

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-536002

(P2016-536002A)

(43) 公表日 平成28年11月24日 (2016. 11. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C12Q 1/68 (2006.01)</b>	C12Q 1/68 Z N A A	4 B 0 6 3
<b>C12N 15/09 (2006.01)</b>	C12N 15/00 A	4 C 0 8 4
<b>G01N 33/53 (2006.01)</b>	G01N 33/53 M	4 C 0 8 5
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	G01N 33/53 D	
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A61K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-540449 (P2016-540449)  
 (86) (22) 出願日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年3月17日 (2016. 3. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054425  
 (87) 国際公開番号 W02015/035261  
 (87) 国際公開日 平成27年3月12日 (2015. 3. 12)  
 (31) 優先権主張番号 61/874, 487  
 (32) 優先日 平成25年9月6日 (2013. 9. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 398062149  
 セダーズ-シナイ メディカル センター  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 900  
 48, ロサンゼルス, ベヴァリー ブ  
 ールバード 8700  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ターガン, ステファン アール,  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 904  
 02, サンタ モニカ, 22 エヌディ  
 ー ストリート 240

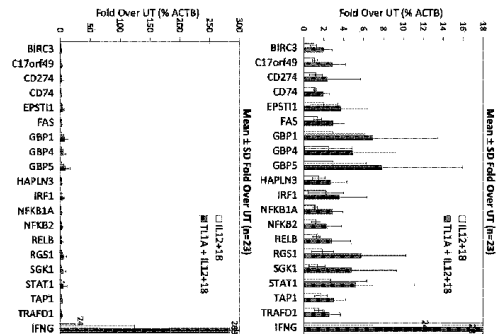
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 T L 1 A 療法のためのシステム、デバイス、及び方法

(57) 【要約】

本発明は、疾患を診断かつ治療するためのバイオマーカー遺伝子に関する。本明細書で提供されるのは、バイオマーカー遺伝子の患者の発現レベルに応じて患者の疾患を診断するシステム及び方法である。T L 1 A 関連疾患の例は、炎症性大腸疾患 ( I B D ) クローン病 ( C D ) 、潰瘍性大腸炎 ( U C ) 、及び線維症を含むがこれらに限定されない。また、本明細書で提供されるのは、抗 T L 1 A 療法に反応性がありそうな患者を識別し、バイオマーカー遺伝子の患者の発現レベルに応じて患者に抗 T L 1 A 療法を処方及び/または投与するためのシステム及び方法である。

【選択図】 図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象の治療を選択する方法であって、

前記対象から試料を得ることと、

前記試料において T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、

前記 T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、

前記対象が T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方し、前記対象が T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方しないこととを含む、方法。

10

## 【請求項 2】

前記試料において、T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの前記発現レベルをアッセイする前に、I L 1 2、I L 1 8、もしくは T L 1 A、またはそれらの組み合わせにより前記試料を刺激することをさらに含む、請求項 1 の方法。

## 【請求項 3】

前記 T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーは、本明細書で表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている、請求項 1 の方法。

## 【請求項 4】

前記 T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーは、B I R C 3、C 1 7 o r f 4 9、C C L 2 0、C S F 2、C D 2 7 4、C D 7 4、E P S T I 1、F A S、G B P 1、G B P 4、G B P 5、H A P L N 3、I F N G、I R F 1、N F K B I A、N F K B 2、R E L B、R G S 1、S G K 1、S T A T 1、T A P 1、及び T R A F D 1 からなる群から選択される、請求項 1 の方法。

20

## 【請求項 5】

前記 T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーは、B A T F、C C L 2 0、C D 2 7 4、C D 8 3、C D K N 1 A、C H A C 1、C S F 2、D U S P 5、F E Z 1、G A D D 4 5 G、H M S D、I F N G、I L 2 2、I L 2 6、I L 4 I 1、I R F 8、L T A、M F S D 2 A、M Y O 1 B、N F K B I A、R P L 2 1、S G K 1、T N F R S F 1 8、T N F R S F 4、T R A F 4、及び X I S T からなる群から選択される、請求項 1 の方法。

30

## 【請求項 6】

前記対象がヒトである、請求項 1 の方法。

## 【請求項 7】

前記対象が T L 1 A 関連疾患の兆候を有する、請求項 1 の方法。

## 【請求項 8】

前記対象が T L 1 A 関連疾患を有する疑いがある、請求項 1 の方法。

## 【請求項 9】

前記対象が T L 1 A 関連疾患を有すると診断されている、請求項 1 の方法。

40

## 【請求項 10】

前記試料が、T 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、C D 5 6 + T 細胞、C D 4 5 R 0 + T 細胞、C D 4 5 R A + T 細胞、N K 細胞、末梢血単核球 ( P B M C )、または末梢血リンパ球 ( P B L )、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 の方法。

## 【請求項 11】

前記 T L 1 A 関連疾患は、線維症、クローン病 ( C D )、炎症性大腸疾患 ( I B D )、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎症、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎 ( R A )、多発性硬化症 ( M S )、乾癬、1 型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷である、請求項 7 の方法。

50

**【請求項 1 2】**

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、mRNA レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

**【請求項 1 3】**

mRNA レベルをアッセイすることは、RNA シーケンシング、ノーザンプロット、in situ ハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーションアレイ、遺伝子発現の連続分析 (SAGE)、逆転写 PCR、リアルタイム PCR、リアルタイム逆転写 PCR、もしくは定量 PCR、またはそれらの組み合わせを使用することを含む、請求項 1 2 の方法。

10

**【請求項 1 4】**

mRNA レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の mRNA と特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドプローブと前記試料を接触し、これによりプローブ標的ハイブリダイゼーション複合体を形成することを含む、請求項 1 2 のプロセス。

**【請求項 1 5】**

mRNA レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子の mRNA と特異的にハイブリダイズすることが可能な 1 以上のポリヌクレオチドプライマーと前記試料を接触し、プライマー鑄型ハイブリダイゼーション複合体を形成し、PCR 反応を行うことを含む、請求項 1 2 のプロセス。

20

**【請求項 1 6】**

前記 1 以上のポリヌクレオチドプライマーは、表 2 に挙げられたプライマーである、請求項 1 5 のプロセス。

**【請求項 1 7】**

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、タンパク質レベルをアッセイすることを含む、請求項 1 の方法。

**【請求項 1 8】**

タンパク質レベルをアッセイすることは、ウェスタンプロット、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、放射免疫測定法、もしくは質量分析法またはそれらの組み合わせを使用することを含む、請求項 1 7 の方法。

30

**【請求項 1 9】**

タンパク質レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子のタンパク質と特異的に結合することができる抗体と前記試料を接触し、これにより抗原抗体複合体を形成することを含む、請求項 1 7 の方法。

**【請求項 2 0】**

発現レベルの前記基準値は、TL1A 関連疾患を有しない対象の個体群からの中央値または平均発現レベルである、請求項 1 の方法。

**【請求項 2 1】**

発現レベルの前記基準値は、抗 TL1A 療法に対する反応性のない対象の個体群からの中央値または平均発現レベルである、請求項 1 の方法。

40

**【請求項 2 2】**

発現レベルの前記基準値は、抗 TL1A 療法に対する反応性がない対象の個体群からの中央値または平均発現レベルである、請求項 1 の方法。

**【請求項 2 3】**

前記抗 TL1A 療法は、抗 TL1A 抗体またはそのフラグメントを含む、請求項 1 の方法。

**【請求項 2 4】**

前記抗 TL1A 療法は、抗 DR3 抗体またはそのフラグメントを含む、請求項 1 の方法。

50

## 【請求項 25】

前記抗 T L 1 A 療法は、可溶性デコイ D R 3 ポリペプチド、D R 3 細胞外ドメインを含むポリペプチド、もしくは D R 3 プレリグンドアセンブリドメインを含むポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 の方法。

## 【請求項 26】

前記抗 T L 1 A 療法は、T L 1 A の核酸アンタゴニスト、もしくは D R 3 の核酸アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 の方法。

## 【請求項 27】

前記抗 T L 1 A 療法は、G E P ペプチド、アトストリン ( A t s t t r i n )、もしくはその変異体、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 の方法。

10

## 【請求項 28】

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子のうち少なくとも 2 つの前記発現レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

## 【請求項 29】

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子のうち少なくとも 3 つの前記発現レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

20

## 【請求項 30】

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子のうち少なくとも 4 つの前記発現レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

## 【請求項 31】

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子のうち少なくとも 5 つの前記発現レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

30

## 【請求項 32】

前記試料において、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイすることは、表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている遺伝子の全ての前記発現レベルをアッセイすることを含む、請求項 2 の方法。

## 【請求項 33】

対象を治療する方法であって、

前記対象から試料を得ることと、

前記試料において表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることと、

前記表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、

40

前記対象が表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられている 1 以上の遺伝子の前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方し、前記対象が表 1、表 4、表 5 及び / または表 6 に挙げられているいずれの遺伝子の前記基準値に対しても高い発現レベルを有しない場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方しないこととを含む、方法。

## 【請求項 34】

前記 1 以上の遺伝子は、B I R C 3、C 1 7 o r f 4 9、C C L 2 0、C S F 2、C D 2 7 4、C D 7 4、E P S T I 1、F A S、G B P 1、G B P 4、G B P 5、H A P L N 3、I F N G、I R F 1、N F K B I A、N F K B 2、R E L B、R G S 1、S G K 1、

50

STAT1、TAP1、及びTRAFD1からなる群から選択される、請求項33の方法。

【請求項35】

前記1以上の遺伝子は、BATF、CCL20、CD274、CD83、CDKN1A、CHAC1、CSF2、DUSP5、FEZ1、GADD45G、HMSD、IFNG、IL22、IL26、IL4I1、IRF8、LTA、MFS2A、MYO1B、NFKBIA、RPL21、SGK1、TNFRSF18、TNFRSF4、TRAF4、及びXISTからなる群から選択される、請求項33の方法。

【請求項36】

対象から試料を得ることと、

前記試料において本明細書で表1、表4、表5及び/または表6に挙げられている1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることと、

前記1以上の遺伝子の発現レベルの基準値と前記発現レベルを比較することと、

前記発現レベルと前記基準値との間の相対的な相違に従って、前記対象における疾患を診断することを含む、方法。

【請求項37】

前記試料において、1以上の遺伝子の前記発現レベルをアッセイする前に、IL12、IL18、もしくはTL1A、またはそれらの組み合わせにより前記試料を刺激することをさらに含む、請求項36の方法。

【請求項38】

前記対象が前記基準値よりも高い発現レベルを有する場合には前記対象において前記疾患があると診断すること、または前記対象が前記基準値よりも高い発現レベルを有しない場合には前記対象において前記疾患があると診断しないことをさらに含む、請求項36の方法。

【請求項39】

前記対象が前記基準値よりも低い発現レベルを有する場合には前記対象において前記疾患があると診断すること、または前記対象が前記基準値よりも低い発現レベルを有しない場合には前記対象において前記疾患のサブタイプがあると診断しないことをさらに含む、請求項36の方法。

【請求項40】

前記疾患はTL1A関連疾患である、請求項36の方法。

【請求項41】

前記疾患は、線維症、クローン病(CD)、炎症性大腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎(RA)、多発性硬化症(MS)、乾癬、1型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷である、請求項36の方法。

【請求項42】

前記疾患は、抗TL1A療法に反応性のIBDサブタイプである、請求項36の方法。

【請求項43】

前記対象はヒトである、請求項36の方法。

【請求項44】

前記対象は、IBDサブタイプの兆候を有する、請求項36の方法。

【請求項45】

前記対象は、IBDサブタイプを有する疑いがある、請求項36の方法。

【請求項46】

前記1以上の遺伝子は、BIRC3、C17orf49、CCL20、CSF2、CD274、CD74、EPSTI1、FAS、GBP1、GBP4、GBP5、HAPLN3、IFNG、IRF1、NFKBIA、NFKB2、RELB、RGS1、SGK1、STAT1、TAP1、及びTRAFD1からなる群から選択される、請求項36の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 47】**

前記 1 以上の遺伝子は、BATF、CCL20、CD274、CD83、CDKN1A、CHAC1、CSF2、DUSP5、FEZ1、GADD45G、HMSD、IFNG、IL22、IL26、IL4I1、IRF8、LTA、MFS2A、MYO1B、NFKBIA、RPL21、SGK1、TNFRSF18、TNFRSF4、TRAF4、及びXISTからなる群から選択される、請求項 36 の方法。

**【請求項 48】**

前記試料は、T細胞、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞、CD56<sup>+</sup>T細胞、CD45RO<sup>+</sup>T細胞、CD45RA<sup>+</sup>T細胞、NK細胞、末梢血単核球(PBMC)、もしくは末梢血リンパ球(PBL)、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 36 の方法。

10

**【請求項 49】**

前記対象が前記疾患を有すると診断される場合には前記対象に抗TL1A療法を処方することをさらに含む、請求項 36 の方法。

**【請求項 50】**

前記対象が前記疾患を有すると診断される場合には前記対象に抗TL1A療法を投与することをさらに含む、請求項 36 の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、炎症性及び免疫性疾患の診断及び治療に関する。より具体的には、本発明は、抗TL1A療法に感受性のある疾患を診断及び治療するためのシステム、デバイス、及び方法に関する。

20

**【背景技術】****【0002】**

各個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれるように具体的にかつ個々に示されるのと同じ程度に、本明細書に全ての刊行物が参照により組み込まれる。以下の記載は、本発明を理解することにおいて有用であり得る情報を含む。本明細書で提供されるあらゆる情報は、現在クレームされた発明に対して先行技術であるまたは関連することの承認ではなく、あるいは、あらゆる具体的にまたは暗に参照される刊行物が先行技術であることの承認ではない。

30

**【0003】**

TL1A活性化は、種々の炎症性及び免疫疾患の発病に関わっている。例えば、ゲノムワイド関連解析(GWAS)は、クローン病(CD)のような炎症性大腸疾患(IBD)の発現においてTL1Aを関係づけた。また、前臨床のマウスモデルにおける証拠は、IBDの発病におけるTL1Aの役割を支持している。さらに、CD患者由来の腸組織は、活動的な疾患の部位で、TL1Aの発現の増加を示している。しかしながら、IBDは、不均質な疾患であり、以前は、IBD患者の治療は試行錯誤によるものであった。抗TL1A療法(例えば、抗TL1A抗体による治療)がCD患者の助けになる場合もある一方で、全ての患者が抗TL1A療法の恩恵を受けるわけではないであろう。

**【0004】**

かくして、TL1A活性化を付与されたと考えられ、かつ抗TL1A療法が最適であろう患者を識別するために、TL1A活性化についてのバイオマーカーのサインを定義するための、並びにこれらの患者の治療オプションを誘導するための、バイオマーカー、デバイス、システム、及び方法の必要性がある。

40

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】****【0005】**

本発明の様々な実施形態が、対象の治療を選択する方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料においてTL1Aシグナル伝達に関連する1以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、発現レベルの基準値と、前記発現レベルを

50

比較することと、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方し、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方しないこととを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

**【 0 0 0 6 】**

本発明の様々な実施形態が、抗 T L 1 A 療法に対して反応性がありそうな対象を識別する方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料において T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象を抗 T L 1 A 療法に対して反応性がありそうであると識別し、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象を抗 T L 1 A 療法に対して反応性がなさそうであると識別することとを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

10

**【 0 0 0 7 】**

本発明の様々な実施形態が、抗 T L 1 A 療法により対象を治療する方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料において T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方し、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象に抗 T L 1 A 療法を処方しないこととを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

20

**【 0 0 0 8 】**

本発明の様々な実施形態が、対象における疾患を診断する方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料において T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象において T L 1 A 関連疾患であると診断すること、または前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象において T L 1 A 関連疾患でないと診断することとを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

30

**【 0 0 0 9 】**

本発明の様々な実施形態が、対象における T L 1 A 関連疾患に対する感受性を診断する方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料において T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすることと、発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有する場合には前記対象において T L 1 A 関連疾患に対する感受性があると診断すること、または前記対象が前記基準値に対して高い発現レベルを有しない場合には前記対象において T L 1 A 関連疾患に対する感受性が無いと診断することとを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

40

**【 0 0 1 0 】**

本発明の様々な実施形態が、対象における疾患を治療する方法を提供する。本方法は、該対象に抗 T L 1 A 療法を投与することにより疾患を治療することを含み、前記対象は T L 1 A シグナル伝達に関連する 1 以上のバイオマーカーの基準値に対して高い発現レベルを有することとしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

**【 0 0 1 1 】**

50

本発明の様々な実施形態が、対象における疾患を診断する方法を提供する。本方法は、対象から試料を得ることと、該試料において1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることと、前記1以上の遺伝子の発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記発現レベルと前記基準値との間の相対的な相違に従って、前記対象における疾患を診断することとを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。いくつかの実施形態では、本方法は、前記対象が前記基準値よりも高い発現レベルを有する場合には前記対象において疾患があると診断すること、または前記対象が前記基準値よりも高い発現レベルを有しない場合には前記対象において疾患があると診断しないことをさらに含む。他の実施形態では、本方法は、前記対象が前記基準値よりも低い発現レベルを有する場合には前記対象において疾患があると診断すること、または前記対象が前記基準値よりも低い発現レベルを有しない場合には前記対象において疾患があると診断しないことをさらに含む。様々なさらなる実施形態では、本方法は、前記対象が疾患を有すると診断される場合には前記対象に抗TL1A療法を処方することをさらに含む。様々なさらなる実施形態では、本方法は、前記対象が疾患を有すると診断される場合には前記対象に抗TL1A療法を投与することをさらに含む。一実施形態では、前記疾患は、IBDサブタイプ、例えば、抗TL1A療法に反応性のIBDサブタイプである。

10

20

30

40

50

#### 【0012】

本発明の様々な実施形態は、対象におけるIBDサブタイプに対する感受性を診断するための方法を提供する。本方法は、該対象から試料を得ることと、該試料において1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることと、前記1以上の遺伝子の発現レベルの基準値と、前記発現レベルを比較することと、前記対象が前記基準値と異なる発現レベルを有する場合には前記対象においてIBDサブタイプに対する感受性があると診断すること、または前記対象が前記基準値と異なる発現レベルを有しない場合には前記対象においてIBDサブタイプに対する感受性があると診断しないことを含むこととしてもよく、または本質的に上記構成からなることとしてもよく、または上記構成からなることとしてもよい。

#### 【0013】

本明細書に記載される様々な方法において、アッセイされる1以上のバイオマーカーまたは遺伝子は、本明細書で表1、表4、表5及び/または表6に記載されているものであることとしてもよい。本明細書に記載される様々な方法において、TL1A関連疾患は、線維症、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、炎症性大腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎症、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎(RA)、多発性硬化症(MS)、乾癬、1型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷を含むこととしてもよいが、これらに限定されるものではない。本明細書に記載される様々な方法では、IBDサブタイプは、抗TL1A療法により治療可能であること、つまり、IBDサブタイプが抗TL1A療法に対して反応性であることにより特徴づけられることとしてもよい。

#### 【0014】

代表的な実施形態は参照される図面に示される。本明細書に開示される実施形態及び図面は、限定的というよりもむしろ例示的に考慮されるべきであることが意図される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0015】

【図1】本発明の様々な実施形態による、TL1Aによる活性化についてのマーカーとしての遺伝子を示す。同じデータの定量PCRの結果が上のパネルと下のパネルにおいて、異なるX軸のスケールで示される。棒グラフは、治療されていない対照(UT群)に対し、細胞がIL12及びIL18により準備刺激された後(準備刺激群)または細胞がIL12及びIL18とともにTL1Aで刺激された後(刺激群)の、これらのバイオマーカーがそれらの発現レベルを何倍に増加させたかを表す。例えば、IFNG発現レベルは、IL12及びIL18により準備刺激された後では、治療されていない対照に対して約2

4倍に増加し、IL12及びIL18により準備刺激され、さらにTL1Aで刺激された後では、治療されていない対照に対して約283倍に増加している。「%ACTB」は、バイオマーカーの発現レベルがアクチン(ACTB)発現レベルに対して標準化された値であることを意味し、それは内部標準としての役割を果たす。準備刺激による値及び刺激による値をUTの値で割ることにより、各遺伝子が何倍に増加しているのかを得る。

【図2】本発明の様々な実施形態による、IFNGのmRNAでのTL1Aの効果を示す。TL1Aは、CD4<sup>+</sup>T細胞におけるIFN-の発現を高める。

【図3】本発明の様々な実施形態による、CD4<sup>+</sup>PBLにおける細胞内IFN-を示す。CD4<sup>+</sup>T細胞のほんの小さな個体群(1.5~3%)が、TL1Aに反応してIFN-産生を上方制御する。細胞の1.5%がTL1Aに反応してIFN-を発現するのに対し、8.5%がPMA/イオノマイシンに反応する。

【図4】本発明の様々な実施形態による、実験的な設計を示す。左のパネルに示される戦略は、IL12+18+TL1Aと比較して、IL12+18に反応して異なる制御がなされる遺伝子を探す。右のパネルに示される戦略は、IFN-陽性及びIFN-陰性細胞の個体群の間でTL1Aに反応して異なる制御がなされる遺伝子を探す。

【図5】本発明の様々な実施形態による、IFN-分泌細胞個体群の捕捉を示す。二価の抗体は、T細胞でCD45受容体に結合し、その後、IFN-タンパク質を捕捉する。タンパク質は、その後、PE-抗IFN-抗体により検出される。

【図6】本発明の様々な実施形態による、新たなRNAシーケンスについてCD4<sup>+</sup>IFNでソートされた個体群を示す。

【図7】本発明の様々な実施形態による、IBD試料がTL1Aにより活性化されないことを示す(%ACTB)。

【図8】本発明の様々な実施形態による、IBD試料がTL1Aにより活性化されないことを示す(%ACTB)。

【図9】本発明の様々な実施形態による、IL12+18により活性化された遺伝子を示す(%ACTB)。

【図10】本発明の様々な実施形態による、IL12+18により活性化された遺伝子を示す(%ACTB)。

【図11】本発明の様々な実施形態による、UTのIBD試料における異なる遺伝子発現を示す。

【図12】本発明の様々な実施形態による、NLのIL12+18による治療に対する、IBDにおける、より高い発現レベルを示す。

【図13】本発明の様々な実施形態による、NLのTL1Aによる治療に対する、IBDにおける、より低い発現レベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本明細書に引用される全ての参照文献はすべて、明記されているように、その全体において参照により援用される。他で定義されない限り、本明細書において用いられている技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者により普遍的に理解されるものと同じ意味を有する。Allen et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22<sup>nd</sup> ed., Pharmaceutical Press (September 15, 2012); Hornyak et al., Introduction to Nanoscience and Nanotechnology, CRC Press (2008); Singleton and Sainsbury, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3<sup>rd</sup> ed., revised ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2006); Smith, March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanis

10

20

30

40

50

ms and Structure 7<sup>th</sup> ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); Singleton, Dictionary of DNA and Genome Technology 3<sup>rd</sup> ed., Wiley-Blackwell (November 28, 2012); および Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4<sup>th</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012) は、本出願で用いられる多くの用語に対する一般的な指針を当業者に提示するものである。抗体の作製方法に関する参考文献については、Greenfield, Antibodies A Laboratory Manual 2<sup>nd</sup> ed., Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor NY, 2013); Kohler and Milstein, Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion, Eur. J. Immunol. 1976 Jul, 6(7): 511-9; Queen and Selick, Humanized immunoglobulins, 米国特許第 5,585,089 号 (1996 Dec); および Riechmann et al., Reshaping human antibodies for therapy, Nature 1988 Mar 24, 332(6162): 323-7 を参照のこと。

10

20

## 【0017】

当業者であれば、本発明の実施に用いることができる、本明細書に記載されるものと類似、または均等の多くの方法および物質を認識するであろう。本発明の他の特性および利点は、例示を目的として本発明の実施形態の様々な特徴を解説している添付の図面と併せて、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。本発明は、記述される方法および物質に決して限定されるものではない。

## 【0018】

「対象」または「個体」または「患者」または「動物」または「哺乳類」とは、診断、予後診断、処置または治療が所望される任意の対象、特に哺乳類の対象を指す。哺乳類対象としては、限定されないが、ヒト；飼育動物；家畜動物；動物園動物；スポーツ動物；ペット動物（たとえばイヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、乳牛等）；霊長類（たとえば類人猿、サル、オランウータンおよびチンパンジー等）；イヌ科（たとえばイヌおよびオオカミ等）；ネコ科（たとえばネコ、ライオンおよびトラ等）；ウマ科（たとえばウマ、ロバおよびシマウマ等）；食用動物（たとえば乳牛、ブタおよびヒツジ等）；有蹄動物（たとえばシカおよびキリン等）；げっ歯類（たとえばマウス、ラット、ハムスターおよびモルモット等）などが挙げられる。ある実施形態において、哺乳類はヒト対象である。当該用語は特定の年齢または性別を示すものではない。ゆえに、成人および新生児の対象ならびに胎児（男性または女性のいずれも）が、当該用語の範囲内に含まれることが意図される。

30

## 【0019】

本明細書において用いられる「生物学的試料」または「試料」とは、核酸および/またはタンパク質を得ることができる任意の生物学的物質を意味する。非限定的な例として、当該用語は、全血、血漿、唾液、口腔粘膜、また核酸および/またはタンパク質を含有する他の身体の液体もしくは組織を包含する。

40

## 【0020】

本明細書において用いられる「処置」および「処置する」とは、治療的処置および予防的手段または防止的手段の両方を指し、ここで、当該目的は、たとえ当該処置が最終的には不成功であったとしても、標的とする病的状態を予防もしくは遅延させる（低下させる）こと、病的状態を予防すること、有益な結果を追跡もしくは得ること、または当該状態の個々の発現の機会を減少させることである。処置の必要のあるものとしては、すでに当

50

該状態を有するもの、ならびに、当該状態を有する傾向があるもの、または当該状態が予防されるもの、が挙げられる。

【0021】

「有益な結果」には、決して限定されないが、疾患状態の重症度を低減または緩和すること、疾患状態の悪化を予防すること、疾患状態を治癒すること、疾患状態が発現しないよう予防すること、患者が疾患状態を発現する機会を減少させること、および、患者の生命または平均余命を延長させることが含まれ得る。一部の実施形態において、疾患状態は、TL1A関連疾患である。

【0022】

「患者の転帰」とは、治療の結果として患者の健康状態が改善されるか、または悪化するか、ならびに治療の結果として患者が生存するか死亡するか、を指す。本発明に提示されているように、個々の患者の具体的な状態に従い適切な治療（たとえば抗TL1A療法またはそれ以外）を処方および投与することにより、健康状態の改善および/または生存の機会が増加する。

10

【0023】

本明細書において用いられる「TL1A」は、TNFSF15遺伝子によりコードされるTNF様サイトカイン因子である。TL1Aの例としては、特に、マウスTL1A（たとえば、NCBI参照配列NM\_177371.3）、ラットTL1A（たとえばNCBI参照配列AF520787.1）およびヒトTL1A（たとえばNCBI参照配列NM\_005118、NM\_001204344.1）が挙げられる。

20

【0024】

本明細書において用いられる「抗TL1A治療」とは、TL1A遺伝子の発現、DR3遺伝子の発現を抑制する治療剤および方法、またはTL1AおよびDR3（TL1Aの受容体）タンパク質のシグナル伝達を阻害する治療剤および方法を指す。抗TL1A治療の例としては、限定されないが、TL1AまたはDR3に特異的に結合し、TL1A-DR3相互作用を特異的に阻害する剤、TL1A-DR3シグナル伝達を阻害する抗TL1A抗体、TL1A-DR3シグナル伝達を阻害する抗DR3抗体、可溶性デコイDR3ポリペプチド（たとえば、可溶性DR3-Fc融合タンパク質）、またはTL1AもしくはDR3の核酸アンタゴニスト（たとえば、TL1AもしくはDR3を標的とするリボザイム、アプタマーまたはアンチセンス分子、またはそれらの組み合わせ）が挙げられる。

30

【0025】

本明細書に開示されているように、本発明者らは、22遺伝子のTL1A特異的バイオマーカーのサインを見出した。本明細書の様々な実施形態によると、本発明は、TL1A活性化による炎症促進効果に*in vivo*で曝される恐れが最も高い個体を特定するための、このバイオマーカーのサインに基づいた患者群の階層化に対するデバイス、システム、および方法を含む。この特定の患者群は抗TL1A治療から利益を得る可能性があるため、たとえば、抗TL1A治療がこの特定の患者群に処方され、または投与されても良い。他の実施形態においては、当該バイオマーカーのサインにおける変化を評価することにより、患者における進行をモニターおよび/または抗TL1A治療の有効性を評価しても良い。

40

【0026】

診断方法および治療方法

1つの実施形態において、本発明により、対象に対する治療を選択する方法が提供される。1つの実施形態において、本発明により、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルを基準発現レベルの値と比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較して高い発現レベルを有している場合、当該対象に抗TL1A治療を処方すること、または、もし当該対象が基準値と比較して高い発現レベルを有していない場合、当該対象に抗TL1A治療を処方しないこと、による診断方法および/または治療方法が提供される。一部の実施形態において、当該方法はさらに、当該試料中のTL1Aシグナル伝達

50

と関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイする前に、当該試料をIL12、IL18もしくはTL1A、またはそれらの組み合わせで刺激することを含む。別の実施形態において、TL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記されている。

【0027】

1つの実施形態において本発明により、抗TL1A治療に反応性である可能性がある対象を特定する方法が提供される。1つの実施形態において、本発明により、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、抗TL1A治療に反応性である可能性がある対象を特定すること、または、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、抗TL1A治療に反応性である可能性は低いと当該対象を特定すること、による抗TL1A治療に反応性である可能性がある対象を特定する方法が提供される。一部の実施形態において、当該方法はさらに、当該試料中のTL1Aシグナル伝達と関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイする前に、当該試料をIL12、IL18もしくはTL1A、またはそれらの組み合わせで刺激することを含む。別の実施形態において、TL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記されている。

10

【0028】

別の実施形態において、本発明により、抗TL1A治療を用いて対象を治療する方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、当該対象に抗TL1A治療を投与すること、または、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、当該対象に抗TL1A治療を投与しないこと、を含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、当該試料中のTL1Aシグナル伝達と関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイする前に、当該試料をIL12、IL18もしくはTL1A、またはそれらの組み合わせで刺激することを含む。別の実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に記述されている。

20

30

【0029】

別の実施形態において、本発明により、対象においてTL1A関連疾患を診断する方法が提供される。別の実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、当該対象においてTL1A関連疾患があると診断すること、またはもし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、当該対象においてTL1A関連疾患は無いと診断すること、を含む。別の実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に記述されている。

40

【0030】

様々な実施形態において、本発明により、対象におけるTL1A関連疾患に対する感受性を診断する方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、当該対象においてTL1A関連疾患に対する感受性があると診断すること、またはもし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、当該対象においてTL1A関連疾患に対する感受性が無いと診断すること、を含む。別の実施形態において、TL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に

50

記述されている。別の実施形態において、T L 1 A 関連疾患は、線維症を含む。別の実施形態において、T L 1 A 関連疾患は、炎症性大腸疾患（I B D）を含む。

【0031】

様々な実施形態において、本発明により、対象における疾患を治療する方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象に抗T L 1 A 治療を投与すること、それにより、当該疾患を治療することを含み、ここで、当該対象は、T L 1 A シグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーの基準値と比較し、高い発現レベルを有している。別の実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に記述されている。

【0032】

様々な実施形態において、本発明により、対象におけるI B Dサブタイプを診断する方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中のT L 1 A シグナル伝達に関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、および、もし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、I B Dサブタイプがあると診断すること、またはもし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、当該対象においてI B Dサブタイプがあると診断しないこと、を含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、当該試料中のT L 1 A シグナル伝達と関連したバイオマーカーの1以上の発現レベルをアッセイする前に、当該試料をI L 1 2、I L 1 8もしくはT L 1 A、またはそれらの組み合わせで刺激することを含む。別の実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に記述されている。1つの実施形態において、I B Dサブタイプは、抗T L 1 A 治療で治療可能であることにより特徴付けられる。

【0033】

様々な実施形態において、本発明により、対象における疾患を診断する方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中の、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと、当該1以上の遺伝子の基準発現レベルの値を比較すること、および当該発現レベルと基準値の間の相対的差異に従い、当該対象における疾患を診断すること、を含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、当該試料中の1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイする前に、当該試料をI L 1 2、I L 1 8もしくはT L 1 A、またはそれらの組み合わせで刺激することを含む。一部の実施形態において、当該方法はさらに、もし対象が基準値よりも高い発現レベルを有している場合、当該対象における疾患があると診断すること、またはもし当該対象が基準値よりも高い発現レベルを有していない場合、当該対象における疾患があると診断しないこと、を含む。他の実施形態において、当該方法はさらに、もし対象が基準値よりも低い発現レベルを有している場合に、対象において疾患があると診断すること、またはもし対象が基準値よりも低い発現レベルを有していない場合、対象において疾患があると診断しないこと、を含む。様々なさらなる実施形態において、当該方法はさらに、もし対象が当該疾患を有すると診断された場合に、当該対象に抗T L 1 A 治療を処方することを含む。様々なさらなる実施形態において、当該方法はさらに、もし対象が疾患を有すると診断された場合に、当該対象に抗T L 1 A 治療を投与することを含む。

【0034】

様々な実施形態において、当該疾患は、T L 1 A 関連疾患である。様々な実施形態において、当該疾患は、線維症、クローン病（C D）、炎症性大腸疾患（I B D）、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎（R A）、多発性硬化症（M S）、乾癬、1型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷である。様々な実施形態において、当該疾患は、たとえば抗T L 1 A 治療に反応性のI B Dサブタイプ等の疾患のサブタイプである。

10

20

30

40

50

## 【0035】

様々な実施形態において、当該方法は、もし対象が基準プロファイルと異なる発現プロファイルを有している場合、当該対象において疾患があると診断すること、またはもし対象が基準プロファイルとは異なる発現プロファイルを有していない場合、当該対象において疾患があると診断しないこと、を含む。本発明によると、発現プロファイルは、複数の遺伝子発現レベルを含有していても良く、その一部の遺伝子発現レベルは基準プロファイルよりも高く、および他の遺伝子発現レベルは基準プロファイルよりも低くても良い。

## 【0036】

様々な実施形態において、本発明により、対象におけるIBDサブタイプに対する感受性の診断方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中のTL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーの発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと基準発現レベルの値を比較すること、およびもし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有している場合、当該対象におけるIBDサブタイプに対し感受性があると診断すること、またはもし当該対象が基準値と比較し高い発現レベルを有していない場合、当該対象におけるIBDサブタイプに対し感受性が無いと診断すること、を含む。別の実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に記述されている。1つの実施形態において、IBDサブタイプは、抗TL1A治療で治療可能であることにより特徴付けられる。

10

## 【0037】

様々な実施形態において、本発明により、対象におけるIBDサブタイプに対する感受性を診断するための方法が提供される。1つの実施形態において、当該方法は、対象から試料を得ること、当該試料中の1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすること、当該発現レベルと当該1以上の遺伝子の基準発現レベルの値を比較すること、およびもし当該対象が基準値とは異なる発現レベルを有している場合、当該対象におけるIBDサブタイプに対し感受性があると診断すること、またはもし当該対象が基準値とは異なる発現レベルを有していない場合、当該対象におけるIBDサブタイプに対し感受性があると診断しないこと、を含む。様々な実施形態において、当該1以上のバイオマーカーは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記されている。様々な実施形態において、IBDサブタイプは、抗TL1A治療に対し反応性のサブタイプである。

20

## 【0038】

一部の実施形態において、試料中における、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記されている1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子を少なくとも2、3、4または5つアッセイすることを含む。他の実施形態において、試料中における、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される1以上の遺伝子の発現レベルをアッセイすることは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子のすべてをアッセイすることを含む。別の実施形態において、試料中における、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子の1つ以上の発現レベルをアッセイすることは、本明細書の表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子のうちの任意の数(たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55)をアッセイすることを含む。様々な実施形態において、本明細書に記述される方法は、表6に列記される遺伝子の1つ以上の発現レベルをアッセイすることを含む。

30

40

## 【0039】

様々な実施形態において、本明細書に記述される方法は、BIRC3、C17orf49、CCL20、CSF2、CD274、CD74、EPSTI1、FAS、GBP1、GBP4、GBP5、HAPLN3、IFNG、IRF1、NFKBIA、NFKB2、RELB、RGS1、SGK1、STAT1、TAP1、およびTRAFD1からなる群

50

から選択される遺伝子の1つ以上の発現レベルをアッセイすることを含む。様々な実施形態において、本明細書に記述される方法は、BATF、CCL20、CD274、CD83、CDKN1A、CHAC1、CSF2、DUSP5、FEZ1、GADD45G、HMSD、IFNG、IL22、IL26、IL4I1、IRF8、LTA、MFS2A、MYO1B、NFKBIA、RPL21、SGK1、TNFRSF18、TNFRSF4、TRAF4、及びXISTからなる群から選択される遺伝子の1つ以上の発現レベルをアッセイすることを含む。

#### 【0040】

##### 対象

本明細書の様々な実施形態に従い、対象は、ヒト、サル、類人猿、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ブタ、ウサギ、マウス、またはラットであっても良い。1つの実施形態において、対象は、TL1A関連疾患の症状を有している、TL1A関連疾患を有していると疑われる、またはTL1A関連疾患と診断されている。別の実施形態において、対象は、抗TL1A治療を受けていた、受けている、または受ける予定である。別の実施形態において、対象は、TL1A関連疾患の治療を受けた、治療を受けている、または治療を受ける予定である。別の実施形態において、対象は、TL1A関連疾患が完全寛解、部分寛解、または再発している。1つの実施形態において、対象は、IBDサブタイプの症状を有している。別の実施形態において、対象は、IBDサブタイプを有していると疑われる。一部の実施形態において、IBDサブタイプは、抗TL1A治療に対し反応性のサブタイプである。

10

20

#### 【0041】

##### 試料

1つの実施形態において、試料は、T細胞、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞、CD56<sup>+</sup>T細胞、CD45RO<sup>+</sup>T細胞、CD45RA<sup>+</sup>T細胞、NK細胞、末梢血単核細胞(PBMC)、もしくは末梢血リンパ球(PBL)、またはそれらの組み合わせを含有する。様々な実施形態において、試料は、細胞、組織または体液である。様々な実施形態において、試料は、血清、尿、血液、血漿、唾液、精液、リンパ液、またはそれらの組み合わせであり得る。様々な実施形態において、試料は、TL1A関連疾患の治療の前、治療の間、または治療の後に得られても良い。様々な実施形態において、試料は、抗TL1A治療の前、間、後に得られても良い。

30

#### 【0042】

##### TL1A関連疾患

本明細書の様々な実施形態に従い、TL1A関連疾患は、線維症、クローン病(CD)、炎症性大腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎症、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎(RA)、多発性硬化症(MS)、乾癬、1型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷である。

#### 【0043】

「TL1A関連疾患」の例としては、限定されないが、線維症、クローン病(CD)、炎症性大腸疾患(IBD)、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性肺炎症、喘息、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、リウマチ性関節炎(RA)、多発性硬化症(MS)、乾癬、1型糖尿病、肺癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応、移植片対宿主病、または中枢神経系損傷である。

40

#### 【0044】

IBDとしては、炎症性疾患のいくつかの形態、および、たとえば結腸および小腸等の消化管(GI)の様々な部分に影響を与える状態を含む。IBDの例としては、限定されないが、特にクローン病(CD)、潰瘍性結腸炎(UC)、他の形態の大腸炎(たとえばコラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、便流変更性大腸炎、ベーチェット病、および不確定大腸炎等)が挙げられる。クローン病(CD)および潰瘍性結腸炎(UC)は、IBDの主要な2つの形態である。IBDの特徴としては、上皮粘膜部分に

50

おける消化管の炎症または腸壁の貫壁性病変が挙げられる。

【0045】

発現レベルアッセイ - RNA

様々な実施形態において、試料中のTL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーの発現レベルのアッセイは、mRNAレベルのアッセイを含む。様々な実施形態において、mRNAレベルのアッセイは、RNA配列解析、ノーザンブロット、*in situ*ハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーションアレイ、遺伝子発現の連続分析(SAGE)、逆転写PCR、リアルタイムPCR、リアルタイム逆転写PCR、もしくは定量PCR、またはそれらの組み合わせを含む。

【0046】

様々な実施形態において、mRNAレベルのアッセイは、試料と、TL1Aシグナル伝達に関連した1以上のバイオマーカーのmRNAと特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドプローブを接触させること、およびそれによりプローブ標的ハイブリダイゼーション複合体を形成させること、を含む。

【0047】

ハイブリダイゼーションを基にしたRNAアッセイとしては、限定されないが、伝統的な「直接プローブ」法(たとえば、ノーザンブロットまたは*in situ*ハイブリダイゼーション(たとえば、Angerer (1987) Meth. Enzymol 152: 649)等)が挙げられる。当該方法は、限定されないが、基質(たとえば膜またはガラス)結合法、またはアレイを基にした方法を含む、様々な構成において用いることができる。典型的な*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイにおいて、細胞は、固形支持体(通常、ガラススライド)に固定される。もし核酸がプローブ化される場合、細胞は通常、熱またはアルカリにより変性される。次いで、細胞を、中程度の温度でハイブリダイゼーション溶液と接触させ、タンパク質をコードする核酸配列に特異的な標識プローブをアニーリングさせる。次いで、標的(たとえば細胞)は、通常、適切なシグナルとノイズの比率が得られるまで、既定のストリンジェンシーで、またはさらに高いストリンジェンシーで、洗浄される。通常、プローブは、たとえば放射性同位体または蛍光レポーター等で標識されている。好ましいプローブは、ストリンジェントな条件下で標的核酸(複数含む)と特異的にハイブリダイズすることができるような十分な長さである。好ましいサイズ範囲は、約200塩基~約1000塩基である。本発明方法での使用に適したハイブリダイゼーションプロトコールは、たとえば、Albertson (1984) EMBO J. 3: 1227-1234; Pinkel (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 9138-9142; EPO Pub. No. 430,402; Methods in Molecular Biology, Vol. 33: In situ Hybridization Protocols, Choo, ed., Humana Press, Totowa, N.J. (1994), Pinkel, et al. (1998) Nature Genetics 20: 207-211、および/または、Kallioniemi (1992) Proc. Natl Acad Sci USA 89: 5321-5325 (1992)に記述されている。一部の応用において、反復配列のハイブリダイゼーション能力をブロックする必要がある。ゆえに、一部の実施形態においては、tRNA、ヒトゲノムDNA、またはCot-I DNAを用いて、非特異ハイブリダイゼーションをブロックする。

【0048】

様々な実施形態において、mRNAレベルのアッセイは、試料と、表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子のmRNAと特異的にハイブリダイズすることができる1以上のポリヌクレオチドプライマーとを接触させ、プライマー鋳型ハイブリダイゼーション複合体を形成させ、および、PCR反応を行うことを含む。一部の実施形態において、1以上のポリヌクレオチドプライマーは、表2に列記されているプライマーである。他の実施形態において、1以上のポリヌクレオチドプライマーは、表1、表4、表5お

10

20

30

40

50

よび/または表6に列記される遺伝子の配列に対し、同一(フォワードプライマー)または相補的(リバースプライマー)である約15~45、20~40、または25~35bpの配列を含有する。非限定的な例として、INFGに対する1以上のポリヌクレオチドプライマー(たとえば、1240bpを伴うNM\_000619.2)は、INFGの1~20、5~25、10~30、15~35、20~40、25~45、30~50bp等々、INGFの末端1201~1220、1205~25、1210~1230、1215~1235、1220~1240までに対し、同一(フォワードプライマー)または相補的(リバースプライマー)である配列を含有しても良い。スペースの関係で完全には列記しないが、INFGおよび表1、表4、表5および/または表6に列記される他の遺伝子に対する、これらポリヌクレオチドプライマーのすべてを、本発明に用いることができる。様々な実施形態において、1以上のポリヌクレオチドプライマーは、放射性同位体または蛍光分子で標識されている。標識されたプライマーは放射線または蛍光シグナルを放出するため、標識プライマーを含有するPCR産物は、検出され、様々な画像解析装置を用いて分析されることができる。

10

#### 【0049】

「定量的」増幅法は当分野に公知である。たとえば、定量PCRは、同じプライマーを用いて、既知の量の対照配列を同時に共に増幅させることを含む。これにより、PCR反応を較正するために用いられうる内部標準が得られる。定量PCRの詳細なプロトコールは、Innis, et al. (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, Academic Press, Inc. N.Y.)に提供されている。定量PCR分析を用いた、マイクロサテライト領域でのDNAコピー数の測定は、Ginzonger, et al. (2000) Cancer Research 60:5405-5409に記述されている。公知の遺伝子核酸配列で、当業者は、当該遺伝子の任意の部分を増幅させるためのプライマーを日常的に十分選択することができる。蛍光発生定量PCRもまた、本発明の方法に用いることができる。蛍光発生定量PCRにおいて、定量は、蛍光シグナル(たとえば、TaqManおよびsybrグリーン)の量に基づいている。他の適切な増幅法としては、限定されないが、リガーゼ鎖反応(LCR)(Wu and Wallace (1989) Genomics 4:560, Landegren, et al. (1988) Science 241:1077、および Barringer et al. (1990) Gene 89:117を参照のこと)、転写増幅(Kwoh, et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173)、自家持続配列複製法(Guatelli, et al. (1990) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 87:1874)、ドットPCR、およびリンカーアダプターPCR等が挙げられる。

20

30

#### 【0050】

##### 発現レベルアッセイ - タンパク質

様々な実施形態において、試料中の、TL1Aシグナル伝達に関する1以上のバイオマーカーの発現レベルのアッセイは、タンパク質レベルをアッセイすることを含む。様々な実施形態において、タンパク質レベルのアッセイは、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、放射免疫測定法、もしくは質量分析法、またはそれらの組み合わせを含有する。

40

#### 【0051】

様々な実施形態において、タンパク質レベルのアッセイは、試料と、表1、表4、表5および/または表6に列記される遺伝子のタンパク質と特異的に結合することができる抗体とを接触させ、それにより抗原抗体複合体を形成させることを含む。本発明の方法およびアッセイにおいて、表1、表4、表5および/もしくは表6に列記されるバイオマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質、またはそれらの断片またはそれらの変異体の発現レベルは、それら個々のタンパク質またはそれらの断片またはそれらの変異体に対し特

50

異的な抗体を用いて、各抗体の、各同系のバイオマーカータンパク質への免疫特異的結合を検出して、測定されても良い。

【0052】

ポリクローナルおよびモノクローナルの両抗体は、公知の方法を用いて、当業者により作製されても良く、または、公知のタンパク質配列に基づき抗体を作製することに特化したサービスの提供者により作製されても良い。本発明において、バイオマーカー遺伝子のタンパク質配列は公知であり、ゆえに、それらに対する抗体の作製は、日常的に行われている。

【0053】

たとえば、モノクローナル抗体の製造は、選択された単離タンパク質またはその断片（たとえば、表1、表4、表5および/もしくは表6に列記されるバイオマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質、またはそれらの断片またはそれらの変異体）である抗原を用いて最初にマウスを免疫化し、特異的モノクローナル抗体を各々産生するハイブリドーマ細胞株を作製することによる、伝統的なハイブリドーマ法を用いて行うことができる。異なるクローンから分泌された抗体は、次いで、たとえばELISAまたは抗原マイクロアレイアッセイまたは免疫ドットプロット法等を用いて、抗原に対する結合能力に対しアッセイされる。対象タンパク質の検出に最も特異的な抗体が、日常的な方法を用いて、および免疫化に用いられた抗原および対照として他の抗原を用いて、選択される。所望の抗原およびタンパク質を最も特異的に検出し、他の抗原を検出しない抗体が、本明細書に記載されるプロセス、アッセイ、および方法に選択される。次いで、最も良いクローンを、適切な細胞培養培地中で無期限に増殖させても良い。また、それらをマウスへと注入し（消化管周囲の腹腔）、抗体に富む腹水を産生させ、それらから抗体を単離および精製することもできる。抗体は、当業者に公知の方法を用いて精製することができる。

10

20

【0054】

本発明に従いアッセイされる、バイオマーカータンパク質またはその変異体の発現レベルを測定するために、市販品を含む、任意の適切な免疫アッセイ法を用いても良い。本明細書において、公知の免疫アッセイ法について、それらは当業者に公知であるため、過度に検討を行う必要はない。典型的な、適切な免疫アッセイ法としては、サンドイッチ酵素結合免疫アッセイ法（ELISA）、放射免疫測定法（RIA）、競合結合アッセイ、均一系アッセイ、不均一系アッセイ等が挙げられる。

30

【0055】

たとえば、本発明のアッセイにおいて、「サンドイッチ型」アッセイの形式を用いても良い。別の技術としては、「競合型」アッセイがある。競合アッセイにおいては、多くの場合、標識プローブは、分析物と同一の分子、または分析物のアナログと結合される。それにより、標識プローブは、利用可能な受容物質に対し、対象の分析物と競合する。競合アッセイは通常、たとえばハプテン等の分析物の検出に用いられ、各ハプテンは、一価であり、1つの抗体分子にのみ結合することができる。

【0056】

抗体は標識されていても良い。一部の実施形態において、検出抗体は、酵素、蛍光化合物または金属を伴う標識、化学発光化合物を伴う標識、に共有結合されることにより標識される。たとえば、検出抗体は、カタラーゼで標識されても良く、その変換には、発色基質組成物（ヨウ化カリウム、過酸化水素およびチオ硫酸ナトリウムを含む）を使用する；当該酵素は、アルコール脱水素酵素であっても良く、その変換は、発色基質組成物（アルコール、pH指示薬、およびpH緩衝液（ここで、当該pH指示薬はニュートラルレッドであり、当該pH緩衝液は、グリシン-水酸化ナトリウムである）を含有する）を使用する；当該酵素は、ヒポキサンチンオキシダーゼであってもよく、その変換は、発色基質組成物（キサンチン、テトラゾリウム塩および4,5-ジヒドロキシ-1,3-ベンゼンジスルホン酸を含有する）を使用する。1つの実施形態において、検出抗体は、酵素、蛍光化合物もしくは金属を伴う標識、または化学発光化合物を伴う標識、に共有結合されることにより標識される。

40

50

## 【 0 0 5 7 】

間接標識および直接標識を免疫アッセイ法に用いてもよい。直接標識とは、その自然な状態において、実体が、裸眼で見ることができるか、または、光学的フィルターを用いて、および/もしくは蛍光発光を促進するために、たとえば紫外線光等の刺激を与えることにより見ることができるものとして定義されうる。用いることができる有色標識の例としては、金属製のゾル粒子、金ゾル粒子、色素ゾル粒子、染色ラテックス粒子、またはリポソームに包埋された色素が挙げられる。他の直接標識としては、放射性核種および蛍光性または発光性部分が挙げられる。たとえば酵素等の間接標識もまた、本発明に従い用いることができる。様々な酵素が標識としての使用が公知であり、たとえば、アルカリホスファターゼ、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、リゾチーム、グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素、乳酸脱水素酵素およびウレアーゼがある。

10

## 【 0 0 5 8 】

抗体を表面に付着させることができる。所望の抗原を検出する目的に対し、抗体が付着可能な有用な表面の例としては、ニトロセルロール、P V D F、ポリスチレンおよびナイロンが挙げられる。

## 【 0 0 5 9 】

本明細書に記述されるプロセス、アッセイおよび方法の一部の実施形態において、バイオマーカータンパク質またはその変異体に対し反応性の抗体のレベルを検出することは、癌患者由来の試料と、バイオマーカータンパク質またはその断片に特異的に結合する抗体またはその断片を接触させること、当該試料中に存在する当該抗体およびバイオマーカータンパク質またはその変異体の間で抗体 - タンパク質複合体を形成させること、当該試料を洗浄し、未結合抗体を除去すること、標識されており、試料中のバイオマーカータンパク質またはその変異体に結合した抗体に対し反応性の検出抗体を添加すること、洗浄し、未結合の標識検出抗体を除去すること、ならびに、当該標識を検出可能なシグナルに変換させること、を含み、ここで、当該検出可能なシグナルは、患者由来の試料中のバイオマーカータンパク質またはその変異体のレベルの指標である。一部の実施形態において、エフェクター成分は、蛍光標識、放射性化合物、酵素、基質、エピトープタグ、高電子密度試薬、ビオチン、ジゴニゲニン ( d i g o n i g e n i n )、ハプテンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される検出可能部分である。一部の実施形態において、検出抗体は、酵素に共有結合することにより標識され、蛍光化合物または金属で標識され、化学発光化合物で標識される。バイオマーカータンパク質のレベルは、試料中のバイオマーカータンパク質と抗体の反応により形成された抗体 - タンパク質複合体の形成から生じる光散乱強度をアッセイすることにより得られても良く、ここで、対照の光散乱強度を少なくとも 10 % 上回る光散乱強度は、化学療法抵抗性の可能性を示唆する。

20

30

## 【 0 0 6 0 】

## 発現レベルの基準値

様々な実施形態において、発現レベルの基準値は、T L 1 A 関連疾患を有していない対象群からの中央値または平均発現レベルである。1つの実施形態において、発現レベルの基準値は、I B D を有していない対象の群からの中央値または平均発現レベルである。様々な実施形態において、発現レベルの基準値は、抗 T L 1 A 治療に反応性である可能性が低い対象群からの中央値または平均発現レベルである。様々な実施形態において、発現レベルの基準値は、抗 T L 1 A 治療に反応しない対象群からの中央値または平均発現レベルである。さらなる実施形態において、基準値は、たとえば診断の間、治療の前、治療の間、治療の後、またはそれらの組み合わせの間に、異なる時点 (たとえばより早い時点) で対象から得られた試料中のバイオマーカー遺伝子またはその変異体の発現レベルである。

40

## 【 0 0 6 1 】

たとえば、不等分散を伴う両側スチューデント t 検定等の様々な統計的手法を用いて、本明細書に記載されるように、対象の試料と、対照の試料 (正常 / 健常な個体由来) または多くの対照試料をプールするコンピュータアルゴリズムにより作製された発現レベルの基準値の間のバイオマーカー遺伝子の発現レベルにおける差異を測定しても良い。有意

50

差は、p 値が 0.05 以下である場合に得られうる。

【0062】

様々な実施形態において、基準値と比較した、対象におけるバイオマーカー遺伝子またはその変異体の発現レベルは、少なくとも、または約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または 100%、高い。様々な実施形態において、基準値と比較した、対象におけるバイオマーカー遺伝子またはその変異体の発現レベルは、少なくとも、または約 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.1 倍、2.2 倍、2.3 倍、2.4 倍、2.5 倍、2.6 倍、2.7 倍、2.8 倍、2.9 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍または 10 倍、15 倍、20 倍、25 倍、30 倍、35 倍、40 倍、45 倍、50 倍、55 倍、60 倍、65 倍、70 倍、75 倍、80 倍、85 倍、90 倍、95 倍、または 100 倍、増加している。

10

【0063】

抗 T L 1 A 治療

様々な実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、T L 1 A または D R 3 に特異的に結合し、T L 1 A - D R 3 相互作用を阻害する剤を含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、抗 T L 1 A 抗体もしくはその断片、アンタゴニスト性抗 T L 1 A 抗体、または、T L 1 A に特異的に結合する単離抗原結合ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、D R 3 に特異的に結合する T L 1 A の可溶性形態を含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、抗 D R 3 抗体もしくはその断片、アンタゴニスト性抗 D R 3 抗体、D R 3 に特異的に結合する単離抗原結合ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、T L 1 A に特異的に結合する D R 3 の可溶性形態を含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、可溶性デコイ D R 3 ポリペプチド、D R 3 細胞外ドメインを含むポリペプチド、D R 3 - F c タンパク質、もしくは、D R 3 プレリグランドアセンブリドメインを含有するポリペプチド (D R 3 - P L A D ペプチド)、またはそれらの組み合わせを含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、ドミナントネガティブ D R 3 を含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、T L 1 A または D R 3 発現を標的とする剤 (たとえば、リボザイム、アプタマーおよびアンチセンス核酸)、T L 1 A の核酸アンタゴニスト、もしくは D R 3 の核酸アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせを含有する。1つの実施形態において、抗 T L 1 A 治療は、G E P、およびアトストリン (A t s t t r i n) という名称のペプチド (複数含む)、アトストリン - (A t s t t r i n - ) 変異体またはそれらの組み合わせを含有する G E P ペプチドを含有する。

20

30

40

【0064】

抗 T L 1 A 治療を用いた治療の期間および / または投与量は、特定の抗癌剤またはそれらの組み合わせに従い変化しうる。特定の抗 T L 1 A 治療剤に適切な治療時間は、当業者により認識されうるであろう。本発明は、各抗 T L 1 A 治療剤に対する最適な治療スケジュールの継続的な評価を企図するものであり、本発明方法により測定される対象の T L 1 A 特異的バイオマーカーのサインは、最適な治療用量およびスケジュールの決定における因子である。

【実施例】

【0065】

クレームされた発明をよりよく示すために以下の実施例が提供されるのであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。特定の材料が言及される範囲で、単に例示の目的であり、本発明を限定することを意図しない。当業者は、独創的な能力を働かせることなく、また、本発明の範囲から逸脱することなく、同等の手段または反応物質を開発するであろう。

【0066】

実施例 1

50

### TL1Aシグナル伝達についてのバイオマーカーのサイン

正常な個体由来のCD4<sup>+</sup>T細胞は、IL12及びIL18により準備刺激した後に組み換えTL1Aで処理された。RNAシーケンシングは、TL1A媒介遺伝子の活性化を測定するため、及びTL1Aシグナル伝達に対して反応性のバイオマーカーを識別するために利用された。

#### 【0067】

一実施例では、CD4<sup>+</sup>細胞は、正常なドナーから分離され、一晚静置され、その後、3つの群：処理されていない群（UT）、準備刺激群（IL12+IL18）、及び刺激群（IL12+IL18+TL1A）で8時間処理された。RNAは細胞から分離され、24の遺伝子についてのFluidigm qPCRのために使用された（22のバイオマーカー遺伝子及び2のハウスキーピングActB及びEef1a1）。22の遺伝子についてのリアルタイムPCRは、TL1A（図1）による活性化についてのマーカーとして、これらの遺伝子を確認した。確認に使用された遺伝子を表1に挙げる。

10

#### 【0068】

#### 【表1】

表1：TL1A特異的バイオマーカーのサイン

遺伝子名	遺伝子名	遺伝子名
BIRC3	GBP1	RGS1
C17orf49	GBP4	SGK1
CCL20	GBP5	STAT1
CSF2	HAPLN3	TAP1
CD274	IRF1	TRAFD1
CD74	NFKBIA	IFNG
EPSTI1	NFKB2	
FAS	RELB	

20

#### 【0069】

#### 実施例2

全てのプライマーは、サイバークリーン（cyber-green）qPCRを用いてオフターゲット増幅の欠乏及び効率について最適化された。

#### 【0070】

30

## 【表 2 - 1】

表 2 : プライマー及びプローブの配列

トランスクリプト	N C B I I D	プライマー配列	プライマー配列番号
IFNG	NM_000619.2	TTGGGTTCTCTGGCTGTTACT	配列番号 1
		ATCCGCTACATCTGAATGACCTG	配列番号 2
RGS1	NM_002922.3	CTTGCCAACCAAAGTGGTCAAA	配列番号 3
		ACAAGCCAGCCAGAACTCAATA	配列番号 4
GBP5	NM_001134486.1	GGTTGGCGCGATTCAAAG	配列番号 5
		AGTCCTCTGGGCGTGCT	配列番号 6
GBP1	NM_002053.2	ACTTCAGGAACAGGAGCAACT	配列番号 7
		GGTACATGCCTTTCGTCGTCT	配列番号 8
IRF1	NM_002198.2	AGGAGGTGAAAGACCAGAGC	配列番号 9
		CTCTTAGCATCTCGGCTGGA	配列番号 10
STAT1	NM_007315	GTTTGACGAGGTGTCTCGGATAG	配列番号 11
		AACTGTCGCCAGAGAAGATGAA	配列番号 12
C17orf49	NM_001142798.1	TGCTCTGAACGACTCCGATG	配列番号 13
		AGAATCCAGGGTCAGGCTGT	配列番号 14
SGK1	NM_001143676.1	AGCAAGACACAAGGCAGAAGA	配列番号 15
		CAGAACATTCCGCTCCGACATA	配列番号 16
GBP4	NM_052941.4	GGACAGAGCAATGGGTGAGAG	配列番号 17
		ACTAGACAAATGGGGGCCATC	配列番号 18
EPSTI1	NM_001002264.1	GCAGCAGCAAGAGCAAGAAA	配列番号 19
		GGAGTCGGTCCAGAAAAGCA	配列番号 20
CD274	NM_014143.2	GTTGAAGACCAGCTCTCCC	配列番号 21
		CTTGTAGTCGGCACCACCAT	配列番号 22
RELB	NM_006509.2	ATTGACCCCTACAACGCTGG	配列番号 23

10

20

【表 2 - 2】

		TCCGCAGCTCTGATGTGTT	配列番号 24
NFKBIA	NM_020529.2	AAGTGATCCGCCAGGTGAAG	配列番号 25
		CTGCTCACAGGCAAGGTGTA	配列番号 26
NFKB2	NM_001077494.2	CGTTTCTCTGCCTTCCTTAGAG	配列番号 27
		AGCCTGCTGTCTTGTCCATT	配列番号 28
CD74	NM_001025159.1	GCACTCCTTGGAGCAAAAAGC	配列番号 29
		AAGACACACCAGCAGTAGCC	配列番号 30
TRAFD1	NM_001143906.1	GTGGTAGGAGTGAAGGTGGC	配列番号 31
		GCACAGAAGACAGGAACCGA	配列番号 32
TAP1	NM_000593.5	TTTGAGTACCTGGACCGCAC	配列番号 33
		AATGTCAGCCCCTGTAGCAC	配列番号 34
BIRC3	NM_182962	AGTGGTTTCCAAGGTGTGAGT	配列番号 35
		CTGGGCTGTCTGATGTGGATAG	配列番号 36
HAPLN3	NM_178232	CAACGGCTTCTACTACTCCAACA	配列番号 37
		CACCACCAGCTTCACTCCATTA	配列番号 38
FAS	NM_000043	ACTGTGACCCTGCACCAAAT	配列番号 39
		GCCACCCCAAGTTAGATCTGG	配列番号 40
EEF1A1	NM_001402.5	CACACGGCTCACATTGCAT	配列番号 41
		CACGAACAGCAAAGCGACC	配列番号 42
ACTB	NM_001101.3	CGTGCTGCTGACCGAGG	配列番号 43
		AAGGTCTCAAACATGATCTGGGT	配列番号 44
CSF2	NM_000758.3	GAGACACTGCTGCTGAGATGAA	配列番号 45
		GGCTCCTGGAGGTCAAACAT	配列番号 46
CCL20	NM_004591.2	GTCTGTGTGCGCAAATCCAA	配列番号 47
		GAAACCTCCAACCCAGCAA	配列番号 48
GADD45B-F		TGA ATG TGG ACC CAG ACA GC	配列番号 49
GADD45B-R		ACT GGA TGA GCG TGA AGT GG	配列番号 50
MFS2A-F		GGA GCA GAG AGA ACC CTA TGA A	配列番号 51
MFS2A-R		AGG TGA AGA GGA AGC CAG TAA	配列番号 52
TRAF4-F		CGT GAT CTA CCT GCA CAC TTG	配列番号 53
TRAF4-R		ACA TAC CCT CAT GGC TCT CAT A	配列番号 54
TNFRSF4-F		TGT AAC CTC AGA AGT GGG AGT G	配列番号 55
TNFRSF4-R		ACA GTC AAC TCC AGG CTT GT	配列番号 56
SLAMF7- センス		CCA ACA TGC CTC ACC CTC AT	配列番号 57
SLAMF7- アンチセンス		GGA ACC GAC CAG CTC TTT CA	配列番号 58
SLC7A5-F		CTC TTC CTG ATC GCC GTC TC	配列番号 59
SLC7A5-R		GAC CAC CTG CAT GAG CTT CT	配列番号 60
SOD2-F		CAC TGC AAG GAA CAA CAG GC	配列番号 61
SOD2-R		TGC TCC CAC ACA TCA ATC CC	配列番号 62
IRF4-F		GCC CAG CAG GTT CAC AAC TA	配列番号 63
IRF4-R		AGG TGG GGC ACA AGC ATA AA	配列番号 64
IL22-F		TGG GGA GAA ACT GTT CCA CG	配列番号 65
IL22-R		TGT GCT TAG CCT GTT GCT GA	配列番号 66

10

20

30

40

【表 2 - 3】

IL26-F		AAC GAT TCC AGA AGA CCG CA	配列番号 67
IL26-R		GAA AGT CCT CCA CAA AGC GT	配列番号 68
FEZ1-F		GCT CAC AGC AGA TCA GGT AAT TG	配列番号 69
FEZ1-R		TTT CTC CTC CAT CCT CTT CTT CC	配列番号 70
CHAC1-F		GCA GGG AGA CAC CTT CCA TC	配列番号 71
CHAC1-R		TCT TCA AGG AGC GTC ACC AC	配列番号 72
MY01B-F		ACC GTG CTA ATG GGA AGA GTA	配列番号 73
MY01B-R		CAC CAA TGG AAC CTC TGA CTT G	配列番号 74
HMSD-センス		CAA CGG GCT CTT TGG AGA AA	配列番号 75
HMSD-アンチセンス		CGT GTT GTG GAC TTC TCT GTA TC	配列番号 76
CD83-F		CGA AGA TGT GGA CTT GCC CT	配列番号 77
CD83-R		GGG GTG TCT CCA TCC TCT CT	配列番号 78
IL4I1-F		TCC GAG GAT GGC TTC TTC TAT C	配列番号 79
IL4I1-R		CGG CTG TAC TGG AGT CTG T	配列番号 80
DUSP5-F		GCT GAC ATT AGC TCC CAC TTT C	配列番号 81
DUSP5-R		GGA ACT GCT TGG TCT TCA TAA GG	配列番号 82
TNFRSF18-F		AGT GGG ACT GCA TGT GTG TC	配列番号 83
TNFRSF18-R		CAA GGT TTG CAG TGG CCT TC	配列番号 84
GADD45G-センス		CTG CAT GAG TTG CTG CTG TC	配列番号 85
GADD45G-アンチセンス		GCA CTA TGT CGA TGT CGT TCT C	配列番号 86
BATF-F		GAA GAG TTC AGA GGA GGG AGA A	配列番号 87
BATF-R		GTA GAG CCG CGT TCT GTT TC	配列番号 88
LTA-F		TAC ACC TCC TCC TTC TGG GG	配列番号 89
LTA-R		TCC AAT GAG GTG AGC AGC AG	配列番号 90
CDKN1A-F		TGT GGA CCT GTC ACT GTC TT	配列番号 91
CDKN1A-R		GGC GTT TGG AGT GGT AGA AAT C	配列番号 92
IRF8-F		GGA CAT TTC CGA GCC ATA CAA A	配列番号 93
IRF8-R		ACC GCA CTC CAT CTC TGT AA	配列番号 94
PMAIP1-F		CGG AGA TGC CTG GGA AGA A	配列番号 95
PMAIP1-R		CTC CTG AGT TGA GTA GCA CAC T	配列番号 96
Furin F		AGC GGG ACC TGA ATG TGA AG	配列番号 97
Furin R		CGT GCC TGT TGT CAT TCA TCT	配列番号 98
TNF F		CCT GCT GCA CTT TGG AGT GA	配列番号 99
TNF R		ACA ACA TGG GCT ACA GGC TT	配列番号 100
HPRT1-F		CCC TGG CGT CGT GAT TAG TG	配列番号 101
HPRT1-R		TCG AGC AAG ACG TTC AGT CC	配列番号 102
SDHA-F		CTT GCC AGG ACC TAG AGT TTG T	配列番号 103
SDHA-R		CTC CAC GAC ATC CTT CCG TAA T	配列番号 104

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【表 3 - 1】

表 3 : プライマー及びプローブの情報

プライマー	長さ	開始	停止	アンプ	Tm	GC%	位置	プライ
-------	----	----	----	-----	----	-----	----	-----

【表 3 - 2】

配列番号				リコン				マー最終濃度
配列番号 1	22	172	194	96	56.3	45	エキソン 1	125nM
配列番号 2	23	245	268		56.6	48	エキソン 2	
配列番号 3	22	334	356	87	56.5		エキソン 3/4	250nM
配列番号 4	22	399	421		56.6		エキソン 4	
配列番号 5	19	1938	1956	219	57.4	58	エキソン 10	125nM
配列番号 6	17	2141	2157		59.2	65	エキソン 11	
配列番号 7	21	1879	1899	112	56	47.62	エキソン 10	250nM
配列番号 8	21	1990	1970		57	52.38	エキソン 11	
配列番号 9	20	509	528	124	56.6	55	エキソン 4	125nM
配列番号 10	20	632	613		56.3	55	エキソン 5	
配列番号 11	23	2578	2601	99	57	52	エキソン 24	250nM
配列番号 12	22	2655	2677		56.2	45	エキソン 25	
配列番号 13	20	527	546	112	57	55	エキソン 5	250nM
配列番号 14	20	638	619		58.3	55	エキソン 6	
配列番号 15	21	1225	1246	109	56.9	48	エキソン 7	125nM
配列番号 16	22	1312	1334		56.7	50	エキソン 8	
配列番号 17	21	108	127	94	57.1	58	エキソン 1	250nM
配列番号 18	21	182	201		57	52.4	エキソン 2	
配列番号 19	20	904	923	80	56.6	50	エキソン 10	250nM
配列番号 20	20	964	983		57	55	エキソン 11	
配列番号 21	20	369	388	112	57.5	60	エキソン 3	250nM
配列番号 22	20	461	480		57.3	55	エキソン 4	
配列番号 23	20	870	889	175	57.4	55	エキソン 6/7	250nM
配列番号 24	20	1025	1044		57	55	エキソン 8	
配列番号 25	20	385	404	188	57.4	55	エキソン 2	250nM
配列番号 26	20	553	572		57.3	55	エキソン 3	
配列番号 27	22	844	865	139	57.1	54.5	エキソン 8	250nM
配列番号 28	20	963	982		56.9	50	エキソン 9	
配列番号 29	20	772	791	177	57.1	55	エキソン 7	250nM
配列番号 30	20	929	948		57.3	55	エキソン 9	
配列番号 31	20	2236	2255	173	57.6	60	エキソン 10/11	250nM
配列番号 32	20	2389	2408		57.2	55	エキソン 12	
配列番号 33	20	1770	1789	143	57.2	55	エキソン 7	250nM
配列番号 34	20	1893	1912		57.4	55	エキソン 7/8	
配列番号 35	21	1163	1184	117	56.4	48	エキソン 4/5	250nM
配列番号 36	22	1258	1280		57	55	エキソン 6	
配列番号 37	23	191	213	90	56.6	48	エキソン 2	250nM
配列番号 38	22	260	281		57	50	エキソン 3	
配列番号 39	21	770	791	105	57.3	47.6	エキソン 4/5	250nM
配列番号 40	21	854	875		57.7	57.1	エキソン 6	
配列番号 41	19	1153	1171	193	56.3	53	エキソン 7	62.5nM
配列番号 42	19	1327	1345		57.2	58	エキソン 7/8	
配列番号 43	17	390	406	75	59	71	エキソン 3	500nM
配列番号 44	23	442	464		56.3	44	エキソン 3/4	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

配列番号 45	22	172	193	67	56.9	50	エキソン 1	250nM
配列番号 46	20	219	238		57.2	55	エキソン 2/3	
配列番号 47	20			153				250nM
配列番号 48	20							

## 【 0 0 7 2 】

## 実施例 3

## 方法及び材料

## A . RNAシーケンシング及び分析

試料は、IlluminaのTruSeqRNAライブラリー調製キットにより調製され、IlluminaのGA IIxでシーケンスされた。

## 【 0 0 7 3 】

RNAシーケンシングデータは、プレスクリーニングされた：すべての不成功のプロードデータは取り除かれ、FPKM > 5で、3試料（12のうち）よりも少ない遺伝子はすべて取り除かれた。合計で8695（24789のうち）の遺伝子がプレスクリーニングを通過した。

## 【 0 0 7 4 】

RNAシーケンシングデータは、リチャード・サイモン&BRBアレイツール開発チーム（Richard Simon & BRB-ArrayTools Development Team）により開発されたBRBアレイツールを用いて分析された。それは、米国国立がん研究所（National Cancer Institute）の癌治療・診断部門（Division of Cancer Treatment and Diagnosis）のバイオメトリックリサーチブランチ（Biometric Research Branch）のウェブサイトを利用して可能である。BRBアレイツールは、DNAマイクロアレイ遺伝子発現データの可視化及び統計学上の分析のための統合されたパッケージである。それは、マイクロアレイデータの分析において経験を積み、マイクロアレイに基づいた実験の設計及び分析のための向上された方法の開発に関わるプロの統計学者により開発された。アレイツールパッケージは、エクセルのフロントエンドを利用する。科学者達はエクセルに精通しており、フロントエンドとしてのエクセルにより、システムがポータブルでいかなるデータベースにも縛られないものになる。インプットデータは、発現値を記載するエクセルのスプレッドシートの形態であり、スプレッドシートは、アレイされた試料についてのユーザーが指定した表現型を提供するものと考えられる。分析的可視化ツールは、アドインとしてエクセルに統合される。分析的可視化ツール自体は、強力なR統計学上システムにおいて、C及びFortranのプログラムにおいて、並びにJava（登録商標）アプリケーションにおいて開発される。アプリケーションのビジュアルベシクは、コンポーネントを統合する接着剤であり、ユーザーから分析的な方法の複雑さを隠す。そのシステムは、特にマイクロアレイデータ分析のために開発された種々の強力な分析的可視化ツールを組み込む。一実施例では、最も高いところから20%の分散で遺伝子が選択され、50%を超える値を欠いている遺伝子は排除された。

## 【 0 0 7 5 】

## B . リアルタイムPCR

Fluidigm qPCR技術が使用された。一実施例では、表3で記載されるように、最適な濃度に調節されたプライマー濃度の変更によるプロトコールに従って48x48のフォーマットでPCRが行われた。

## 【 0 0 7 6 】

## C . 細胞分離及び培養

PBMC（末梢血単核球）が、フィコール・ハイバック勾配での分離により、健康なボランティアから分離された。CD4<sup>+</sup>T細胞は、磁気ビーズ（Stemcell Technologies, Vancouver, BC, Canada）での枯渇による

10

20

30

40

50

ネガティブセレクションを用いて、製造元の推奨に従って分離され、少なくとも95%の純度であった。

【0077】

CD4<sup>+</sup>T細胞は、10%ウシ胎児血清入りのRPMI 1640で一晩培養された(5%CO<sub>2</sub>で37)。準備刺激群については(IL12+IL18)、細胞は、RNA分離前に37で8時間、IL12(0.5ng/ml)及びIL18(50ng/ml)で処理された。TL1A刺激群については(IL12+IL18+TL1A)、細胞は、RNA分離前に37で8時間、IL12(0.5ng/ml)、IL18(50ng/ml)、及び組み換えTL1A(100ng/ml)(Fitzgerald, North Acton, MA)で処理された。RNAは、RNeasy Plus Miniキット(Qiagen, Germantown, MD)を用いて分離された。他の実施例は、Papadakis et al. (TL1A synergizes with IL-12 and IL-18 to enhance IFN-gamma production in human T cells and NK cells; J Immunol. 2004 Jun 1; 172(11): 7002-7)に記載されており、それはまるで全てが述べられているように、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0078】

他の実施例は、Papadakis et al. (TL1A synergizes with IL-12 and IL-18 to enhance IFN-gamma production in human T cells and NK cells; J Immunol. 2004 Jun 1; 172(11): 7002-7)に記載されており、それはまるで全てが述べられているように、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0079】

実施例4

【表4-1】

表4: IFN- $\gamma$ 分泌細胞からの首位のTL1A反応遺伝子

遺伝子	p値	FDR
BATF	< 1e-07	< 1e-07
CCL20	2.00E-07	1.33E-06
CD274	< 1e-07	< 1e-07
CD83	< 1e-07	< 1e-07
CDKN1A	3.20E-06	1.17E-05
CHAC1	< 1e-07	< 1e-07
CSF2	9.00E-07	4.30E-06
DUSP5	< 1e-07	< 1e-07

30

【表 4 - 2】

FEZ1	4.00E-07	2.28E-06
GADD45G	1.00E-07	7.67E-07
HMSD	3.63E-04	6.50E-04
IFNG	< 1e-07	< 1e-07
IL22	< 1e-07	< 1e-07
IL26	2.00E-07	1.33E-06
IL4I1	1.20E-05	3.45E-05
IRF8	3.02E-05	7.42E-05
LTA	< 1e-07	< 1e-07
MFSD2A	1.23E-05	3.52E-05
MYO1B	< 1e-07	< 1e-07
NFKBIA	< 1e-07	< 1e-07
RPL21	< 1e-07	< 1e-07
SGK1	< 1e-07	< 1e-07
TNFRSF18	9.00E-07	4.30E-06
TNFRSF4	4.64E-05	1.07E-04
TRAF4	< 1e-07	< 1e-07
XIST	1.30E-04	2.62E-04

10

20

## 【 0 0 8 0 】

## 実施例 5

一実施では、20の正常な対照(NL)、20のCD、及び18のUC試料が一晩静置され、(IL12+IL18)または(IL12+IL18/TL1A)により8時間活性化され、48の遺伝子の発現レベルについて分析された。別の実施例では、21のNL、15のNL-H、20のCD、及び18のUC試料が一晩静置され、(IL12+IL18)または(IL12+IL18+TL1A)により8時間活性化され、20の遺伝子の発現レベルについて分析された。結果を図7~13及び表5に示す。

30

## 【 0 0 8 1 】

## 【表 5 - 1】

表5：IBDとNLとで異なる発現レベル(p値)

遺伝子	UT	12+18	TL1A
C17orf49		上方制御(0.0149)	
CCL20		下方制御(0.0479)	下方制御(0.0015)
CD274		上方制御(0.0228)	
CD83		上方制御(0.004)	
CDKN1A		上方制御(0.0296)	
CHAC1		上方制御(0.0033)	
CSF2			下方制御(0.0219)
DUSP5		上方制御(0.027)	
EPSTI1			下方制御(0.0036)
FAS		下方制御(0.0049)	下方制御(0.0004)
FURIN		上方制御(0.0473)	

40

【表 5 - 2】

GADD45G		上方制御 (0.0397)	
GBP1		上方制御 (0.0359)	下方制御 (0.0234)
GBP4			下方制御 (0.0322)
GBP5			下方制御 (0.0049)
HAPLN3	下方制御 (0.0004)	下方制御 (0.0002)	下方制御 (0.0001)
HMSD		上方制御 (0.0236)	
IFNG			下方制御 (0.0419)
IL22		上方制御 (0.0115)	
IL26		上方制御 (0.0197)	
IL4I1	上方制御 (0.0126)	上方制御 (0.003)	
IRF1		上方制御 (0.0229)	
LTA		上方制御 (0.0119)	
MFSD2A			下方制御 (0.044)
MYO1B		上方制御 (0.0218)	
NFKB1A			下方制御 (0.0434)
NFKB2			下方制御 (0.0097)
PMAIP1	上方制御 (0.0045)	上方制御 (0.0016)	
RGS1			下方制御 (0.0066)
SGK1	上方制御 (0.0001)	上方制御 (0.0002)	
SLAMF7	上方制御 (0.0342)	上方制御 (0.0023)	
SOD2		上方制御 (0.0163)	
STAT1			下方制御 (0.0029)
TAP1			下方制御 (0.0297)
TNF			下方制御 (0.0428)
TNFRSF18		上方制御 (0.0283)	
TNFRSF4			下方制御 (0.018)
TRAF4			下方制御 (0.0013)
TRAFD1		上方制御 (0.0097)	

10

20

30

【 0 0 8 2 】

実施例 6

【表 6 - 1】

表 6 : 遺伝子のリスト

ACTB	DUSP5	HAPLN3	MFSD2A	SLAMF7
BATF	EEF1A1	HMSD	MYO1B	SLC7A5
BIRC3	EPSTI1	HPRT1	NFKB1A	SOD2
C17orf49	FAS	IFNG	NFKB2	STAT1
CCL20	FEZ1	IL22	NFKBIA	TAP1
CD274	Furin	IL26	PMAIP1	TNF
CD74	GADD45B	IL4I1	RELB	TNFRSF18
CD83	GADD45G	IRF1	RGS1	TNFRSF4

40

【表 6 - 2】

CDKN1A	GBP1	IRF4	RPL21	TRAF4
CHAC1	GBP4	IRF8	SDHA	TRAFD1
CSF2	GBP5	LTA	SGK1	XIST

## 【 0 0 8 3 】

上記のような様々な方法及び技術が、本出願を実施するための多くの方法を提供する。もちろん、記載された全ての目的及び利点が、本明細書に記載されるあらゆる具体的な実施形態に従って達成される必要はないことは理解されるべきである。よって、例えば、当業者が、本明細書で教示または示唆される他の目的または利益を必然的に達成することなく、本明細書で教示される1つの利益またはいくつかの利益を達成または最適化する態様で、本方法を行えることを認識するであろう。種々の代替が本明細書で言及される。いくつかの好ましい実施形態は、1つ、もう1つ、またはいくつかの特徴を具体的に含み、他方では、1つ、もう1つ、またはいくつかの特徴を具体的に除き、さらに他方では、1つ、もう1つ、またはいくつかの有利な特徴の包含により、特定の特徴を軽減することが理解されるべきである。

10

## 【 0 0 8 4 】

さらに、当業者は、異なる実施形態由来の様々な特徴の応用性を認識するであろう。同様に、上記の様々な要素、特徴、及びステップ、並びにこのような要素、特徴、またはステップのそれぞれについての他の既知の同等物が、本明細書に記載される原理に従って方法を行う当業者により様々な組み合わせで採用され得る。多様な実施形態では、様々な要素、特徴、またはステップのうち、いくつかは具体的に含まれ、他は具体的に除かれる。

20

## 【 0 0 8 5 】

本出願は、所定の実施形態及び実施例の文脈において開示されるが、本出願の実施形態が、具体的に開示される実施形態を超えて他の代替的な実施形態、並びに/または使用及び変更及びその同等物へと広がるのが当業者により理解されるであろう。

## 【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、本出願の具体的な実施形態を記載する文脈で（特に、以下のクレームの所定の文脈で）使用される、用語「1つの(a)」及び「1つの(an)」及び「その」並びに同様の参照は、単数及び複数の両方をカバーすると解釈され得る。本明細書で値の範囲の列挙は、単に、範囲に入る各個別の値に対して個々に参照することの簡略的な方法としての役割を果たすことを意図する。本明細書に別途示されない限り、各個々の値は、本明細書にまるで個々に列挙されるように、本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別途示されない限り、または文脈により明らかに否定されない限り、あらゆる適切な順序で行うことができる。あらゆるまたは全ての実施例の使用、または本明細書で所定の実施形態に対して提供される例示的な言語（例えば、「~のような」）は、本出願をよりよく説明することだけを意図し、別途クレームされた出願の範囲への限定を主張するものではない。本明細書におけるどの言語も、本出願の実施に対して必須であるあらゆるクレームされていない要素を示すと解釈されるべきではない。

30

40

## 【 0 0 8 7 】

本出願の好ましい実施形態は、本出願を行うための本発明者に知られるベストモードを含み、本明細書に記載される。これらの好ましい実施形態のバリエーションは、前述の記載を読んだ場合に、当業者にとって明らかとなるであろう。当業者は、適切にこのようなバリエーションを採用できること、及び本出願は本明細書に具体的に記載される以外のようにも実施可能であることが企図される。よって、本出願の多くの実施形態が、適用可能な法により許容されるような、本明細書に添付されるクレームに挙げられる主題の全ての変形例及び同等物を含む。さらに、その全ての可能なバリエーションにおける上記の要素のあらゆる組み合わせが、本明細書に別途示されていない限り、または文脈により別途明らかに否定されていない限り、本出願により包含される。

50

## 【0088】

本明細書で参照される、全ての特許、特許出願、特許出願の公開公報、及び記事、本、明細書、公報、文書、物等の他の資料が、ここに、これらに関連するあらゆる出願手続きファイルの履歴、本文書と矛盾またはコンフリクトのあるこれらのいくつか、または本文書と今もしくは後に関連するクレームの最も広い範囲に関して限定する影響を及ぼすかもしれないこれらのいくつかを除く全ての目的について、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。例として、組み込まれた材料のいずれかに関連し、本文書に関連する用語の記載、定義、及び/または使用間のいずれかの矛盾またはコンフリクトがある場合、本文書における用語の記載、定義、及び/または使用を優先させる。

## 【0089】

本明細書に開示される出願の実施形態は、本出願の実施形態の原理の例示であることが理解されるべきである。採用し得る他の変形例は、本発明の範囲内である。よって、限定ではなく例として、本出願の実施形態の代替的な構成が本明細書の教示に従って利用され得る。従って、本出願の実施形態は、記載されかつ示されるようなものに厳密に限定されるものではない。

## 【0090】

本発明の様々な実施形態が上記発明を実施するための形態に記載される。これらの記載は上記実施形態を直接的に記載している一方で、当業者は、本明細書に記載されかつ示される具体的な実施形態に対する変更及び/またはバリエーションを思いつくことが理解される。本明細書の範囲内である、あらゆるこのような変形またはバリエーションは、同様にその中に含まれることが意図される。具体的に示されない限り、本明細書及びクレームにおける用語及びフレーズは、適用可能な分野（複数を含む）での当業者にとって通常かつ一般的に使用される意味を付与されることが発明者の意図である。

## 【0091】

本出願の出願時に本出願人により知られる発明の様々な実施形態の上述した記載が示され、例示及び記述の目的を意図する。本記載は、開示される厳密な形態に本発明を限定しまたは余すところないものにするを意図するものではなく、上記教示に照らして、多くの変形やバリエーションが可能である。記載される実施形態は、本発明の原理及びその実際的な適用を説明する役割を果たし、他の当業者が、様々な実施形態で、かつ考えつく特定の使用に適用されるような様々な変形を伴い本発明を利用することができる。よって、本発明は、本発明を実施するために開示される特定の実施形態に限定されないことが意図される。

## 【0092】

本発明の特定の実施形態が示されかつ記載され、一方、本明細書の教示に基づいて、変更及び変形が本発明及びそのより広い態様から逸脱することなくなされることは、当業者にとって自明であり、よって、添付のクレームは、本発明の範囲及び真実の精神の範囲内であるとして、このような変更及び変形の全てをそれらの範囲内に包含するべきである。本明細書で使用される用語は、一般的に「オープンな」用語（例えば、用語「含んでいる」は、「含んでいるが限定されない」と解釈されるべきであり、用語「有している」は、「少なくとも有している」と解釈されるべきであり、用語「含む」は、「含むが限定されない」と解釈されるべき、等）であることが意図されること、当業者により理解されるであろう。

10

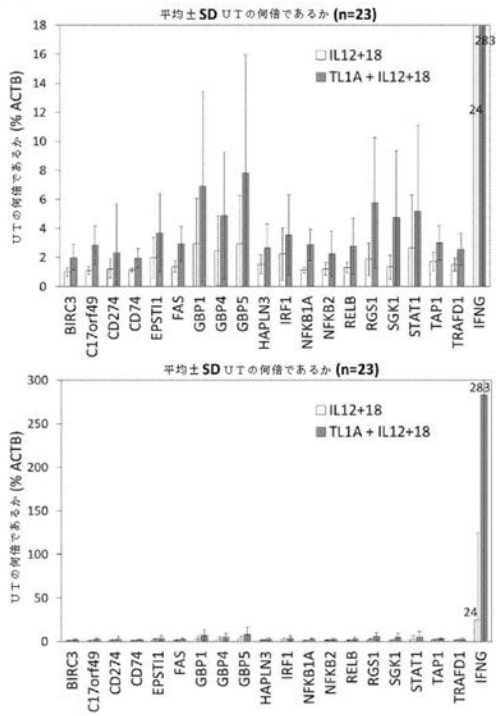
20

30

40

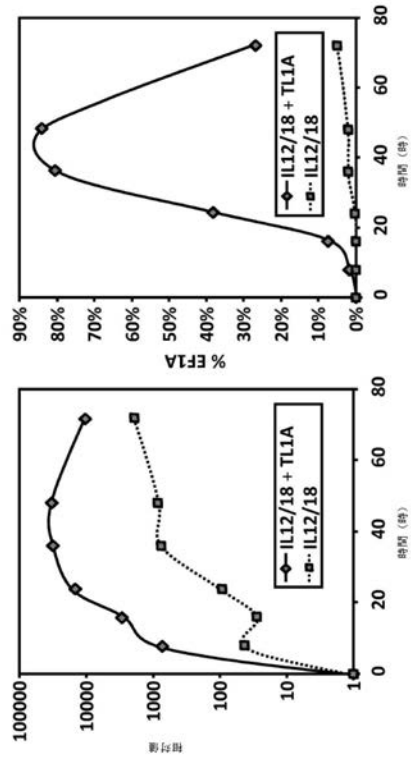
【 図 1 】

【 図 1 】



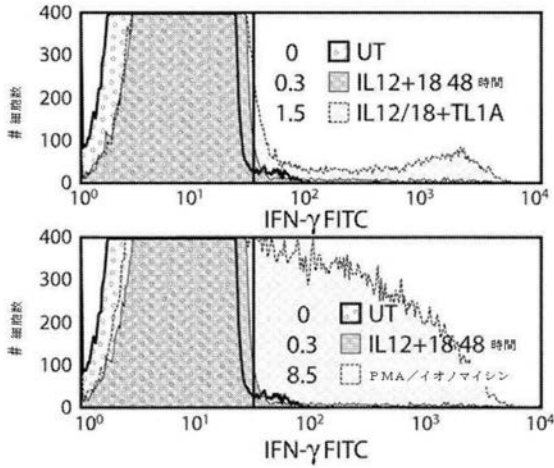
【 図 2 】

【 図 2 】



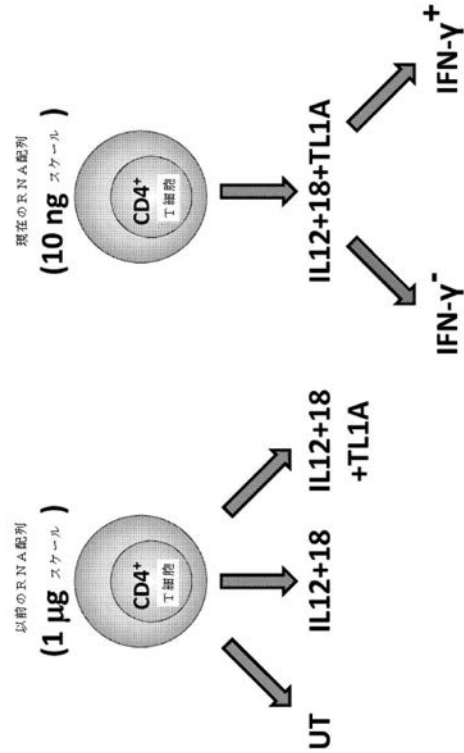
【 図 3 】

【 図 3 】



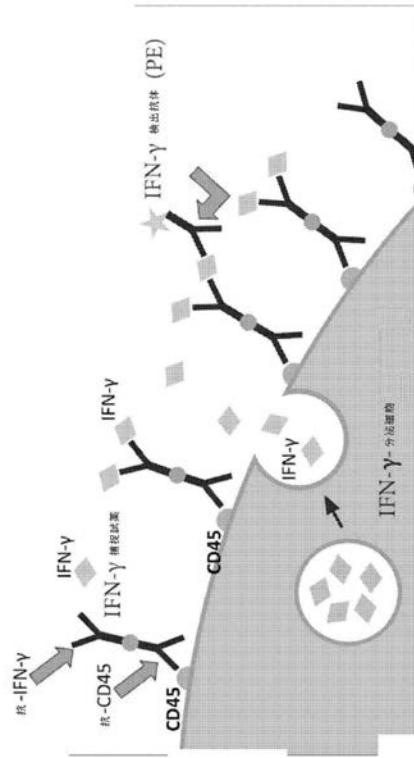
【 図 4 】

【 図 4 】



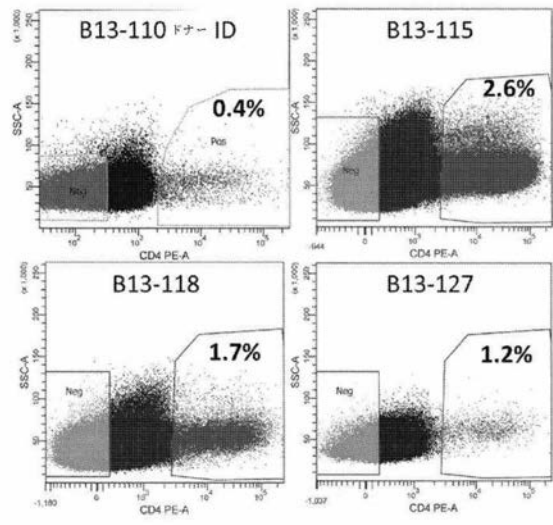
【 図 5 】

【 図 5 】



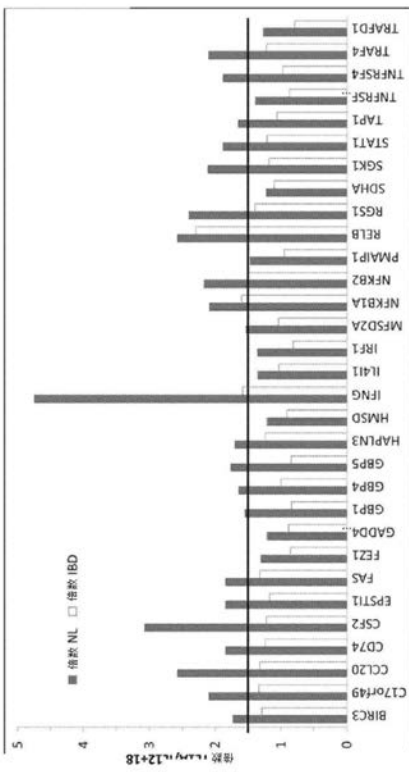
【 図 6 】

【 図 6 】



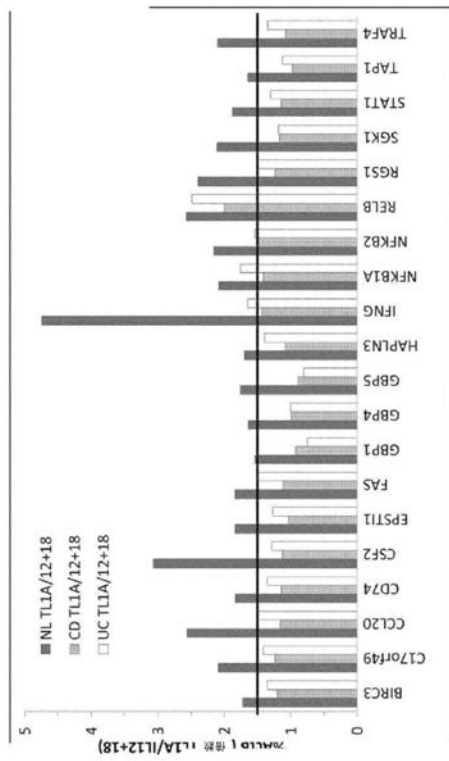
【 図 7 】

【 図 7 】



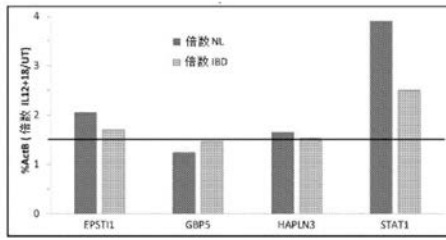
【 図 8 】

【 図 8 】



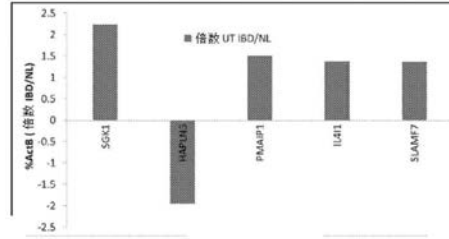
【 図 9 】

【 図 9 】



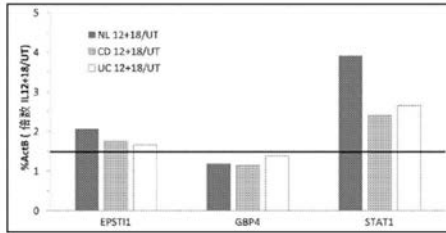
【 図 1 1 】

【 図 1 1 】



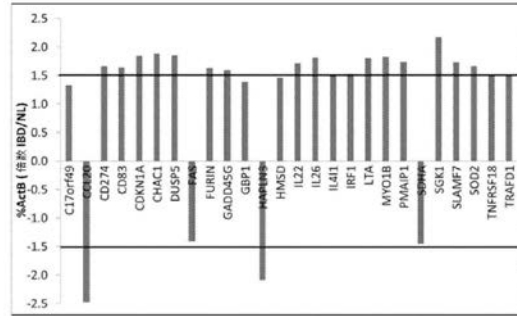
【 図 1 0 】

【 図 1 0 】



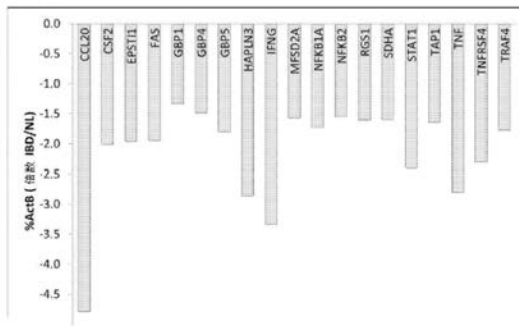
【 図 1 2 】

【 図 1 2 】



【 図 1 3 】

【 図 1 3 】



【配列表】

2016536002000001.app

【 国際調査報告 】

PCT/US2014/054425 31.12.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/054425
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61P 37/06 (2014.01) CPC - C12Q 2600/112 (2014.12) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 38/19; A61P 37/06; C12Q 1/68 (2014.01) USPC - 435/6.11; 514/12.2, 16.6 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 38/1793; C12Q 2600/112; G01N 2333/555 (2014.12) (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar, PubMed Search terms used: TL1A; DR3; inflammation; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; array; expression; GEP; atsttrin		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2010/0190162 A1 (ROTTER et al) 29 July 2010 (29.07.2010), entire document	1-15, 17-23, 33-38, 40-50 16, 24-31, 32, 39
Y	US 2012/0263718 A1 (SIEGEL et al) 18 October 2012 (18.10.2012), entire document	24-28
Y	US 2010/0298232 A1 (LIU) 25 November 2010 (25.11.2010), entire document	27
Y	US 2011/003707 A1 (GOIX et al) 06 January 2011 (06.01.2011), entire document	28-31
Y	JKIHARA et al. "Interferon-γ Inhibits the Synthesis and Release of Renin from Human Decidual Cells," <i>Biology Of Reproduction</i> , 01 June 1998 (01.06.1998), Vol. 54, Pgs. 1311-1316. entire document	16
Y	BOMPRESZI et al. "Gene expression profile in multiple sclerosis patients and healthy controls: identifying pathways relevant to disease," <i>Human Molecular Genetics</i> , 08 July 2003 (08.07.2003), Vol. 12, No. 17, Pgs. 2191-2199. entire document	39
Y	LAWRANCE et al. "Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes," <i>Human Molecular Genetics</i> , 01 March 2001 (01.03.2001), Vol. 10, No. 5, Pg. 445-456. entire document	32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 December 2014		Date of mailing of the international search report <b>31 DEC 2014</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	37/02
		A 6 1 K	39/395 D

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

(72)発明者 ゴンスキー, レベッカ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 3 6, ロサンゼルス, エヌ. シカモア アベニュー 1 2 8

(72)発明者 ディーム, リチャード  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 7 0 2, アズサ, イー. 1 3 ティーエイチ ストリート 4 4 5

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA13 QA19 QQ02 QQ03 QQ42 QQ53 QQ79 QR48 QR55  
 QR62 QS25 QS32 QS33 QS34 QS36 QX01 QX02  
 4C084 AA02 BA44 NA05 NA14 ZA022 ZA452 ZA592 ZA682 ZA892 ZA962  
 ZB072 ZB082 ZB112 ZB132 ZB152 ZB262 ZB272 ZC352  
 4C085 AA13 BB11 EE01 GG01

专利名称(译)	用于抗TL1A治疗的系统，装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2016536002A</a>	公开(公告)日	2016-11-24
申请号	JP2016540449	申请日	2014-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	雪松-西奈医学中心		
申请(专利权)人(译)	雪松 - 西奈医疗中心		
[标]发明人	ターガンステファンアール ゴンスキーレベッカ ディームリチャード		
发明人	ターガン, ステファン アール. ゴンスキー, レベッカ ディーム, リチャード		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/53 A61K45/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P37/08 A61P11/06 A61P9/10 A61P17/02 A61P19/02 A61P29/00 A61P25/00 A61P17/06 A61P3/10 A61P35/00 A61P35/02 A61P37 /06 A61K38/00 A61K39/395		
CPC分类号	A61P1/04 A61P11/00 A61P11/06 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00 A61P29/00 G01N33 /6863 G01N2333/7151 G01N2800/52 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/158 C12Q2600/16		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.A G01N33/53.M G01N33/53.D A61K45/00 A61P1/04 A61P11/00 A61P37 /08 A61P11/06 A61P9/10 A61P17/02 A61P19/02 A61P29/00.101 A61P25/00 A61P17/06 A61P3/10 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 A61K37/02 A61K39/395.D		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063 /QQ79 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS32 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4B063/QX02 4C084/AA02 4C084/BA44 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084 /ZA022 4C084/ZA452 4C084/ZA592 4C084/ZA682 4C084/ZA892 4C084/ZA962 4C084/ZB072 4C084 /ZB082 4C084/ZB112 4C084/ZB132 4C084/ZB152 4C084/ZB262 4C084/ZB272 4C084/ZC352 4C085 /AA13 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/GG01		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/874487 2013-09-06 US		
其他公开文献	JP2016536002A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种生物标记基因的诊断和治疗的疾病。本文所提供的是用于根据患者的生物标记物基因的表达水平来诊断患者的疾病的系统和方法。，炎性肠病（IBD）克罗恩病（CD），溃疡性结肠炎（UC），和其中包括的TL1A相关的疾病的例子，纤维化不限于此。本文还提供标识的患者可能具有反应性的抗TL1A疗法，配制和/或根据患者的生物标记物的基因的表达水平施用抗TL1A疗法的患者它为系统和方法。 1技术领域

