＦ６Ｂ　上昇　下降
５４　ＤＣ－ＳＩＧＮ　Ｑ９ＮＮＸ６　３０８３５　ＣＤ２０９　下降
５５　ＤＥＲＭ　Ｑ０７５０７　１８０５　ＤＰＴ　下降　上昇
５６　デスモグレイン－１　Ｑ０２４１３　１８２８　ＤＳＧ１　上昇
５７　ジスコイジンドメイン受容体　１　Ｑ０８３４５　７８０　ＤＤＲ１　上昇　下降
５８　ジスコイジンドメイン受容体　２　Ｑ１６８３２　４９２１　ＤＤＲ２　上昇　下降
５９　ＤＫＫ１　Ｏ９４９０７　２２９４３　ＤＫＫ１　上昇　下降
６０　ＤＫＫ３　Ｑ９ＵＢＰ４　２７１２２　ＤＫＫ３　上昇　下降
６１　Ｄｋｋ－４　Ｑ９ＵＢＴ３　２７１２１　ＤＫＫ４　上昇　下降
６２　ＤＬＲＢ１　Ｑ９ＮＰ９７　８３６５８　ＤＹＮＬＲＢ１　上昇
６３　ＤＰＰ２　Ｑ９ＵＨＬ４　２９９５２　ＤＰＰ７　上昇　下降
６４　ｅＩＦ－５Ａ－１　Ｐ６３２４１　１９８４　ＥＩＦ５Ａ　下降　上昇

６５　エラフィン　Ｐ１９９５７　５２６６　ＰＩ３　上昇
６６　ＥＭＲ２　Ｑ９ＵＨＸ３　３０８１７　ＥＭＲ２　上昇　下降
６７　ＥＮＡ－７８　Ｐ４２８３０　６３７４　ＣＸＣＬ５　上昇　下降
６８　エンドカン　Ｑ９ＮＱ３０　１１０８２　ＥＳＭ１　上昇　下降
６９　エンドセリン変換酵素　１　Ｐ４２８９２　１８８９　ＥＣＥ１　上昇　下降
７０　エオタキシン　Ｐ５１６７１　６３５６　ＣＣＬ１１　上昇　下降
７１　ＥＰＨＡ３　Ｐ２９３２０　２０４２　ＥＰＨＡ３　上昇　下降
７２　ＥｐｈＢ４　Ｐ５４７６０　２０５０　ＥＰＨＢ４　上昇
７３　エフリン－Ａ５　Ｐ５２８０３　１９４６　ＥＦＮＡ５　上昇　下降
７４　エフリン－Ｂ３　Ｑ１５７６８　１９４９　ＥＦＮＢ３　上昇　下降
７５　ＥＰＩ　Ｏ１４９４４　２０６９　ＥＲＥＧ　上昇　下降
７６　上皮細胞キナーゼ　Ｐ２９３１７　１９６９　ＥＰＨＡ２　上昇　下降
７７　ＦＣＡＲ　Ｐ２４０７１　２２０４　ＦＣＡＲ　下降
７８　ＦＧＦ－１８　Ｏ７６０９３　８８１７　ＦＧＦ１８　下降　上昇
７９　ＦＧＦ－２０　Ｑ９ＮＰ９５　２６２８１　ＦＧＦ２０　上昇　下降
８０　ＦＧＦ７　Ｐ２１７８１　２２５２　ＦＧＦ７　上昇　下降
８１　Ｆｌｔ－３　Ｐ３６８８８　２３２２　ＦＬＴ３　上昇　上昇
８２　ＦＳＴ　Ｐ１９８８３　１０４６８　ＦＳＴ　上昇　下降
８３　ＦＳＴＬ３　Ｏ９５６３３　１０２７２　ＦＳＴＬ３　上昇　下降
８４　ガレクチン－３　Ｐ１７９３１　３９５８　ＬＧＡＬＳ３　上昇　上昇
８５　ＧＡＰＤＨ肝臓　Ｐ０４４０６　２５９７　ＧＡＰＤＨ　上昇　上昇
８６　ＧＣＰ－２　Ｐ８０１６２　６３７２　ＣＸＣＬ６　上昇　下降
８７　Ｇ－ＣＳＦ　Ｐ０９９１９　１４４０　ＣＳＦ３　上昇　下降
８８　ＧＤＦ－９　Ｏ６０３８３　２６６１　ＧＤＦ９　下降　上昇
８９　ｇｐ１３０可溶性　Ｐ４０１８９　３５７２　ＩＬ６ＳＴ　上昇　下降
９０　ＧＲＥＭ１　Ｏ６０５６５　２６５８５　ＧＲＥＭ１　上昇　下降
９１　ＧＲＮ　Ｐ２８７９９　２８９６　ＧＲＮ　上昇　下降
９２　Ｇｒｏ－ａ　Ｐ０９３４１　２９１９　ＣＸＣＬ１　上昇　下降
９３　Ｇｒｏ－ｂ／ｇ　Ｐ１９８７６　Ｐ１９８７５　なし　ＣＸＣＬ３　ＣＸＣＬ２　上昇　下降
９４　ＧＶ　Ｐ３９８７７　５３２２　ＰＬＡ２Ｇ５　上昇　下降
９５　ＨＡＩ－１　Ｏ４３２７８　６６９２　ＳＰＩＮＴ１　上昇
９６　ＨＧＦ　Ｐ１４２１０　３０８２　ＨＧＦ　上昇　下降
９７　ヒストンＨ２Ａ．ｚ　Ｐ０Ｃ０Ｓ５　３０１５　Ｈ２ＡＦＺ　下降
９８　ｈｎＲＮＰ　Ａ／Ｂ　Ｑ９９７２９　３１８２　ＨＮＲＮＰＡＢ　上昇
９９　ＨＮＲＰＱ　Ｏ６０５０６　１０４９２　ＳＹＮＣＲＩＰ　上昇
１００　ＩＣＯＳ　Ｑ９Ｙ６Ｗ８　２９８５１　ＩＣＯＳ　下降
１０１　ＩＤＥ　Ｐ１４７３５　３４１６　ＩＤＥ　上昇
１０２　ＩＧＦＢＰ－２　Ｐ１８０６５　３４８５　ＩＧＦＢＰ２　下降　上昇
１０３　ＩＧＦＢＰ－３　Ｐ１７９３６　３４８６　ＩＧＦＢＰ３　上昇　下降
１０４　ＩＧＦＢＰ－７　Ｑ１６２７０　３４９０　ＩＧＦＢＰ７　上昇　下降
１０５　ＩＧＦ－Ｉ　ｓＲ　Ｐ０８０６９　３４８０　ＩＧＦ１Ｒ　上昇　下降

１０６　ＩＧＦ－ＩＩ受容体　Ｐ１１７１７　３４８２　ＩＧＦ２Ｒ　上昇　下降
１０７　ＩＬ－１　Ｒ４　Ｑ０１６３８　９１７３　ＩＬ１ＲＬ１　上昇　下降
１０８　ＩＬ－１１　Ｐ２０８０９　３５８９　ＩＬ１１　上昇　下降
１０９　ＩＬ－１２　ＲＢ２　Ｑ９９６６５　３５９５　ＩＬ１２ＲＢ２　上昇　下降
１１０　ＩＬ－１６　Ｑ１４００５　３６０３　ＩＬ１６　上昇
１１１　ＩＬ－１７Ｄ　Ｑ８ＴＡＤ２　５３３４２　ＩＬ１７Ｄ　上昇　下降
１１２　ＩＬ－６　Ｐ０５２３１　３５６９　ＩＬ６　上昇　下降
１１３　ＩＬ－６　ｓＲａ　Ｐ０８８８７　３５７０　ＩＬ６Ｒ　上昇　下降
１１４　ＩＬ－８　Ｐ１０１４５　３５７６　ＩＬ８　上昇　下降
１１５　ＩＰ－１０　Ｐ０２７７８　３６２７　ＣＸＣＬ１０　上昇　下降
１１６　ＪＡＧ１　Ｐ７８５０４　１８２　ＪＡＧ１　上昇　下降
１１７　ＪＡＧ２　Ｑ９Ｙ２１９　３７１４　ＪＡＧ２　上昇　下降
１１８　ＫＰＣＩ　Ｐ４１７４３　５５８４　ＰＲＫＣＩ　上昇
１１９　レイリン　Ｑ６ＵＸ１５　１４３９０３　ＬＡＹＮ　上昇　下降
１２０　ＬＧ３ＢＰ　Ｑ０８３８０　３９５９　ＬＧＡＬＳ３ＢＰ　上昇　下降
１２１　ＬＧＭＮ　Ｑ９９５３８　５６４１　ＬＧＭＮ　上昇　下降
１２２　ＬＲＩＧ３　Ｑ６ＵＸＭ１　１２１２２７　ＬＲＩＧ３　上昇　下降
１２３　ＭＡＴＮ２　Ｏ００３３９　４１４７　ＭＡＴＮ２　下降
１２４　ＭＣＰ－１　Ｐ１３５００　６３４７　ＣＣＬ２　上昇　下降
１２５　ＭＣＰ－３　Ｐ８００９８　６３５４　ＣＣＬ７　上昇　下降
１２６　Ｍｅｔ　Ｐ０８５８１　４２３３　ＭＥＴ　上昇　下降
１２７　ＭＩＣＡ　Ｑ２９９８３　４２７６　ＭＩＣＡ　上昇　下降
１２８　ＭＩＣＢ　Ｑ２９９８０　４２７７　ＭＩＣＢ　上昇　下降
１２９　ミッドカイン　Ｐ２１７４１　４１９２　ＭＤＫ　上昇
１３０　ＭＩＰ－３ａ　Ｐ７８５５６　６３６４　ＣＣＬ２０　上昇　下降
１３１　ＭＭＰ－１　Ｐ０３９５６　４３１２　ＭＭＰ１　上昇　下降
１３２　ＭＭＰ－１０　Ｐ０９２３８　４３１９　ＭＭＰ１０　上昇　下降
１３３　ＭＭＰ－１２　Ｐ３９９００　４３２１　ＭＭＰ１２　上昇　下降
１３４　ＭＭＰ－１３　Ｐ４５４５２　４３２２　ＭＭＰ１３　上昇　下降
１３５　ＭＭＰ－３　Ｐ０８２５４　４３１４　ＭＭＰ３　上昇　下降
１３６　ＭＭＰ－９　Ｐ１４７８０　４３１８　ＭＭＰ９　上昇　下降
１３７　ＭＲＣ２　Ｑ９ＵＢＧ０　９９０２　ＭＲＣ２　上昇　下降
１３８　ＮＡＧＫ　Ｑ９ＵＪ７０　５５５７７　ＮＡＧＫ　上昇
１３９　ＮＡＰ－２　Ｐ０２７７５　５４７３　ＰＰＢＰ　上昇　下降
１４０　ＮＣＡＭ－Ｌ１　Ｐ３２００４　３８９７　Ｌ１ＣＡＭ　上昇　下降
１４１　ＮＥＴ４　Ｑ９ＨＢ６３　５９２７７　ＮＴＮ４　上昇　下降
１４２　ニューロトロフィン－３　Ｐ２０７８３　４９０８　ＮＴＦ３　上昇　下降
１４３　ＮＩＤ２　Ｑ１４１１２　２２７９５　ＮＩＤ２　上昇　下降
１４４　ＮＫｐ４６　Ｏ７６０３６　９４３７　ＮＣＲ１　上昇　下降
１４５　ノゴ受容体　Ｑ９ＢＺＲ６　６５０７８　ＲＴＮ４Ｒ　上昇　下降
１４６　ＮｏｖＨ　Ｐ４８７４５　４８５６　ＮＯＶ　上昇　下降

１４７　ＮＲＰ１　Ｏ１４７８６　８８２９　ＮＲＰ１　上昇　下降
１４８　ＮＲＸ３Ｂ　Ｑ９ＨＤＢ５　９３６９　ＮＲＸＮ３　上昇　下降
１４９　ＮＸＰＨ１　Ｐ５８４１７　３００１０　ＮＸＰＨ１　上昇　下降
１５０　ＯＭＤ　Ｑ９９９８３　４９５８　ＯＭＤ　上昇　下降
１５１　ＯＮ　Ｐ０９４８６　６６７８　ＳＰＡＲＣ　上昇　下降
１５２　ＰＡＩ－１　Ｐ０５１２１　５０５４　ＳＥＲＰＩＮＥ１　上昇　下降
１５３　ＰＡＲＫ７　Ｑ９９４９７　１１３１５　ＰＡＲＫ７　上昇　下降
１５４　ＰＣＳＫ７　Ｑ１６５４９　９１５９　ＰＣＳＫ７　上昇　下降
１５５　ＰＤＥ１１　Ｑ９ＨＣＲ９　５０９４０　ＰＤＥ１１Ａ　下降
１５６　ＰＤＧＦ－ＡＡ　Ｐ０４０８５　５１５４　ＰＤＧＦＡ　上昇　下降
１５７　ＰＤＧＦ－ＢＢ　Ｐ０１１２７　５１５５　ＰＤＧＦＢ　上昇
１５８　ＰＧＰ９．５　Ｐ０９９３６　７３４５　ＵＣＨＬ１　下降
１５９　ＰＨＩ　Ｐ０６７４４　２８２１　ＧＰＩ　上昇
１６０　プロテアーゼネクシン１　Ｐ０７０９３　５２７０　ＳＥＲＰＩＮＥ２　上昇　下降
１６１　ＰＳＤ７　Ｐ５１６６５　５７１３　ＰＳＭＤ７　下降
１６２　ＰＴＨｒＰ　Ｐ１２２７２　５７４４　ＰＴＨＬＨ　上昇　下降
１６３　ＲＡＣ１　Ｐ６３０００　５８７９　ＲＡＣ１　上昇　下降
１６４　ＲＡＮＴＥＳ　Ｐ１３５０１　６３５２　ＣＣＬ５　上昇　下降
１６５　ＲＡＰ　Ｐ３０５３３　４０４３　ＬＲＰＡＰ１　上昇
１６６　ＲＧＭＢ　Ｑ６ＮＷ４０　２８５７０４　ＲＧＭＢ　上昇　下降
１６７　ＲＯＢＯ２　Ｑ９ＨＣＫ４　６０９２　ＲＯＢＯ２　上昇　下降
１６８　ＲＯＲ１　Ｑ０１９７３　４９１９　ＲＯＲ１　下降
１６９　ＳＡＲＰ－２　Ｑ８Ｎ４７４　６４２２　ＳＦＲＰ１　上昇　下降
１７０　ＳＣＧＦ－α　Ｑ９Ｙ２４０　６３２０　ＣＬＥＣ１１Ａ　上昇　下降
１７１　ＳＤＦ－１　Ｐ４８０６１　６３８７　ＣＸＣＬ１２　上昇　下降
１７２　セマフォリン３Ａ　Ｑ１４５６３　１０３７１　ＳＥＭＡ３Ａ　上昇　下降
１７３　ｓＦＲＰ－３　Ｑ９２７６５　２４８７　ＦＲＺＢ　下降　上昇
１７４　ＳＬＩＫ５　Ｏ９４９９１　２６０５０　ＳＬＩＴＲＫ５　上昇　下降
１７５　スフィンゴシンキナーゼ１　Ｑ９ＮＹＡ１　８８７７　ＳＰＨＫ１　上昇　上昇
１７６　スポンジン－１　Ｑ９ＨＣＢ６　１０４１８　ＳＰＯＮ１　下降　上昇
１７７　ＳＳＲＰ１　Ｑ０８９４５　６７４９　ＳＳＲＰ１　上昇
１７８　ＳＴ４Ｓ６　Ｑ７ＬＦＸ５　５１３６３　ＣＨＳＴ１５　上昇　下降
１７９　ｓｕＰＡＲ　Ｑ０３４０５　５３２９　ＰＬＡＵＲ　上昇　下降
１８０　ＴＡＪ　Ｑ９ＮＳ６８　５５５０４　ＴＮＦＲＳＦ１９　上昇　下降
１８１　ＴＦＰＩ　Ｐ１０６４６　７０３５　ＴＦＰＩ　上昇　下降
１８２　ＴＧＦ－ｂ　Ｒ　ＩＩＩ　Ｑ０３１６７　７０４９　ＴＧＦＢＲ３　上昇　下降
１８３　トロンボスポンジン－１　Ｐ０７９９６　７０５７　ＴＨＢＳ１　上昇　下降
１８４　ＴＩＧ２　Ｑ９９９６９　５９１９　ＲＡＲＲＥＳ２　上昇　下降

１８５　ＴＩＭＰ－３　Ｐ３５６２５　７０７８　ＴＩＭＰ３　上昇　下降
１８６　ＴＮＦ　ｓＲ－Ｉ　Ｐ１９４３８　７１３２　ＴＮＦＲＳＦ１Ａ　上昇　下降
１８７　ＴＮＦ　ｓＲ－ＩＩ　Ｐ２０３３３　７１３３　ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ　上昇　下降
１８８　ＴＮＦＳＦ１５　Ｏ９５１５０　９９６６　ＴＮＦＳＦ１５　上昇　下降
１８９　ＴｒＡＴＰａｓｅ　Ｐ１３６８６　５４　ＡＣＰ５　下降　上昇
１９０　ＴＲＹ３　Ｐ３５０３０　５６４６　ＰＲＳＳ３　上昇
１９１　ＴＳＧ－６　Ｐ９８０６６　７１３０　ＴＮＦＡＩＰ６　上昇　下降
１９２　ＴＳＬＰ　Ｑ９６９Ｄ９　８５４８０　ＴＳＬＰ　上昇　下降
１９３　ＴＳＰ２　Ｐ３５４４２　７０５８　ＴＨＢＳ２　上昇　下降
１９４　ＴＷＥＡＫ　Ｏ４３５０８　８７４２　ＴＮＦＳＦ１２　下降　上昇
１９５　ＴＸＤ１２　Ｏ９５８８１　５１０６０　ＴＸＮＤＣ１２　上昇　下降
１９６　ＵＮＣ５Ｈ３　Ｏ９５１８５　８６３３　ＵＮＣ５Ｃ　上昇　下降
１９７　ｕＰＡ　Ｐ００７４９　５３２８　ＰＬＡＵ　上昇　下降
１９８　ＵＲＢ　Ｑ７６Ｍ９６　１５１８８７　ＣＣＤＣ８０　上昇　下降
１９９　ＶＥＧＦ　Ｐ１５６９２　７４２２　ＶＥＧＦＡ　上昇　下降
２００　ＶＥＧＦ１２１　Ｐ１５６９２　７４２２　ＶＥＧＦＡ　上昇　下降
２０１　ＶＥＧＦ－Ｃ　Ｐ４９７６７　７４２４　ＶＥＧＦＣ　上昇　下降
２０２　ＷＫＦＮ１　Ｑ９６Ｄ０９　１１４９２８　ＧＰＲＡＳＰ２　下降　上昇

【０１８９】

【表２】

表２：分泌タンパク質

分泌タンパク質は、ＩＰＦ患者において示差的に発現した血漿タンパク質と重複する

配列番号	タンパク質	ＩＰＦ対対照（倍率変化）
９３	ＣＸＣＬ３	
	ＣＸＣＬ２　Ｇｒｏ－ｂ／ｇ	１．６２
１５２	ＰＡＩ－１　セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードＥ	１．５３
９	ＡＮＧＰＴ１　アンジオポエチン－１	１．３６
１１８	Ｐ４１　Ｐ４１	１．５３
９０	ＧＲＥＭ１　グレムリン１	１．５７
１４３	ＮＩＤ２　ニドゲン２（オステオニドゲン）	１．４５
１４１	ＮＥＴ４　膜貫通タンパク質　５３	１．２８
１４９	ＮＸＰＨ１　ニューロエキソフィリン１	１．４１
１８３	ＴＨＢＳ１　トロンボスポンジン－１	１．４７
１８５	ＴＩＭＰ－３　ＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤３	１．４３
２３	ＢＡＳＩ　細胞外マトリックスメタロプロテイナーゼ	１．７６
３２	ＣＡＰＧ　マクロファージキャッピングタンパク質	１．９０
４７	ＣＴＡＰ－ＩＩＩ　プロ血小板塩基性タンパク質	１．４３
５８	ＤＤＲ２　ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ　２	１．２５
１０２	ＩＧＦＢＰ－２　インスリン様成長因子結合タンパク質　２	－１．２７
１３１	ＭＭＰ－１　マトリックスメタロペプチダーゼ１	１．５１
１３６	ＭＭＰ－９　マトリックスメタロペプチダーゼ９	１．４９
１３９	ＮＡＰ－２　ナプシンＢアスパラギン酸ペプチダーゼ	１．５３
１６４	ＣＣＬ５　ＲＡＮＴＥＳ	１．５５
１６０	ＳＥＲＰＩＮＥ２　プロテアーゼネクシンＩ	１．９９

【０１９０】

【表３】

表３：線維芽細胞及び／または上皮細胞由来の遺伝子発現

配列番号	遺伝子記号	ＲｅｆＳｅｑ	ＬＰＡの効果	ＬＰＡＲ１阻害剤の効果
２０３	ＡＢＬ２	ＮＭ＿００７３１４	上昇	下降
２０４	ＡＫＡＰ１２	ＮＭ＿００５１００	上昇	下降
２０５	ＡＭＯＴＬ２	ＮＭ＿０１６２０１	上昇	下降
２０６	ＡＲＲＤＣ３	ＮＭ＿０２０８０１	下降	上昇
２０７	ＡＲＲＤＣ４	ＮＭ＿１８３３７６	下降	上昇
２０８	ＢＡＺ１Ａ	ＮＭ＿０１３４４８	上昇	下降
２０９	ＢＩＲＣ３	ＮＭ＿００１１６５	上昇	下降
２１０	Ｃ３ｏｒｆ５２	ＮＭ＿０２４６１６	上昇	下降
２１１	Ｃ７ｏｒｆ４９	ＮＲ＿０２４１８５	下降	上昇
２１２	ＣＤＫ６	ＮＭ＿００１２５９	上昇	下降
２１３	ＣＤＲ２	ＮＭ＿００１８０２	上昇	下降
２１４	ＣＨＩＣ２	ＮＭ＿０１２１１０	上昇	下降
２１５	ＣＲＩＭ１	ＮＭ＿０１６４４１	上昇	下降
２１６	ＣＴＧＦ	ＮＭ＿００１９０１	上昇	下降
２１７	ＣＹＲ６１	ＮＭ＿００１５５４	上昇	下降
２１８	ＤＫＫ１	ＮＭ＿０１２２４２	上昇	下降
２１９	ＤＵＳＰ１	ＮＭ＿００４４１７	上昇	下降
２２０	ＤＵＳＰ１４	ＮＭ＿００７０２６	上昇	下降
２２１	ＤＵＳＰ５	ＮＭ＿００４４１９	上昇	下降
２２２	ＥＦＮＢ２	ＮＭ＿００４０９３	上昇	下降
２２３	ＥＬＬ２	ＮＭ＿０１２０８１	上昇	下降
２２４	ＥＮＣ１	ＮＭ＿００３６３３	上昇	下降
２２５	ＥＰＨＡ２	ＮＭ＿００４４３１	上昇	下降
２２６	ＥＲＲＦＩ１	ＮＭ＿０１８９４８	上昇	下降
２２７	ＥＴＳ１	ＮＭ＿００１１４３８２０	上昇	下降
２２８	ＦＡＭ８６Ｂ１	ＮＲ＿００３４９４	下降	上昇
２２９	ＦＥＲＭＴ２	ＮＭ＿００６８３２	上昇	下降
２３０	ＦＧＦ５	ＮＭ＿００４４６４	上昇	下降
２３１	ＦＯＳＢ	ＮＭ＿００６７３２	上昇	下降
２３２	ＦＯＳＬ１	ＮＭ＿００５４３８	上昇	下降
２３３	ＦＳＴ	ＮＭ＿００６３５０	上昇	下降
２３４	ＧＡＤＤ４５Ｂ	ＮＭ＿０１５６７５	上昇	下降
２３５	ＧＰＣＰＤ１	ＮＭ＿０１９５９３	下降	上昇
２３６	ＨＡＳ２	ＮＭ＿００５３２８	上昇	下降
２３７	ＨＢＥＧＦ	ＮＭ＿００１９４５	上昇	下降
２３８	ＨＩＶＥＰ２	ＮＭ＿００６７３４	上昇	下降

２３９	ＩＣＡＭ１	ＮＭ＿０００２０１	上昇　下降
２４０	ＩＮＨＢＡ	ＮＭ＿００２１９２	上昇　下降
２４１	ＪＭＹ	ＮＭ＿１５２４０５	下降　上昇
２４２	ＫＰＲＰ	ＮＭ＿００１０２５２３１	上昇　下降
２４３	ＫＲＴＡＰ１－５	ＮＭ＿０３１９５７	上昇　下降
２４４	ＬＩＦ	ＮＭ＿００２３０９	上昇　下降
２４５	ＬＭＯ７	ＮＭ＿００５３５８	上昇　下降
２４６	ＭＡＰ２Ｋ３	ＮＭ＿１４５１０９	上昇　下降
２４７	ＭＰＶ１７Ｌ２	ＮＭ＿０３２６８３	下降　上昇
２４８	ＭＹＡＤＭ	ＮＭ＿００１０２０８１８	上昇　下降
２４９	ＮＡＶ３	ＮＭ＿０１４９０３	上昇　下降
２５０	ＮＦＫＢ２	ＮＭ＿００２５０２	上昇　下降
２５１	ＮＦＫＢＩＺ	ＮＭ＿０３１４１９	上昇　下降
２５２	ＰＬＡＵＲ	ＮＭ＿００２６５９	上昇　下降
２５３	ＰＲＤＭ１	ＮＭ＿００１１９８	上昇　下降
２５４	ＲＡＰＨ１	ＮＭ＿２１３５８９	上昇　下降
２５５	ＲＡＳＡ２	ＮＭ＿００６５０６	上昇　下降
２５６	ＳＥＭＡ７Ａ	ＮＭ＿００３６１２	上昇　下降
２５７	ＳＥＲＰＩＮＢ９	ＮＭ＿００４１５５	上昇　下降
２５８	ＳＥＲＰＩＮＥ１	ＮＭ＿０００６０２	上昇　下降
２５９	ＳＧＫ１	ＮＭ＿００１１４３６７６	上昇　下降
２６０	ＳＨ３ＲＦ１	ＮＭ＿０２０８７０	上昇　下降
２６１	ＳＬＣ３８Ａ２	ＮＭ＿０１８９７６	上昇　下降
２６２	ＳＭＵＲＦ２	ＮＭ＿０２２７３９	上昇　下降
２６３	ＳＰＯＣＤ１	ＮＭ＿１４４５６９	上昇　下降
２６４	ＴＡＧＬＮ３	ＮＭ＿０１３２５９	上昇　下降
２６５	ＴＨＢＳ１	ＮＭ＿００３２４６	上昇　下降
２６６	ＴＭＥＭ２	ＮＭ＿０１３３９０	上昇　下降
２６７	ＴＮＦＡＩＰ３	ＮＭ＿００６２９０	上昇　下降
２６８	ＴＳＣ２２Ｄ２	ＮＭ＿０１４７７９	上昇　下降
２６９	ＴＸＮＩＰ	ＮＭ＿００６４７２	下降　上昇
２７０	ＵＧＣＧ	ＮＭ＿００３３５８	上昇　下降
２７１	ＶＧＬＬ３	ＮＭ＿０１６２０６	上昇　下降
２７２	ＡＣＰＰ	ＮＭ＿００１０９９	上昇　下降
２７３	ＡＤＡＭＴＳ１	ＮＭ＿００６９８８	上昇　下降
２７４	ＡＤＡＭＴＳ６	ＮＭ＿１９７９４１	上昇　下降
２７５	ＡＨＣＴＦ１	ＮＭ＿０１５４４６	上昇　下降
２７６	ＡＭＡＣＲ	ＮＭ＿０１４３２４	下降　上昇
２７７	ＡＮＫＲＤ１３Ａ	ＮＭ＿０３３１２１	上昇　下降
２７８	ＡＰＢＢ３	ＮＭ＿１３３１７４	下降　上昇
２７９	ＡＲＨＧＡＰ３１	ＮＭ＿０２０７５４	上昇　下降
２８０	ＡＲＨＧＥＦ９	ＮＭ＿０１５１８５	下降　上昇

２８１　ＡＲＩＤ３Ｂ　ＮＭ＿００６４６５　上昇　下降
２８２　ＡＲＬ４Ｄ　ＮＭ＿００１６６１　下降　上昇
２８３　ＡＲＬ５Ｂ　ＮＭ＿１７８８１５　上昇　下降
２８４　ＡＲＳＪ　ＮＭ＿０２４５９０　上昇　下降
２８５　ＡＳＡＰ１　ＮＭ＿０１８４８２　上昇　下降
２８６　ＡＳＢ１３　ＮＭ＿０２４７０１　下降　上昇
２８７　ＡＴＰ８Ｂ１　ＮＭ＿００５６０３　上昇　下降
２８８　ＡＴＸＮ７Ｌ１　ＮＭ＿０２０７２５　下降　上昇
２８９　Ｂ３ＧＮＴ２　ＮＭ＿００６５７７　上昇　下降
２９０　ＢＣＡＲ３　ＮＭ＿００３５６７　上昇　下降
２９１　ＢＣＬ３　ＮＭ＿００５１７８　上昇　下降
２９２　ＢＩＲＣ２　ＮＭ＿００１１６６　上昇　下降
２９３　ＢＭＰ２　ＮＭ＿００１２００　上昇　下降
２９４　ＢＲＩＸ１　ＮＭ＿０１８３２１　上昇　下降
２９５　Ｃ１０ｏｒｆ７８　ＮＭ＿１４５２４７　下降　上昇
２９６　Ｃ１６ｏｒｆ５２　ＮＭ＿００１１６４５７９　上昇　下降
２９７　Ｃ２ＣＤ２　ＮＭ＿０１５５００　上昇　下降
２９８　Ｃ５ｏｒｆ３３　ＮＭ＿００１０８５４１１　下降　上昇
２９９　Ｃ６ｏｒｆ１３０　ＡＪ４２０５３８　下降　上昇
３００　Ｃ６ｏｒｆ７０　ＮＭ＿０１８３４１　下降　上昇
３０１　ＣＡＬＤ１　ＮＭ＿０３３１３８　上昇　下降
３０２　ＣＣＤＣ１１３　ＮＭ＿０１４１５７　下降　上昇
３０３　ＣＣＬ２　ＮＭ＿００２９８２　上昇　下降
３０４　ＣＤ２７４　ＮＭ＿０１４１４３　上昇　下降
３０５　ＣＤＫ７　ＮＭ＿００１７９９　上昇　下降
３０６　ＣＨＳＴ２　ＮＭ＿００４２６７　上昇　下降
３０７　ＣＩＲＢＰ　ＮＭ＿００１２８０　下降　上昇
３０８　ＣＩＴＥＤ２　ＮＭ＿００６０７９　上昇　下降
３０９　ＣＮＳＴ　ＮＭ＿１５２６０９　上昇　下降
３１０　ＣＯＬ４Ａ５　ＮＭ＿０００４９５　下降　上昇
３１１　ＣＲＹ１　ＮＭ＿００４０７５　上昇　下降
３１２　ＣＳＦ２　ＮＭ＿０００７５８　上昇　下降
３１３　ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２　ＮＭ＿０１８５９０　上昇　下降
３１４　ＣＳＲＰ２ＢＰ　ＮＭ＿０２０５３６　下降　上昇
３１５　ＤＡＢ２　ＮＭ＿００１３４３　上昇　下降
３１６　ＤＣＵＮ１Ｄ３　ＮＭ＿１７３４７５　上昇　下降
３１７　ＤＤＡＨ１　ＮＭ＿０１２１３７　上昇　下降
３１８　ＤＤＸ２１　ＮＭ＿００４７２８　上昇　下降
３１９　ＤＮＡＪＢ４　ＮＭ＿００７０３４　上昇　下降
３２０　ＤＯＫ５　ＮＭ＿０１８４３１　上昇　下降
３２１　ＤＯＴ１Ｌ　ＮＭ＿０３２４８２　上昇　下降
３２２　ＤＳＮ１　ＮＭ＿００１１４５３１６　下降　上昇

３２３　ＤＴＸ４　ＮＭ＿０１５１７７　上昇　下降
３２４　ＤＺＩＰ１　ＮＭ＿１９８９６８　下降　上昇
３２５　ＥＤＮ１　ＮＭ＿００１９５５　上昇　下降
３２６　ＥＨＤ１　ＮＭ＿００６７９５　上昇　下降
３２７　ＥＩＦ２Ｃ２　ＮＭ＿０１２１５４　上昇　下降
３２８　ＥＬＦ１　ＮＭ＿１７２３７３　上昇　下降
３２９　ＥＬＫ３　ＮＭ＿００５２３０　上昇　下降
３３０　ＥＭＰ１　ＮＭ＿００１４２３　上昇　下降
３３１　ＥＮＯＳＦ１　ＮＭ＿０１７５１２　下降　上昇
３３２　ＥＮＴＰＤ７　ＮＭ＿０２０３５４　上昇　下降
３３３　ＥＰＭ２ＡＩＰ１　ＮＭ＿０１４８０５　下降　上昇
３３４　ＥＲＥＧ　ＮＭ＿００１４３２　上昇　下降
３３５　ＥＳＭ１　ＮＭ＿００７０３６　上昇　下降
３３６　ＥＹＡ１　ＮＭ＿０００５０３　下降　上昇
３３７　ＦＡＭ１２０Ｃ　ＮＭ＿０１７８４８　下降　上昇
３３８　ＦＡＭ１２６Ｂ　ＮＭ＿１７３８２２　上昇　下降
３３９　ＦＡＭ１８０Ａ　ＮＭ＿２０５８５５　上昇　下降
３４０　ＦＡＭ４６Ｃ　ＮＭ＿０１７７０９　上昇　下降
３４１　ＦＢＸＬ４　ＮＭ＿０１２１６０　下降　上昇
３４２　ＦＧＦ２　ＮＭ＿００２００６　上昇　下降
３４３　ＦＧＦ７　ＮＭ＿００２００９　上昇　下降
３４４　ＦＨＬ２　ＮＭ＿２０１５５５　上昇　下降
３４５　ＦＬＲＴ２　ＮＭ＿０１３２３１　下降　上昇
３４６　ＦＭＮ１　ＮＭ＿００１１０３１８４　上昇　下降
３４７　ＦＯＸＮ２　ＮＭ＿００２１５８　上昇　下降
３４８　ＦＳＴＬ１　ＮＭ＿００７０８５　上昇　下降
３４９　ＧＡＬＴ　ＮＭ＿０００１５５　下降　上昇
３５０　ＧＪＣ１　ＮＭ＿００５４９７　上昇　下降
３５１　ＧＬＩＰＲ１　ＮＭ＿００６８５１　上昇　下降
３５２　ＧＰＲ１７６　ＮＭ＿００７２２３　上昇　下降
３５３　ＧＰＲ３７　ＮＭ＿００５３０２　上昇　下降
３５４　ＧＵＳＢＰ３　ＮＲ＿０２７３８６　下降　上昇
３５５　ＧＺＦ１　ＮＭ＿０２２４８２　下降　上昇
３５６　Ｈ１Ｆ０　ＮＭ＿００５３１８　下降　上昇
３５７　ＨＤＤＣ３　ＮＭ＿１９８５２７　下降　上昇
３５８　ＨＩＳＴ２Ｈ２ＢＦ　ＮＭ＿００１０２４５９９　下降　上昇
３５９　ＨＭＧＣＲ　ＮＭ＿０００８５９　下降　上昇
３６０　ＨＭＧＣＳ１　ＮＭ＿００１０９８２７２　下降　上昇
３６１　ＨＭＭＲ　ＮＭ＿００１１４２５５６　下降　上昇
３６２　ＨＳ６ＳＴ１　ＮＭ＿００４８０７　下降　上昇
３６３　ＨＳＤ１７Ｂ７Ｐ２　ＮＲ＿００３０８６　下降　上昇
３６４　ＩＥＲ３　ＮＭ＿００３８９７　上昇　下降

３６５　ＩＧＦ２ＢＰ２　ＮＭ＿００６５４８　上昇　下降
３６６　ＩＬ６　ＮＭ＿０００６００　上昇　下降
３６７　ＩＬ７Ｒ　ＮＭ＿００２１８５　上昇　下降
３６８　ＪＭＪＤ６　ＮＭ＿００１０８１４６１　上昇　下降
３６９　ＫＣＮＲＧ　ＮＭ＿１７３６０５　下降　上昇
３７０　ＫＣＴＤ１０　ＮＭ＿０３１９５４　上昇　下降
３７１　ＫＣＴＤ１１　ＮＭ＿００１００２９１４　上昇　下降
３７２　ＫＣＴＤ１８　ＮＭ＿１５２３８７　下降　上昇
３７３　ＫＩＡＡ０５８６　ＮＭ＿０１４７４９　下降　上昇
３７４　ＫＩＡＡ０７７６　ＮＭ＿０１５３２３　下降　上昇
３７５　ＫＩＡＡ０９２２　ＮＭ＿００１１３１００７　上昇　下降
３７６　ＫＩＡＡ１３７７　ＮＭ＿０２０８０２　下降　上昇
３７７　ＫＬＦ６　ＮＭ＿００１３００　上昇　下降
３７８　ＫＲＴＡＰ４－１２　ＮＭ＿０３１８５４　上昇　下降
３７９　ＬＡＣＴＢ　ＮＭ＿０３２８５７　上昇　下降
３８０　ＬＡＴＳ２　ＮＭ＿０１４５７２　上昇　下降
３８１　ＬＩＡＳ　ＮＭ＿００６８５９　下降　上昇
３８２　ＬＩＭＤ１　ＮＭ＿０１４２４０　上昇　下降
３８３　ＬＯＣ１００１３０６９１　ＮＲ＿０２６９６６　下降　上昇
３８４　ＬＯＣ１００１３０８７６　ＡＫ１３０２７８　上昇　下降
３８５　ＬＯＣ１００１３１８６０　ＡＫ０９７１０９　下降　上昇
３８６　ＬＯＣ１００１３３２９９　ＡＹ３５８６８８　上昇　下降
３８７　ＬＯＣ１００１３３３１５　ＮＲ＿０２９１９２　下降　上昇
３８８　ＬＯＣ４００４６４　ＡＫ１２７４２０　下降　上昇
３８９　ＬＲＣＨ１　ＮＭ＿００１１６４２１１　上昇　下降
３９０　ＬＲＲＣＣ１　ＮＭ＿０３３４０２　下降　上昇
３９１　ＭＡＰ３Ｋ８　ＮＭ＿００５２０４　上昇　下降
３９２　ＭＡＰ４Ｋ３　ＮＭ＿００３６１８　上昇　下降
３９３　ＭＡＳＴ４　ＮＭ＿００１１６４６６４　上昇　下降
３９４　ＭＢＬＡＣ２　ＮＭ＿２０３４０６　下降　上昇
３９５　ＭＢＮＬ１　ＮＭ＿０２１０３８　上昇　下降
３９６　ＭＩＲ２１８－１　ＮＲ＿０２９６３１　上昇　下降
３９７　ＭＩＲ２２１　ＮＲ＿０２９６３５　上昇　下降
３９８　ＭＲＭ１　ＮＭ＿０２４８６４　下降　上昇
３９９　ＭＳＨ５　ＮＭ＿００２４４１　下降　上昇
４００　ＭＹＯ１Ｅ　ＮＭ＿００４９９８　上昇　下降
４０１　ＮＡＢ２　ＮＭ＿００５９６７　上昇　下降
４０２　ＮＡＰＥＰＬＤ　ＮＭ＿００１１２２８３８　下降　上昇
４０３　ＮＣＥＨ１　ＮＭ＿００１１４６２７６　上昇　下降
４０４　ＮＤＥＬ１　ＮＭ＿００１０２５５７９　上昇　下降
４０５　ＮＥＵ３　ＮＭ＿００６６５６　下降　上昇
４０６　ＮＦＡＴ５　ＮＭ＿１３８７１４　上昇　下降

４０７　ＮＦＫＢ１　ＮＭ＿００３９９８　上昇　下降
４０８　ＮＦＫＢＩＥ　ＮＭ＿００４５５６　上昇　下降
４０９　ＮＦＸ１　ＮＭ＿００２５０４　下降　上昇
４１０　ＮＰＣ１　ＮＭ＿０００２７１　上昇　下降
４１１　ＮＲＩＰ１　ＮＭ＿００３４８９　上昇　下降
４１２　ＮＵＤＴ１２　ＮＭ＿０３１４３８　下降　上昇
４１３　ＮＵＦＩＰ２　ＮＭ＿０２０７７２　上昇　下降
４１４　ＯＲＣ５　ＮＭ＿００２５５３　下降　上昇
４１５　ＰＡＬＢ２　ＮＭ＿０２４６７５　下降　上昇
４１６　ＰＡＴＺ１　ＮＭ＿０１４３２３　下降　上昇
４１７　ＰＤＣＤ１ＬＧ２　ＮＭ＿０２５２３９　上昇　下降
４１８　ＰＤＰ１　ＮＭ＿００１１６１７７８　上昇　下降
４１９　ＰＥＡ１５　ＮＭ＿００３７６８　上昇　下降
４２０　ＰＥＸ１　ＮＭ＿０００４６６　下降　上昇
４２１　ＰＥＸ１１Ｂ　ＮＭ＿００３８４６　下降　上昇
４２２　ＰＩＫ３Ｒ３　ＮＭ＿００３６２９　下降　上昇
４２３　ＰＭＳ１　ＮＭ＿０００５３４　下降　上昇
４２４　ＰＰＭ１Ｋ　ＮＭ＿１５２５４２　下降　上昇
４２５　ＰＰＰ１Ｒ３Ｂ　ＮＭ＿０２４６０７　上昇　下降
４２６　ＰＰＰ１Ｒ３Ｃ　ＮＭ＿００５３９８　下降　上昇
４２７　ＰＲＤＭ６　ＮＭ＿００１１３６２３９　下降　上昇
４２８　ＰＲＫＣＤ　ＮＭ＿００６２５４　上昇　下降
４２９　ＰＲＳＳ２２　ＮＭ＿０２２１１９　上昇　下降
４３０　ＰＴＣＤ２　ＮＭ＿０２４７５４　下降　上昇
４３１　ＰＴＰＮ１２　ＮＭ＿００２８３５　上昇　下降
４３２　ＰＴＸ３　ＮＭ＿００２８５２　上昇　下降
４３３　ＲＡＢ８Ｂ　ＮＭ＿０１６５３０　上昇　下降
４３４　ＲＡＩ１４　ＮＭ＿００１１４５５２５　上昇　下降
４３５　ＲＢＭＳ１　ＮＭ＿０１６８３６　上昇　下降
４３６　ＲＣＯＲ３　ＮＭ＿００１１３６２２３　下降　上昇
４３７　ＲＥＶ３Ｌ　ＮＭ＿００２９１２　下降　上昇
４３８　ＲＮＤ３　ＮＭ＿００５１６８　上昇　下降
４３９　ＲＮＦ１９Ａ　ＮＭ＿１８３４１９　上昇　下降
４４０　ＲＰ２　ＮＭ＿００６９１５　上昇　下降
４４１　ＲＷＤＤ２Ｂ　ＮＭ＿０１６９４０　下降　上昇
４４２　ＳＡＭＤ４Ａ　ＮＭ＿０１５５８９　上昇　下降
４４３　ＳＣＮ８Ａ　ＮＭ＿０１４１９１　上昇　下降
４４４　ＳＤＣ４　ＮＭ＿００２９９９　上昇　下降
４４５　ＳＥＣ２４Ａ　ＮＭ＿０２１９８２　上昇　下降
４４６　ＳＥＣ２４Ｂ　ＮＭ＿００６３２３　上昇　下降
４４７　ＳＥＮＰ８　ＮＭ＿１４５２０４　下降　上昇
４４８　ＳＥＲＰＩＮＢ２　ＮＭ＿００１１４３８１８　上昇　下降

４４９	ＳＥＳＮ１	ＮＭ＿０１４４５４	下降　上昇
４５０	ＳＧＫ２２３	ＮＭ＿００１０８０８２６	上昇　下降
４５１	ＳＧＭＳ２	ＮＭ＿００１１３６２５８	上昇　下降
４５２	ＳＩＲＴ５	ＮＭ＿０３１２４４	下降　上昇
４５３	ＳＫＩＬ	ＮＭ＿００５４１４	上昇　下降
４５４	ＳＬＣ１６Ａ１４	ＮＭ＿１５２５２７	下降　上昇
４５５	ＳＬＣ２４Ａ１	ＮＭ＿００４７２７	下降　上昇
４５６	ＳＬＩＴＲＫ６	ＮＭ＿０３２２２９	下降　上昇
４５７	ＳＰＯＰＬ	ＮＭ＿００１００１６６４	上昇　下降
４５８	ＳＲＢＤ１	ＮＭ＿０１８０７９	下降　上昇
４５９	ＳＲＦ	ＮＭ＿００３１３１	上昇　下降
４６０	ＳＲＧＡＰ１	ＮＭ＿０２０７６２	上昇　下降
４６１	ＳＴ３ＧＡＬ３	ＮＭ＿１７４９６３	下降　上昇
４６２	ＳＴＫ１７Ｂ	ＮＭ＿００４２２６	上昇　下降
４６３	ＳＴＫ３６	ＮＭ＿０１５６９０	下降　上昇
４６４	ＳＴＸ１１	ＮＭ＿００３７６４	上昇　下降
４６５	ＳＴＸＢＰ５	ＮＭ＿００１１２７７１５	上昇　下降
４６６	ＳＹＮＦ１	ＮＭ＿１８２９６１	上昇　下降
４６７	ＴＡＣＣ２	ＮＭ＿２０６８６２	下降　上昇
４６８	ＴＢＸ５	ＮＭ＿１８１４８６	下降　上昇
４６９	ＴＫ２	ＮＭ＿００４６１４	下降　上昇
４７０	ＴＭＥＭ１９２	ＮＭ＿００１１００３８９	下降　上昇
４７１	ＴＮＦＲＳＦ１２Ａ	ＮＭ＿０１６６３９	上昇　下降
４７２	ＴＰ５３ＢＰ２	ＮＭ＿００５４２６	上昇　下降
４７３	ＴＰ５３ＩＮＰ１	ＮＭ＿０３３２８５	下降　上昇
４７４	ＴＲＩＢ１	ＮＭ＿０２５１９５	上昇　下降
４７５	ＴＲＩＯ	ＮＭ＿００７１１８	上昇　下降
４７６	ＴＳＣ２２Ｄ３	ＮＭ＿１９８０５７	下降　上昇
４７７	ＴＳＥＮ２	ＮＭ＿０２５２６５	下降　上昇
４７８	ＵＡＰ１	ＮＭ＿００３１１５	上昇　下降
４７９	ＵＳＰ１３	ＮＭ＿００３９４０	下降　上昇
４８０	ＵＳＰ４０	ＮＭ＿０１８２１８	下降　上昇
４８１	ＵＳＰ５３	ＮＭ＿０１９０５０	上昇　下降
４８２	ＶＣＬ	ＮＭ＿０１４０００	上昇　下降
４８３	ＶＥＧＦＣ	ＮＭ＿００５４２９	上昇　下降
４８４	ＺＢＴＢ１	ＮＭ＿００１１２３３２９	上昇　下降
４８５	ＺＮＦ１４３	ＮＭ＿００３４４２	上昇　下降
４８６	ＺＮＦ１８	ＮＭ＿１４４６８０	下降　上昇
４８７	ＺＮＦ２５	ＮＭ＿１４５０１１	下降　上昇
４８８	ＺＮＦ３３１	ＮＭ＿０１８５５５	下降　上昇
４８９	ＺＮＦ３６２	ＮＭ＿１５２４９３	下降　上昇
４９０	ＺＮＦ４３	ＮＭ＿００３４２３	下降　上昇

４９１　ＺＮＦ４６９　ＮＭ＿００１１２７４６４　上昇　下降
４９２　ＺＮＦ７１７　ＮＭ＿００１１２８２２３　下降　上昇
４９３　ＺＮＦ７６　ＮＭ＿００３４２７　下降　上昇
４９４　ＺＮＦ８００　ＮＭ＿１７６８１４　上昇　下降
４９５　ＺＮＦ８０４Ａ　ＮＭ＿１９４２５０　上昇　下降
４９６　ＺＮＲＤ１－ＡＳ　ＡＦ０３２１０９　下降　上昇
４９７　ＺＲＡＮＢ１　ＮＭ＿０１７５８０　上昇　下降
４９８　ＺＳＷＩＭ６　ＮＭ＿０２０９２８　上昇　下降
４９９　ＺＹＸ　ＮＭ＿００３４６１　上昇　下降

【０１９１】

【表４】

表４Ａ：示差的に発現したｍＲＮＡ（線維芽細胞中の選択されたＬＰＡ誘導遺伝子のリスト（３回の実験の平均））。

遺伝子		１μＭ ＬＰＡの効果（倍率変化）	誘導細胞に対する１μＭ ＢＭＳ－９８６０２０の効果（倍率変化）
ＣＹＲ６１	システインリッチ血管新生誘導因子６１	６．５２	－７．５３
ＫＲＴＡＰ１－５	ケラチン関連タンパク質１－５	６．４９	－６．８９
ＤＫＫ１	ディックコップフ同族体１	６．３６	－６．１６
ＭＣＰ－１	ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２	５．５８	－５．９９
／ＣＣＬ２			
ＬＩＦ	白血病阻害因子	５．１５	－５．０７
ＨＢＥＧＦ	ヘパリン結合ＥＧＦ様成長因子	５．１１	－５．４１
ＣＴＧＦ	結合組織増殖因子	４．７１	－４．６２
ＫＰＲＰ	ケラチノサイトプロリンリッチタンパク質	４．３１	－３．８１
ＩＬ６	インターロイキン６	４．１９	－４．０８
ＴＮＦＡＩＰ３	腫瘍壊死因子、α誘導タンパク質３	３．４４	－３．６８
ＫＲＴＡＰ４－１２	ケラチン関連タンパク質４－１２	３．２３	－３．９０
ＢＩＲＣ３	バキュロウイルスＩＡＰ反復含有３	３．１７	－３．３３
ＭＩＲ２１８－１	マイクロＲＮＡ２１８－１	３．０７	－２．８２
ＶＧＬＬ３	痕跡様３	２．９６	－２．９７
ＩＥＲ３	即時応答３	２．９４	－３．２８
ＧＰＲ３７	Ｇタンパク質共役型受容体３７	２．８０	－３．１３
ＤＵＳＰ１	二重特異性ホスファターゼ１	２．７６	－２．５６
ＥＦＮＢ２	エフリン－Ｂ２	２．６１	－２．６３
ＨＡＳ２	ヒアルロナン・シンセターゼ２	２．６１	－２．８９

ＰＤＣＤ１ＬＧ２	プログラムされた細胞死１リガンド２	２．５２	－２．５１
ＳＥＲＰＩＮＢ２	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードＢ	２．４４	－２．６４
ＵＧＣＧ	ＵＤＰ－グルコースセラミドグルコシルトランスフェラーゼ	２．４１	－２．５２
ＣＨＩＣ２	システインリッチ疎水性ドメイン２	２．３６	－２．４０
ＰＴＸ３	ペントラキシン３	２．３４	－２．４９
ＰＡＩ－１	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードＥ	２．２８	－２．４３
ＣＮＳＴ	コンソルチン、コネキシンソーティングタンパク質	２．２６	－２．３２
ＴＸＮＩＰ	チオレドキシン相互作用タンパク質	－３．７９	４．４１

【０１９２】

【表５】

表４Ｂ：配列識別子（配列番号）を含む表４Ａに記載の示差的に発現したｍＲＮＡ（線維芽細胞中の選択されたＬＰＡ誘導遺伝子のリスト（３回の実験の平均）。

配列番号	遺伝子記号
２１７	ＣＹＲ６１
２４３	ＫＲＴＡＰ１－５
２１８	ＤＫＫ１
３０３	ＭＣＰ－１／ＣＣＬ－２
２３７	ＨＢＥＧＦ
２１６	ＣＴＧＦ
２４２	ＫＰＲＰ
２６７	ＩＬ６ＴＮＦＡＩＰ３
３７８	ＫＲＴＡＰ４－１２
２０９	ＢＩＲＣ３
３９６	ＭＩＲ２１８－１
２７１	ＶＧＬＬ３
３６４	ＩＥＲ３
３５３	ＧＰＲ３７
２１９	ＤＵＳＰ１
２２２	ＥＦＮＢ２
２３６	ＨＡＳ２
４１７	ＰＤＣＤ１ＬＧ２
４４８	ＳＥＲＰＩＮＢ２
２７０	ＵＧＣＧ
２１４	ＣＨＩＣ２
４３２	ＰＴＸ３
３０９	ＣＮＳＴ
２６９	ＴＸＮＩＰ

【０１９３】

【表６】

表５：ＩＰＦに独立して関連するＬＰＡ誘導タンパク質。

タンパク質		ＩＰＦ対対照（倍率変化）
ＣＸＣＬ２／３	Ｇｒｏ－ｂ／ｇ	１．６２
ＡＮＧＰＴ１	アンジオポエチン－１	１．３６
ｐ４１	Ｐ４１	１．５３
ＧＲＥＭ１	グレムリン１	１．５７
ＮＩＤ２	ニドゲン２（オステオニドゲン）	１．４５
ＮＥＴ４	膜貫通タンパク質５３	１．２８
ＮＸＰＨ１	ニューロエキソフィリン１	１．４１
ＰＡＩ－１	セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードＥ	１．５３
ＴＳＰ－１	トロンボスポンジン－１	１．４７
ＴＩＭＰ－３	ＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤３	１．４３
ＣＴＡＰ－ＩＩＩ	プロ－血小板塩基性タンパク質	１．４３
ＤＤＲ２	ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ２	１．２５
ＭＭＰ－１	マトリックスメタロペプチダーゼ１	１．５１
ＭＭＰ－９	マトリックスメタロペプチダーゼ９	１．４９
ＮＡＰ－２	ナプシンＢアスパラギン酸ペプチダ–ゼ	１．５３

Ｘ．実施形態

実施形態Ｉ

【０１９４】

実施形態１．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法であって、（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）前記生体試料における表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む、前記方法。

【０１９５】

実施形態２．前記決定することが、（ａ）前記生体試料中でＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることによって、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）前記疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を検出することを含む、実施形態１の方法。

【０１９６】

実施形態３．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項１の方法。

【０１９７】

実施形態４．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項１の方法。

【０１９８】

実施形態５．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項４の方法。

【０１９９】

実施形態６．表１または表２に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１の方法。

【０２００】

実施形態７．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項６の方法。

【０２０１】
実施形態８．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項７の方法。
【０２０２】
実施形態９．表１または表２に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項７の方法。
【０２０３】
実施形態１０．前記調節因子が、アゴニストである、請求項６の方法。
【０２０４】
実施形態１１．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１０の方法。
【０２０５】
実施形態１２．表１または表２に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項１０の方法。
【０２０６】
実施形態１３．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項６の方法。
【０２０７】
実施形態１４．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法であって、（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）前記生体試料中の表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む、前記方法。
【０２０８】
実施形態１５．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項１４の方法。
【０２０９】
実施形態１６．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項１４の方法。
【０２１０】
実施形態１７．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項１６の方法。
【０２１１】
実施形態１８．表３または表４に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１４の方法。
【０２１２】
実施形態１９．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項１８の方法。
【０２１３】
実施形態２０．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１９の方法。
【０２１４】
実施形態２１．表３または表４に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項１９の方法。
【０２１５】
実施形態２２．前記調節因子が、アゴニストである、請求項１８の方法。
【０２１６】
実施形態２３．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項２２の方法。
【０２１７】
実施形態２４．表３または表４に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現

レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項２２の方法。

【０２１８】

実施形態２５．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１８の方法。

【０２１９】

実施形態２６．前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）対象における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて上昇した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０２２０】

実施形態２７．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項２６の方法。

【０２２１】

実施形態２８．表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項２６の方法。

【０２２２】

実施形態２９．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項２８の方法。

【０２２３】

実施形態３０．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項２９の方法。

【０２２４】

実施形態３１．表１または表２に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項２６の方法。

【０２２５】

実施形態３２．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項３１の方法。

【０２２６】

実施形態３３．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３２の方法。

【０２２７】

実施形態３４．前記調節因子が、アゴニストである、請求項３１の方法。

【０２２８】

実施形態３５．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３４の方法。

【０２２９】

実施形態３６．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項３１の方法。

【０２３０】

実施形態３７．前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）対象における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて上昇した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカー

ＲＮＡの発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０２３１】

実施形態３８．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項３７の方法。

【０２３２】

実施形態３９．表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項３７の方法。

【０２３３】

実施形態４０．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項３９の方法。

【０２３４】

実施形態４１．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項４０の方法。

【０２３５】

実施形態４２．表３または表４に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項３７の方法。

【０２３６】

実施形態４３．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項４２の方法。

【０２３７】

実施形態４４．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項４３の方法。

【０２３８】

実施形態４５．前記調節因子が、アゴニストである、請求項４２の方法。

【０２３９】

実施形態４６．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項４５の方法。

【０２４０】

実施形態４７．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項４２の方法。

【０２４１】

実施形態４８．患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、（ｉ）第１の時点での前記患者における表１または表２に記載のタンパク質の第１の発現レベルを決定すること；（ｉｉ）第２の時点での前記患者における表１または表２に記載のタンパク質の第２の発現レベルを決定すること；（ｉｉｉ）表１または表２に記載のタンパク質の前記第２の発現レベルを表１または表２に記載のタンパク質の前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定することを含む、前記方法。

【０２４２】

実施形態４９．患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、（ｉ）第１の時点での前記患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第１の発現レベルを決定すること；（ｉｉ）第２の時点での前記患者における表３または表４に記載のＲＮＡの第２の発現レベルを決定すること；（ｉｉｉ）表３または表４に記載のＲＮＡの前記第２の発現レベルを表３または表４に記載のＲＮＡの前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定することを含む、前記方法。

【０２４３】

実施形態５０．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象

に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む、前記方法。

【０２４４】

実施形態５１．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む、前記方法。

【０２４５】

実施形態５２．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定すること；及び（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表１または表２に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

【０２４６】

実施形態５３．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定すること；及び（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した表３または表４に記載の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

【０２４７】

実施形態５４．ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表１または表２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された表１または表２に記載のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０２４８】

実施形態５５．ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における表３または表４に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された表３または表４に記載のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

実施形態ＩＩ

【０２４９】

実施形態１．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルの決定方法であって、（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）前記生体試料における配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを決定することを含む、前記方法。

【０２５０】
実施形態２．前記決定することが、（ａ）前記生体試料中で前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質をマーカータンパク質結合剤と接触させることによって、疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）前記疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を検出することを含む、請求項１の方法。
【０２５１】
実施形態３．前記マーカータンパク質結合剤が、検出可能部分を含む、請求項２の方法。
【０２５２】
実施形態４．前記マーカータンパク質結合剤が、捕捉部分を含む、請求項２の方法。
【０２５３】
実施形態５．前記捕捉部分が、切断可能な捕捉部分である、請求項４の方法。
【０２５４】
実施形態６．前記検出することが、前記疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することを含む、請求項２～５のいずれか１つの方法。
【０２５５】
実施形態７．前記検出することが、（１）前記捕捉された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成すること；及び（２）前記タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を前記生体試料から分離することをさらに含む、請求項６の方法。
【０２５６】
実施形態８．前記検出することが、前記分離工程（２）後、前記捕捉結合剤を前記タグ化された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体を形成することをさらに含む、請求項７の方法。
【０２５７】
実施形態９．前記検出することが、（３）前記マーカータンパク質結合剤を前記切断された疾患マーカータンパク質－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカータンパク質結合剤を形成すること；及び（４）前記放出されたマーカータンパク質結合剤の量を決定することをさらに含む、請求項８の方法。
【０２５８】
実施形態１０．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項１～９のいずれか１つの方法。
【０２５９】
実施形態１１．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項１～１０のいずれか１つの方法。
【０２６０】
実施形態１２．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項１１の方法。
【０２６１】
実施形態１３．配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１～１２のいずれか１つの方法。
【０２６２】
実施形態１４．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項１３の方法。
【０２６３】
実施形態１５．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１４の方法。
【０２６４】
実施形態１６．配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発

現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項１４の方法。
【０２６５】
実施形態１７．前記調節因子が、アゴニストである、請求項１３の方法。
【０２６６】
実施形態１８．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項１７の方法。
【０２６７】
実施形態１９．配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項１７の方法。
【０２６８】
実施形態２０．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１３～１９のいずれか１つの方法。
【０２６９】
実施形態２１．前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質が、配列番号９、配列番号２３、配列番号３２、配列番号４７、配列番号５８、配列番号９０、配列番号９３、配列番号１０２、配列番号１１８、配列番号１３１、配列番号１３６、配列番号１３９、配列番号１４１、配列番号１４３、配列番号１４９、配列番号１５２、配列番号１６０、配列番号１６４、配列番号１８３、または配列番号１８５である、請求項１～２０のいずれか１つの方法。
【０２７０】
実施形態２２．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルの決定方法であって、（ｉ）前記対象から生体試料を得ること；及び（ｉｉ）前記生体試料における配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを決定することを含む、前記方法。
【０２７１】
実施形態２３．前記決定することが、（ａ）前記生体試料中で前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡをマーカーＲＮＡ結合剤と接触させることによって、疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（ｂ）前記疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を検出することを含む、請求項２２の方法。
【０２７２】
実施形態２４．前記マーカーＲＮＡ結合剤が、検出可能部分を含む、請求項２３の方法。
【０２７３】
実施形態２５．前記マーカーＲＮＡ結合剤が、捕捉部分を含む、請求項２３の方法。
【０２７４】
実施形態２６．前記捕捉部分が、切断可能な捕捉部分である、請求項２５の方法。
【０２７５】
実施形態２７．前記検出することが、前記疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を捕捉剤と接触させることによって、捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することを含む、請求項２３～２６のいずれか１つの方法。
【０２７６】
実施形態２８．前記検出することが、（１）前記捕捉された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体をタグ化部分と接触させることによって、タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成すること；及び（２）前記タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を前記生体試料から分離することをさらに含む、請求項２７の方法。
【０２７７】
実施形態２９．前記検出することが、前記分離工程（２）後、前記捕捉結合剤を前記タグ化された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体を形成することをさらに含む、請求項２８の方法。

【０２７８】
実施形態３０．前記検出することが、（３）前記マーカーＲＮＡ結合剤を前記切断された疾患マーカーＲＮＡ－結合剤複合体から分離することによって、放出されたマーカーＲＮＡ結合剤を形成すること；及び（４）前記放出されたマーカーＲＮＡ結合剤の量を決定することをさらに含む、請求項２９の方法。
【０２７９】
実施形態３１．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項２２～３０のいずれか１つの方法。
【０２８０】
実施形態３２．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項２２～３１のいずれか１つの方法
【０２８１】
実施形態３３．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項３２の方法。
【０２８２】
実施形態３４．配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項２２～３３のいずれか１つの方法。
【０２８３】
実施形態３５．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項３４の方法。
【０２８４】
実施形態３６．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３５の方法。
【０２８５】
実施形態３７．配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、標準対照に比べて上昇している、請求項３５の方法。
【０２８６】
実施形態３８．前記調節因子が、アゴニストである、請求項３４の方法。
【０２８７】
実施形態３９．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項３８の方法。
【０２８８】
実施形態４０．配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの前記発現レベルが、標準対照に比べて減少している、請求項３８の方法。
【０２８９】
実施形態４１．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項３４～４０のいずれか１つの方法。
【０２９０】
実施形態４２．前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡが、配列番号２０９、配列番号２１４、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２２、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２４２、配列番号２４３、配列番号２６７、配列番号２６９、配列番号２７０、配列番号２７１、配列番号３０３、配列番号３０９、配列番号３５３、配列番号３６４、配列番号３７８、配列番号３９６、配列番号４１７、配列番号４３２、または配列番号４４８である、請求項２２～４１のいずれか１つの方法。
【０２９１】
実施形態４３．前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）対象における配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定する

こと、ここで、前記標準対照に比べて上昇した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルまたは減少した配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０２９２】

実施形態４４．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項４３の方法。

【０２９３】

実施形態４５．配列番号１～２０２の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項４３の方法。

【０２９４】

実施形態４６．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項４５の方法。

【０２９５】

実施形態４７．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項４６の方法。

【０２９６】

実施形態４８．配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項４３の方法。

【０２９７】

実施形態４９．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項４８の方法。

【０２９８】

実施形態５０．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項４９の方法。

【０２９９】

実施形態５１．前記調節因子が、アゴニストである、請求項４８の方法。

【０３００】

実施形態５２．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項５１の方法。

【０３０１】

実施形態５３．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項４８の方法。

【０３０２】

実施形態５４．前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）対象における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて増加しているかまたは減少したしているかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて上昇した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルまたは減少した配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記対象がＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０３０３】

実施形態５５．ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがある対象を選択することをさらに含む、請求項５４の方法。

【０３０４】

実施形態５６．配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲ

ＮＡの前記発現レベルが、前記対象の生体試料から検出される、請求項５４の方法。
【０３０５】
実施形態５７．前記生体試料が、前記対象の血液由来の生体試料、尿由来の生体試料、または唾液由来の生体試料である、請求項５６の方法。
【０３０６】
実施形態５８．前記血液由来の生体試料が、全血、血清、または血漿である、請求項５７の方法。
【０３０７】
実施形態５９．配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項５４の方法。
【０３０８】
実施形態６０．前記調節因子が、アンタゴニストである、請求項５９の方法。
【０３０９】
実施形態６１．前記アンタゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項６０の方法。
【０３１０】
実施形態６２．前記調節因子が、アゴニストである、請求項５９の方法。
【０３１１】
実施形態６３．前記アゴニストが、ペプチド、小分子、核酸、抗体、またはアプタマーである、請求項６２の方法。
【０３１２】
実施形態６４．さらなる治療剤の有効量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項５９の方法。
【０３１３】
実施形態６５．患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、（ｉ）第１の時点での前記患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第１の発現レベルを決定すること；（ｉｉ）第２の時点での前記患者における配列番号１～２０２のタンパク質の第２の発現レベルを決定すること；（ｉｉｉ）配列番号１～２０２のタンパク質の前記第２の発現レベルを配列番号１～２０２のタンパク質の前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定することを含む、前記方法。
【０３１４】
実施形態６６．患者におけるＬＰＡ関連疾患活性の決定方法であって、（ｉ）第１の時点での前記患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第１の発現レベルを決定すること；（ｉｉ）第２の時点での前記患者における配列番号２０３～４９９のＲＮＡの第２の発現レベルを決定すること；（ｉｉｉ）配列番号２０３～４９９のＲＮＡの前記第２の発現レベルを配列番号２０３～４９９のＲＮＡの前記第１の発現レベルと比較することによって、前記患者における前記ＬＰＡ関連疾患活性を決定することを含む、前記方法。
【０３１５】
実施形態６７．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の調節因子の有効量を前記対象に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む、前記方法。
【０３１６】
実施形態６８．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの調節因子の有効量を前記対象に投与することによって、前記対象におけるＬＰＡ関連疾患を治療することを含む、前記方法。
【０３１７】
実施形態６９．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号１～２０２のＬ

ＰＡ関連疾患マーカータンパク質を発現するかどうかを決定すること；及び（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号１～２０２の前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質のアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

【０３１８】

実施形態７０．それを必要とする対象におけるＬＰＡ関連疾患の治療方法であって、（ｉ）対象が標準対照に比べて上昇したかまたは減少したレベルの配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡを発現するかどうかを決定すること；及び（ｉｉ）前記標準対照に比べて上昇したかまたは減少した配列番号２０３～４９９の前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルが分かった場合、ＬＰＡ関連疾患治療、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡのアンタゴニストもしくはアゴニストを前記対象に投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

【０３１９】

実施形態７１．ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号１～２０２に記載の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質の発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０３２０】

実施形態７２．ＬＰＡ関連疾患患者が該ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかの決定方法であって、（ｉ）ＬＰＡ関連疾患患者における配列番号２０３～４９９の１つまたは複数のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルを検出すること；（ｉｉ）前記発現レベルが標準対照に比べて調節されるかどうかを決定すること、ここで、前記標準対照に比べて調節された配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡの発現レベルは、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあることを示し；及び（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記発現レベルの少なくとも一部に基づいて、前記ＬＰＡ関連疾患患者が前記ＬＰＡ関連疾患の進行のリスクがあるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【０３２１】

実施形態７３．配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片に結合したマーカータンパク質結合剤をインビトロで含む複合体であって、前記ＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質は、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される、前記複合体。

【０３２２】

実施形態７４．前記対象が、ＬＰＡ関連疾患を有する、請求項７３の複合体。

【０３２３】

実施形態７５．配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片に結合したマーカーＲＮＡ結合剤をインビトロで含む複合体であって、前記ＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡは、ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象から抽出される、前記複合体。

【０３２４】

実施形態７６．前記対象が、ＬＰＡ関連疾患を有する、請求項７５の複合体。

【０３２５】

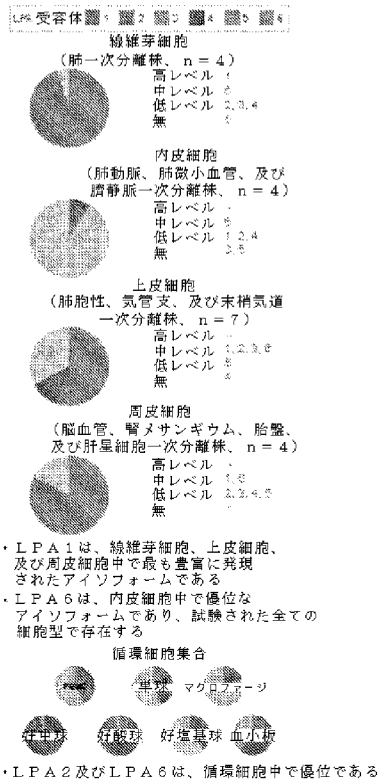
実施形態７７．（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカータンパク質結合剤と；

前記物質は、配列番号１～２０２のＬＰＡ関連疾患マーカータンパク質またはその断片であり；（ｂ）前記マーカータンパク質結合剤の前記物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含むキット。

【０３２６】

実施形態７８．（ａ）ＬＰＡ関連疾患を有するかまたは該疾患を発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料内の物質に結合することが可能なマーカーＲＮＡ結合剤と；前記物質は、配列番号２０３～４９９のＬＰＡ関連疾患マーカーＲＮＡまたはその断片であり；（ｂ）前記マーカーＲＮＡ結合剤の前記物質への結合を示すことが可能な検出試薬または検出装置とを含むキット。

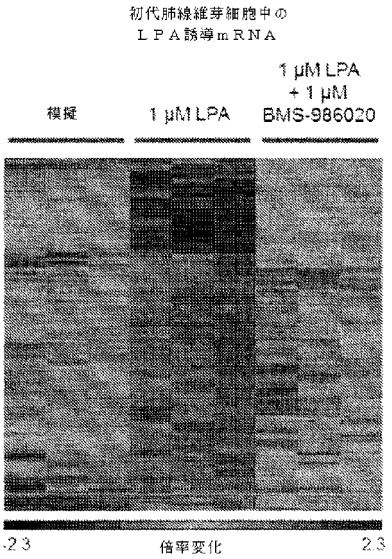
【図１】



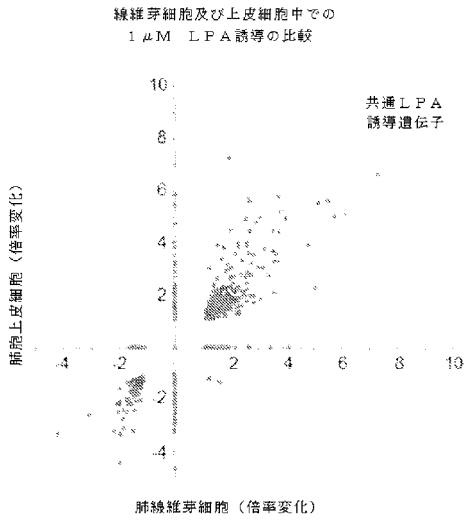
【図２】



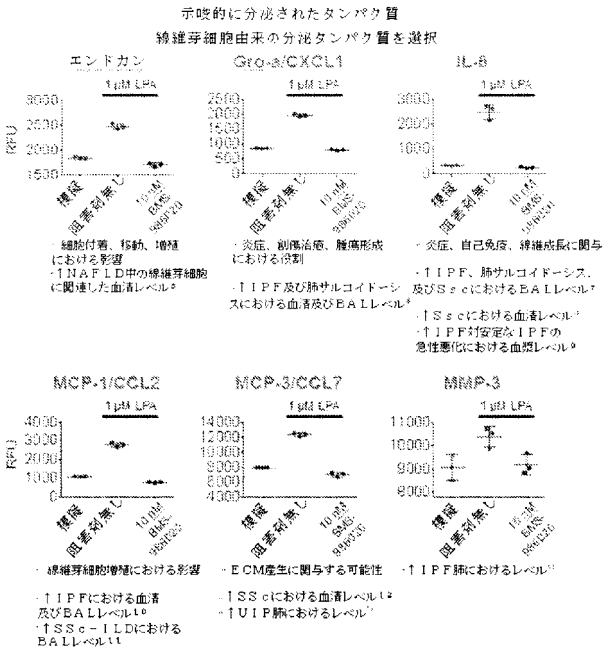
【図３】



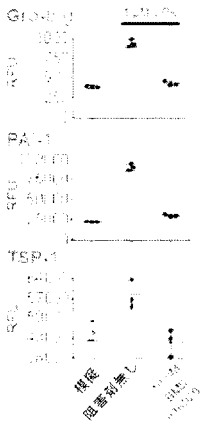
【図４】



【図５】



【図６】



115729481.1

【配列表】
2017518514000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/031427

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-10 and 203-212 were searched.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/031427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/00 (2015.01)
CPC - A61K 38/00 (2015.10)
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)
IPC(8) - A61K 38/00; C07K 14/435; C12Q 1/68 (2015.01)
USPC - 435/6, 7.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - A61K 38/00, 38/17, 38/177, 48/0066; C07K 14/00; C12N 15/11; C12Q 1/68, 2600/118; G01N 33/58, 33/532, 33/582, 33/5306, 33/6893" OR "C07K 14/47, 14/435, 14/705, 14/4705 (2015.10) (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Patents, Pub Med
Search terms used: EPB41 Erythrocyte Membrane Protein Band 4.1 Elliptocytosis 1 Band 4.1 EPB4.1 P4.1 Erythrocyte Surface Protein Band 4.1 Protein 4.1 E41P lysophospholipids lysophosphatidic LPA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0083334 A1 (MINTZ et al) 12 April 2007 (12.04.2007) entire document	1-4, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 77
--		
Y		5-9
Y	US 2003/0190680 A1 (ROTHSCHILD et al) 09 October 2003 (09.10.2003) entire document	5-9
A	US 2013/0302831 A1 (SABBADINI) 14 November 2013 (14.11.2013) entire document	1-9, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 77
A	WO 2013/142114 A1 (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPTIAL, INC. et al) 26 September 2013 (26.09.2013) entire document	1-9, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 77
A	US 2010/0196889 A1 (BANKAITIS-DAVIS et al) 05 August 2010 (05.08.2010) entire document	1-9, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 77

☐ 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
22 October 2015	27 NOV 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine 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/US2015/031427

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.: 10-21, 31-42
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:

see Extra Sheets.

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.:
1-9, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, and 77 to the extent that they read on marker SEQ ID NO:1 (EPB41)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/031427

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-9, 22-30, and 43-78 are drawn to LPA-associated disease markers, methods, complexes, and kits comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to an LPA-associated disease marker; methods, complexes, and kits comprising the same; wherein the marker is selected to be SEQ ID NO:1 (EPB41). It is believed that claims 1-9, 43-53, 65, 67, 69, 71, 73, 74, and 77 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO:1.

Applicant is invited to elect additional LPA-associated disease protein markers with specified SEQ ID NO and/or LPA-associated disease RNA markers with specified SEQ ID NO for each method, complex, and kit to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an LPA-associated disease marker; methods, complexes, and kits comprising the same; wherein the marker is selected to be SEQ ID NO:2 (Activin A). Additional LPA-associated disease markers will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the LPA-associated disease markers "an LPA-associated disease marker protein of SEQ ID NO: 1-202" and "an LPA-associated disease marker RNA of SEQ ID NO:203-499".

The Groups I+ share the technical features of a method of determining an expression level of an LPA-associated disease marker in a subject that has or is at risk for developing an LPA-associated disease, said method comprising: (i) obtaining a biological sample from said subject; and (ii) determining an expression level of an LPA-associated disease marker in said biological sample; a method of determining whether a subject has or is at risk of developing an LPA-associated disease, said method comprising: (i) detecting an expression level of one or more LPA-associated disease marker in a subject; (ii) determining whether said expression level is increased or decreased relative to a standard control, wherein an elevated expression level of an LPA-associated disease marker or a decreased expression level of an LPA-associated disease marker relative to said standard control indicates that said subject has or is at risk of developing an LPA-associated disease; and (iii) based at least in part on said expression level in step (ii), determining whether said subject has or is at risk for developing an LPA-associated disease; a method of determining an LPA-associated disease activity in a patient, said method comprising: *(i) determining a first expression level of a marker in said patient at a first time point*; *(ii) determining* a second expression level of a marker in said patient at a second time point; (iii) comparing said second expression level of a marker to said first expression level of a marker, thereby determining said LPA associated disease activity in said patient; a method of treating an LPA-associated disease in a subject in need thereof, said method comprising administering to said subject an effective amount of an modulator of an LPA-associated disease marker, thereby treating an LPA-associated disease in said subject; a method of treating an LPA-associated disease in a subject in need thereof, said method comprising: (i) determining whether a subject expresses an elevated level or a decreased level of an LPA-associated disease marker relative to a standard control; and (ii) when an elevated expression level or a decreased expression level of said LPA-associated disease markers found relative to said standard control, administering to said subject an LPA-associated disease treatment, an antagonist or an agonist of an LPA-associated disease marker, thereby treating said subject; a method of determining whether an LPA-associated disease patient is at risk for progression of the LPA-associated disease, the method comprising: (i) detecting an expression level of one or more LPA-associated disease marker set forth in an LPA-associated disease patient; (ii) determining whether said expression level is modulated relative to a standard control, wherein a modulated expression level of an LPA-associated disease marker relative to said standard control indicates that said LPA-associated disease patient is at risk for progression of said LPA-associated disease; and (iii) based at least in part on said expression level in step (ii), determining whether said LPA-associated disease patient is at risk for progression of said LPA-associated disease; a complex in vitro comprising a marker binding agent bound to a LPA-associated disease marker or fragment thereof, wherein said LPA-associated disease marker is extracted from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease; a kit comprising: (a) a marker binding agent capable of binding to a substance within a biological sample from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease; wherein said substance is an LPA-associated disease marker or fragment thereof; (b) a detecting reagent or a detecting apparatus capable of indicating binding of said marker binding agent to said substance; a kit comprising: (a) a marker binding agent capable of binding to a substance within a biological sample from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease; wherein said substance is an LPA-associated disease marker or fragment thereof; (b) a detecting reagent or a detecting apparatus capable of indicating binding of said marker binding agent to said substance. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/031427

Specifically, US 2013/0302831 A1 to Sabbadini teaches a method of determining an expression level of an LPA-associated disease marker protein in a subject that has or is at risk for developing an LPA-associated disease (Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]), said method comprising: (i) obtaining a biological sample from said subject (lipids may be extracted from a test sample of bodily fluid or tissue...LPA in patient samples, Para. [0055]); and (ii) determining an expression level of an LPA-associated disease marker protein in said biological sample (determining LPA and/or LPA metabolite levels in a biological sample from a subject, Para. [0136]; LPA is linked to pulmonary and renal inflammation and fibrosis. LPA is detectable in human bronchioalveolar lavage (BAL) fluids at baseline and its expression increases during allergic inflammation, Para. [0186]); a method of determining whether a subject has or is at risk of developing an LPA-associated disease (including those that incorporate procedures designed to target individuals that can be identified as being at risk (pharmacogenetics), Para. [0128]; Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]), said method comprising: (i) detecting an expression level of one or more LPA-associated disease marker RNAs in a subject (Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]); (ii) determining whether said expression level is increased or decreased relative to a standard control (determining LPA and/or LPA metabolite levels in a biological sample from a subject, Para. [0136]; LPA is linked to pulmonary and renal inflammation and fibrosis. LPA is detectable in human bronchioalveolar lavage (BAL) fluids at baseline and its expression increases during allergic inflammation, Para. [0186]; LPA metabolite levels in a biological sample from the subject, wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative, Para. [0134]), wherein an elevated expression level of an LPA-associated disease marker RNA or a decreased expression level of an LPA-associated disease marker RNA relative to said standard control indicates that said subject has or is at risk of developing an LPA-associated disease (These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]); and (iii) based at least in part on said expression level in step (ii), determining whether said subject has or is at risk for developing an LPA-associated disease (These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]); a method of determining an LPA-associated disease activity in a patient (Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]), said method comprising: (i) determining a first expression level of an RNA in said patient at a first time point; (ii) determining a second expression level of an RNA in said patient at a second time point (elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]; levels of physiologically relevant acyl LPA isoforms in CSF samples from neurotrauma patients at days 1-5 after injury, as well as control subjects. All five of these physiologically relevant isoforms (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:4) can be detected in the CSF of injured patients at each time point, Para. [0418]); (iii) comparing said second expression level of an RNA to said first expression level of an RNA , thereby determining said LPA associated disease activity in said patient (determining LPA and/or LPA metabolite levels in a biological sample from a subject, Para. [0136]; LPA is linked to pulmonary and renal inflammation and fibrosis. LPA is detectable in human bronchioalveolar lavage (BAL) fluids at baseline and its expression increases during allergic inflammation, Para. [0186]; LPA metabolite levels in a biological sample from the subject, wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative, Para. [0134]), A method of treating an LPA-associated disease in a subject in need thereof (Anti-LPA antibodies have been shown to be effective in treating neurotrauma, e.g., spinal cord injury or traumatic brain injury, and in reducing damage that results from such trauma. The kits and methods herein are therefore believed to be useful, Para. [0057]; agent such as an antibody, sufficient to effect treatment when administered to a subject in need of such treatment, Para. [0127]), said method comprising administering to said subject an effective amount of an modulator of an LPA-associated disease marker protein (Treatment may be, e.g., by administration of an anti-LPA antibody or LPA-binding antibody fragment. Anti-LPA antibodies have been shown to be effective in treating neurotrauma, e.g., spinal cord injury or traumatic brain injury, Para. [0057]; therapies that modulate, and, in particular, reduce LPA levels in vivo will be effective in the treatment, Para. [0180]), thereby treating an LPA-associated disease in said subject (agent such as an antibody, sufficient to effect treatment when administered to a subject in need of such treatment, Para. [0127]); a method of treating an LPA-associated disease in a subject in need thereof (Anti-LPA antibodies have been shown to be effective in treating neurotrauma, e.g., spinal cord injury or traumatic brain injury, and in reducing damage that results from such trauma. The kits and methods herein are therefore believed to be useful, Para. [0057]; agent such as an antibody, sufficient to effect treatment when administered to a subject in need of such treatment, Para. [0127]), said method comprising: (i) determining whether a subject expresses an elevated level or a decreased level of an LPA-associated disease marker protein relative to a standard control (elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]; levels of physiologically relevant acyl LPA isoforms in CSF samples from neurotrauma patients at days 1-5 after injury, as well as control subjects. All five of these physiologically relevant isoforms (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:4) can be detected in the CSF of injured patients at each time point, Para. [0418]); and (ii) when an elevated expression level or a decreased expression level of said LPA-associated disease markers found relative to said standard control, administering to said subject an LPA-associated disease treatment, an antagonist or an agonist of an LPA-associated disease marker protein, thereby treating said subject (determining LPA and/or LPA metabolite levels in a biological sample from a subject, Para. [0136]; LPA is linked to pulmonary and renal inflammation and fibrosis. LPA is detectable in human bronchioalveolar lavage (BAL) fluids at baseline and its expression increases during allergic inflammation, Para. [0186]; LPA metabolite levels in a biological sample from the subject, wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative, Para. [0134]; Treatment may be, e.g., by administration of an anti-LPA antibody or LPA-binding antibody fragment. Anti-LPA antibodies have been shown to be effective in treating neurotrauma, e.g., spinal cord injury or traumatic brain injury, Para. [0057]; therapies that

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/031427

modulate, and, in particular, reduce LPA levels in vivo will be effective in the treatment, Para. [0180]); a method of determining whether an LPA-associated disease patient is at risk for progression of the LPA-associated disease (Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; the monitoring of progression of such diseases, and in the monitoring and evaluation of treatment efficacy, Para. [0003]), the method comprising: (i) detecting an expression level of one or more LPA-associated disease marker proteins set forth in an LPA-associated disease patient point (elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]; levels of physiologically relevant acyl LPA isoforms in CSF samples from neurotrauma patients at days 1-5 after injury, as well as control subjects. All five of these physiologically relevant isoforms (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:4) can be detected in the CSF of injured patients at each time point, Para. [0418]); (ii) determining whether said expression level is modulated relative to a standard control (determining LPA and/or LPA metabolite levels in a biological sample from a subject, Para. [0136]; LPA is linked to pulmonary and renal inflammation and fibrosis. LPA is detectable in human bronchioalveolar lavage (BAL) fluids at baseline and its expression increases during allergic inflammation, Para. [0186]; LPA metabolite levels in a biological sample from the subject, wherein elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative, Para. [0134]); wherein a modulated expression level of an LPA-associated disease marker protein relative to said standard control indicates that said LPA-associated disease patient is at risk for progression of said LPA-associated disease (elevated LPA levels and/or LPA metabolite levels in the sample (compared to typical values for uninjured controls) are indicative of neurotrauma, Para. [0134]; LPA2 mRNA was upregulated, Para. [0035]; levels of physiologically relevant acyl LPA isoforms in CSF samples from neurotrauma patients at days 1-5 after injury, as well as control subjects. All five of these physiologically relevant isoforms (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:4) can be detected in the CSF of injured patients at each time point, Para. [0418]); and (iii) based at least in part on said expression level in step (ii), determining whether said LPA-associated disease patient is at risk for progression of said LPA-associated disease (Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; the monitoring of progression of such diseases, and in the monitoring and evaluation of treatment efficacy, Para. [0003]); a complex in vitro comprising a marker protein binding agent bound to a LPA-associated disease marker protein or fragment thereof (The LPA analog can then be further complexed, Para. [0300]; LPA isoforms and other bioactive lipids, and in vitro biological effects of LT3000, Para. [0345]; Lpathomab/LT3000 has high affinity for the signaling lipid LPA, Para. [0344]), wherein said LPA-associated disease marker protein is extracted from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease (Methods for separating and semi-quantitatively measuring phospholipids such as LPA using techniques such as thin-layer chromatography TLC) followed by gas chromatography (GC) and/or mass spectrometry (MS) are known. For example, lipids may be extracted from a test sample of bodily fluid or tissue, Para. [0055]; Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; the monitoring of progression of such diseases, and in the monitoring and evaluation of treatment efficacy, Para. [0003]); a kit comprising: (a) a marker protein binding agent capable of binding to a substance within a biological sample from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease (lateral flow diagnostic methods and *kits are used to quickly detect and quantitate LPA and/or LPA metabolite(s) in blood, urine or other patient samples, Para.* [0055]; Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; kits include agents that bind and its variants, particularly to monoclonal antibodies, antigen-binding antibody fragments, and antibody derivatives specifically reactive to LPA or an LPA metabolite, Para. [0003]); wherein said substance is an LPA-associated disease marker protein or fragment thereof (kits include agents that bind and its variants, particularly to monoclonal antibodies, antigen-binding antibody fragments, and antibody derivatives specifically reactive to LPA or an LPA metabolite, Para. [0003]); (b) a detecting reagent or a detecting apparatus capable of indicating binding of said marker protein binding agent to said substance (For diagnostic applications, the antibody may be labeled with a detectable moiety, Para. [0226]; The amount of LPA in the test sample is inversely proportional to the amount of standard that becomes bound to the antibodies. To facilitate determining the amount of standard that becomes bound, the antibodies generally are insoluble before or after the competition, so that the standard and analyte that are bound to the antibodies may conveniently be separated, Para. [0237]); a kit comprising: (a) a marker RNA binding agent capable of binding to a substance within a biological sample from a human subject having or at risk of developing an LPA-associated disease; wherein said substance is an LPA-associated disease marker RNA or fragment thereof (lateral flow diagnostic methods and kits are used to quickly detect and quantitate LPA and/or LPA metabolite(s) in blood, urine or other patient samples, Para. [0055]; Methods and kits for detecting and diagnosing neurotrauma (e.g., traumatic brain injury, stroke, or spinal cord injury) are provided. These methods rely on the determination of lysophosphatidic acid (LPA) and/or LPA metabolite levels in patient samples following suspected injury, Abstract; individuals that can be identified as being at risk, Para. [0128]; kits include agents that bind and its variants, particularly to monoclonal antibodies, antigen-binding antibody fragments, and antibody derivatives specifically reactive to LPA or an LPA metabolite, Para. [0003]) (b) a detecting reagent or a detecting apparatus capable of indicating binding of said marker RNA binding agent to said substance (For diagnostic applications, the antibody may be labeled with a detectable moiety, Para. [0226]; The amount of LPA in the test sample is inversely proportional to the amount of standard that becomes bound to the antibodies. To facilitate determining the amount of standard that becomes bound, the antibodies generally are insoluble before or after the competition, so that the standard and analyte that are bound to the antibodies may conveniently be separated, Para. [0237]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C12M 1/34	*(2006.01)*	C12M	1/34	B	4H045
C12N 15/09	*(2006.01)*	C12M	1/34	F	
A61K 45/00	*(2006.01)*	C12N	15/00	A	
A61K 38/02	*(2006.01)*	C12M	1/34	Z	
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K 31/7088	*(2006.01)*	A61K	38/02		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61K	31/7088		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P	13/08		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	9/06		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	19/06		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	31/04		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	37/08		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P 5/14	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	17/02		
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	5/14		
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	7/04		
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	25/16		
A61P 33/06	*(2006.01)*	A61P	25/14		
A61P 31/08	*(2006.01)*	A61P	11/02		
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	9/04		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	33/06		
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P	31/08		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	7/02		
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P	19/10		
A61P 31/22	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61P 31/16	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	31/18		
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	31/22		

Ａ６１Ｐ　31/16
Ａ６１Ｐ　 3/10
Ａ６１Ｐ　35/02

(81)指定国　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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,TZ,UA,UG,US

(72)発明者　リム，シャーリーン・アール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４４０３、サン・マテオ、クパチーノ・ウェイ・２２１
(72)発明者　ジーベルト，スコット・ディー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０１９、ハーフ・ムーン・ベイ、シーモア・ストリート・４１９
(72)発明者　ルールムント，ドナルド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４１１６、サン・フランシスコ、フォーティース・アベニュー・２１７８

Ｆターム(参考)
4B029 AA07 BB15 BB17 BB20 FA12 FA15
4B063 QA18 QA19 QQ03 QQ53 QQ79 QR36 QR48 QR62 QR72 QS02
QS07 QS25 QS33 QS34 QX01
4C084 AA02 AA17 BA03 NA14 ZA012 ZA022 ZA162 ZA222 ZA332 ZA362
ZA382 ZA532 ZA552 ZA592 ZA622 ZA662 ZA752 ZA812 ZA892 ZA942
ZA962 ZB082 ZB132 ZB152 ZB212 ZB262 ZB272 ZB332 ZB352 ZB382
ZC062 ZC352 ZC412 ZC552
4C085 AA13 CC22 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA22
ZA33 ZA36 ZA38 ZA53 ZA55 ZA59 ZA62 ZA66 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33
ZB35 ZB38 ZC06 ZC35 ZC41 ZC55
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 DA86 EA50 FA71