

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-522148

(P2024-522148A)

(43)公表日 令和6年6月11日(2024.6.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	Z N A	4 B 0 6 3
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06		4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/7105(2006.01)	A 6 1 K	31/7105		
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全82頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-574638(P2023-574638)	(71)出願人	597160510
(86)(22)出願日	令和4年6月9日(2022.6.9)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年12月4日(2023.12.4)		REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/032859		アメリカ合衆国10591-6707ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番
(87)国際公開番号	WO2022/261341	(74)代理人	100105957
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)		弁理士 恩田 誠
(31)優先権主張番号	63/209,075	(74)代理人	100068755
(32)優先日	令和3年6月10日(2021.6.10)		弁理士 恩田 博宣
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100142907
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100152489
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターフェロン誘導ヘリカーゼCドメイン1 (I F I H 1) 阻害剤による乾癬の治療

(57)【要約】

本開示は、乾癬を有する対象を治療する方法、及び乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乾癬を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

滴状乾癬を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 3】

局面型乾癬を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 4】

インバース乾癬を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 5】

膿疱性乾癬を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6】

乾癬性紅皮症を有する対象を治療する方法であって、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 7】

さらに、1 型インターフェロン経路の阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記 I F I H 1 阻害剤が、I F I H 1 核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記抑制核酸分子が、I F I H 1 の mRNA にハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 RNA (s i RNA)、または短ヘアピン RNA (s h RNA) を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 I F I H 1 阻害剤が、C a s タンパク質及び I F I H 1 ゲノム核酸分子内のガイド RNA (g RNA) 認識配列にハイブリダイズする g RNA を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記 C a s タンパク質が、C a s 9 または C p f 1 である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 g RNA 認識配列が、配列番号 1 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置を含むか、またはそれに接近している、請求項 10 または請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 g RNA 認識配列が、配列番号 1 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置の約 1 0 0 0、約 5 0 0、約 4 0 0、約 3 0 0、約 2 0 0、約 1 0 0、約 5 0、約 4 5、約 4 0、約 3 5、約 3 0、約 2 5、約 2 0、約 1 5、約 1 0、または約 5 ヌクレオチドから位置する、請求項 10 または請求項 11 に記載の方法。

40

【請求項 14】

プロトスペーサー隣接モチーフ (P A M) 配列が、前記 g RNA 認識配列の約 2 ~ 約 6 ヌクレオチド下流にある、請求項 10 または請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 g RNA が、約 1 7 ~ 約 2 3 個のヌクレオチドを含む、請求項 10 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 2 4 ~ 3 4 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

さらに、前記対象の生体サンプルにおける I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を検出することを含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

さらに、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量で対象に投与することを含む、請求項 1 7 に記載の方法であって、前記 I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子は、前記生体サンプルに存在しない、前記方法。

10

【請求項 1 9】

さらに、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で、前記 I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に投与することを含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子が、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子である、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記検出ステップが、インピットで行われる、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 2 2】

前記検出ステップが、前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含む、請求項 1 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記配列決定部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置を含み、

前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子の前記配列決定部分が、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む場合、前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子は、I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子である、前記方法。

30

【請求項 2 3】

前記検出ステップが、以下を含む、請求項 1 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) 前記生体サンプルを、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置に接近している I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部にハイブリダイズするプライマーと接触させること、

b) 前記プライマーを、少なくとも配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置を介して伸長させること、及び

c) 前記プライマーの伸長産物が、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含むかどうかを判断すること。

40

【請求項 2 4】

前記検出ステップが、全核酸分子を配列決定することを含む、請求項 2 2 または請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記検出ステップが、以下を含む、請求項 1 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) ヒト I F I H 1 ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することであって、ここで、前記増幅部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む、前記増幅すること、

b) 前記増幅核酸分子を検出可能な標識で標識すること、

c) 前記標識核酸分子を、変異特異的プローブを含む支持体と接触させることであって

50

、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号2、またはその相補体に従う38,690位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子の核酸配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

d) 前記検出可能な標識を検出すること。

【請求項26】

前記検出ステップが、以下を含む、請求項17~21のいずれか1項に記載の方法：
前記生体サンプル中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブと接触させることであって、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号2、またはその相補体に従う38,690位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子のヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

10

前記検出可能な標識を検出すること。

【請求項27】

乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法であって、前記対象は、乾癬を有し、以下のステップ：

前記対象が、インターフェロン誘導ヘリカーゼCDメイン1 (IFIH1) の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを、

前記対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び

前記生体サンプルにおいて、前記対象が前記IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより判断するステップ、ならびに

20

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、IFIH1参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはIFIH1阻害剤を前記対象に投与するステップ、

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、前記IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはIFIH1阻害剤を前記対象に投与するステップ、あるいは

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、前記IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続するステップ

30

を含む前記方法であり、

前記IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、前記対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す、前記方法。

【請求項28】

前記対象が、IFIH1参照であり、前記対象は、前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、投与されるもしくは投与を継続され、及び/またはIFIH1阻害剤を投与される、請求項27に記載の方法。

40

【請求項29】

前記対象が、IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象は、前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、投与されるもしくは投与を継続され、及び/またはIFIH1阻害剤を投与される、請求項27に記載の方法。

【請求項30】

さらに、1型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはTripartite Motif Containing 65 (TRIM65) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項27~29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

50

前記 I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子が、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子である、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記配列解析が、前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含む、請求項 27 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記配列決定部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置を含み、

前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子の前記配列決定部分が、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含む場合、前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子は、I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子である、前記方法。

【請求項 33】

前記配列解析が、以下を含む、請求項 27 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) 前記生体サンプルを、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置に接近している I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部にハイブリダイズするプライマーと接触させること、

b) 前記プライマーを、少なくとも配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置を介して伸長させること、及び

c) 前記プライマーの伸長産物が、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含むかどうかを判断すること。

【請求項 34】

前記配列解析が、全核酸分子を配列決定することを含む、請求項 32 または請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記配列解析が、以下を含む、請求項 27 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) ヒト I F I H 1 ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することであって、ここで、前記増幅部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含む、前記増幅させること、

b) 前記増幅核酸分子を検出可能な標識で標識すること、

c) 前記標識核酸分子を、変異特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子の核酸配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

d) 前記検出可能な標識を検出すること。

【請求項 36】

前記配列解析が、以下を含む、請求項 27 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法：

前記生体サンプル中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブと接触させることであって、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子のヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

前記検出可能な標識を検出すること。

【請求項 37】

前記核酸分子が、前記対象から得られる細胞内に存在する、請求項 27 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

前記 I F I H 1 阻害剤が、I F I H 1 核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項 27 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記抑制核酸分子が、I F I H 1 の m R N A にハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 R N A (s i R N A)、または短ヘアピン R N A (s h R N A) を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 I F I H 1 阻害剤が、C a s タンパク質及び I F I H 1 ゲノム核酸分子内のガイド R N A (g R N A) 認識配列にハイブリダイズする g R N A を含む、請求項 27 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記 C a s タンパク質が、C a s 9 または C p f 1 である、請求項 40 に記載の方法。 10

【請求項 42】

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 1 に従う 38, 690 位に対応する位置を含むか、またはそれに接近している、請求項 40 または請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 1 に従う 38, 690 位に対応する位置の約 1000、約 500、約 400、約 300、約 200、約 100、約 50、約 45、約 40、約 35、約 30、約 25、約 20、約 15、約 10、または約 5 ヌクレオチドから位置する、請求項 40 または請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

プロトスペーサー隣接モチーフ (P A M) 配列が、前記 g R N A 認識配列の約 2 ~ 約 6 ヌクレオチド下流にある、請求項 40 または請求項 41 に記載の方法。 20

【請求項 45】

前記 g R N A が、約 17 ~ 約 23 個のヌクレオチドを含む、請求項 40 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記 g R N A 認識配列が、配列番号 24 ~ 34 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 40 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法であって、

対象から得た生体サンプルにおいて、インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を判断することもしくは判断したことを含む前記方法であり、 30

前記対象が I F I H 1 参照の場合、前記対象は、乾癬発症のリスクが高く、

前記対象が前記 I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性もしくはホモ接合性である場合、前記対象は、乾癬発症のリスクが低い、前記方法。

【請求項 48】

前記 I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子が、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子である、請求項 47 に記載の方法。 40

【請求項 49】

前記判断ステップが、インビトロで行われる、請求項 47 または請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記判断ステップが、前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含む、請求項 47 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記配列決定部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置を含み、

前記生体サンプル中の前記 I F I H 1 ゲノム核酸分子の前記配列決定部分が、配列番号 2 に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含む場合、前記生体サンプル中の前 50

記 I F I H 1 ゲノム核酸分子は、I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスパリアント核酸分子である、前記方法。

【請求項 5 1】

前記判断ステップが、以下を含む、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) 前記生体サンプルを、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置に接近している I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部にハイブリダイズするプライマーと接触させること、

b) 前記プライマーを、少なくとも配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する I F I H 1 ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置を介して伸長させること、及び

c) 前記プライマーの伸長産物が、配列番号 2 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含むかどうかを判断すること。

10

【請求項 5 2】

前記判断ステップが、全核酸分子を配列決定することを含む、請求項 5 0 または請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記判断ステップが、以下を含む、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法：

a) ヒト I F I H 1 ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することであって、ここで、前記増幅部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む、前記増幅すること、

b) 前記増幅核酸分子を検出可能な標識で標識すること、

c) 前記標識核酸分子を、変異特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子の核酸配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

d) 前記検出可能な標識を検出すること。

20

【請求項 5 4】

前記検出ステップが、以下を含む、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法：

前記生体サンプル中の前記核酸分子を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブと接触させることであって、ここで、前記変異特異的プローブは、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む前記増幅核酸分子のヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、前記接触させること、及び

前記検出可能な標識を検出すること。

30

【請求項 5 5】

前記対象が、I F I H 1 参照であり、前記対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び / または I F I H 1 阻害剤を投与される、請求項 4 7 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記対象が、I F I H 1 ミスセンスパリアント核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び / または I F I H 1 阻害剤を投与される、請求項 4 7 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 5 7】

さらに、1 型インターフェロン経路の阻害剤及び / または T r i p a r t i t e M o t i f C o n t a i n i n g 6 5 (T R I M 6 5) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項 4 7 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (I F I H 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子を有する対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療または抑制する治療薬であって、前記ヌクレオチド配列は、配列番号 2

50

、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む、前記治療薬。

【請求項59】

インターフェロン誘導ヘリカーゼCDメイン1 (IFIH1) 参照である対象、またはIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するためのIFIH1阻害剤。

【請求項60】

前記IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子が、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む、請求項59に記載のIFIH1阻害剤。

10

【請求項61】

前記IFIH1阻害剤が、IFIH1核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項59または請求項60に記載の方法。

【請求項62】

前記抑制核酸分子が、IFIH1のmRNAにハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉RNA (siRNA)、または短ヘアピンRNA (shRNA)を含む、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

前記IFIH1阻害剤が、Casタンパク質及びIFIH1ゲノム核酸分子内のガイドRNA (gRNA) 認識配列にハイブリダイズするgRNAを含む、請求項59または請求項60に記載の方法。

20

【請求項64】

前記Casタンパク質が、Cas9またはCpf1である、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

前記gRNA認識配列が、配列番号1に従う38, 690位に対応する位置を含むか、またはそれに接近している、請求項63または請求項64に記載の方法。

【請求項66】

前記gRNA認識配列が、配列番号1に従う38, 690位に対応する位置の約1000、約500、約400、約300、約200、約100、約50、約45、約40、約35、約30、約25、約20、約15、約10、または約5ヌクレオチドから位置する、請求項63または請求項64に記載の方法。

30

【請求項67】

プロトスペーサー隣接モチーフ (PAM) 配列が、前記gRNA認識配列の約2~約6ヌクレオチド下流にある、請求項63または請求項64に記載の方法。

【請求項68】

前記gRNAが、約17~約23個のヌクレオチドを含む、請求項63~67のいずれか1項に記載の方法。

【請求項69】

前記gRNA認識配列が、配列番号24~34のいずれか1つに記載のヌクレオチド配列を含む、請求項63~67のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項70】

乾癬を有する対象を治療する方法であって、Tripartite Motif Containing 65 (TRIM65) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項71】

前記乾癬が、滴状乾癬、局面型乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、または乾癬性紅皮症である、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

さらに、1型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはインターフェロン誘導ヘリカ

50

ーゼCドメイン1 (I F I H 1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項70または請求項71に記載の方法。

【請求項73】

前記TRIM65阻害剤が、TRIM65核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項70～72のいずれか1項に記載の方法。

【請求項74】

前記抑制核酸分子が、TRIM65のmRNAにハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉RNA (siRNA)、または短ヘアピンRNA (shRNA) を含む、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

さらに、前記対象の生体サンプルにおけるTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を検出することを含む、請求項70～74のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項76】

さらに、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量で対象に投与することを含む、請求項75に記載の方法であって、前記TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子は、前記生体サンプルに存在しない、前記方法。

【請求項77】

さらに、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で、前記TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に投与することを含む、請求項75に記載の方法。

20

【請求項78】

前記TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドが、TRIM65 Gly382 Argである、請求項75～77のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

前記検出ステップが、インビトロで行われる、請求項75～78のいずれか1項に記載の方法。

【請求項80】

乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法であって、前記対象は、乾癬を有し、以下のステップ：

30

前記対象が、Tripartite Motif Containing 65 (TRIM65) の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを、

前記対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び

前記生体サンプルにおいて、前記対象が前記TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより判断するステップ、ならびに

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、TRIM65参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはTRIM65阻害剤を前記対象に投与するステップ、

40

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、前記TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはTRIM65阻害剤を前記対象に投与するステップ、あるいは

前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、前記TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続するステップ

を含む前記方法であり、

前記TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、前記対象が、乾癬発症のリスクが低

50

いことを示す、前記方法。

【請求項 8 1】

前記対象が、TRIM65 参照であり、前記対象は、前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び/または TRIM65 阻害剤を投与される、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記対象が、TRIM65 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象は、前記乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び/または TRIM65 阻害剤を投与される、請求項 8 0 に記載の方法。

10

【請求項 8 3】

さらに、1 型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはインターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン 1 (IFIH1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項 8 0 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 TRIM65 の予測される機能喪失ポリペプチドが、TRIM65 Gly382 Arg である、請求項 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記 TRIM65 阻害剤が、TRIM65 核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 8 6】

前記抑制核酸分子が、TRIM65 の mRNA にハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉 RNA (siRNA)、または短ヘアピン RNA (shRNA) を含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 8 7】

乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法であって、対象から得た生体サンプルにおいて、Tripartite Motif Containing 65 (TRIM65) の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする TRIM65 ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を判断することもしくは判断したことを含む前記方法であり、

30

前記対象が TRIM65 参照の場合、前記対象は、乾癬発症のリスクが高く、前記対象が TRIM65 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする TRIM65 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性もしくはホモ接合性である場合、前記対象は、乾癬発症のリスクが低い、前記方法。

【請求項 8 8】

前記 TRIM65 の予測される機能喪失ポリペプチドが、TRIM65 Gly382 Arg である、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記判断ステップが、インビトロで行われる、請求項 8 7 または請求項 8 8 に記載の方法。

40

【請求項 9 0】

前記対象が、TRIM65 参照であり、前記対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び/または TRIM65 阻害剤を投与される、請求項 8 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記対象が、TRIM65 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であり、前記対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、投与されるかもしくは投与を継続され、及び/または TRIM65 阻害剤を投与される、請求項 8 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 2】

50

さらに、1型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはインターフェロン誘導ヘリカーゼCドメイン1 (IFIH1) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項87~91のいずれか1項に記載の方法。

【請求項93】

Tripartite Motif Containing 65 (TRIM65) の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有する対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療または抑制する治療薬。

【請求項94】

前記TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドが、TRIM65 Gly382 Argである、請求項93に記載の治療薬。

【請求項95】

Tripartite Motif Containing 65 (TRIM65) 参照である対象、またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するためのTRIM65阻害剤。

【請求項96】

前記TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドが、TRIM65 Gly382 Argである、請求項95に記載のTRIM65阻害剤。

【請求項97】

前記TRIM65阻害剤が、TRIM65核酸分子にハイブリダイズする抑制核酸分子を含む、請求項95または請求項96に記載のTRIM65阻害剤。

【請求項98】

前記抑制核酸分子が、TRIM65のmRNAにハイブリダイズするアンチセンス核酸分子、低分子干渉RNA (siRNA)、または短ヘアピンRNA (shRNA) を含む、請求項97に記載のTRIM65阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表の参照

本出願は、2022年6月9日に作成された、18923800302 SEQという名称で228キロバイトのサイズのテキストファイルとして電子的に提出された配列表を含む。該配列表は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、インターフェロン誘導ヘリカーゼCドメイン1 (IFIH1) 阻害剤及び/またはTripartite Motif Containing 65 (TRIM65) 阻害剤による乾癬を有する対象の治療、ならびに乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

乾癬は、銀白色の鱗屑に加え、皮膚の小隆起の存在を特徴とする自己免疫性皮膚疾患である。これらの乾癬性病変は、ほとんどの場合、肘、膝、体幹及び頭皮に生じる。鱗屑が落ちた部分には、「アウスピッツ現象」と呼ばれる微小な出血点が現れる。疾患の経過に關与する主要な病態生理学的な事象は、表皮増殖及び代謝活性の亢進、真皮領域における毛細血管の増殖、ならびに炎症細胞による真皮及び表皮の浸潤である。コールタール及びサリチル酸は、ふけ、脂漏性及び乾癬の薬物に関する最終モノグラフで述べられているわずか2つのカテゴリーIの薬物である。細胞分裂中期に細胞の増殖を阻止する同様に有用ないくつかの処方薬、例えば、テオフィリンも存在する。

【0004】

乾癬は、環境要因によって引き起こされる遺伝性疾患であると考えられている。例えば、症状は多くの場合、冬季に、また、ある特定の薬剤、例えば、ベータ遮断薬またはNS

10

20

30

40

50

A I Dで悪化する。感染及び精神的ストレスも誘因になり得る。疾患が増悪するこれらの期間は、急性増悪と呼ばれる。乾癬には、5つの主な型、すなわち、局面型、滴状、インバース、膿疱性、及び紅皮症が存在する。尋常性乾癬としても知られる局面型乾癬が最も一般的であり、症例の約90パーセントを占めている。これは典型的には、上部に白色の鱗屑が付着した紅斑を示す。最も一般的には、乾癬に罹患する体の領域は、背中、脛、中心領域、及び頭皮である。滴状乾癬は、水滴形状の病変を有する。膿疱性乾癬は、非感染性の小さな膿疱を呈する。乾癬性紅皮症は、発疹が非常に広範囲に及ぶ場合に生じ、他の型のいずれからも発生する可能性がある。ほとんどの患者では、指の爪及び足指の爪の色の変化が生じることが多い。

【0005】

10

乾癬の発症機序には、皮膚細胞に反応する免疫系が関与している。皮膚細胞は、乾癬では、通常の28~30日ではなく、3~5日ごとに置き換わる。これらの変化は、樹状細胞、マクロファージ、及びT細胞を含む真皮における炎症カスケードによって誘発されるケラチノサイトの早期成熟に起因すると考えられている。これらの免疫細胞は、真皮から表皮へ移動し、炎症化学シグナル(サイトカイン)、例えば、インターロイキン、腫瘍壊死因子-a、インターロイキン-1b、インターロイキン-6、及びインターロイキン-22を分泌する。これらの分泌された炎症シグナルは、ケラチノサイトを刺激して増殖させると考えられる。

【0006】

インターフェロン誘導ヘリカーゼCドメイン1(IFIH1)は、ウイルス核酸の細胞質センサーとして作用する、ウイルス感染の検出ならびにI型インターフェロン及び炎症性サイトカインの誘導を含めた抗ウイルス応答のカスケードの活性化で主要な役割を果たす自然免疫受容体をコードする。そのリガンドは、5'キャップで2'-O-メチル化を欠くmRNA及び長いdsRNA(長さ>1kb)を含む。リガンド結合により、IFIH1は、ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質(MAVS/IPS1)と会合し、これがIKK関連キナーゼTBK1及びIKBKEを活性化し、これらがインターフェロン調節因子IRF3及びIRF7をリン酸化し、これらが次いで、インターフェロン(IFN)、IFN-アルファ及びIFN-ベータを含めた抗ウイルス免疫遺伝子の転写を活性化する。IFIH1は、Picornaviridaeファミリーメンバー、例えば、脳心筋炎ウイルス(EMCV)及びメング脳心筋炎ウイルス(ENMG)を検出する役割を果たしている。IFIH1はまた、ウイルス感染時にリボヌクレアーゼL(RNase L)によって産生されるRNA代謝産物の認識を通じて自然免疫シグナル伝達を増幅する上で重要な役割を果たす。IFIH1は、ナチュラルキラー細胞機能の増強に関与する可能性があり、いくつかの腫瘍細胞株の増殖抑制及びアポトーシスに関与する可能性がある。

20

30

【0007】

Tripartite Motif Containing 65(TRIM65)は、E3ユビキチンリガーゼであり、様々な細胞過程、及び腫瘍進行の調節因子である。配列コンセンサスによれば、TRIM65は、三要素モチーフファミリーに属する。TRIM65は、当初は脳白質病変に関連するSNPを有する遺伝子として同定されたが、その後、マイクロRNA機能の調節のための補因子であることが分かった。TRIM65は、TNRC6のユビキチン化により、そのE3ユビキチンリガーゼ活性を確立しながらマイクロRNA活性を調節する。免疫応答に関与する他のTRIMメンバーと同様、TRIM65もまた、基質タンパク質のユビキチン化によってウイルス誘導性の自然免疫応答に関与する。

40

【発明の概要】

【0008】

本開示は、乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、IFIH1阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0009】

50

本開示はまた、滴状乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0010】

本開示はまた、局面型乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0011】

本開示はまた、インパース乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0012】

本開示はまた、膿疱性乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。 10

【0013】

本開示はまた、乾癬性紅皮症を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0014】

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有し、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて、該対象がI F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより、該対象が、該I F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを判断するステップ、ならびに該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、I F I H 1参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはI F I H 1阻害剤を該対象に投与するステップ、該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該I F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはI F I H 1阻害剤を該対象に投与するステップ、あるいは、該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該I F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続するステップ、を含み、ここで、該I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。 20 30

【0015】

本開示はまた、乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法を提供し、該方法は、対象から得た生体サンプルにおいて、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を判断することまたは判断したことを含み、該対象がI F I H 1参照の場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高く、該対象が、該I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性もしくはホモ接合性である場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。 40

【0016】

本開示はまた、I F I H 1ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子を有する対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を提供し、該ヌクレオチド配列は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む。

【0017】

本開示はまた、I F I H 1参照である対象、またはI F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するためのI F I H 1阻害剤を提供する。

【0018】

本開示はまた、乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、T R I M 6 5 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【0019】

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有し、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて、該対象が、T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより、該対象が該T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを判断するステップ、ならびに該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、T R I M 6 5 参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはT R I M 6 5 阻害剤を該対象に投与するステップ、該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続する、及び/またはT R I M 6 5 阻害剤を該対象に投与するステップ、あるいは、該乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続するステップ、を含み、ここで、該T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。

【0020】

本開示はまた、乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法を提供し、該方法は、対象から得た生体サンプルにおいて、T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を判断することまたは判断したことを含み、該対象がT R I M 6 5 参照の場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高く、該対象が該T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性もしくはホモ接合性である場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。

【0021】

本開示はまた、T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を有する対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療または抑制する治療薬を提供する。

【0022】

本開示はまた、T R I M 6 5 参照である対象、またはT R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するためのT R I M 6 5 阻害剤を提供する。

【0023】

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

【0024】

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

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】共通のT R I M 6 5 乾癬バリエーションが、皮膚でのT R I M 6 5 発現の増加に関するe Q T Lであることを示す。

【図2-1】N - H A - I F I H 1 及びN - F l a g T R I M 6 5 - W T (上) またはN - F l a g T R I M 6 5 - G 3 8 2 R (下) で一過性にトランスフェクトされたH E K 2 9 3 - H Z 細胞の免疫蛍光分析、T R I M 6 5 - G 3 8 2 R タンパク質の異常発現を明ら

10

20

30

40

50

かにしている（パネルA）、WTとTRIM65-G382RとのN-HA-IFIH1の共局在化%（パネルB）、WT TRIM65及びTRIM65-G382RとIFIH1との共局在化%（パネルC）、N-HA-IFIH1とN-FlagTRIM65-WTまたはN-FlagTRIM65-G382R間のManders Overlap係数（共局在化なしの0.0から完全共局在化の1.0の範囲）、IFIH1とTRIM65-G382R間で有意に低い共局在化を明らかにしている（パネルD）、ウェスタンプロット分析、N-Flag-TRIM65-G382Rで、N-Flag-TRIM65-WTと比較した発現の低下を明らかにしている（パネルE）、ならびに空のベクター、N-eGFP-TRIM65-WT、またはN-eGFP-TRIM65-G382RでトランスフェクトされたHEK-ISRE-Lucレポーター細胞（パネルF及びG）を示し、ISRE活性化は、96ウェルプレートにて、0.05µgのポリ(i:c)（パネルF）及び5000UのIFN-（パネルG）に反応したルシフェラーゼレポーター活性によって測定し、N-eGFP-TRIM65-G382Rをトランスフェクトされた細胞は、N-eGFP-TRIM65-WTと比較して、ポリ(i:c)及びIFN-に反応したISRE活性化が低い。

10

【図2-2】同上。

【図2-3】同上。

【図2-4】同上。

【発明を実施するための形態】

【0026】

20

本開示の態様に関連する様々な用語が、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用されている。かかる用語は、別段指摘されない限り、当技術分野における通常の意味を与えられるものとする。他の具体的に定義される用語は、本明細書に提供する定義と一致した様式で解釈されるものとする。

【0027】

別段明確に述べられない限り、本明細書において説明される任意の方法または態様は、そのステップが特定の順序で遂行されることを要求するものとして解釈されるようには一切意図されない。したがって、方法の請求項が、ステップが特定の順序に限定されるべきことを、特許請求の範囲または説明中で具体的に述べない場合には、いかなる点でも、順序が暗示されることは一切意図されない。これは、ステップもしくは動作フローの配置に関する論理の問題、文法構成もしくは句読点に由来する平明な意味、または本明細書中に記載される態様の数もしくは型を含めた解釈のためのあらゆる可能性のある表示されていない基準についても当てはまる。

30

【0028】

本明細書で使用される、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別段文脈による明瞭な定めがない限り、複数の指示物を包含する。

【0029】

本明細書で使用される、「約」という用語は、列挙された数値が近似であり、小さな変動が、開示される実施形態の実践に大きく影響しないことを意味する。数値が使用される場合に、別段文脈によって指摘されない限り、「約」という用語は、数値が±10%変動し得ること、及び開示される実施形態の範囲内にとどまり得ることを意味する。

40

【0030】

本明細書で使用される、「含む」という用語は、特定の実施形態では、所望に応じて、「からなる」または「から本質的になる」と置き換えてもよい。

【0031】

本明細書で使用される、核酸分子またはポリペプチドに関して、「単離された」という用語は、該核酸分子またはポリペプチドが、例えば、血液及び/または動物組織から離れて、その本来の環境以外の状態にあることを意味する。いくつかの実施形態では、単離された核酸分子またはポリペプチドは、他の核酸分子または他のポリペプチド、特に動物起源の他の核酸分子またはポリペプチドを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、該

50

核酸分子またはポリペプチドは、高度に精製された形態、すなわち、95%超純粋または99%超純粋であり得る。この文脈で使用される場合、「単離された」という用語は、代替的な物理的形態、例えば、二量体の同じ核酸分子もしくはポリペプチド、または代替のリン酸化されたもしくは誘導体化された形態の存在を排除しない。

【0032】

本明細書で使用される、「核酸」、「核酸分子」、「核酸配列」、「ポリヌクレオチド」、または「オリゴヌクレオチド」という用語は、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を含むことができ、DNA及び/またはRNAを含むことができ、一本鎖、二本鎖、または多重鎖であることができる。核酸の1本の鎖は、その相補体も指す。

【0033】

本明細書で使用される、「対象」という用語は、哺乳類を含めた任意の動物を含む。哺乳類としては、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタ等）、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコ等）、実験用動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ等）、及び非ヒト霊長類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では、該対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、該ヒトは、医師にかかっている患者である。

【0034】

ヒトにおける乾癬発症のリスクの低下と関連するIFIH1遺伝子のまれなバリエーションが、本開示によって同定されている。例えば、ヒトIFIH1参照（配列番号1を参照のこと）における38,690位のグアニンをシトシンに変更する遺伝子変化は、かかる変化を有するヒトが、乾癬発症のリスクが低下している可能性があることを示すことが観察されている。全体として、本明細書に記載の遺伝分析は、驚くべきことに、IFIH1遺伝子及び、特に、IFIH1遺伝子のバリエーションが、乾癬発症のリスクの低下と関連することを示す。したがって、乾癬発症のリスクが高いIFIH1参照である対象は、乾癬が予防され、その症状が軽減され、及び/または症状の発症が抑制されるように治療され得る。したがって、本開示は、対象におけるかかるバリエーションの同定を活用することによって、かかる対象における乾癬、例えば、局面型乾癬、滴状感染、インバース感染、膿疱性乾癬及び/または乾癬性紅皮症発症のリスクを特定もしくは階層化し、または対象を、乾癬、例えば、局面型乾癬、滴状感染、インバース感染、膿疱性乾癬及び/または乾癬性紅皮症発症のリスクが高いと診断し、リスクがある対象または活動性疾患を有する対象がそれに応じて治療され得る方法を提供する。

【0035】

TRIM65 Gly382Argバリエーションは、TRIM65の細胞局在及び発現レベルを変更することが観察された。TRIM65 Gly382Argは、その結合パートナーであるIFIH1との共同在化の減少を示す。この観察は、TRIM65 Gly382Arg構築物をトランスフェクトされた細胞におけるIFN-aまたはポリ(i:c)による刺激に反応するインターフェロン刺激応答因子(ISRE)活性の低下とともに、このバリエーションが、インターフェロン経路活性化の低下をもたらす可能性があり、これが乾癬に対して保護的であり得ることを示唆する。

【0036】

本開示によれば、さらに、IFIH1の変異の総負荷が、乾癬発症のリスクの低下と関連することが観察された。また、本開示によれば、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子の総負荷が、乾癬、例えば、局面型乾癬、滴状乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬及び/または乾癬性紅皮症発症のリスクの低下において、累積的な保護効果を有することも観察された。したがって、乾癬を有するヒトは、IFIH1を阻害する分子で治療され得ると考えられる。したがって、本開示は、対象におけるかかるバリエーションの同定、及びかかるバリエーションを有することの総負荷を活用することによって、かかる対象における乾癬のリスクを特定もしくは階層化し、または対象を、乾癬を有すると診断し、リスクがある対象または活動性疾患を有する対象が治療され得る方法を提供する。

【0037】

10

20

30

40

50

本開示の目的のために、任意の特定の対象を、3つのIFIH1遺伝子型、すなわち、
i) IFIH1参照、ii) IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする
IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性、またはiii) IFIH1
の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核
酸分子についてホモ接合性のうちの1つを有すると分類することができる。対象がIFIH1
の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核
酸分子のコピーを有さない場合、該対象はIFIH1参照である。対象がIFIH1の予
測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子の
単一のコピーを有する場合、該対象は、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドを
コードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である。IFI
IH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション
核酸分子は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または
予測される完全な機能喪失を有するIFIH1ポリペプチドをコードする任意のIFIH1
核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子）である。部
分的機能喪失（または予測される部分的機能喪失）を有するIFIH1ポリペプチドを有
する対象は、IFIH1に関して低形質である。いくつかの実施形態では、該IFIH1
の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分
子は、配列番号2に従う38,690位に対応する位置にシトシンを含むIFIH1ゲノ
ム核酸分子である。対象がIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFI
IH1ミスセンスバリエーション核酸分子の2つのコピーを有する場合、該対象は、IFI
IH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核
酸分子についてホモ接合性である。

【0038】

IFIH1参照であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対
象は、乾癬、例えば、局面型乾癬、滴状乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、及び/また
は乾癬性紅皮症発症のリスクが高い。IFIH1参照、またはIFIH1の予測される機
能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテ
ロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、I
FIH1阻害剤によって治療され得る。

【0039】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該IFIH1の予測される機能喪失ポリペ
プチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子は、部分的な機能喪失、完
全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有する
IFIH1ポリペプチドをコードする任意のIFIH1核酸分子（例えば、ゲノム核酸分
子、mRNA分子、またはcDNA分子）であり得る。例えば、該IFIH1の予測され
る機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子は、配列
番号2に従う38,690位に対応する位置にシトシンを含む。

【0040】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該IFIH1の予測される機能喪失ポリペ
プチドは、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予
測される完全な機能喪失を有する任意のIFIH1ポリペプチドであり得る。本明細書に
記載の実施形態のいずれかでは、該IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドは、本
明細書に記載のIFIH1ポリペプチドのいずれかであり得る。

【0041】

本開示の目的のために、任意の特定の対象を、3つのTRIM65遺伝子型、すなわち
、i) TRIM65参照、ii) TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコー
ドするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性、またはiii
) TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンス
バリエーション核酸分子についてホモ接合性のうちの1つを有すると分類することができ
る。対象がTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセ

10

20

30

40

50

ンスバリエント核酸分子のコピーを有さない場合、該対象はTRIM65参照である。対象がTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子の単一のコピーを有する場合、該対象は、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子についてヘテロ接合性である。TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するTRIM65ポリペプチドをコードする任意のTRIM65核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子）である。部分的機能喪失（または予測される部分的機能喪失）を有するTRIM65ポリペプチドを有する対象は、TRIM65に関して低形質である。いくつかの実施形態では、該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドは、TRIM65 Gly382Argである。対象がTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子の2つのコピーを有する場合、該対象は、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子についてホモ接合性である。

10

20

30

40

50

【0042】

TRIM65参照であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、乾癬、例えば、局面型乾癬、滴状乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、及び/または乾癬性紅皮症発症のリスクが高い。TRIM65参照、またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子についてヘテロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、TRIM65阻害剤によって治療され得る。

【0043】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するTRIM65ポリペプチドをコードする任意のTRIM65核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子）であり得る。例えば、該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエント核酸分子は、TRIM65 Gly382Argをコードし得る。

【0044】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドは、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有する任意のTRIM65ポリペプチドであり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドは、本明細書に記載のTRIM65ポリペプチドのいずれかであり得る。

【0045】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、乾癬は、局面型乾癬、滴状乾癬、インバース乾癬、膿疱性乾癬、もしくは乾癬性紅皮症、またはそれらの任意の組み合わせである。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該乾癬は、滴状乾癬である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該乾癬は、局面型乾癬である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該乾癬は、インバース乾癬である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該乾癬は、膿疱性乾癬である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、該乾癬は、乾癬性紅皮症である。

【0046】

局面型乾癬の症状としては、典型的には、肘、膝、頭皮、背中、及び腰に生じる、皮膚の上に鱗屑性の銀白色の局面で覆われた隆起した炎症した赤色病変が挙げられる。局面型乾癬は、爪、脚、手、生殖器、及び乳房にも見られる。滴状乾癬の症状としては、典型的には、胴体、腕、及び脚に生じる、小さい、ピンク色の個々の斑点が挙げられる。インバース乾癬の症状としては、典型的には、腋窩、鼠径部、乳房下、ならびに生殖器及び臀部

の周囲の皮膚のひだに生じる、滑らかで光沢のある鮮紅色病変が挙げられる。膿疱性乾癬の症状としては、ある特定の領域、例えば、手及び足に限局されるか、または全身を覆う、赤い皮膚に囲まれた非感染性の帯黄色膿疱が挙げられる。乾癬性紅皮症の症状としては、典型的には体表のほとんどを覆う広範囲の真っ赤な皮膚及びシート状の落屑が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

本開示は、乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【 0 0 4 8 】

本開示はまた、滴状乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。 10

【 0 0 4 9 】

本開示はまた、局面型乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【 0 0 5 0 】

本開示はまた、インパース乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【 0 0 5 1 】

本開示はまた、膿疱性乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。 20

【 0 0 5 2 】

本開示はまた、乾癬性紅皮症を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、I F I H 1 阻害剤を該対象に投与することを含む。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、該 I F I H 1 阻害剤は、抑制核酸分子を含む。抑制核酸分子の例としては、アンチセンス核酸分子、低分子干渉 RNA (s i R N A)、及び短ヘアピン RNA (s h R N A) が挙げられるがこれらに限定されない。かかる抑制核酸分子は、I F I H 1 核酸分子の任意の領域を標的とするように設計され得る。いくつかの実施形態では、該アンチセンス RNA、s i R N A、または s h R N A は、当該対象の細胞において、I F I H 1 のゲノム核酸分子または m R N A 分子内の配列とハイブリダイズし、該 I F I H 1 ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該 I F I H 1 阻害剤は、アンチセンス分子を含み、これは、当該対象の細胞において、I F I H 1 のゲノム核酸分子または m R N A 分子とハイブリダイズし、該 I F I H 1 ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該 I F I H 1 阻害剤は、s i R N A を含み、これは、当該対象の細胞において、I F I H 1 のゲノム核酸分子または m R N A 分子とハイブリダイズし、該 I F I H 1 ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該 I F I H 1 阻害剤は、s h R N A を含み、これは、当該対象の細胞において、I F I H 1 のゲノム核酸分子または m R N A 分子とハイブリダイズし、該 I F I H 1 ポリペプチドの発現を低下させる。 30

【 0 0 5 4 】

本開示はまた、乾癬を有する対象を治療する方法を提供し、該方法は、T R I M 6 5 阻害剤を該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該乾癬は、滴状乾癬、局面型乾癬、インパース乾癬、膿疱性乾癬、または乾癬性紅皮症である。いくつかの実施形態では、該乾癬は、滴状乾癬である。いくつかの実施形態では、該乾癬は、局面型乾癬である。いくつかの実施形態では、該乾癬は、インパース乾癬である。いくつかの実施形態では、該乾癬は、膿疱性乾癬である。いくつかの実施形態では、該乾癬は、乾癬性紅皮症である。 40

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、該 T R I M 6 5 阻害剤は、抑制核酸分子を含む。抑制核酸分子の例としては、アンチセンス核酸分子、低分子干渉 RNA (s i R N A)、及び短ヘア 50

ピンRNA (shRNA) が挙げられるがこれらに限定されない。かかる抑制核酸分子は、TRIM65核酸分子の任意の領域を標的とするように設計され得る。いくつかの実施形態では、該アンチセンスRNA、siRNA、またはshRNAは、当該対象の細胞において、TRIM65のゲノム核酸分子またはmRNA分子内の配列とハイブリダイズし、該TRIM65ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、アンチセンス分子を含み、これは、当該対象の細胞において、TRIM65のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズし、該TRIM65ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、siRNAを含み、これは、当該対象の細胞において、TRIM65のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズし、該TRIM65ポリペプチドの発現を低下させる。いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、shRNAを含み、これは、当該対象の細胞において、TRIM65のゲノム核酸分子またはmRNA分子とハイブリダイズし、該TRIM65ポリペプチドの発現を低下させる。

10

【0056】

該抑制核酸分子は、RNA、DNA、またはRNA及びDNAの両方を含み得る。該抑制核酸分子はまた、異種核酸配列に、例えば、ベクター中で、または異種標識に、連結もしくは融合され得る。例えば、該抑制核酸分子は、該抑制核酸分子及び異種核酸配列を含むベクター内にある場合もあれば、それらを含む外来ドナー配列としての場合もある。該抑制核酸分子はまた、異種標識に連結または融合され得る。該標識は、直接検出可能（例えば、フルオロフォア等）の場合もあれば、間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、またはフルオロフォアクエンチャー等）の場合もある。かかる標識は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、または化学的な手段によって検出可能であり得る。かかる標識としては、例えば、放射性同位体標識、顔料、染料、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が挙げられる。該標識は、例えば、化学発光物質、金属含有物質、または酵素による二次的なシグナル生成が生じる場合には酵素であってもよい。「標識」という用語は、「タグ」またはハプテンも指す場合もあり、これは、コンジュゲートされた分子に選択的に結合することができ、該コンジュゲートされた分子は、その後基質とともに添加された場合に、検出可能なシグナルを生成するために使用される。例えば、ビオチンは、タグとして、該タグに結合する西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) のアビジンまたはストربتアビジンコンジュゲートとともに使用され、熱量測定 (calorimetric) 基質 (例えば、テトラメチルベンジジン (TMB) 等) または蛍光発生基質を使用して、HRPの存在を検出するために検査され得る。精製を容易にするタグとして使用され得る例示的な標識としては、myc、HA、FLAGもしくは3XFLAG、6XHisもしくはポリヒスチジン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのFc部分が挙げられるがこれらに限定されない。多数の標識としては、例えば、粒子、フルオロフォア、ハプテン、酵素、及びそれらの熱量測定基質、蛍光発生基質、及び化学発光基質、ならびに他の標識が挙げられる。

20

30

【0057】

該抑制核酸分子は、例えば、ヌクレオチド、または非天然ヌクレオチドもしくは修飾ヌクレオチド、例えば、ヌクレオチドアナログまたは代替ヌクレオチドを含み得る。かかるヌクレオチドとしては、修飾された塩基、糖、もしくはリン酸基を含む、または非天然部分をその構造に組み込むヌクレオチドが挙げられる。非天然ヌクレオチドの例としては、ジデオキシヌクレオチド、ビオチン化ヌクレオチド、アミノ化ヌクレオチド、脱アミノ化ヌクレオチド、アルキル化ヌクレオチド、ベンジル化ヌクレオチド、及びフルオロフォア標識されたヌクレオチドが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0058】

該抑制核酸分子はまた、1つ以上のヌクレオチドアナログまたは代替ヌクレオチドも含み得る。ヌクレオチドアナログは、塩基部分、糖部分、またはリン酸部分のいずれかに対する修飾を含むヌクレオチドである。塩基部分に対する修飾としては、A、C、G、及び

50

T/Uの天然修飾及び合成修飾、ならびに異なるプリン塩基またはピリミジン塩基、例えば、プソイドウリジン、ウラシル-5-イル、ヒポキサンチン-9-イル(I)、及び2-アミノアデニン-9-イル等が挙げられるがこれらに限定されない。修飾塩基としては、5-メチルシトシン(5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル(プソイドウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル及び他の8-置換アデニン及びグアニン、5-ハロ(例えば、5-プロモ等)、5-トリフルオロメチル及び他の5-置換のウラシル及びシトシン、5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン、7-メチルアデニン、8-アザグアニン、8-アザアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、3-デアザグアニン、ならびに3-デアザアデニンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0059】

ヌクレオチドアナログは、糖部分の修飾を含む場合もある。糖部分に対する修飾としては、リボース及びデオキシリボースの天然修飾及び合成修飾が挙げられるがこれらに限定されない。糖修飾としては、これらに限定されないが、2'位での以下の修飾：OH、F、O-、S-、もしくはN-アルキル、O-、S-、もしくはN-アルケニル、O-、S-もしくはN-アルキニル、またはO-アルキル-O-アルキルが挙げられ、該アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、置換または非置換のC₁₋₁₀アルキルまたはC₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルであり得る。例示的な2'糖修飾としてはまた、これらに限定されないが、-O[(CH₂)_nO]_mCH₃、-O(CH₂)_nOCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、-O(CH₂)_nCH₃、-O(CH₂)_n-ONH₂、及び-O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂が挙げられる、ここで、n及びmは、独立して、1~約10である。2'位での他の修飾としては、これらに限定されないが、C₁₋₁₀アルキル、置換低級アルキル、アルカリール、アラルキル、O-アルカリールまたはO-アラルキル、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、挿入剤、オリゴヌクレオチドの薬物動態学的特性を改善する基、またはオリゴヌクレオチドの薬物力学的特性を改善する基、及び同様の特性を有する他の置換基が挙げられる。同様の修飾は、糖の他の位置、特に、3'末端ヌクレオチド上または2'-5'結合オリゴヌクレオチド中の糖の3'位、及び5'末端ヌクレオチドの5'位でも行われ得る。修飾糖としては、架橋環酸素における修飾、例えば、CH₂及びSを含むものも挙げられ得る。ヌクレオチド糖アナログは、糖模倣体、例えば、シクロブチル部分をペントフラノシル糖の代わりに有することもできる。

【0060】

ヌクレオチドアナログは、リン酸部分で修飾される場合もある。修飾リン酸部分としては、これらに限定されないが、2つのヌクレオチド間の結合が、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチルホスホネート及び他のアルキルホスホネート(3'-アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む)、ホスフィネート、ホスホロアミデート(3'-アミノホスホロアミデート及びアミノアルキルホスホロアミデートを含む)、チオノホスホロアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、ならびにボラノホスフェートを含むように修飾され得るものが挙げられる。2つのヌクレオチド間のこれらのリン酸結合または修飾リン酸結合は、3'-5'結合の場合も2'-5'結合の場合もあり、該結合は、逆向きの極性、例えば、3'-5'から5'-3'または2'-5'から5'-2'を含み得る。様々な塩、混合塩、及び遊離酸形態も含まれる。代替ヌクレオチドとしては、ペプチド核酸(PNA)も挙げられる。

ウイルスベクターであり得る。いくつかの実施形態では、該ベクターは、プラスミドまたはコスミド（例えば、追加のDNAセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖DNA等）である。いくつかの実施形態では、該ベクターは、ウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントが、該ウイルスゲノムにライゲートされ得る。発現ベクターとしては、プラスミド、コスミド、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）、植物ウイルス、例えば、カリフラワーモザイクウイルス及びタバコモザイクウイルス、酵母人工染色体（YAC）、エプスタイン・バー（EBV）由来エピソーム、ならびに当技術分野で既知の他の発現ベクターが挙げられるがこれらに限定されない。

【0068】

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

【0069】

いくつかの実施形態では、該IFIH1阻害剤またはTRIM65阻害剤は、認識配列（複数可）で1つ以上の切り込みまたは二重鎖切断を誘導するヌクレアーゼ剤、またはIFIH1のゲノム核酸分子またはTRIM65のゲノム核酸分子内の認識配列に結合するDNA結合タンパク質を含む。該認識配列は、IFIH1遺伝子もしくはTRIM65遺伝子のコード領域内、または該遺伝子の発現に影響を及ぼす調節領域内に位置し得る。該DNA結合タンパク質またはヌクレアーゼ剤の認識配列は、イントロン、エクソン、プロモーター、エンハンサー、調節領域、または任意の非タンパク質コード領域に位置し得る。該認識配列は、該IFIH1遺伝子またはTRIM65遺伝子の開始コドンを含む場合もあれば、それに接近している場合もある。例えば、該認識配列は、開始コドンから約10、約20、約30、約40、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドに位置し得る。別の例として、各々が開始コドンを含むかまたはこれに接近しているヌクレアーゼ認識配列を標的とする、2つ以上のヌクレアーゼ剤が使用され得る。別の例として、一方が開始コドンを含むかまたはそれに接近しているヌクレアーゼ認識配列を標的とし、他方が終止コドンを含むかまたはそれに接近しているヌクレアーゼ認識配列を標的とする2つのヌクレアーゼ剤を使用することができ、これらのヌクレアーゼ剤による切断により、該2つのヌクレアーゼ認識配列間のコード領域が削除され得る。所望の認識配列への切り込みまたは二重鎖切断を誘導する任意のヌクレアーゼ剤が、本明細書に開示する方法及び組成物において使用され得る。所望の認識配列に結合する任意のDNA結合タンパク質が、本明細書に開示する方法及び組成物において使用され得る。

【0070】

本明細書における使用に適したヌクレアーゼ剤及びDNA結合タンパク質としては、ジンクフィンガータンパク質もしくはジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）ペア、転写活性化因子様エフェクター（TALE）タンパク質もしくは転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（CRISPR）/CRISPR関連（Cas）系が挙げられるがこれらに限定されない。該認識配列の長さは変化させることができ、例えば、ジンクフィンガータンパク質もしくはZFNペアでは、約30～36bp、各ZFNでは約15～18bp、TALEタンパク質もしくはTALENでは約36bp、及びCRISPR/CasガイドRNAでは約20bpである認識配列を含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、CRISPR/Cas系を使用して、細胞内のIFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子を修飾することができる。本明細書に開示する方法及び組成物は、IFIH1またはTRIM65核酸分子の部位特異的切断のためにCRIS

10

20

30

40

50

PR複合体(Casタンパク質と複合体化したガイドRNA(gRNA)を含む)を利用することによるCRISPR-Cas系を使用し得る。

【0072】

Casタンパク質は、一般に、gRNAと相互作用し得る少なくとも1つのRNA認識または結合ドメインを含む。Casタンパク質は、ヌクレアーゼドメイン(例えば、DNaseドメインまたはRNaseドメイン等)、DNA結合ドメイン、ヘリカーゼドメイン、タンパク質-タンパク質相互作用ドメイン、二量体化ドメイン、及び他のドメインも含み得る。適切なCasタンパク質としては、例えば、野生型Cas9タンパク質及び野生型Cpf1タンパク質(例えば、FnCpf1等)が挙げられる。Casタンパク質は、IFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子にて二重鎖切断を創出するための完全な切断活性を有する場合もあれば、IFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子にて一本鎖切断を創出するニッカーゼである場合もある。Casタンパク質の追加の例としては、Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas5e(CasD)、Cas6、Cas6e、Cas6f、Cas7、Cas8a1、Cas8a2、Cas8b、Cas8c、Cas9(Csn1またはCsx12)、Cas10、Cas10d、CasF、CasG、CasH、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1(CasA)、Cse2(CasB)、Cse3(CasE)、Cse4(CasC)、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、及びCu1966、ならびにそれらのホモログまたは修飾型が挙げられるがこれらに限定されない。Casタンパク質は、融合タンパク質として異種ポリペプチドに作動可能に連結させることもできる。例えば、Casタンパク質は、切断ドメイン、後成的修飾ドメイン、転写活性化ドメイン、または転写リプレッサードメインに融合され得る。Casタンパク質は、任意の形態で提供され得る。例えば、Casタンパク質は、タンパク質、例えば、gRNAと複合体化されたCasタンパク質の形態で提供され得る。代替的に、Casタンパク質は、該Casタンパク質をコードする核酸分子、例えば、RNAまたはDNAの形態で提供され得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、IFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子の標的遺伝子修飾は、細胞を、Casタンパク質及びIFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子における標的ゲノム遺伝子座内の1つ以上のgRNA認識配列にハイブリダイズする1つ以上のgRNAと接触させることによって生成され得る。例えば、gRNA認識配列は、配列番号1の領域内に位置し得る。該gRNA認識配列はまた、配列番号1に従う38,690位に対応する位置を含む場合もあれば、それに接近している場合もある。例えば、該gRNA認識配列は、配列番号1に従う38,690位に対応する位置の約1000、約500、約400、約300、約200、約100、約50、約45、約40、約35、約30、約25、約20、約15、約10、または約5ヌクレオチドから位置し得る。該gRNA認識配列は、IFIH1もしくはTRIM65のゲノム核酸分子の開始コドンまたはIFIH1のゲノム核酸分子の終止コドンを含む場合もあれば、それに接近している場合もある。例えば、該gRNA認識配列は、該開始コドンまたは該終止コドンの約10、約20、約30、約40、約50、約100、約200、約300、約400、約500、または約1,000ヌクレオチドから位置し得る。

【0074】

IFIH1またはTRIM65のゲノム核酸分子における標的ゲノム遺伝子座内のgRNA認識配列は、Cas9ヌクレアーゼが標的とするDNA配列の直後の2~6塩基対のDNA配列であるプロトスペーサー隣接モチーフ(PAM)配列の近傍に位置する。標準的なPAMは、配列5'-NGG-3'であり、ここで、「N」は、任意の核酸塩基であり、その後2つのグアニン(「G」)核酸塩基が続く。gRNAは、遺伝子編集のために

C a s 9 をゲノム内のどこにでも輸送することができるが、C a s 9 が P A M を認識する部位以外の部位では編集は生じ得ない。加えて、5' - N G A - 3' は、ヒト細胞にとって高度に効率的な非標準的な P A M であり得る。概して、該 P A M は、該 g R N A が標的とする D N A 配列の約 2 ~ 6 ヌクレオチド下流である。該 P A M は、該 g R N A 認識配列に隣接し得る。いくつかの実施形態では、該 g R N A 認識配列は、3' 末端で該 P A M によって隣接され得る。いくつかの実施形態では、該 g R N A 認識配列は、5' 末端で該 P A M によって隣接され得る。例えば、該 C a s タンパク質の切断部位は、該 P A M 配列の約 1 ~ 約 10、約 2 ~ 約 5 塩基対、または 3 塩基对上流または下流であり得る。いくつかの実施形態（例えば、S . p y o g e n e s に由来する C a s 9 または近縁腫である C a s 9 が使用される場合）では、該非相補鎖の P A M 配列は、5' - N G G - 3' であることが 10
でき、ここで、N は、任意の D N A ヌクレオチドであり、標的 D N A の非相補鎖の g R N A 認識配列の直 3' である。したがって、該相補鎖の P A M 配列は、5' - C C N - 3' であり、ここで、N は、任意の D N A ヌクレオチドであり、標的 D N A の相補鎖の g R N A 認識配列の直 5' である。

【 0 0 7 5 】

g R N A は、C a s タンパク質に結合し、該 C a s タンパク質を I F I H 1 または T R I M 6 5 のゲノム核酸分子内の特定の位置に標的化する R N A 分子である。例示的な g R N A は、I F I H 1 または T R I M 6 5 のゲノム核酸分子に結合またはそれを切断するように C a s 酵素を誘導するのに有効な g R N A であり、該 g R N A は、配列番号 1 (I F I H 1 に関する) に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置を含むかまたはそれに接近している、I F I H 1 または T R I M 6 5 のゲノム核酸分子内の g R N A 認識配列にハイブリダイズする D N A 標的化セグメントを含む。例えば、g R N A は、配列番号 1 に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置の約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 100、約 200、約 300、約 400、約 500、または約 1 , 0 0 0 ヌクレオチドから位置する g R N A 認識配列にハイブリダイズするように選択され得る。他の例示的な g R N A は、該開始コドンまたは該終止コドンを含むまたはそれに接近している I F I H 1 もしくは T R I M 6 5 のゲノム核酸分子内に存在する g R N A 認識配列にハイブリダイズする D N A 標的化セグメントを含む。例えば、g R N A は、それが、該開始コドンの約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 100、約 200、約 300、約 400、約 500、もしくは約 1 , 0 0 0 ヌクレオチドから位置するか、または該終止コドンの約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 100、約 200、約 300、約 400、約 500、もしくは約 1 , 0 0 0 ヌクレオチドから位置する g R N A 認識配列にハイブリダイズするように選択され得る。適切な g R N A は、約 17 ~ 約 25 ヌクレオチド、約 17 ~ 約 23 ヌクレオチド、約 18 ~ 約 22 ヌクレオチド、または約 19 ~ 約 21 ヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、該 g R N A は、20 ヌクレオチドを含み得る。

【 0 0 7 6 】

ヒト I F I H 1 参照遺伝子内に位置する適切な g R N A 認識配列の例は、表 1 に配列番号 24 ~ 34 として示される。

40

【表 1】

表 1:IFIH1 変異 (複数可) 近傍のガイド RNA 認識配列

鎖	gRNA 認識配列	配列番号
-	GCAATGGCAAACCTTCTTGCATGG	24
+	AGATGCAACCAGAGAAGTATGGG	25
+	CAGATGCAACCAGAGAAGTATGG	26
+	TACTACATTCAGTAGAAAGATGG	27
+	TCAACTGAAAAACCAAATACAGG	28
-	TTCTCTGGTTGCATCTGCAATGG	29
+	ATTCAGTAGAAAGATGGCAAAGG	30
-	ACATTAAGCCCATACTTCTCTGG	31
-	TCTTGCATGGCTCCTGTATTTGG	32
-	TTTGGTTTTTCAGTTGATCAAGG	33
-	TTTAAATAATATTTTTTCAGATGG	34

10

20

【0077】

該 Cas タンパク質と該 gRNA は複合体を形成し、該 Cas タンパク質は、該標的 IFIH1 または TRIM65 のゲノム核酸分子を切断する。該 Cas タンパク質は、gRNA の DNA 標的化セグメントが結合する標的 IFIH1 または TRIM65 のゲノム核酸分子に存在する核酸配列の内部または外部の部位で該核酸分子を切断することができる。例えば、CRISPR 複合体 (gRNA 認識配列にハイブリダイズされ、Cas タンパク質と複合体化される gRNA を含む) の形成により、gRNA の DNA 標的化セグメントが結合する IFIH1 または TRIM65 のゲノム核酸分子に存在する核酸配列に、またはその近傍 (例えば、当該配列から 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、またはそれを超える塩基対内等) で、一方または両方の鎖が切断され得る。

30

【0078】

かかる方法は、例えば、該遺伝子の領域が破壊されている、該開始コドンが破壊されている、該終止コドンが破壊されている、または該コード配列が破壊されているもしくは削除された IFIH1 または TRIM65 のゲノム核酸分子をもたらし得る。任意に、該細胞を、さらに、該 IFIH1 または TRIM65 のゲノム核酸分子の標的ゲノム遺伝子座内の追加の gRNA 認識配列にハイブリダイズする 1 つ以上の追加の gRNA と接触させることができる。該細胞を 1 つ以上の追加の gRNA (例えば、第二の gRNA 認識配列にハイブリダイズする第二の gRNA 等) と接触させることにより、該 Cas タンパク質による切断が、2 つ以上の二重鎖切断または 2 つ以上の一本鎖切断を創出し得る。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、該治療方法は、さらに、当該対象の生体サンプルにおける IFIH1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする IFIH1 ミスセンスバリアン

50

ト核酸分子の有無を検出することを含む。本開示全体を通して使用される、「IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子」は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するIFIH1ポリペプチドをコードする任意のIFIH1核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、またはcDNA分子等）である。

【0080】

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有する。いくつかの実施形態では、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて、該対象が、IGIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを判断することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、IFIH1参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続すること、及び/またはIFIH1阻害剤を該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続すること、及び/またはIFIH1阻害剤を該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該IFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続することを含む。該IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、該対象は、IFIH1参照である。いくつかの実施形態では、該対象は、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である。

【0081】

IFIH1参照、またはIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、本明細書に記載の通り、IFIH1阻害剤によって治療され得る。

【0082】

対象の生体サンプルにおける、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子の有無の検出、及び/または対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インビトロで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行われ得る。これらの実施形態のうちのいずれかでは、該核酸分子は、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

【0083】

いくつかの実施形態では、該治療方法は、さらに、該対象の生体サンプルにおけるIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドの有無を検出することを含む。いくつかの実施形態では、該対象がIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬も、標準的な投与量で投与される。いくつかの実施形態では、該対象がIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬も、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で投与される。

【0084】

10

20

30

40

50

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有する。いくつかの実施形態では、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて該対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判断するためのアッセイを行うことまたは行ったことにより、該対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判断することを含む。該対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、該対象に対して、標準的な投与量で投与されるかもしくは投与が継続され、及び/またはI F I H 1阻害剤が該対象に投与される。該対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、該対象に対して、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で投与されるかもしくは投与が継続され、及び/またはI F I H 1阻害剤が該対象に投与される。I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドの存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、該対象は、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、該対象は、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない。

10

【0085】

対象の生体サンプルにおける、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドの有無の検出、及び/または対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピトロで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行われ得る。これらの実施形態のうちいずれかでは、該ポリペプチドは、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、該I F I H 1阻害剤は、パラミクソウイルスVタンパク質である。いくつかの実施形態では、該I F I H 1阻害剤は、低分子を含む。

【0087】

任意の実施形態では、I F I H 1参照、またはI F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、1型インターフェロン経路の阻害剤によって治療され得る。いくつかの実施形態では、該1型インターフェロン経路の阻害剤は、アデノシンデアミナーゼRNA特異的(A D A R)のアゴニストである。いくつかの実施形態では、該A D A Rアゴニストは、A D A Rタンパク質である。いくつかの実施形態では、該A D A Rアゴニストは、A D A Rアゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、該1型インターフェロン経路の阻害剤は、T R I M 6 5の阻害剤である。いくつかの実施形態では、該T R I M 6 5阻害剤は、低分子を含む。いくつかの実施形態では、該1型インターフェロン経路の阻害剤は、D E A Dボックスポリペプチド58(「D D X 5 8」)(すなわち、R I G - 1)の阻害剤である。D D X 5 8阻害剤としては、没食子酸エピガロカテキン(E G C G)及びB X 7 9 5(I n v i v o G e n)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

【0088】

いくつかの実施形態では、該治療方法は、さらに、当該対象の生体サンプルにおけるT R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の有無を検出することを含む。本開示全体を通して使用される、「T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子」は、部分的な機能喪失、完全な機能喪失、予測される部分的な機能喪失、または予測される完全な機能喪失を有するT R I M 6 5ポリペプチドをコードする任意のT R I M 6 5核酸分子(例えば、ゲノム核酸分子、m R N A分子、またはc D N A分子等)である。

【0089】

50

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有する。いくつかの実施形態では、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて、該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を含む遺伝子型を有するかどうかを判断するための配列解析を行うことまたは行ったことにより、該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかを判断することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量で、TRIM65参照である対象に対して投与するもしくは投与を継続すること、及び/またはTRIM65阻害剤を該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続すること、及び/またはTRIM65阻害剤を該対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で、該TRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である対象に対して投与するもしくは投与を継続することを含む。該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有する遺伝子型の存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、該対象は、TRIM65参照である。いくつかの実施形態では、該対象は、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である。

10

20

【0090】

TRIM65参照、またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、本明細書に記載の通り、TRIM65阻害剤によって治療され得る。

【0091】

対象の生体サンプルにおける、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子の有無の検出、及び/または対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピットで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行われ得る。これらの実施形態のうちのいずれかでは、該核酸分子は、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、該治療方法は、さらに、該対象の生体サンプルにおけるTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドの有無を検出することを含む。いくつかの実施形態では、該対象がTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬も標準的な投与量で投与される。いくつかの実施形態では、該対象がTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬も、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で投与される。

40

【0093】

本開示はまた、乾癬を治療または抑制する治療薬で対象を治療する方法を提供し、該対象は、乾癬を有する。いくつかの実施形態では、該方法は、該対象から生体サンプルを得ることまたは得たこと、及び該生体サンプルにおいて該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかを判断するためのアッセイを行うことまたは行ったことにより、該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有するか

50

どうかを判断することを含む。該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、該対象に対して、標準的な投与量で投与されるかもしくは投与が継続され、及び/またはTRIM65阻害剤が該対象に投与される。該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、該対象に対して、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で投与されるかもしくは投与が継続され、及び/またはTRIM65阻害剤が該対象に投与される。TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドの存在は、該対象が、乾癬発症のリスクが低いことを示す。いくつかの実施形態では、該対象は、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、該対象は、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない。

10

【0094】

対象の生体サンプルにおける、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドの有無の検出、及び/または対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インビトロで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インビボで行われ得る。これらの実施形態のうちいずれかでは、該ポリペプチドは、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、TRIM65とIFIH1の間の相互作用を遮断するペプチドである。いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、低分子を含む。

20

【0096】

任意の実施形態では、TRIM65参照、またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性であると遺伝子型を同定されたまたは特定された対象の場合、かかる対象は、1型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはIFIH1阻害剤によって治療され得る。いくつかの実施形態では、該1型インターフェロン経路の阻害剤は、アデノシンデアミナーゼRNA特異的(ADAR)のアゴニストである。いくつかの実施形態では、該ADARアゴニストは、ADARタンパク質である。いくつかの実施形態では、該ADARアゴニストは、ADARアゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、該TRIM65阻害剤は、低分子を含む。いくつかの実施形態では、該1型インターフェロン経路の阻害剤は、DEADボックスポリペプチド58(「DDX58」)(すなわち、RIG-1)の阻害剤である。DDX58阻害剤としては、没食子酸エピガロカテキン(EGCG)及びBX795(InvivoGen)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0097】

乾癬を治療または抑制する治療薬の例としては、アントラリン(ジヒドロキシアントラリン)、アザラビン、コルヒチン、フルオロウラシル、メトトレキサート、メトキサレン(8-メトキシプソラレン)、レゾルシノール、レチノイド(例えば、レチノイン酸)、コルチコステロイド(例えば、クロベタゾールプロピオン酸エステル、トリアムシノロンアセトニド)、シクロスポリン、ヨードクロルヒドロキシキン、サリチル酸、ビタミンD、ダブソン、ソマトスタチン、硫黄、タール、酸化亜鉛、ヒドロキシカルバミド、フマレート(例えば、フマル酸ジメチル)、及び紫外線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では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、アントラリン(例えば、ジヒドロキシアントラリン)である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、アザラビンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、コルヒチンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、フルオロウラシルである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、メトトレキサートである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、メトキサレン(例えば、8-メトキシプソラレン)である。いくつか

40

50

かの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、レゾルシノールである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、レチノイド（例えば、レチノイン酸）である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、コルチコステロイド（例えば、クロベタゾールプロピオン酸エステル、トリアムシノロンアセトニド）である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、シクロスポリンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、ヨードクロルヒドロキシキンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、サリチル酸である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、ビタミンDである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬、ダブソンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、ソマトスタチンである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、硫黄である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、タールである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、酸化亜鉛である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、ヒドロキシカルバミドである。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、フマレート（例えば、フマル酸ジメチル）である。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬は、紫外線である。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬の用量は、IFIH1またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象に対しては、IFIH1参照またはTRIM65参照である対象（標準的な投与量を投与され得る）と比較して、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%減少され得る（すなわち、標準的な投与量より少ない）。いくつかの実施形態では、該乾癬を治療または抑制する治療薬の用量は、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%減少され得る。加えて、IFIH1またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における該乾癬を治療または抑制する治療薬の用量は、IFIH1参照またはTRIM65参照である対象と比較して、低い頻度で投与され得る。

20

30

【0099】

該乾癬を治療または抑制する治療薬及び/またはIFIH1阻害剤/TRIM65阻害剤/1型インターフェロン経路の阻害剤の投与は、例えば、1日後、2日後、3日後、5日後、1週間後、2週間後、3週間後、1か月後、5週間後、6週間後、7週間後、8週間後、2か月後、または3か月後に反復され得る。該反復投与は、同じ用量で行われる場合も異なる用量で行われる場合もある。該投与は、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、またはそれより多く反復され得る。例えば、ある特定の投薬レジメンに従って、対象は、長期間、例えば、6か月、1年、またはそれより長く治療を受けることができる。

【0100】

該乾癬を治療または抑制する治療薬及び/またはIFIH1阻害剤/TRIM65阻害剤/1型インターフェロン経路の阻害剤の投与は、非経口、静脈内、経口、皮下、動脈内、頭蓋内、髄腔内、腹腔内、局所、鼻腔内、または筋肉内が挙げられるがこれらに限定されない任意の適切な経路で行われ得る。投与のための医薬組成物は、望ましくは、無菌及び実質的に等張であり、GMP条件下で製造される。医薬組成物は、単位剤形（すなわち、単回投与のための投薬量）で提供され得る。医薬組成物は、1つ以上の生理学的及び医薬的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤を使用して製剤化され得る。該製剤化は、選択される投与経路に依存する。「医薬的に許容される」という用語は、当該担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤が、当該製剤の他の成分と適合し、それらのレシピエントに対して実質的に有害でないことを意味する。

40

50

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用される、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」ならびに「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、所望の生物反応、例えば、それぞれ、治療効果及び予防効果を惹起することを指す。いくつかの実施形態では、治療効果は、薬剤または薬剤を含む組成物の投与後の、乾癬の減少/低減、乾癬の重症度の低下/低減（例えば、発症もしくは乾癬の低減もしくは抑制等）、症状及び乾癬に関連する影響の減少/低減、症状及び乾癬に関連する影響の発症遅延、乾癬に関連する影響の症状の重症度の低減、急性エピソードの重症度の低減、症状及び乾癬に関連する影響の数の低減、症状及び乾癬に関連する影響の潜伏期の短縮、症状及び乾癬に関連する影響の改善、二次的症状の低減、二次感染の低減、乾癬の再発予防、再発エピソードの回数もしくは頻度の減少、症候性エピソード間の潜伏期の延長、持続的進行までの時間の延長、寛解の促進、寛解の誘導、寛解の増大、回復の加速、または代替的治療法の有効性の増大もしくはそれに対する抵抗性の低下、及び/または罹患宿主動物の生存期間の延長のうちの一つ以上を含む。予防効果は、治療プロトコルの投与後の、乾癬の発症/進行の完全または部分的な回避/抑制、または遅延（例えば、完全もしくは部分的な回避/抑制または遅延等）、及び罹患宿主動物の生存期間の延長を含み得る。乾癬の治療は、任意の臨床病期または臨床症状で何らかの形態の乾癬を有するとすでに診断された対象の治療、乾癬の症状もしくは徴候の発症もしくは進展もしくは増悪もしくは悪化の遅延、及び/または乾癬の重症度の予防及び/または低減を包含する。

10

【 0 1 0 2 】

本開示はまた、対象における乾癬の診断方法を提供し、該方法は、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする複数のI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を有することの対象の総負荷を特定することを含む。該対象が、より少ない総負荷を有し、乾癬の一つ以上の症状を有する場合、該対象は、乾癬を有すると診断される。該対象が、より大きい総負荷を有し、乾癬の一つ以上の症状を有さない場合、該対象は、乾癬を有しないと診断される。

20

【 0 1 0 3 】

本開示はまた、乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法も提供する。いくつかの実施形態では、該方法は、当該対象から得た生体サンプルにおいて、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、及び/またはcDNA分子）の有無を判断することまたは判断したことを含む。該対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を欠いている（すなわち、該対象が遺伝子型的にI F I H 1参照と分類される）場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高い。該対象がI F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を有する（すなわち、該対象がI F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である）場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。

30

【 0 1 0 4 】

I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーを有することにより、対象は、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子のコピーを有さない場合よりも、乾癬発症から保護される。いかなる特定の理論にも作用機序にも限定されることを意図するものではないが、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピー（すなわち、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性）が、乾癬発症から対象を保護すると考えられ、同様に、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の2つのコピー（すなわち、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性）は、単一のコ

40

50

ピーを有する対象と比較して、乾癬発症から対象をさらに保護し得ると考えられる。したがって、いくつかの実施形態では、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーは、完全には保護的でない可能性がある代わりに、乾癬発症から対象を部分的または不完全に保護し得る。いかなる特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーを有する対象にさらに存在する乾癬発症に關与する追加の因子または分子が存在し、それにより、乾癬発症からの完全な保護に満たない可能性がある。

【0105】

対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を、対象の生体サンプル中で有するかどうかの判断、及び/または対象が、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピットで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インピボで行われ得る。これらの実施形態のうちいずれかでは、該核酸分子は、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

【0106】

本開示はまた、乾癬発症のリスクが高い対象を識別する方法も提供する。いくつかの実施形態では、該方法は、当該対象から得た生体サンプルにおいて、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、及び/またはcDNA分子）の有無を判断することまたは判断したことを含む。該対象が、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子を欠いている（すなわち、該対象が遺伝子型的にT R I M 6 5参照と分類される）場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高い。該対象がT R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子を有する（すなわち、該対象がT R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である）場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。

【0107】

T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーを有することにより、対象は、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子のコピーを有さない場合よりも、乾癬発症から保護される。いかなる特定の理論にも作用機序にも限定されることを意図するものではないが、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピー（すなわち、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性）が、乾癬発症から対象を保護すると考えられ、同様に、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の2つのコピー（すなわち、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性）は、単一のコピーを有する対象と比較して、乾癬発症から対象をさらに保護し得ると考えられる。したがって、いくつかの実施形態では、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーは、完全には保護的でない可能性がある代わりに、乾癬発症から対象を部分的または不完全に保護し得る。いかなる特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、T R I M 6 5の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするT R I M 6 5ミスセンスバリエーション核酸分子の単一のコピーを有する対象にさらに存在する乾癬発症に關与する追加の因子または分子が存在し、それにより、乾癬発症からの完全な保護に満たない可能性がある。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 8 】

対象が、T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を、対象の生体サンプル中で有するかどうかの判断、及び/または対象が、T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子を有するかどうかの判断は、本明細書に記載の方法のいずれかによって行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インビトロで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インサイチュで行われ得る。いくつかの実施形態では、これらの方法は、インビボで行われ得る。これらの実施形態のうちいずれかでは、該核酸分子は、該対象から得られる細胞内に存在し得る。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかは、さらに、乾癬発症のリスクの低下と関連する I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチド、及び/または I F I H 1 の予測される機能喪失バリエーションポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子を有することの対象の総負荷を特定することを含み得る。該総負荷は、I F I H 1 遺伝子内のすべてのバリエーションの合計であり、これは、乾癬との関連分析で行われ得る。いくつかの実施形態では、該対象は、乾癬発症のリスクの低下と関連する I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする 1 つ以上の I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子についてホモ接合性である。いくつかの実施形態では、該対象は、乾癬発症のリスクの低下と関連する I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする 1 つ以上の I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である。該関連分析の結果により、I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子が、乾癬発症のリスクの低下と関連することが示唆される。該対象がより低い総負荷を有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクがより高く、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬を標準的な投与量で投与されるか、または投与を継続される。該対象がより高い総負荷を有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクがより低く、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じもしくはそれより少ない量で投与されるか、または投与を継続される。総負荷が高いほど、乾癬発症のリスクは低くなる。表 2 は、総負荷分析に使用され得る例示的な I F I H 1 バリエーション核酸分子を列挙する。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

バリエーション	rsID	作用	HGVS.c	HGVS.p
2:162279995:C:G	rs35337543	スプライズド ナー	c.1641+1G>C	
2:162268086:C:T	rs35732034	スプライズド ナー	c.2807+1G>A	
2:162277580:C:A	rs35744605	ストップゲイ ン	c.1879G>T	p.Glu627*
2:162278205:C:CT	rs553669430	フレームシフ ト	c.1764dupA	p.Ala589fs
2:162277435:AATCT:A	rs569337014	フレームシフ ト	c.2020_2023delAG AT	p.Arg674fs
2:162277442:CT:C	rs773033563	フレームシフ ト	c.2016delA	p.Asp673fs
2:162267515:A:C	rs750063177	ストップゲイ ン	c.2862T>G	p.Tyr954*
2:162273932:C:A	rs201472224	ストップゲイ ン	c.2317G>T	p.Glu773*
2:162276691:GT:G	rs759430873	フレームシフ ト	c.2299delA	p.Thr767fs
2:162277422:TAA:T	rs774076578	フレームシフ ト	c.2035_2036delTT	p.Leu679fs
2:162277651:TG:T		フレームシフ ト	c.1807delC	p.His603fs
2:162280040:G:A		ストップゲイ ン	c.1597C>T	p.Gln533*
2:162280047:GT:G	rs779192156	フレームシフ ト	c.1589delA	p.Asn530fs
2:162267201:TA:T		フレームシフ ト	c.3076delT	p.Ter1026fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

2:162267202:A:T		ストップ喪失	c.3076T>A	p.Ter1026Lysext*?
2:162267213:CTAAA:C		フレームシフト	c.3061_3064delTTA	p.Phe1021fs
2:162267222:CA:C	rs1392296770	フレームシフト	c.3055delT	p.Cys1019fs
2:162267270:C:T		ストップゲイン	c.3008G>A	p.Trp1003*
2:162267271:AC:A		フレームシフト	c.3006delG	p.Lys1002fs
2:162267274:T:A		ストップゲイン	c.3004A>T	p.Lys1002*
2:162267278:G:T	rs151037370	ストップゲイン	c.3000C>A	p.Tyr1000*
2:162267304:T:A		ストップゲイン	c.2974A>T	p.Lys992*
2:162267324:CTTATT:C		フレームシフト	c.2949_2953delAA TAA	p.Ile984fs
2:162267335:A:T		ストップゲイン	c.2943T>A	p.Cys981*
2:162267336:CA:C		フレームシフト	c.2941delT	p.Cys981fs
2:162267348:A:C		ストップゲイン	c.2930T>G	p.Leu977*
2:162267375:C:T		ストップゲイン	c.2903G>A	p.Trp968*
2:162267381:T:C		スプライスアクセプター	c.2899-2A>G	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

2:162267478:C:A		スプライズド ナー	c.2898+1G>T	
2:162267485:AC:A	rs761697569	フレームシフ ト	c.2891delG	p.Cys964fs
2:162267491:G:T	rs1423577496	ストップゲイ ン	c.2886C>A	p.Cys962*
2:162267514:G:A	rs144455277	ストップゲイ ン	c.2863C>T	p.Gln955*
2:162267541:CT:C		フレームシフ ト	c.2835delA	p.Ala946fs
2:162267544:TG:T		フレームシフ ト	c.2832delC	p.Asn944fs
2:162267550:C:A		ストップゲイ ン	c.2827G>T	p.Glu943*
2:162267560:G:T		ストップゲイ ン	c.2817C>A	p.Tyr939*
2:162267564:AG:A		フレームシフ ト	c.2812delC	p.Leu938fs
2:162267568:CCCTA:C		フレームシフ ト	c.2808- 3_2808delTAGG	p.Glu937fs
2:162267570:C:T		スプライズア クセプター	c.2808-1G>A	
2:162268086:C:G		スプライズド ナー	c.2807+1G>C	
2:162268164:G:T	rs775467204	ストップゲイ ン	c.2730C>A	p.Cys910*
2:162268192:G:C		ストップゲイ ン	c.2702C>G	p.Ser901*

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

2:162268206:G:T	rs946205846	ストップゲイン	c.2688C>A	p.Tyr896*	
2:162268207:TA:T		フレームシフト	c.2686delT	p.Tyr896fs	
2:162268229:T:A	rs1252022173	ストップゲイン	c.2665A>T	p.Lys889*	10
2:162268254:ACTTTG CAT:A		フレームシフト	c.2632_2639delAT GCAAAG	p.Met878fs	
2:162268259:G:A		ストップゲイン	c.2635C>T	p.Gln879*	
2:162268263:CT:C		フレームシフト	c.2630delA	p.Gln877fs	
2:162268265:G:GT		フレームシフト	c.2628dupA	p.Gln877fs	20
2:162268265:G:A		ストップゲイン	c.2629C>T	p.Gln877*	
2:162268271:C:A		ストップゲイン	c.2623G>T	p.Glu875*	
2:162268272:CA:C		フレームシフト	c.2621delT	p.Leu874fs	
2:162268278:C:A		スプライスアクセプター	c.2617-1G>T		30
2:162272225:C:T	rs1428749026	スプライスドナー	c.2616+1G>A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

2:162272225:C:A		スプライズド ナー	c.2616+1G>T	
2:162272260:AC:A		フレームシフ ト	c.2581delG	p.Val861fs
2:162272271:AGCTT:A	rs764990040	フレームシフ ト	c.2567_2570delAA GC	p.Lys856fs
2:162272277:A:T		ストップゲイ ン	c.2565T>A	p.Tyr855*
2:162272287:TTCTC:T		フレームシフ ト	c.2551_2554delGA GA	p.Glu851fs
2:162272294:G:A	rs750804689	ストップゲイ ン	c.2548C>T	p.Arg850*
2:162272299:TC:T		フレームシフ ト	c.2542delG	p.Asp848fs
2:162272306:CT:C		フレームシフ ト	c.2535delA	p.Val846fs
2:162272312:C:A		ストップゲイ ン	c.2530G>T	p.Glu844*
2:162272336:T:TGTGA		フレームシフ ト	c.2502_2505dupTC AC	p.Gly837fs
2:162272352:G:T		ストップゲイ ン	c.2490C>A	p.Tyr830*
2:162272378:G:A	rs747926684	ストップゲイ ン	c.2464C>T	p.Arg822*
2:162272389:T:G		スプライズア クセプター	c.2455-2A>C	
2:162273793:A:G		スプライズド ナー	c.2454+2T>C	

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

2:162273793:A:T		スプライスド ナー	c.2454+2T>A	
2:162273794:C:G		スプライスド ナー	c.2454+1G>C	
2:162273794:C:A	rs778780074	スプライスド ナー	c.2454+1G>T	
2:162273801:CA:C	rs1349369420	フレームシフ ト	c.2447delT	p.Met816fs
2:162273806:CTATT:C		フレームシフ ト	c.2439_2442delAA TA	p.Ile814fs
2:162273812:C:A		ストップゲイ ン	c.2437G>T	p.Glu813*
2:162273818:TGACG:T		フレームシフ ト	c.2427_2430delCG TC	p.Val810fs
2:162273828:A:C	rs184259770	ストップゲイ ン	c.2421T>G	p.Tyr807*
2:162273851:C:A	rs1444920926	ストップゲイ ン	c.2398G>T	p.Glu800*
2:162273901:A:AT	rs765769492	フレームシフ ト	c.2347dupA	p.Ile783fs
2:162273901:AT:A	rs751055123	フレームシフ ト	c.2347delA	p.Ile783fs
2:162273931:TC:T	rs746375033	フレームシフ ト	c.2317delG	p.Glu773fs
2:162273946:T:C	rs199696786	スプライスア クセプター	c.2305-2A>G	
2:162276686:C:T	rs762865950	スプライスド ナー	c.2304+1G>A	

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

2:162276686:C:A	rs762865950	スプライズド ナー	c.2304+1G>T	
2:162276687:C:CT		フレームシフ ト	c.2303dupA	p.Asn769fs
2:162276704:ACT:A		フレームシフ ト	c.2285_2286delAG	p.Glu762fs
2:162276710:TG:T	rs771155568	フレームシフ ト	c.2280delC	p.Ser760fs
2:162276733:TG:T	rs778910754	フレームシフ ト	c.2257delC	p.His753fs
2:162276739:GC:G		フレームシフ ト	c.2251delG	p.Ala751fs
2:162276768:ATTTTC AG:A	rs745948096	フレームシフ ト	c.2216_2222delCT GAAAA	p.Thr739fs
2:162276780:C:T		ストップゲイ ン	c.2211G>A	p.Trp737*
2:162276795:A:T	rs147175706	ストップゲイ ン	c.2196T>A	p.Tyr732*
2:162276795:A:C		ストップゲイ ン	c.2196T>G	p.Tyr732*
2:162276804:CT:C		フレームシフ ト	c.2186delA	p.Gln729fs
2:162276809:GT:G		フレームシフ ト	c.2181delA	p.Arg728fs
2:162276809:G:A	rs201193151	ストップゲイ ン	c.2182C>T	p.Arg728*
2:162276830:C:A		ストップゲイ ン	c.2161G>T	p.Gly721*

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

2:162276833:G:A	rs761864966	ストップゲイン	c.2158C>T	p.Arg720*	
2:162276860:G:A		ストップゲイン	c.2131C>T	p.Gln711*	
2:162276871:G:GT		フレームシフト	c.2119dupA	p.Thr707fs	10
2:162276884:TG:T		フレームシフト	c.2106delC	p.Lys703fs	
2:162276889:AG:A		フレームシフト	c.2101delC	p.Leu701fs	
2:162276903:A:T	rs761764756	ストップゲイン	c.2088T>A	p.Tyr696*	
2:162276910:GGGTTT TCA:G		フレームシフト	c.2073_2080delTG AAAACC	p.Glu692fs	20
2:162276922:AG:A		フレームシフト	c.2068delC	p.Leu690fs	
2:162276923:GC:G		フレームシフト	c.2067delG	p.Arg689fs	
2:162276925:CT:C	rs1190347967	フレームシフト	c.2065delA	p.Arg689fs	
2:162276934:AT:A		フレームシフト	c.2056delA	p.Met686fs	30
2:162276947:C:T	rs748813106	スプライスア クセプター	c.2045-1G>A		

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

2:162276947:C:A	rs748813106	スプライスア クセプター	c.2045-1G>T	
2:162277413:AC:A		スプライスド ナー	c.2044+1delG	
2:162277413:A:G	rs201026962	スプライスド ナー	c.2044+2T>C	
2:162277414:C:T		スプライスド ナー	c.2044+1G>A	
2:162277415:C:CA	rs1475939758	フレームシフ ト	c.2043dupT	p.Glu682fs
2:162277422:T:TA		フレームシフ ト	c.2036dupT	p.Leu679fs
2:162277438:CTA:C		フレームシフ ト	c.2019_2020delTA	p.Asp673fs
2:162277439:T:A		ストップゲイ ン	c.2020A>T	p.Arg674*
2:162277440:ATC:A		フレームシフ ト	c.2017_2018delGA	p.Asp673fs
2:162277466:T:A		ストップゲイ ン	c.1993A>T	p.Lys665*
2:162277471:A:T		ストップゲイ ン	c.1988T>A	p.Leu663*
2:162277515:AC:A	rs751231371	フレームシフ ト	c.1943delG	p.Gly648fs
2:162277535:CTA:C		フレームシフ ト	c.1922_1923delTA	p.Ile641fs
2:162277539:G:GT		フレームシフ ト	c.1919_1920insA	p.Ile641fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

2:162277562:C:A		ストップゲイン	c.1897G>T	p.Glu633*
2:162277590:A:T		ストップゲイン	c.1869T>A	p.Tyr623*
2:162277607:GA:G		フレームシフト	c.1851delT	p.Arg618fs
2:162277607:G:A	rs745937740	ストップゲイン	c.1852C>T	p.Arg618*
2:162277612:GT:G		フレームシフト	c.1846delA	p.Thr616fs
2:162277661:AAACAC GTTCTT:A	rs766039450	フレームシフト	c.1787_1797delAA GAACGTGTT	p.Lys596fs
2:162277663:AC:A	rs773795297	フレームシフト	c.1795delG	p.Val599fs
2:162277664:C:CA		フレームシフト	c.1794dupT	p.Val599fs
2:162277665:AC:A		フレームシフト	c.1793delG	p.Arg598fs
2:162277670:CT:C		フレームシフト	c.1788delA	p.Glu597fs
2:162277682:C:A		ストップゲイン	c.1777G>T	p.Gly593*
2:162277685:C:A	rs1025854546	ストップゲイン	c.1774G>T	p.Glu592*
2:162277694:C:T		スプライスアクセプター	c.1766-1G>A	
2:162277695:T:A		スプライスアクセプター	c.1766-2A>T	
2:162278203:A:G	rs995063479	スプライスドナー	c.1765+2T>C	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

2:162278203:AC:A	rs1227440828	スプライズド ナー	c.1765+1delG	
2:162278204:C:T	rs1292220162	スプライズド ナー	c.1765+1G>A	
2:162278205:CT:C	rs753152979	フレームシフ ト	c.1764delA	p.Ala589fs
2:162278227:C:T	rs1370550497	ストップゲイ ン	c.1743G>A	p.Trp581*
2:162278232:G:A	rs774888783	ストップゲイ ン	c.1738C>T	p.Gln580*
2:162278244:G:A		ストップゲイ ン	c.1726C>T	p.Gln576*
2:162278248:TC:T		フレームシフ ト	c.1721delG	p.Gly574fs
2:162278250:CA:C		フレームシフ ト	c.1719delT	p.Phe573fs
2:162278258:G:C		ストップゲイ ン	c.1712C>G	p.Ser571*
2:162278265:GA:G		フレームシフ ト	c.1704delT	p.Pro569fs
2:162278279:TAA:T	rs1464362256	フレームシフ ト	c.1689_1690delTT	p.Tyr564fs
2:162278286:GA:G		フレームシフ ト	c.1683delT	p.Gln562fs
2:162278297:AT:A		フレームシフ ト	c.1672delA	p.Met558fs
2:162278319:TA:T		フレームシフ ト	c.1650delT	p.Phe550fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

2:162278319:T:A		ストップゲイン	c.1651A>T	p.Lys551*
2:162278326:AT:A		フレームシフト	c.1643delA	p.Asp548fs
2:162278330:T:G		スプライスアクセプター	c.1642-2A>C	
2:162278330:T:C		スプライスアクセプター	c.1642-2A>G	
2:162279994:A:C		スプライスドナー	c.1641+2T>G	
2:162279994:A:G	rs747781178	スプライスドナー	c.1641+2T>C	
2:162279995:C:T	rs35337543	スプライスドナー	c.1641+1G>A	
2:162279995:C:A		スプライスドナー	c.1641+1G>T	
2:162280001:TG:T		フレームシフト	c.1635delC	p.Arg546fs
2:162280004:TTG:T		フレームシフト	c.1631_1632delCA	p.Ala544fs
2:162280011:TG:T		フレームシフト	c.1625delC	p.Ala542fs
2:162280016:TG:T		フレームシフト	c.1620delC	p.Ile541fs
2:162280047:G:GT		フレームシフト	c.1589dupA	p.Asn530fs
2:162280055:G:GT		フレームシフト	c.1581dupA	p.Leu528fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

2:162280058:G:A		ストップゲイン	c.1579C>T	p.Gln527*
2:162280066:TTTTTC:T		フレームシフト	c.1567_1570delGAA	p.Glu523fs
2:162280073:T:A		ストップゲイン	c.1564A>T	p.Lys522*
2:162280076:CA:C		フレームシフト	c.1560delT	p.Val521fs
2:162280078:GTT:G	rs1466828817	フレームシフト	c.1557_1558delAA	p.Lys519fs
2:162280082:T:A	rs1190299758	ストップゲイン	c.1555A>T	p.Lys519*
2:162280088:TA:T		フレームシフト	c.1548delT	p.Phe516fs
2:162280105:GCA:G		フレームシフト	c.1530_1531delTG	p.Ala511fs
2:162280109:A:AGC		フレームシフト	c.1527_1528insGC	p.Cys510fs
2:162280113:C:G		スプライスアクセプター	c.1525-1G>C	
2:162280113:C:T	rs774035953	スプライスアクセプター	c.1525-1G>A	
2:162280114:T:C		スプライスアクセプター	c.1525-2A>G	
2:162280114:T:A		スプライスアクセプター	c.1525-2A>T	
2:162281326:A:T	rs865898522	スプライスドナー	c.1524+2T>A	
2:162281326:A:C	rs865898522	スプライスドナー	c.1524+2T>G	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

2:162281327:C:T	rs898118498	スプライズド ナー	c.1524+1G>A	
2:162281327:C:A	rs898118498	スプライズド ナー	c.1524+1G>T	
2:162281331:T:TA		フレームシフ ト	c.1520dupT	p.Leu507fs
2:162281332:A:T		ストップゲイ ン	c.1520T>A	p.Leu507*
2:162281342:C:A	rs772032662	ストップゲイ ン	c.1510G>T	p.Glu504*
2:162281348:CT:C		フレームシフ ト	c.1503delA	p.Ala502fs
2:162281352:GGCTT:G	rs758450641	フレームシフ ト	c.1496_1499delAA GC	p.Gln499fs
2:162281361:CG:C	rs781305209	フレームシフ ト	c.1490delC	p.Thr497fs
2:162281365:GCCCCT CCA:G		フレームシフ ト	c.1479_1486delTG GAGGGG	p.Gly494fs
2:162281375:C:CT		フレームシフ ト	c.1476_1477insA	p.Val493fs
2:162281401:A:AAGG GGAT	rs748061170	フレームシフ ト	c.1450_1451insAT CCCCT	p.Ile484fs
2:162281405:G:A	rs763638412	ストップゲイ ン	c.1447C>T	p.Gln483*
2:162281426:T:A	rs778487639	ストップゲイ ン	c.1426A>T	p.Lys476*
2:162281432:CT:C		フレームシフ ト	c.1419delA	p.Glu474fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

2:162281434:TTCTTG AGTCTA:T		フレームシフト	c.1407_1417delTA GACTCAAGA	p.Asn469fs
2:162281436:CTT:C		フレームシフト	c.1414_1415delAA	p.Lys472fs
2:162281445:AT:A		フレームシフト	c.1406delA	p.Asn469fs
2:162281453:TC:T		フレームシフト	c.1398delG	p.Asn468fs
2:162281467:A:T	rs779927507	ストップゲイン	c.1385T>A	p.Leu462*
2:162281488:T:TTA		フレームシフト	c.1362_1363dupTA	p.Asn455fs
2:162281490:A:C		ストップゲイン	c.1362T>G	p.Tyr454*
2:162281498:CT:C		フレームシフト	c.1353delA	p.Ala452fs
2:162281501:CT:C		フレームシフト	c.1350delA	p.Glu451fs
2:162281508:GGT:G	rs1195101187	フレームシフト	c.1342_1343delAC	p.Thr448fs
2:162281519:AT:A	rs773197026	フレームシフト	c.1332delA	p.Glu444fs
2:162281539:GAA:G		フレームシフト	c.1311_1312delTT	p.Ser438fs
2:162281546:C:A	rs779764925	スプライスアクセプター	c.1307-1G>T	
2:162282365:C:T		スプライスドナー	c.1306+1G>A	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

2:162282365:C:A	rs1002771119	スプライズド ナー	c.1306+1G>T	
2:162282399:C:A	rs1054159671	ストップゲイ ン	c.1273G>T	p.Glu425*
2:162282400:CA:C	rs1180019447	フレームシフ ト	c.1271delT	p.Leu424fs
2:162282468:C:A		ストップゲイ ン	c.1204G>T	p.Glu402*
2:162282514:AC:A		フレームシフ ト	c.1157delG	p.Arg386fs
2:162282517:A:T		ストップゲイ ン	c.1155T>A	p.Tyr385*
2:162282520:C:T	rs199917968	ストップゲイ ン	c.1152G>A	p.Trp384*
2:162282521:C:T	rs752544919	ストップゲイ ン	c.1151G>A	p.Trp384*
2:162282561:G:A	rs1285685926	ストップゲイ ン	c.1111C>T	p.Gln371*
2:162282570:GC:G		フレームシフ ト	c.1101delG	p.Leu368fs
2:162282577:CT:C		スプライズア クセプター	c.1096-2delA	
2:162282577:C:T		スプライズア クセプター	c.1096-1G>A	
2:162288134:C:T	rs140125523	スプライズド ナー	c.1095+1G>A	
2:162288134:C:A	rs140125523	スプライズド ナー	c.1095+1G>T	

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

2:162288154:AC:A		フレームシフト	c.1075delG	p.Val359fs	
2:162288167:C:A		ストップゲイン	c.1063G>T	p.Glu355*	
2:162288183:CTTGT:C		フレームシフト	c.1043_1046delACAA	p.Asp348fs	10
2:162288189:TA:T		フレームシフト	c.1040delT	p.Leu347fs	
2:162288236:CT:C		フレームシフト	c.993delA	p.Ser333fs	
2:162288281:G:A	rs74162079	ストップゲイン	c.949C>T	p.Gln317*	
2:162288292:A:AC		フレームシフト	c.937_938insG	p.Met313fs	20
2:162288292:AT:A	rs757577285	フレームシフト	c.937delA	p.Met313fs	
2:162288297:G:C		ストップゲイン	c.933C>G	p.Tyr311*	
2:162288297:G:T	rs1057520076	ストップゲイン	c.933C>A	p.Tyr311*	
2:162288300:AG:A	rs1212715492	フレームシフト	c.929delC	p.Pro310fs	30
2:162288311:G:A	rs762821474	ストップゲイン	c.919C>T	p.Gln307*	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

2:162288324:CG:C		フレームシフト	c.905delC	p.Pro302fs
2:162288342:CA:C		フレームシフト	c.887delT	p.Val296fs
2:162288343:AC:A	rs1259622346	フレームシフト	c.886delG	p.Val296fs
2:162288356:C:G		スプライスアクセプター	c.875-1G>C	
2:162293562:ACCTGATCACTTCCCATGGTG:A	rs1195353990	フレームシフト	c.855_874+1delCACCATGGGAAGTGATTCAGG	p.Thr286fs
2:162293562:A:G		スプライスドナー	c.874+2T>C	
2:162293563:C:T		スプライスドナー	c.874+1G>A	
2:162293583:G:GCCTGAAT		フレームシフト	c.848_854dupATT CAGG	p.Thr286fs
2:162293643:TC:T	rs758585876	フレームシフト	c.794delG	p.Gly265fs
2:162293669:C:T		スプライスアクセプター	c.770-1G>A	
2:162306706:T:TACCTG	rs1323841528	スプライスドナー	c.769+2_769+3ins CAGGT	
2:162306708:C:A		スプライスドナー	c.769+1G>T	
2:162306742:C:A	rs373854773	ストップゲイン	c.736G>T	p.Glu246*
2:162306744:G:T		ストップゲイン	c.734C>A	p.Ser245*

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

2:162306747:GA:G		フレームシフト	c.730delT	p.Ser244fs
2:162306761:G:GC		フレームシフト	c.716dupG	p.Met240fs
2:162306790:G:A	rs771251917	ストップゲイン	c.688C>T	p.Gln230*
2:162306811:G:A	rs1463635016	ストップゲイン	c.667C>T	p.Gln223*
2:162306823:G:A		ストップゲイン	c.655C>T	p.Gln219*
2:162306851:AAT:A		フレームシフト	c.625_626delAT	p.Ile209fs
2:162310723:AG:A		フレームシフト	c.663delC	p.Ter222fs
2:162310723:A:T		ストップ喪失	c.664T>A	p.Ter222Lysex t*?
2:162310733:TG:T		フレームシフト	c.653delC	p.Ser218fs
2:162310741:CT:C		フレームシフト	c.645delA	p.Asp216fs
2:162310750:TA:T		フレームシフト	c.636delT	p.Phe212fs
2:162310765:C:A		ストップゲイン	c.622G>T	p.Glu208*
2:162310777:C:A		ストップゲイン	c.610G>T:c.610G> T	p.Glu204*:p.G lu204*
2:162310822:C:A		ストップゲイン	c.565G>T:c.565G> T	p.Gly189*:p.G ly189*
2:162310855:AC:A		フレームシフト	c.531delG:c.531del G	p.Trp177fs:p.T rp177fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

2:162310857:C:T		ストップゲイン	c.530G>A:c.530G>A	p.Trp177*:p.Trp177*
2:162310868:CT:C	rs1348521704	フレームシフト	c.518delA:c.518delA	p.Gln173fs:p.Gln173fs
2:162310878:CT:C		フレームシフト	c.508delA:c.508delA	p.Arg170fs:p.Arg170fs
2:162310882:T:A	rs201495678	ストップゲイン	c.505A>T:c.505A>T	p.Lys169*:p.Lys169*
2:162310891:C:A		ストップゲイン	c.496G>T:c.496G>T	p.Glu166*:p.Glu166*
2:162310902:G:T	rs1455983191	ストップゲイン	c.485C>A:c.485C>A	p.Ser162*:p.Ser162*
2:162310903:A:AT		フレームシフト	c.483dupA:c.483dupA	p.Ser162fs:p.Ser162fs
2:162310906:C:A		ストップゲイン	c.481G>T:c.481G>T	p.Glu161*:p.Glu161*
2:162310924:CA:C		フレームシフト	c.462delT:c.462delT	p.Ala155fs:p.Ala155fs
2:162310934:C:A	rs148590996	スプライスアクセプター	c.454-1G>T:c.454-1G>T	
2:162317853:AC:A		スプライスドナー	c.453+1delG:c.453+1delG	
2:162317854:C:T	rs967571395	スプライスドナー	c.453+1G>A:c.453+1G>A	
2:162317869:C:A		ストップゲイン	c.439G>T:c.439G>T	p.Glu147*:p.Glu147*
2:162317881:GT:G		フレームシフト	c.426delA:c.426delA	p.Glu142fs:p.Glu142fs
2:162317890:C:A		ストップゲイン	c.418G>T:c.418G>T	p.Glu140*:p.Glu140*

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

2:162317901:TC:T	rs1261022198	フレームシフト	c.406delG:c.406delG	p.Asp136fs:p.Asp136fs
2:162317944:G:A		ストップゲイン	c.364C>T:c.364C>T	p.Gln122*:p.Gln122*
2:162317962:G:A		ストップゲイン	c.346C>T:c.346C>T	p.Gln116*:p.Gln116*
2:162317965:GAT:G		フレームシフト	c.341_342delAT:c.341_342delAT	p.Tyr114fs:p.Tyr114fs
2:162317966:A:C		ストップゲイン	c.342T>G:c.342T>G	p.Tyr114*:p.Tyr114*
2:162317967:TA:T		フレームシフト	c.340delT:c.340delT	p.Tyr114fs:p.Tyr114fs
2:162317971:C:A		ストップゲイン	c.337G>T:c.337G>T	p.Glu113*:p.Glu113*
2:162317986:C:A		ストップゲイン	c.322G>T:c.322G>T	p.Glu108*:p.Glu108*
2:162317994:GGA:G	rs756183031	フレームシフト	c.312_313delTC:c.312_313delTC	p.Pro105fs:p.Pro105fs
2:162318017:A:AG		フレームシフト	c.290dupC:c.290dupC	p.Glu98fs:p.Glu98fs
2:162318026:G:T		ストップゲイン	c.282C>A:c.282C>A	p.Tyr94*:p.Tyr94*
2:162318055:T:A		ストップゲイン	c.253A>T:c.253A>T	p.Arg85*:p.Arg85*
2:162318065:C:CT		フレームシフト	c.242dupA:c.242dupA	p.Ala82fs:p.Ala82fs
2:162318069:AC:A		フレームシフト	c.238delG:c.238delG	p.Val80fs:p.Val80fs
2:162318073:A:AT	rs1173976772	フレームシフト	c.234dupA:c.234dupA	p.Phe79fs:p.Phe79fs

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

2:162318084:C:T		ストップゲイン	c.224G>A:c.224G>A	p.Trp75*:p.Trp75*	
2:162318092:GT:G	rs1327398341	フレームシフト	c.215delA:c.215delA	p.His72fs:p.His72fs	
2:162318145:TC:T	rs1394699072	フレームシフト	c.162delG:c.162delG	p.Asn55fs:p.Asn55fs	10
2:162318169:G:A		ストップゲイン	c.139C>T:c.139C>T	p.Gln47*:p.Gln47*	
2:162318188:TGCAG:T		フレームシフト	c.116_119delCTGC:c.116_119delCTGC	p.Pro39fs:p.Pro39fs	
2:162318254:GAA:G		フレームシフト	c.52_53delTT:c.52_53delTT	p.Phe18fs:p.Phe18fs	
2:162318254:GA:G		フレームシフト	c.53delT:c.53delT	p.Phe18fs:p.Phe18fs	20
2:162318258:C:CA		フレームシフト	c.49dupT:c.49dupT	p.Cys17fs:p.Cys17fs	
2:162318283:C:A		ストップゲイン	c.25G>T:c.25G>T	p.Glu9*:p.Glu9*	
2:162318284:GTC:G		フレームシフト	c.22_23delGA:c.22_23delGA	p.Asp8fs:p.Asp8fs	
2:162318297:CCATTCGA:C		フレームシフト	c.4_10delTCGAATG:c.4_10delTCGAATG	p.Ser2fs:p.Ser2fs	30

【0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする任意の1つ以上のIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有することの対象の総負荷は、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子のいずれかの複数の加重和を表す。いくつかの実施形態では、該総負荷は、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約20、少なくとも約30、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約100、少なくとも約120、少なくとも約150、少なくとも約200、少なくとも約250、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500、少なくとも約1,000、少なくとも約10,000、少なくとも約100,000、または少なくとも1,000,000もしくはそれを超える、IFIH1遺伝子内またはその周辺(最大10Mb)に存在する遺伝的バリエーションを使用して計算され、ここで、該遺伝的負荷は、対立遺伝子の数に、各対立遺伝子についての乾癬または関連するアウトカム(例えば、加重多遺伝子負荷スコア)との関連推定値を掛けたものである。これは、ゲノムアノテーションに関係なく、遺伝的関連分析における乾癬関連形質とゼロでない関連性を示すIFIH1遺伝子に接近

10

20

30

40

50

している（遺伝子の周囲に最大10Mb）、任意の遺伝的バリエーションを含み得る。いくつかの実施形態では、該対象が、所望の閾値スコアよりも高い総負荷を有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。いくつかの実施形態では、該対象が、所望の閾値スコアよりも低い総負荷を有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高い。

【0111】

いくつかの実施形態では、該総負荷は、例えば、上位五分位、中間五分位、及び下位五分位の五分位に分けることができ、総負荷の上位五分位は最低リスク群に対応し、総負荷の下位五分位は最高リスク群に対応する。いくつかの実施形態では、より大きな総負荷を有する対象は、対象集団からの総負荷の上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%を含むがこれらに限定されない、最高加重総負荷を含む。いくつかの実施形態では、該遺伝的バリエーションは、乾癬との関連性を、該関連性のp値範囲の上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%に有する遺伝的バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝的バリエーションの各々は、約 10^{-2} 以下、約 10^{-3} 以下、約 10^{-4} 以下、約 10^{-5} 以下、約 10^{-6} 以下、約 10^{-7} 以下、約 10^{-8} 以下、約 10^{-9} 以下、約 10^{-10} 以下、約 10^{-11} 以下、約 10^{-12} 以下、約 10^{-13} 以下、約 10^{-14} 以下、または約 10^{-15} 以下のp値の乾癬との関連を有する遺伝的バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝的バリエーションは、p値 5×10^{-8} 未満の乾癬との関連を有する遺伝的バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝的バリエーションは、オッズ比（OR）が、該分布の上位20%については約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、もしくは約2.25以上、または約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、約2.25以上、約2.5以上、もしくは約2.75以上の参照集団の残りと比較して、高リスク対象における乾癬との関連を有する遺伝的バリエーションを含む。いくつかの実施形態では、該オッズ比（OR）は、約1.0～約1.5、約1.5～約2.0、約2.0～約2.5、約2.5～約3.0、約3.0～約3.5、約3.5～約4.0、約4.0～約4.5、約4.5～約5.0、約5.0～約5.5、約5.5～約6.0、約6.0～約6.5、約6.5～約7.0、または7.0超に及び得る。いくつかの実施形態では、高リスクの対象は、参照集団における下位十分位、五分位、または三分位の総負荷を有する対象を含む。該総負荷の閾値は、意図される実際の用途の性質と、その実際の用途にとって意味があると考えられるリスク差に基づいて決定される。

【0112】

いくつかの実施形態では、対象が乾癬発症のリスクが高いと識別された場合、該対象はさらに、本明細書に記載の乾癬を治療もしくは抑制する治療薬、及び/またはIFIH1阻害剤、及び/またはTRIM65阻害剤、及び/または1型インターフェロン経路の阻害剤で治療される。例えば、該対象がIFIH1参照であり、ひいては乾癬発症のリスクが高い場合、該対象は、IFIH1阻害剤を投与される。いくつかの実施形態では、かかる対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬及び/または1型インターフェロン経路の阻害剤及び/またはIFIH1阻害剤も投与される。いくつかの実施形態では、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である場合、該対象は、乾癬を治療または抑制する治療薬を、標準的な投与量と同じまたはそれより少ない投与量で投与され、IFIH1阻害剤、及び/または1型インターフェロン経路の阻害剤、及び/またはIFIH1阻害剤も投与される。いくつかの実施形態では、該対象は、IFIH1参照である。いくつかの実施形態では、該対象は、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である。さらに、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有することに関する総負荷がより低く、ひいては乾癬発症のリスクが高い場合、該対象は、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を投与される。いくつかの実施形態では、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有することに関する総負荷がより低い場合、該対象は

、乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を有することに関する総負荷がより高い対象に投与される標準的な投与量と同じまたはそれより多い投与量で投与される。

【0113】

本開示はまた、対象の生体サンプルにおける、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスゲノムバリエーション核酸分子、及び/または対象の生体サンプルにおける、IFIH1もしくはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNA分子、及び/または対象の生体サンプルにおけるmRNA分子から産生される、IFIH1もしくはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションcDNA分子の有無の検出方法も提供する。集団内の遺伝子配列及びかかる遺伝子によってコードされるmRNA分子は、多型、例えば、一塩基多型に起因して変動し得ることが理解される。本明細書に提供する該IFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、IFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNA分子、及びIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーションcDNA分子の配列は、例示的な配列に過ぎない。該IFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、ミスセンスバリエーションmRNA分子、及びミスセンスバリエーションcDNA分子の他の配列もまた可能である。

10

【0114】

該生体サンプルは、当該対象の任意の細胞、組織、または生体液に由来し得る。該サンプルは、任意の臨床的に関連のある組織、例えば、骨髄サンプル、腫瘍生検、微細針吸引物、または体液のサンプル、例えば、血液、歯肉溝滲出液、血漿、血清、リンパ液、腹水、嚢胞液、もしくは尿を含み得る。場合によっては、該サンプルは、口腔スワブを含む。本明細書に開示する方法において使用されるサンプルは、アッセイフォーマット、検出方法の性質、及びサンプルとして使用される組織、細胞、または抽出物に基づいて変動し得る。使用されるアッセイに応じて、生体サンプルは異なって処理され得る。例えば、任意のIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子を検出する場合、ゲノムDNAについてサンプルを単離または濃縮するように設計された予備処理が使用され得る。様々な技術が、この目的のために使用され得る。任意のIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNAのレベルを検出する場合、様々な技術を使用してmRNAを含む生体サンプルを濃縮することができる。mRNAの存在もしくはレベル、または特定のミスセンスバリエーションゲノムDNA遺伝子座の存在を検出するために、様々な方法が使用され得る。

20

30

【0115】

いくつかの実施形態では、対象における、IFIH1またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子の検出は、該対象から得た生体サンプルを、該生体サンプル中のIFIH1もしくはTRIM65ゲノム核酸分子、及び/または該生体サンプル中のIFIH1もしくはTRIM65のmRNA分子、及び/または該生体サンプル中のmRNA分子から産生されるIFIH1もしくはTRIM65のcDNA分子が、機能喪失(部分的もしくは完全)を引き起こす1つ以上の変異を含むかどうか、または、機能喪失(部分的もしくは完全)を引き起こすと予測されるかどうかを判断するためにアッセイすることまたは遺伝子型を同定することを含む。

40

【0116】

いくつかの実施形態では、対象における、IFIH1またはTRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1またはTRIM65ミスセンスバリエーション核酸分子(例えば、ゲノム核酸分子、mRNA分子、及び/またはmRNA分子から産生されるcDNA分子等)の有無を検出する方法は、該対象から得た生体サンプルでアッセイを行うことを含む。該アッセイは、該生体サンプル中の核酸分子が、特定のヌクレオチド配列を含むかどうかを判断する。いくつかの実施形態では、該IFIH1ヌクレオチド配列は、配列番号2(ゲノム核酸分子に関する)に従う38,690位に対応する位置に

50

シトシンを含む。

【0117】

いくつかの実施形態では、該生体サンプルは、細胞または細胞溶解物を含む。かかる方法はさらに、例えば、該対象から、I F I H 1またはT R I M 6 5のゲノム核酸分子またはm R N A分子を含む生体サンプルを得ること、及びm R N Aの場合、任意に該m R N Aをc D N Aに逆転写することを含み得る。かかるアッセイは、例えば、特定のI F I H 1またはT R I M 6 5核酸分子のこれらの位置の同一性を特定することを含み得る。いくつかの実施形態では、該方法は、インビトロ法である。

【0118】

いくつかの実施形態では、該判断ステップ、検出ステップ、または配列解析は、該生体サンプル中のI F I H 1もしくはT R I M 6 5ゲノム核酸分子、I F I H 1もしくはT R I M 6 5のm R N A分子、またはI F I H 1もしくはT R I M 6 5のc D N A分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含み、ここで、該配列決定部分は、機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こす1つ以上の変異を含むか、または機能喪失（部分的もしくは完全）を引き起こすことが予測される。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、該判断ステップ、検出ステップ、または配列解析は、該生体サンプル中のI F I H 1ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の少なくとも一部を配列決定することを含み、ここで、該配列決定部分は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置を含む。該生体サンプル中のI F I H 1核酸分子の配列決定部分が、配列番号2に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む場合、該生体サンプル中のI F I H 1核酸分子は、I F I H 1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするI F I H 1ミスセンスバリエーション核酸分子である。

20

【0120】

いくつかの実施形態では、該判断ステップ、検出ステップ、または配列解析は、以下を含む：a) 該生体サンプルを、配列番号2に従う38, 690位に対応する位置に接近しているI F I H 1ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の一部にハイブリダイズするプライマーと接触させること、b) 該プライマーを、少なくとも配列番号2に従う38, 690位に対応するI F I H 1ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列の位置を介して伸長させること、及びc) 該プライマーの伸長産物が、配列番号2に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含むかどうかを判断すること。

30

【0121】

いくつかの実施形態では、該アッセイは、全核酸分子を配列決定することを含む。いくつかの実施形態では、I F I H 1またはT R I M 6 5のゲノム核酸分子のみが分析される。いくつかの実施形態では、I F I H 1またはT R I M 6 5のm R N Aのみが分析される。いくつかの実施形態では、I F I H 1またはT R I M 6 5のm R N Aから得られるI F I H 1のc D N Aのみが分析される。

【0122】

いくつかの実施形態では、該判断ステップ、検出ステップ、または配列解析は、以下を含む：a) ヒトI F I H 1ポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することであって、ここで、該増幅部分は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む、増幅すること、b) 該増幅核酸分子を検出可能な標識で標識すること、c) 該標識核酸分子を、変異特異的プローブを含む支持体と接触させることであって、ここで、該変異特異的プローブは、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む増幅核酸分子の核酸配列に、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させること、及びd) 該検出可能な標識を検出すること。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、該核酸分子は、m R N Aであり、該判断ステップはさらに、該増幅ステップの前に、該m R N Aをc D N Aに逆転写することを含む。

50

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、該判断ステップ、検出ステップ、または配列解析は、以下を含む：該生体サンプル中の核酸分子を、検出可能な標識を含む変異特異的プローブと接触させることであって、ここで、該変異特異的プローブは、配列番号 2、またはその相補体に従う 3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含む増幅核酸分子のヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、接触させること、及び該検出可能な標識を検出すること。

【 0 1 2 5 】

変異特異的ポリメラーゼ連鎖反応技術を使用して、核酸配列に含まれる突然変異、例えば、SNPを検出することができる。変異特異的プライマーが使用され得るのは、鋳型とのミスマッチが存在する場合にはDNAポリメラーゼが伸長させないためである。

10

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、該サンプル中の核酸分子は、mRNAであり、該mRNAは、該増幅ステップの前に、cDNAに逆転写される。いくつかの実施形態では、該核酸分子は、ヒト対象から得られる細胞内に存在する。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態では、該アッセイは、該生体サンプルを、ストリンジェントな条件下でIFIH1もしくはTRIM65のバリエーションゲノム配列、バリエーションmRNA配列、またはバリエーションcDNA配列に特異的にハイブリダイズし、対応するIFIH1またはTRIM65参照配列にはハイブリダイズしないプライマーまたはプローブ、例えば、変異特異的プライマーまたは変異特異的プローブと接触させること、及びハイブリダイゼーションが生じたかどうかを判断することを含む。

20

【 0 1 2 8 】

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

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、該方法は、標的ヌクレオチド配列に結合するのに十分なヌクレオチド長のプローブ及びプライマーを使用し、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、ミスセンスバリエーションmRNA分子、またはミスセンスバリエーションcDNA分子を含むポリヌクレオチドを特異的に検出及び/または識別する。該ハイブリダイゼーション条件または反応条件は、操作者によってこの結果を達成するように決定され得る。該ヌクレオチド長は、本明細書に記載または例示される任意のアッセイを含めた選択される検出方法に使用するために十分な任意の長さであり得る。かかるプローブ及びプライマーは、標的ヌクレオチド配列に、高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で特異的にハイブリダイズし得る。プローブ及びプライマーは、標的ヌクレオチド配列内の連続したヌクレオチドの完全なヌクレオチド配列同一性を有し得るが、該標的ヌクレオチド配列とは異なるプローブでありかつ標的ヌクレオチド配列を特異的に検出及び/または識別する能力を保持するプローブは、従来の方法によって設計され得る。プローブ及びプライマーは、標的核酸分子のヌクレオチド配列と、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または100%の配列同一性または相補性を有し得る。

30

40

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、生体サンプル内のIFIH1核酸分子(ゲノム核酸分子、mRNA分子、もしくはcDNA分子)、またはその相補体が、配列番号2(ゲノム核酸分子)に従う3 8 , 6 9 0 位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を含むかどうかを判断するため、該生体サンプルは、配列番号2に従う3 8 , 6 9 0 位に対応する位置のシトシンに隣接する5'フランキング配列に由来する第一のプライマー及び配列番号2に従う3 8 , 6 9 0 位に対応する位置のシトシンに隣接する3'フランキング配列に由来する第二のプライマーを含むプライマー対を使用する増幅法に供され、配列番号2に従

50

う38, 690位に対応する位置のシトシンをコードする位置でのSNPの存在を示すアンプリコンを生成することができる。いくつかの実施形態では、該アンプリコンは、長さが、該プライマー対と、1つのヌクレオチド塩基対を合わせた長さから、DNA増幅プロトコルによって生成可能なアンプリコンの任意の長さに及び得る。この距離は、1ヌクレオチド塩基対から増幅反応の限界、または約2万ヌクレオチド塩基対までに及び得る。任意に、該プライマー対は、配列番号2に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む位置、及び配列番号2に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む位置の両側に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多くのヌクレオチドを含む領域の側に位置する。

【0131】

同様のアンプリコンが、該mRNA及び/またはcDNA配列から生成され得る。PCRプライマー対は、例えば、その目的のために意図されたコンピュータプログラム、例えば、Vector NTIバージョン10 (Informax Inc., Bethesda Md.)、Primer Select (DNASTAR Inc., Madison, Wis.)、及びPrimer3 (Version 0.4.0.COPYRIGHT, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, Mass.)におけるPCRプライマー分析ツールを使用して既知の配列から得ることができる。さらに、既知のガイドラインを用いて、配列を目視で精査し、プライマーを手動で特定することができる。

【0132】

核酸配列決定技術の説明に役立つ実例としては、連鎖停止剤 (Sanger) 配列決定及びダイターミネーター配列決定が挙げられるがこれらに限定されない。他の方法は、精製されたDNA、増幅されたDNA、及び固定された細胞調製物 (蛍光インサイチュールハイブリダイゼーション (FISH)) に対する、標識されたプライマーまたはプローブを使用することを含む、配列決定以外の核酸ハイブリダイゼーション法を含む。いくつかの方法では、標的核酸分子は、検出の前または検出と同時に増幅され得る。核酸増幅技術の説明に役立つ実例としては、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、リガーゼ連鎖反応 (LCR)、鎖置換増幅 (SDA)、及び核酸配列ベースの増幅 (NASBA) が挙げられるがこれらに限定されない。他の方法としては、リガーゼ連鎖反応、鎖置換型増幅法、及び好熱性SDA (tSDA) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0133】

ハイブリダイゼーション技術では、プローブまたはプライマーがその標的に特異的にハイブリダイズするように、ストリンジェントな条件が使用され得る。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下、ポリヌクレオチドプライマーまたはプローブは、他の非標的配列に対するよりも検出可能に高い程度まで、例えば、バックグラウンドの10倍超を含め、バックグラウンドの少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍またはそれを超えてその標的配列とハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下、ポリヌクレオチドプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列に対するよりも少なくとも2倍検出可能に高い程度まで、その標的ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下、ポリヌクレオチドプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列に対するよりも少なくとも3倍検出可能に高い程度まで、その標的ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ストリンジェントな条件下、ポリヌクレオチドプライマーまたはプローブは、他のヌクレオチド配列に対するよりも少なくとも4倍検出可能に高い程度まで、その標的ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。ストリンジェントな条件は、配列に依存し、異なる状況では異なる。

【0134】

DNAのハイブリダイゼーションを促進する適切なストリンジェンシー条件、例えば、約45での6X塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)、その後50での2XSSCの洗浄が既知であるか、またはCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6.に見出され得る。通常、ハイブリダイゼーション及び検出のためのストリンジェントな条件は、塩濃度が約1.5M未満のNa⁺イオン、通常は、約0.01~1.0MのNa⁺イオン濃度(または他の塩)でpH7.0~8.3であり、温度は、短いプローブ(例えば、10~50ヌクレオチド等)の場合は少なくとも約30であり、長いプローブ(例えば、50ヌクレオチド超等)では、少なくとも約60である。ストリンジェントな条件は、不安定化剤、例えば、ホルムアミドの添加によっても達成され得る。任意に、洗浄緩衝液は、約0.1%~約1%のSDSを含んでもよい。ハイブリダイゼーションの継続時間は、一般に約24時間未満、通常は約4~約12時間である。洗浄の継続時間は、少なくとも平衡に達するのに十分な長さの時間である。

10

【0135】

本開示はまた、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドの存在を検出する方法を提供し、該方法は、対象から得たサンプルにおいて、該対象のIFIH1ポリペプチドが、該ポリペプチドに機能喪失(部分的もしくは完全)または予測される機能喪失(部分的もしくは完全)をもたらす1つ以上の変異を含むかどうかを判断するアッセイを行うことを含む。該IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドは、本明細書に記載のIFIH1の切断型バリエーションポリペプチドのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高い。いくつかの実施形態では、該対象が、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。

20

【0136】

本開示はまた、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドの存在を検出する方法を提供し、該方法は、対象から得たサンプルにおいて、該対象のTRIM65ポリペプチドが、該ポリペプチドに機能喪失(部分的もしくは完全)または予測される機能喪失(部分的もしくは完全)をもたらす1つ以上の変異を含むかどうかを判断するアッセイを行うことを含む。該TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドは、本明細書に記載のTRIM65のバリエーションポリペプチドのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有さない場合、該対象は、乾癬発症のリスクが高い。いくつかの実施形態では、該対象が、TRIM65の予測される機能喪失ポリペプチドを有する場合、該対象は、乾癬発症のリスクが低い。

30

【0137】

本開示はまた、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNA分子、及び/またはIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションcDNA分子(例えば、本明細書に開示するゲノムバリエーション核酸分子、mRNAバリエーション分子、及びcDNAバリエーション分子のいずれか)にハイブリダイズする単離された核酸分子を提供する。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、配列番号2に従う38,690位に対応する位置を含むIFIH1核酸分子の一部にハイブリダイズする。

40

【0138】

いくつかの実施形態では、かかる単離された核酸分子は、少なくとも約5、少なくとも約8、少なくとも約10、少なくとも約11、少なくとも約12、少なくとも約13、少なくとも約14、少なくとも約15、少なくとも約16、少なくとも約17、少なくとも約18、少なくとも約19、少なくとも約20、少なくとも約21、少なくとも約22、少なくとも約23、少なくとも約24、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40、少なくとも約45、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約60、少なくとも約65、少なくとも約70、少なくとも約75、少なく

50

とも約 80、少なくとも約 85、少なくとも約 90、少なくとも約 95、少なくとも約 100、少なくとも約 200、少なくとも約 300、少なくとも約 400、少なくとも約 500、少なくとも約 600、少なくとも約 700、少なくとも約 800、少なくとも約 900、少なくとも約 1000、少なくとも約 2000、少なくとも約 3000、少なくとも約 4000、または少なくとも約 5000個のヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、かかる単離された核酸分子は、少なくとも約 5、少なくとも約 8、少なくとも約 10、少なくとも約 11、少なくとも約 12、少なくとも約 13、少なくとも約 14、少なくとも約 15、少なくとも約 16、少なくとも約 17、少なくとも約 18、少なくとも約 19、少なくとも約 20、少なくとも約 21、少なくとも約 22、少なくとも約 23、少なくとも約 24、または少なくとも約 25個のヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、少なくとも約 18個のヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、少なくとも約 15個のヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、約 10～約 35、約 10～約 30、約 10～約 25、約 12～約 30、約 12～約 28、約 12～約 24、約 15～約 30、約 15～約 25、約 18～約 30、約 18～約 25、約 18～約 24、または約 18～約 22個のヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、約 18～約 30個のヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、少なくとも約 15個のヌクレオチド～少なくとも約 35個のヌクレオチドを含むかまたはそれからなる。

10

20

【0139】

いくつかの実施形態では、かかる単離された核酸分子は、ストリンジェントな条件下で I F I H 1 または T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子（例えば、ゲノム核酸分子、mRNA 分子、及び/または cDNA 分子）にハイブリダイズする。かかる核酸分子は、例えば、本明細書に記載または例示されているプローブ、プライマー、変異特異的プローブ、または変異特異的プライマーとして使用することができ、プライマー、プローブ、アンチセンス RNA、shRNA、及び siRNA を含むがこれらに限定されず、それらの各々は、本明細書の他の場所でさらに詳細に記載されており、本明細書に記載の方法のいずれかで使用され得る。

【0140】

いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、I F I H 1 もしくは T R I M 6 5 ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、I F I H 1 もしくは T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション mRNA 分子、及び/または I F I H 1 もしくは T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション cDNA 分子と少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、または 100% 同一である核酸分子の少なくとも約 15個の連続ヌクレオチドにハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、約 15～約 100個のヌクレオチド、または約 15～約 35個のヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、約 15～約 100個のヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、該単離された核酸分子は、約 15～約 35個のヌクレオチドからなるかまたはそれを含む。

30

40

【0141】

いくつかの実施形態では、該単離された変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、少なくとも約 15個のヌクレオチドを含み、該変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子の一部に相補的であるヌクレオチド配列を含み、該部分は、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置を含む。

【0142】

いくつかの実施形態では、該変異特異的プローブ及び変異特異的プライマーは、DNA

50

を含む。いくつかの実施形態では、該変異特異的プローブ及び変異特異的プライマーは、RNAを含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプローブ及びプライマー（変異特異的プローブ及び変異特異的プライマーを含む）は、本明細書に開示する核酸分子のいずれかまたはその相補体と特異的にハイブリダイズするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、該プローブまたはプライマーは、ストリンジェントな条件下、本明細書に開示する核酸分子のいずれかと特異的にハイブリダイズする。

【0144】

いくつかの実施形態では、該プライマーは、変異特異的プライマーを含めて、第二世代シーケンシングまたはハイスループットシーケンシングで使用され得る。場合によっては、該プライマーは、変異特異的プライマーを含めて、修飾され得る。特に、該プライマーは、例えば、大規模並行シグネチャーシーケンシング（Massive Parallel Signature Sequencing）（MPSS）、Polonyシーケンシング、及び454ピロシーケンスの様々なステップにおいて使用される種々の修飾を含み得る。修飾されたプライマーは、クローニングステップにおけるビオチン化プライマー及びビーズロードステップ及び検出ステップで使用される蛍光標識プライマーを含めたプロセスのいくつかのステップで使用され得る。Polonyシーケンシングは、一般に、ペアエンドタグライブラリを使用して行われ、ここで、DNA鋳型の各分子は、約135bpの長さである。ビオチン化プライマーはビーズロードステップ及びエマルジョンPCRにおいて使用される。蛍光標識された縮重ノナーオリゴヌクレオチドは、検出ステップで使用される。アダプターは、ストレプトアビジン被覆ビーズにDNAライブラリを固定化するための5'-ビオチンタグを含み得る。

10

20

【0145】

本明細書に記載のプローブ及びプライマーは、本明細書に開示するIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNA分子、及び/またはIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションcDNA分子のいずれかの中のヌクレオチド変異を検出するために使用され得る。本明細書に記載のプライマーは、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子、IFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションmRNA分子、またはIFIH1もしくはTRIM65ミスセンスバリエーションcDNA分子、またはその断片を増幅するために使用され得る。

30

【0146】

本開示はまた、上記のプライマーのいずれかを含むプライマーの対も提供する。例えば、該プライマーの3'末端のうちの1つが、特定のIFIH1核酸分子の配列番号1に従う38,690位に対応する位置でグアニン（シトシンではなく）にハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在は、IFIH1参照ゲノム核酸分子の存在を示す。逆に、該プライマーの3'末端のうちの1つが、特定のIFIH1核酸分子の配列番号2に従う38,690位に対応する位置でシトシン（グアニンではなく）にハイブリダイズする場合、増幅された断片の存在は、IFIH1ミスセンスバリエーションゲノム核酸分子の存在を示す。いくつかの実施形態では、配列番号2に従う38,690位に対応する位置でのシトシンに相補的なプライマーのヌクレオチドは、該プライマーの3'末端であり得る。

40

【0147】

本開示の文脈において、「特異的にハイブリダイズする」とは、該プローブまたはプライマー（例えば、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー等）が、IFIH1もしくはTRIM65参照ゲノム核酸分子、IFIH1もしくはTRIM65参照mRNA分子、及び/またはIFIH1もしくはTRIM65参照cDNA分子をコードする核酸配列にハイブリダイズしないことを意味する。

【0148】

いくつかの実施形態では、該プローブ（例えば、変異特異的プローブ等）は標識を含む

50

。いくつかの実施形態では、該標識は、蛍光標識、放射性標識、またはビオチンである。

【0149】

本開示はまた、本明細書に開示するプローブのいずれか1つ以上が結合する基質を含む支持体も提供する。固体支持体は、分子、例えば、本明細書に開示するプローブのいずれかが会合し得る固体基質または支持体である。ある固体支持体の形態は、アレイである。別の固体支持体の形態は、アレイ検出器である。アレイ検出器は、複数の異なるプローブがアレイ状、グリッド状または他の組織化されたパターンで結合している固体支持体である。固体基質の形態は、マイクロタイターディッシュ、例えば、標準的な96ウェルタイプである。いくつかの実施形態では、通常1ウェル当たり1つのアレイを含むマルチウェルスライドガラスが使用され得る。

10

【0150】

IFIH1参照ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号1に示される。この配列は、GRCh38/hg38ヒトゲノムアセンブリによる2番染色体の162,267,074~162,318,684位に相当する(Gencode gene ENSG00000115267.8)。配列番号1を参照すると、38,690位はグアニンである。

【0151】

38,690位のグアニンがシトシンで置き換えられているIFIH1のバリエーションゲノム核酸分子が存在する。このIFIH1バリエーションゲノム核酸分子のヌクレオチド配列は、配列番号2に示される。

20

【0152】

IFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号3に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号4に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号5に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号6に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号7に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号8に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号9に示される。別のIFIH1参照mRNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号10に示される。

【0153】

IFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号11に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号12に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号13に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号14に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号15に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号16に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号17に示される。別のIFIH1参照cDNA分子のヌクレオチド配列は、配列番号18に示される。

30

【0154】

該ゲノム核酸分子、mRNA分子、及びcDNA分子は、任意の生物に由来し得る。例えば、該ゲノム核酸分子、mRNA分子、及びcDNA分子は、ヒト、または別の生物、例えば、非ヒト哺乳類、げっ歯類、マウス、もしくはラットからのオルソログであり得る。集団内の遺伝子配列は、多型、例えば、一塩基多型のために異なり得ることが理解される。本明細書に提供する例は、例示的配列にすぎない。他の配列もまた可能である。

40

【0155】

同様に本明細書に提供するものは、開示されている核酸分子と相互作用し得る機能性ポリヌクレオチドである。機能性ポリヌクレオチドの例としては、アンチセンス分子、アプタマー、リボザイム、三重鎖形成分子、及び外部ガイド配列が挙げられるがこれらに限定されない。該機能性ポリヌクレオチドは、標的分子が有する特定の活性のエフェクター、阻害剤、モジュレーター、及び刺激剤として作用することができるか、または該機能性ポリ

50

ヌクレオチドは、いかなる他の分子とも無関係なデノボ活性を有し得る。

【0156】

本明細書に開示する単離された核酸分子は、RNA、DNA、またはRNAとDNAの両方を含み得る。単離された核酸分子を、例えば、ベクターにおける異種核酸配列、または異種標識に連結または融合させることもできる。例えば、本明細書に開示する単離された核酸分子は、単離された核酸分子と異種核酸配列とを含むベクター内に、またはそれらを含む外来性ドナー配列として存在してもよい。単離された核酸分子を、異種標識に連結または融合させることもできる。該標識は、直接検出可能（例えば、フルオロフォア等）の場合もあれば、間接的に検出可能（例えば、ハプテン、酵素、またはフルオロフォアクエンチャー等）の場合もある。かかる標識は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、または化学的手段によって検出可能であり得る。かかる標識としては、例えば、放射性同位体標識、顔料、染料、色原体、スピン標識、及び蛍光標識が挙げられる。該標識は、例えば、化学発光物質、金属含有物質、または酵素による二次的なシグナル生成が生じる場合には酵素であってもよい。「標識」という用語は、「タグ」またはハプテンも指す場合もあり、これは、コンジュゲートされた分子に選択的に結合することができ、該コンジュゲートされた分子は、その後基質とともに添加された場合に、検出可能なシグナルを生成するために使用される。例えば、ビオチンは、タグとして、該タグに結合する西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）のアビジンまたはストレプトアビジンコンジュゲートとともに使用され、熱量測定（calorimetric）基質（例えば、テトラメチルベンジジン（TMB）等）または蛍光発生基質を使用して、HRPの存在を検出するために検査され得る。精製を容易にするタグとして使用され得る例示的な標識としては、myc、HA、FLAGもしくは3XFLAG、6XHisもしくはポリヒスチジン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのFc部分が挙げられるがこれらに限定されない。多数の標識としては、例えば、粒子、フルオロフォア、ハプテン、酵素、及びそれらの熱量測定基質、蛍光発生基質、及び化学発光基質、ならびに他の標識が挙げられる。

10

20

【0157】

核酸分子内のヌクレオチド配列またはポリペプチド内のアミノ酸配列の特定の区間の間での同一性パーセント（または相補性パーセント）は、BLASTプログラム（基本的な局所的なアラインメント検索ツール）及びPowerBLASTプログラムを用いて（Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410、Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656）、または、SmithとWatermanのアルゴリズム（Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489）を使用するデフォルト設定を用いたGapプログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.）を用いて日常的に決定することができる。本明細書において、配列同一性パーセントについて言及する場合、高い配列同一性のパーセンテージが、低いものよりも好ましい。

30

40

【0158】

本明細書で使用される、「～に対応する」という表現またはその文法的変形は、特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列または位置の番号の文脈で使用される場合、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列を参照配列（例えば、配列番号1、配列番号3、または配列番号12等）と比較した際の指定された参照配列の番号を指す。言い換えれば、特定のポリマーの残基（例えば、ヌクレオチドもしくはアミノ酸等）の番号または残基（例えば、ヌクレオチドもしくはアミノ酸等）の位置は、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列内でのその残基の実際の位置番号によってではなく、参照配列を基準として指定される。例えば、特定のヌクレオチド配列は、ギャップを導入して、2つの配列間の残基の一致を最適化することによって参照配列に対してアラインすることができる

50

。これらの場合では、ギャップが存在するが、その特定のヌクレオチドまたはヌクレオチド配列における残基の付番はそれがアラインされている参照配列を基準にして行われる。

【0159】

例えば、配列番号2に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含む、IFIH1ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子は、該IFIH1ゲノム核酸分子のヌクレオチド配列が、配列番号2の配列にアラインされる場合、該IFIH1配列が、配列番号2の38, 690位に対応する位置にグアニン残基を有することを意味する。言い換えれば、これらの表現は、IFIH1ポリペプチドをコードする核酸分子を指し、該ゲノム核酸分子は、配列番号2の38, 690位のグアニン残基と一致するグアニン残基を含むヌクレオチド配列を有する。

10

【0160】

本明細書に記載の通り、配列番号2に従う38, 690位に対応するIFIH1ゲノム核酸分子内の位置は、例えば、特定のIFIH1核酸分子のヌクレオチド配列と配列番号2のヌクレオチド配列との間で配列アラインメントを行うことによって特定することができる。例えば、配列番号2の38, 690位に対応するヌクレオチドの位置を特定するために配列アラインメントを行うのに使用することができる種々のコンピュータアルゴリズムが存在する。例えば、NCBI BLASTアルゴリズム(Altschul et al., Nucleic Acids Res., 1990, 18, 3398-3402)またはCLUSTALWソフトウェア(Sievers and Higgins, Methods Mol. Biol., 2014, 1079, 105-116)を使用することによって配列アラインメントを行ってもよい。しかしながら、配列を手動でアラインすることもできる。

20

【0161】

IFIH1参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号19に示され、1,025アミノ酸長である。別のIFIH1参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号20に示され、986アミノ酸長である。別のIFIH1参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号21に示され、468アミノ酸長である。別のIFIH1参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号22に示され、772アミノ酸長である。別のIFIH1参照ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号23に示され、221アミノ酸長である。

【0162】

本開示はまた、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子を有する対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療または抑制する治療薬を提供する。いくつかの実施形態では、該核酸分子は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を含む。該乾癬を治療または抑制する治療薬は、本明細書に記載の治療薬のいずれかであり得る。

30

【0163】

本開示はまた、IFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有するゲノム核酸分子を有する対象における乾癬の治療のための薬剤の調製に使用するための乾癬を治療または抑制する治療薬を提供する。いくつかの実施形態では、該核酸分子は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を含む。該乾癬を治療または抑制する治療薬は、本明細書に記載の治療薬のいずれかであり得る。

40

【0164】

本開示はまた、IFIH1参照である対象、またはIFIH1の予測される機能喪失ポリペプチドをコードするIFIH1ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するためのIFIH1阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、該核酸分子は、配列番号2、またはその相補体に従う38, 690位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を含む。該IFIH1阻害剤は、本明細書に記載のIFIH1阻害剤のいずれかであり得る。

50

【0165】

本開示はまた、I F I H 1 参照である対象、または I F I H 1 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする I F I H 1 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療のための薬剤の調製に使用するための I F I H 1 阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、該核酸分子は、配列番号 2、またはその相補体に従う 38, 690 位に対応する位置にシトシンを含むヌクレオチド配列を含む。該 I F I H 1 阻害剤は、本明細書に記載の I F I H 1 阻害剤のいずれかであり得る。

【0166】

本開示はまた、T R I M 6 5 参照である対象、または T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するための乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を提供する。いくつかの実施形態では、該 T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドは、T R I M 6 5 G l y 3 8 2 A r g である。該乾癬を治療または抑制する治療薬は、本明細書に記載の治療薬のいずれかであり得る。

10

【0167】

本開示はまた、T R I M 6 5 参照である対象、または T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療のための薬剤の調製に使用するための乾癬を治療もしくは抑制する治療薬を提供する。いくつかの実施形態では、該 T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドは、T R I M 6 5 G l y 3 8 2 A r g である。該乾癬を治療または抑制する治療薬は、本明細書に記載の治療薬のいずれかであり得る。

20

【0168】

本開示はまた、T R I M 6 5 参照である対象、または T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療に使用するための T R I M 6 5 阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、該 T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドは、T R I M 6 5 G l y 3 8 2 A r g である。該 T R I M 6 5 阻害剤は、本明細書に記載の T R I M 6 5 阻害剤のいずれかであり得る。

【0169】

本開示はまた、T R I M 6 5 参照である対象、または T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドをコードする T R I M 6 5 ミスセンスバリエーション核酸分子についてヘテロ接合性である対象における乾癬の治療のための薬剤の調製に使用するための T R I M 6 5 阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、該 T R I M 6 5 の予測される機能喪失ポリペプチドは、T R I M 6 5 G l y 3 8 2 A r g である。該 T R I M 6 5 阻害剤は、本明細書に記載の T R I M 6 5 阻害剤のいずれかであり得る。

30

【0170】

上記または下記で引用されている特許文書、ウェブサイト、他の刊行物、アクセッション番号等はすべて、各項目が具体的かつ個別に、あらゆる目的のため、参照により全体として組み込まれることが示されているものと同程度に、参照によりそのように組み込まれる。異なるバージョンの配列が、異なる時点でアクセッション番号と関連づけられている場合、本出願の有効出願日でのアクセッション番号と関連づけられているバージョンが意図される。有効出願日とは、該当する場合、そのアクセッション番号について言及している実際の出願日または優先権主張出願の出願日のうちの早い方を意味する。同様に、異なるバージョンの刊行物、ウェブサイト等が異なる時点で公開されている場合、特に指示されない限り、本出願の有効出願日において最後に公開されたバージョンが意図される。本開示のいずれの特徴、ステップ、要素、実施形態、または態様も、特に指示されない限り、任意の他の特徴、ステップ、要素、実施形態、または態様と組み合わせることができる。明瞭性及び理解を目的として本開示を説明及び実例として多少詳細に説明してきたが、ある特定の変更及び修正が添付の特許請求の範囲内で実施されてもよいことは明らかであろう。

40

50

【 0 1 7 1 】

該実施形態をより詳細に記載するため、以下の実施例を提供する。これらは、請求項に係る実施形態を説明することを意図しており、限定することを意図しない。以下の実施例は、本明細書に記載の化合物、組成物、物品、装置及び/または方法が、どのように作製及び評価されるかについての開示及び記載を当業者に提供するものであり、純粋に例示的であることが意図され、いかなる特許請求の範囲も限定することを意図していない。数値（例えば量、温度等）に関して正確性を確実にする取り組みがなされているが、ある程度の誤差及び偏差が考慮され得る。別段に示されていない限り、部は、重量部であり、温度は、を単位とするか、または周囲温度であり、圧力は、大気圧または大気圧近傍である。

10

【 実施例 】

【 0 1 7 2 】

実施例 1 : I F I H 1 に共通のミスセンスバリエーションを有するハプロタイプは、保護的な方向の乾癬表現型と関連する

いくつかの遺伝子コホートのメタ分析（表 3）を行って、新規な遺伝的関連を同定した。

【 表 3 】

表 3:現在までに配列決定及び解析された乾癬症例/対照の数(EUR)

20

コホート	症例数	対照数
UK Biobank	10,715	458,650
GHS 145K Mega	4,044	122,132
Kiel	1,390	1,206
Sinai BioMe	361	22,417
Penn Med BioBank	212	15,276
Michigan (J.T. Elder)	4,088	3,478
合計	20,810	623,159

30

【 0 1 7 3 】

有意な共通バリエーションの関連は、I F I H 1 を含めた既知の遺伝子座において見出され、合計 5 つの共通の独立した / 新規なシグナルが既知の遺伝子座で見出された（データは示さず）。さらに、既知の G W A S 領域 / その近傍の領域において、独立した、潜在的に新規な共通バリエーションシグナルが同定された（表 4、遺伝子 = I F I H 1、表現型 = 乾癬メタ）。行 1 : バリエーション = 2 : 1 6 2 2 6 7 5 4 1 : C : T、rsID = rs 1 9 9 0 7 6 0、及び H G V S = ミスセンス A l a 9 4 6 T h r。行 2 : バリエーション = 2 : 1 6 2 2 6 8 1 2 7 : T : C、rsID = rs 3 5 6 6 7 9 7 4、及び H G V S = ミスセンス I l e 9 2 3 V a l。行 3 : バリエーション = 2 : 1 6 2 2 7 9 9 9 5 : C : G、rsID = rs 3 5 3 3 7 5 4 3、及び H G V S = スプライスドナー c . 1 6 4 1 + 1 G > C)。行 4 : バリエーション = 2 : 1 6 2 3 5 2 3 8 3 : T : G、rsID = rs 1 7 7 8 3 3 4 4、及び H G V S = ミスセンス S e r 8 0 A l a。

40

50

【表 4】

表 4: 乾癬の GWAS 遺伝子座 / その近傍における独立した潜在的に新規な共通バリエーション

効果 (95% CI)	P 値	症例 RR RA AA	対照 RR RA AA	AAF	ヘテロ接合 体 OR (95% CI)	ホモ接合 体 OR (95% CI)
0.850 (0.832, 0.867)	5.18e- 15	7798 9064 2974	202572 271656 106593	0.412	0.867 (0.840, 0.894)	0.725 (0.694, 0.757)
0.718 (0.659, 0.782)	3.02e- 11	19141 536 6	558537 21952 227	0.019	0.712 (0.653, 0.777)	0.771 (0.343, 1.735)
0.676 (0.606, 0.753)	2.64e-8	19337 333 2	565784 14433 112	0.012	0.675 (0.605, 0.753)	0.522 (0.129, 2.115)
0.938 (0.910, 0.967)	1.73e-7	15201 4265 312	438987 129943 10769	0.130	0.948 (0.916, 0.981)	0.837 (0.747, 0.937)

10

20

【0174】

具体的には、本解析により、新規でありかつ乾癬のオッズの低下と関連することが既知の I F I H ミスセンスバリエーションとは独立した、乾癬に対する保護的 I F I H 1 スプライスバリエーションが明らかになった。

【0175】

この乾癬のメタ解析はまた、I F I H 1 遺伝子負荷の有意な関連が乾癬のオッズを低下させることも示し、追加の I F I H 1 p L o F 及びまれなミスセンスバリエーションが保護に寄与する (表 5、遺伝子 = I F I H 1)。

30

40

50

【表 5】

表 5:IFIH1 と乾癬のオッズの低下との関連における追加のまれな pLoF/有害なミスセンスバリエーション

マスク	効果(95% CI)	P 値	症例 RR RA AA	対照 RR RA AA	AAF
M1.1	0.742 (0.683, 0.808)	4.05E-12	19196 619 3	558193 22548 7	0.019
M1.01	0.673 (0.523, 0.866)	2.05E-3	19519 57 0	566202 2501 0	0.002
M1.001	0.705 (0.501, 0.994)	4.60E-2	18159 26 0	566202 1295 0	0.001
M3.1	0.793 (0.738, 0.852)	2.92E-19	18928 887 3	548960 3176 100	0.027
M3.01	0.851 (0.746, 0.971)	1.66E-2	19435 276 0	559785 9034 7	0.008
M3.001	0.743 (0.606, 0.911)	4.36E-3	19494 82 0	565096 3610 0	0.003

10

20

機能予測 = pLoF、< 1% AAF (データ行 1)、pLoF、< 0.1% AAF (データ行 2)、pLoF、< 0.01% AAF (データ行 3)、pLoF 及び有害なミスセンス、< 1% AAF (データ行 4)、pLoF 及び有害なミスセンス < 0.1% AAF (データ行 5)、ならびに pLoF 及び有害なミスセンス、< 0.01% AAF (データ行 6)。

【0176】

さらに、1 型インターフェロン経路における 3 つの遺伝子：IFIH1、ADAR、TRIM65 に関する有意な遺伝子負荷の関連も示された。(表 6、遺伝子 = IFIH1 (データ行 1 及び 2)、ADAR (データ行 3 及び 4)、ならびに TRIM65 (データ行 5 及び 6))。

30

40

50

【表 6】

表 6:1 型インターフェロン経路における遺伝子に関する有意な M1/M3 遺伝子負荷の関連

効果(95% CI)	P 値	症例 RR RA AA	対照 RR RA AA	AAF
0.742 (0.683, 0.808)	4.05E-12	19196 619 3	558193 22548 7	0.019
0.793 (0.738, 0.852)	2.92E-10	18928 887 3	548960 3176 100	0.027
3.741 (1.866, 7.501)	2.02E-4	17863 16 0	539839 162 0	0.0002
2.292 (1.683, 3.120)	1.36E-7	18218 74 0	578560 933 0	0.0008
0.697 (0.524, 0.926)	1.28E-2	18253 39 0	577669 1824 0	0.002
0.628 (0.502, 0.786)	4.78E-5	18350 77 0	575397 4214 0	0.004

10

20

機能予測 = pLoF、< 1% AAF (M1) (データ行 1)、pLoF 及び有害なミスセンス < 1% AAF (M3) (データ行 2)、pLoF、< 1% AAF (M1) (データ行 3)、pLoF 及び有害なミスセンス、< 1% AAF (データ行 4)、pLoF、< 1% AAF (M1) (データ行 5)、ならびに pLoF 及び有害なミスセンス、< 1% AAF (M3) (データ行 6)。

【0177】

さらに、TRIM65 と乾癬のオッズの低下との関連における追加のまれな pLoF / 有害なミスセンスバリエント (表 7)。

30

【表 7】

表 7:TRIM65 と乾癬のオッズの低下との関連における追加のまれな pLoF / 有害なミスセンスバリエント

効果(95% CI)	P 値	症例 RR RA AA	対照 RR RA AA	AAF
0.697 (0.525, 0.926)	1.28E-2	18253 39 0	577669 1824 0	0.002
0.628 (0.502, 0.786)	4.78E-5	18350 77 0	575397 4214 2	0.004
0.413 (0.262, 0.652)	1.47E-4	18107 11 0	568492 1074 1	0.0009

40

機能予測 = pLoF、< 1% AAF (M1) (データ行 1)、pLoF 及び有害なミスセンス、< 1% AAF (M3) (データ行 2)、及びミスセンス p.Gly382Arg、17:75891189:C:T (データ行 3)

50

【 0 1 7 8 】

最後に、このデータは、TRIM65の阻害が、乾癬において保護的であり得ることを示唆する（表8、バリエーション = 7 : 7 5 8 9 4 2 8 2 : G : A（データ行1）及び17 : 7 5 8 9 1 1 8 9 : C : T（データ行2）、rsID = rs55823223（データ行1）及びrs202175254（データ行）、ならびにHGVS = イントロンの c . 4 1 5 - 1 4 3 2 C > T（データ行1）及びミスセンス p . G l y 3 8 2 A r g（データ行2）、ならびに図1）。

【表8】

表8:共通のTRIM65乾癬バリエーションは、TRIM65発現の増加に関するeQTLである

10

効果(95% CI)	P 値	AAF	ヘテロ接合体 OR (95% CI)	ホモ接合体 OR (95% CI)
1.11 (1.07, 1.16)	4.09E-6	0.14	1.12 (1.07, 1.17)	1.22 (1.07, 1.38)
0.413 (0.262, 0.652)	1.47E-4	0.0009	NA	NA

20

症例 RR | RA | AA = 7 0 9 2 | 2 6 0 3 | 2 4 7（データ行1）、及び18107 | 11 | 0（データ行2）。

対照 RR | RA | AA = 3 1 3 7 4 9 | 1 0 2 6 5 5 | 8 9 8 0（データ行1）、及び568492 | 1074 | 1（データ行2）。

【 0 1 7 9 】

このメタ解析により、ADAR1及び乾癬におけるまれなpLoF / 有害なヘテロ接合性ミスセンスバリエーションに関する有意な関連も明らかになった（表9）。

【表9】

表9:ADAR1及び乾癬におけるまれなpLoF / 有害なヘテロ接合性ミスセンスバリエーションに関する有意な関連

30

効果(95% CI)	P 値	症例 RR RA AA	対照 RR RA AA	AAF
3.741 (1.866, 7.501)	2.02E-4	17863 16 0	539839 162 0	0.0002
2.292 (1.683, 3.120)	1.36E-7	18218 74 0	578560 933 0	0.0008

40

機能予測 = pLoF、< 1% AAF (M1)（データ行1）、ならびにpLoF及び有害なミスセンス、< 1% AAF (M3)（データ行2）

【 0 1 8 0 】

実施例2 : TRIM65 - G382Rバリエーションは、TRIM65の細胞局在及び発現レベルを変更する（図2）

細胞培養、プラスミド及び細胞トランスフェクション :

HEK293 - HZ細胞を、10%ウシ胎仔血清及び抗生物質（50単位/mLペニシリン及び50µg/mLストレプトマイシン、Thermo Fisher Scientific）を補充したダルベッコ改変イーグル培地中で維持した。N末端Flagタグ

50

野生型 TRIM65 または TRIM65 - G382R、及び N 末端 HA タグ野生型 IFIH1 をコードする pcDNA3.1 プラスミドは、GenScript (USA) によって合成された。約 60 ~ 70 % コンフルエンスの細胞を、FuGENE 6 (Promega) を使用し、製造業者のプロトコルに従って、1 μ g DNA : 5 μ l FuGENE トランスフェクション試薬の比にて、一過性にトランスフェクトした。48 時間後、細胞を 1 x DPBS (Thermo Fisher Scientific) で洗浄し、下流解析用に収集した。

【0181】

免疫蛍光アッセイ :

免疫蛍光アッセイのため、ガラス底を備えた開放型の 8 ウェル μ -Slide (チャンバースライド) (Ibidi、カタログ番号 80827) に細胞を播種した。翌日、細胞を、N 末端 Flag タグ野生型 TRIM65 または TRIM65 - G382R 構築物をコードする pcDNA3.1 プラスミドで、N 末端 HA タグ WT IFIH1 を共トランスフェクションして、または共トランスフェクションせずにトランスフェクトした。トランスフェクションの 48 時間後に、細胞を氷冷 4 % PFA で RT にて 10 分間固定し、氷冷 1 x DPBS で 3 回洗浄した (すべての後続の洗浄ステップは、氷冷 1 x DPBS で 3 回、洗浄 1 回あたり 5 分間で行った)。細胞を、0.1 % の Triton X-100 を含む 10 % 正常口バ血清 (NDS) (Jackson Immunoresearch Laboratories、#017-000-121) を用いてブロックした。細胞を、1 : 2000 の抗 Flag 抗体 (Sigma) 及び抗 HA 抗体 (Cell Signaling) とともに終夜インキュベートし、洗浄した後、1 : 1000 の Alexa Fluor 594 コンジュゲート抗マウス二次抗体及び 1 : 1000 の Alexa Fluor 647 コンジュゲート抗ウサギ二次抗体 (Thermo Fisher Scientific) とともに 1 時間インキュベートした。次に、ウェルを洗浄し、スライドに DAPI 含有 ProLong (登録商標) Gold 褪色防止試薬 (Cell Signaling、#8961) をマウントした。Zeiss 共焦点 LSM880 を使用してスライドをイメージングした。共局在係数及び Mander's Overlap 係数を、ZEN Blue を使用して計算した。各チャンネルについての閾値を、単一標識対照ウェルから推定した。

【0182】

ウェスタンブロッティング :

10 cm^2 の細胞培養プレートでトランスフェクションしてから 48 時間後、HEK293HZ 細胞をペレット化し、プロテアーゼ及びキナーゼ阻害剤を補充した RIPA 緩衝液に溶解させた。次の一次抗体を使用した : 抗 Flag M2 (マウスモノクローナル、Sigma) 及び GAPDH 14C10 (ウサギ mAb、Cell Signaling カatalog 番号 2118)。LI-COR Odyssey 赤外線イメージングシステム (LI-COR, Lincoln, NE) を使用し、適切な LI-COR IRDye 二次抗体 (抗ウサギ (926-32211) 及び抗マウス (926-32210)) を使用して、免疫プロットを検出及び定量化した。

【0183】

ISRE 活性の定量化 :

HEK293-ISRE-luc 細胞を、10 % ウシ胎仔血清 (FBS)、及び抗生物質 (50 単位 / mL ペニシリン及び 50 μ g / mL ストレプトマイシン、Thermo Fisher Scientific)、1 x NEAA、及び 1 x L-グルタミンを補充したダルベッコ改変イーグル培地中で維持した。N 末端 eGFP タグ野生型 TRIM65 または TRIM65 - G382R をコードする pcDNA3.1 プラスミドは、GenScript (USA) によって合成された。約 60 ~ 70 % コンフルエンスの細胞を、FuGENE 6 (Promega) を使用し、製造業者のプロトコルに従って、1 μ g DNA : 5 μ l FuGENE トランスフェクション試薬の比にて、一過性にトランスフェクトした。翌日、培地中の血清を 0.5 % FBS まで減少させ、トランスフェクション

から24時間後、細胞をHMW0.05µgのpoly(i:c)(Invivogen)または5000UのヒトIFN-(R&D Systems)で終夜刺激した。ルシフェラーゼ活性を、Bright-Gloルシフェラーゼアッセイシステム(Promega)を使用して、製造業者のプロトコルに従って評価し、SpectraMax(登録商標)i3xマルチモードマイクロプレートリーダーで読み取った。

【0184】

得られた結果により、TRIM65-G382Rバリエーションは、TRIM65の細胞局在及び発現レベルを変更することが示唆される。TRIM65-G382Rは、その結合パートナーであるIFIH1との共同在化の減少を示す。この観察は、TRIM65-G382R構築物をトランスフェクトされた細胞におけるIFN- またはポリ(i:c) (IFIH1をインビトロで活性化することが既知のdsRNAに関するアナログ)による刺激に反応するインターフェロン刺激応答因子(ISRE)活性の低下とともに、このバリエーションが、インターフェロン経路活性化の低下をもたらす可能性があり、これが乾癬に対して保護的であり得ることを示唆する。

10

【0185】

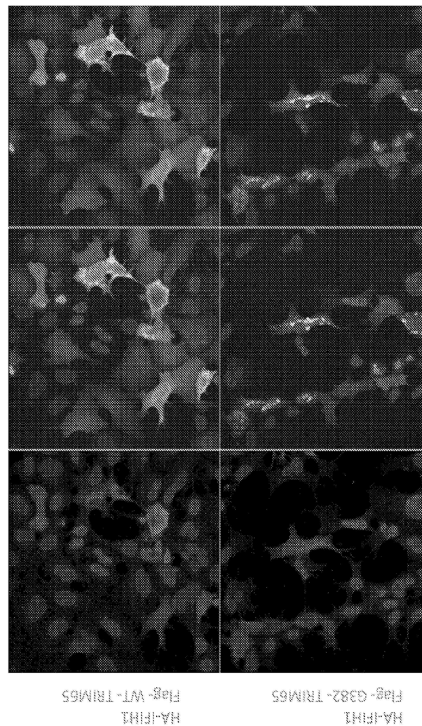
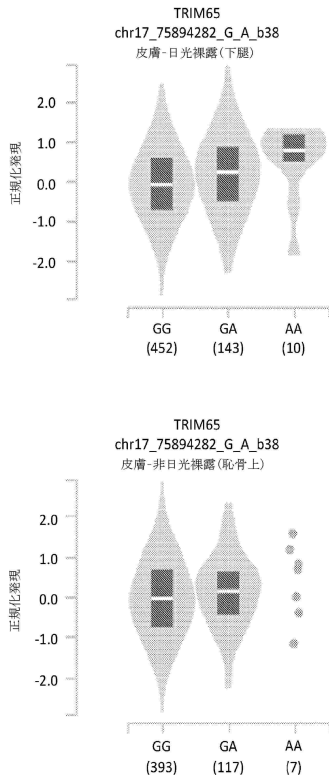
本明細書に記載のものに加えて、記載される主題の様々な修正は、前述の記載から当業者には明らかであろう。かかる修正もまた、添付の特許請求の範囲内に入るように意図されている。本出願で引用される各参考文献(学術誌記事、米国及び米国以外の特許、特許出願公開、国際特許出願公開、遺伝子バンクアクセス番号等を含むがこれらに限定されない)は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

20

【図面】

【図1】

【図2-1】

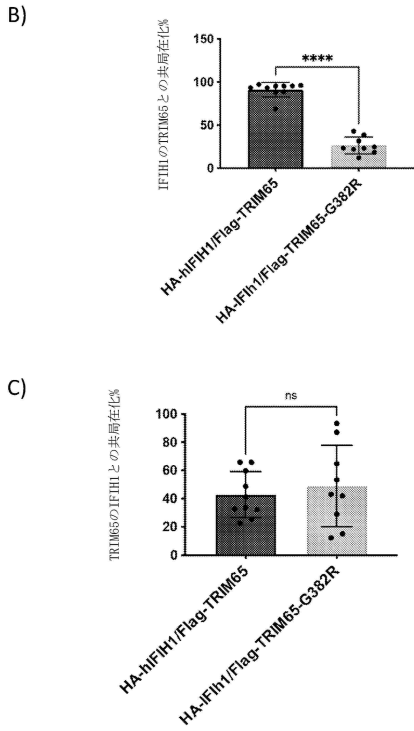


30

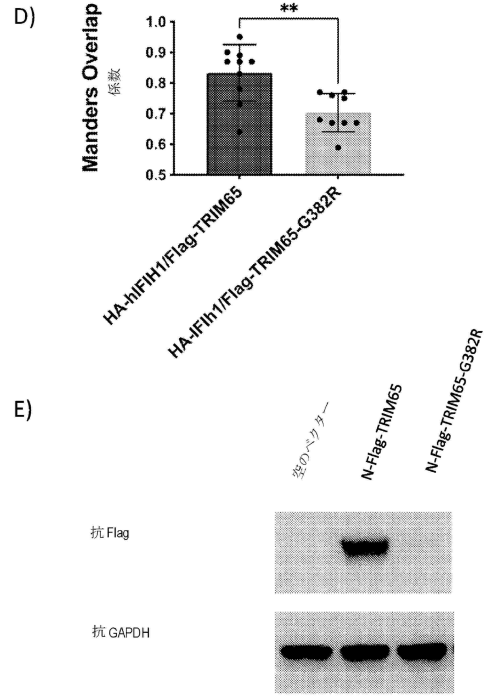
40

50

【 図 2 - 2 】



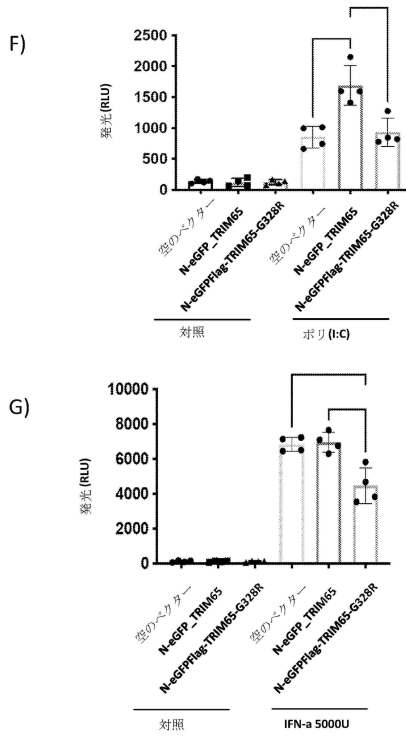
【 図 2 - 3 】



10

20

【 図 2 - 4 】



30

40

【 配列表 】

202452214800001.app

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/032859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N15/113 A61K31/7088 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C12N				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, FSTA				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	BUDU-AGGREY ASHLEY ET AL: "A rare coding allele in IFIH1 is protective for psoriatic arthritis", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 76, no. 7, 1 July 2017 (2017-07-01), pages 1321-1324, XP055962402, GB ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210592 Retrieved from the Internet: URL:https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/7/1321.full.pdf> abstract	1-11, 14, 15, 17-19, 21, 27-30, 37-41, 44, 45, 47, 49, 53, 55-57, 59, 61-64, 67, 68		
	----- -/--			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "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 </td> <td style="width: 50%;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 12 October 2022		Date of mailing of the international search report 18/10/2022		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Piret, Bernard		

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/032859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	<p>LI YONGHONG ET AL: "Carriers of Rare Missense Variants in IFIH1 Are Protected from Psoriasis", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 130, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 2768-2772, XP055962617, NL ISSN: 0022-202X, DOI: 10.1038/jid.2010.214</p> <p>page 2770 abstract</p>	<p>1-11, 14, 15, 17-19, 21, 27-30, 37-41, 44, 45, 47, 49, 53, 55-57, 59, 61-64, 67, 68</p>	
X	<p>DAND NICK ET AL: "Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signalling", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 26, no. 21, 1 November 2017 (2017-11-01), pages 4301-4313, XP055962438, GB ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddx328 Retrieved from the Internet: URL:https://watermark.silverchair.com/ddx328.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAtkwggLVBgkqhkiG9w0BBwagggLGMIICwgIBADCCarsGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMn4TwnXOH74-5wYEYAgEQgIICjJjaOMj7pNwcaOD_g7tUL7OQQJONP1IPvhbnluvkIqk2S772LR1NaMUNts8f_amhf9bEyS3wGYxt4HRuf90jR5Ts3eRdH></p> <p>page 4304; table 1</p>	<p>1-11, 14, 15, 17-19, 21, 27-30, 37-41, 44, 45, 47, 49, 53, 55-57, 59, 61-64, 67, 68</p>	
X	<p>LU CHANGMING ET AL: "RIG-I-Like Receptor Signaling in Singleton-Merten Syndrome", FRONTIERS IN GENETICS, vol. 8, 12 September 2017 (2017-09-12), XP055962607, DOI: 10.3389/fgene.2017.00118</p> <p>page 2</p>	<p>1-11, 14, 15, 17-19, 21, 27-30, 37-41, 44, 45, 47, 49, 53, 55-57, 59, 61-64, 67, 68</p>	
1	A	<p>WO 2021/067667 A1 (UNIV MICHIGAN REGENTS [US]) 8 April 2021 (2021-04-08)</p>	<p>1-98</p>
2		<p>----- -/--</p>	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/032859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KATO KAZUKI ET AL: "Structural analysis of RIG-I-like receptors reveals ancient rules of engagement between diverse RNA helicases and TRIM ubiquitin ligases", MOLECULAR CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 81, no. 3, 28 December 2020 (2020-12-28), page 599, XP086487151, ISSN: 1097-2765, DOI: 10.1016/J.MOLCEL.2020.11.047 [retrieved on 2020-12-28]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-98

10

20

30

40

2

50

International application No.

PCT/US2022/032859

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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 13ter.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 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/032859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021067667 A1	08-04-2021	AU 2020357978 A1	14-04-2022
		BR 112022006441 A2	05-07-2022
		CA 3152279 A1	08-04-2021
		CN 114729401 A	08-07-2022
		EP 4038203 A1	10-08-2022
		IL 291885 A	01-06-2022
		KR 20220084305 A	21-06-2022
		WO 2021067667 A1	08-04-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/09	1 1 0
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	1 3 0 Z
C 1 2 Q 1/6869(2018.01)	C 1 2 Q 1/6869	Z

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

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 ホロウィッツ、ジュリー イー .
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

(72)発明者 フェレイラ、マヌエル アレン レベズ
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

(72)発明者 シミノビッチ、キャサリン
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

(72)発明者 バラス、アリス
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

(72)発明者 クリミアン、ロリ
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

(72)発明者 カラリス、カティア
アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード
7 7 7

F ターム (参考) 4B063 QA13 QA19 QQ42 QR08 QR32 QR62 QS24 QS34 QX02
4C084 AA17 NA14 ZA89
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA89