

(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2010-526107

(P2010-526107A)

(43) 公表日 平成22年7月29日(2010.7.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>G O 1 N 33/564 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/564	Z
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53	N
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-506714 (P2010-506714)	(71) 出願人	504333972 メディミュン, エルエルシー アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミュン ウェイ
(86) (22) 出願日	平成20年5月5日 (2008.5.5)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月17日 (2009.12.17)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/062639	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 国際公開番号	W02008/137835	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 国際公開日	平成20年11月13日 (2008.11.13)	(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫
(31) 優先権主張番号	60/924, 219		
(32) 優先日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/924, 220		
(32) 優先日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/924, 584		
(32) 優先日	平成19年5月21日 (2007.5.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

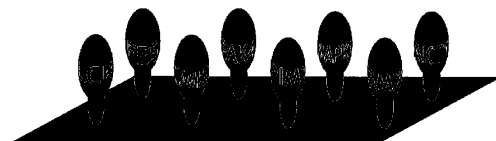
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患の自己抗体マーカー

(57) 【要約】

本発明は、自己免疫疾患に関連する自己抗体を包含する。例えば、患者の治療方法、患者の診断方法、患者の疾患の進行をモニターする方法、ならびに患者の予後を判定する方法に、上記自己抗体を用いることができる。

Figure 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患の患者を治療する方法であって、  
I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与するステップを含み、  
ここで、上記自己免疫疾患の患者が、以下：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A. nidulans）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；および

(s) フマル酸ヒドラーゼ

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体を含み、

ここで、上記薬剤は、患者における上記少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する、上記方法。

## 【請求項2】

患者における少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体の数またはレベルの低減を検出することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有し、該プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44のアップレギュレートされた発現または活性を含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

前記薬剤が、生物学的物質である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

前記薬剤が、抗体である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項6】

前記抗体が、MEDI-545である、請求項5に記載の方法。

## 【請求項7】

前記抗体が、1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない、請求項5に記載の方法。

## 【請求項8】

前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項9】

前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、請求項5に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 1 0】  
前記抗体を0.03～3.0 mg/kgの用量で投与する、請求項9に記載の方法。
- 【請求項 1 1】  
前記抗体を0.03～1 mg/kgの用量で投与する、請求項10に記載の方法。
- 【請求項 1 2】  
前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低下する、請求項9～11のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 3】  
前記自己抗体のレベルが少なくとも20%低下する、請求項12に記載の方法。
- 【請求項 1 4】  
前記自己抗体のレベルが少なくとも30%低下する、請求項12に記載の方法。 10
- 【請求項 1 5】  
前記自己抗体のレベルが少なくとも50%低下する、請求項12に記載の方法。
- 【請求項 1 6】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 1 7】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項16に記載の方法。
- 【請求項 1 8】  
前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項16に記載の方法。 20
- 【請求項 1 9】  
前記I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患が、少なくともIFNサブタイプ1、2、8、および14のアップレギュレートされた発現または活性により媒介される、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 0】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも10%中和される、請求項3に記載の方法。
- 【請求項 2 1】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも20%中和される、請求項20に記載の方法。 30
- 【請求項 2 2】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも30%中和される、請求項21に記載の方法。
- 【請求項 2 3】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも50%中和される、請求項22に記載の方法。
- 【請求項 2 4】  
前記自己抗体のレベルが、少なくとも10%低下する、請求項20～23のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 2 5】  
前記自己抗体のレベルが、少なくとも20%低下する、請求項24に記載の方法。 40
- 【請求項 2 6】  
前記自己抗体のレベルが、少なくとも30%低下する、請求項25に記載の方法。
- 【請求項 2 7】  
前記自己抗体のレベルが、少なくとも50%低下する、請求項26に記載の方法。
- 【請求項 2 8】  
前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか3種に結合する、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 2 9】  
前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか4種に結合する、請求項28に記載 50

の方法。

【請求項 3 0】

前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか5種に結合する、請求項29に記載の方法。

【請求項 3 1】

I型 IFNまたは IFN 関連の自己免疫疾患を有する者として患者を診断する方法であって

、  
患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を検出するステップを含み；  
その際、上記自己抗体は、以下：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78； 10

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro） 20

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス(A.nidulans)）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；および

(s) フマル酸ヒドラターゼ 30

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合するものであり、

自己抗体の存在の検出により、自己免疫疾患を有する者として患者を診断する、上記方法。

【請求項 3 2】

前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか3種に結合する、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか4種に結合する、請求項32に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか5種に結合する、請求項33に記載の方法。 40

【請求項 3 5】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 8】

I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬による治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法であって、

患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ；

ここで、上記自己抗体は、以下：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体 $\alpha$ ；

10

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 $\beta$ サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A. nidulans）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

20

(n) トロポミオシン1（ $\alpha$ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；および

(s) フマル酸ヒドラターゼ

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合するものである；

I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬を投与するステップ；

患者からの第2サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ；ならびに、

患者からの第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較するステップを含み、

第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する前記治療薬の効果のレベルを示す、上記方法。

30

【請求項39】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、請求項38に記載の方法。

40

【請求項43】

前記相違が、第2サンプルと比較した、第2サンプルにおける低い自己抗体レベルである、請求項38に記載の方法。

【請求項44】

前記第1および第2サンプルが血清または全血である、請求項38に記載の方法。

【請求項45】

前記治療薬が生物学的物質である、請求項38に記載の方法。

【請求項46】

前記生物学的物質が抗体である、請求項45に記載の方法。

50

## 【請求項 47】

前記抗体がMEDI-545である、請求項46に記載の方法。

## 【請求項 48】

前記治療薬に最初に暴露する前に、前記第1サンプルを患者から取得する、請求項38に記載の方法。

## 【請求項 49】

前記治療薬に最初に暴露した後に、前記第1サンプルを患者から取得する、請求項38に記載の方法。

## 【請求項 50】

I型IFNまたはIFN 媒介性自己免疫疾患の患者の予後を判定する方法であって、

10

患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を同定するステップを含み；

その際、上記自己抗体は、以下：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28 ; Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体 ；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

20

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A. nidulans（A. nidulans））；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

30

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリポソームタンパク質L45；

(s) Lin-28ホモログ（線虫（C. elegans））；

(t) 熱ショック90 kDaタンパク質1 ；

(u) dom-3ホモログZ（線虫（C. elegans））；

(v) ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド2；

(w) Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1（rhoファミリー、小GTP結合タンパク質）；

(x) 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2；

(y) モエシン；

(z) ホーマーホモログ（ショウジョウバエ）、転写産物変異体1；

40

(aa) GCN5、アミノ酸合成5様2の一般制御（酵母）；

(bb) 真核生物翻訳伸長因子1 ；

(cc) 真核生物翻訳伸長因子1 ；

(dd) DNA損傷誘導性転写産物3；

(ee) CCAAT/エンハンサー結合タンパク質（C/EBP） ；および

(ff) フマル酸ヒドラターゼ

からなる群より選択される自己抗原に結合するものであり、

上記サンプルにおける自己抗体の存在およびレベルにより、自己免疫疾患の予後を判定する、上記方法。

## 【請求項 51】

50

少なくとも2種の自己抗体の存在を同定する、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

少なくとも3種の自己抗体の存在を同定する、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

少なくとも5種の自己抗体の存在を同定する、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患の患者を治療する方法であって、  
I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与するステップを含み、  
ここで、上記自己免疫疾患の患者は、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容  
体 (RA(X)R) に結合する自己抗体を含み：

上記薬剤が、RA(X)Rに結合する自己抗体の数およびレベルを低減する、  
上記方法。

【請求項55】

RA(X)RがRAR である、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

RA(X)RがRAR である、請求項54に記載の方法。

【請求項57】

RA(X)RがRXR である、請求項54に記載の方法。

【請求項58】

RA(X)RがRXR である、請求項54に記載の方法。

【請求項59】

前記患者が、以下の自己抗原：

(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タン  
パク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA  
28 ; Ki) transc；

(d) レチノイン酸受容体 ；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1 (A. nidulans (A. nidulans)) ；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型 (大腸菌) ；

(m) ロイシンリッチリピート (FLII内) 相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1 ( ) ；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン (トロイヤー症候群) ；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；

(s) フマル酸ヒドラターゼ (FH) ；

(t) リボソームタンパク質、大、P1 (RPLP1) ；

(u) 熱ショック90 kDaタンパク質1 (HSPCA) ；

(v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体 (PYCR1) ；

(w) Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー (RAC1) ；

(x) 乳酸デヒドロゲナーゼB (LDHB) ；

(y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体 (OSBPL9) ；

(z) モエシン (MSN) ；

10

20

30

40

50

(aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 (PHLDA1) ; または

(bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様 (HAGHL)

のいずれか1種以上に結合する自己抗体をさらに含み;

上記薬剤が、(a) ~ (bb) の自己抗原のいずれか1種以上に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する、請求項54 ~ 58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有する、請求項54 ~ 58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有する、請求項59に記載の方法。

【請求項62】

前記薬剤が生物学的物質である、請求項54 ~ 58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

前記薬剤が生物学的物質である、請求項59に記載の方法。

【請求項64】

前記薬剤が抗体である、請求項62に記載の方法。

【請求項65】

前記薬剤が抗体である、請求項63に記載の方法。

【請求項66】

前記抗体がMEDI-545である、請求項64に記載の方法。

【請求項67】

前記抗体がMEDI-545である、請求項65に記載の方法。

【請求項68】

前記抗体が1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない請求項64に記載の方法。

【請求項69】

前記抗体が1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない請求項65に記載の方法。

【請求項70】

前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、請求項54 ~ 58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、請求項59に記載の方法。

【請求項72】

前記抗体を約0.03 ~ 30 mg / kgの用量で投与する、請求項64に記載の方法。

【請求項73】

前記抗体を約0.03 ~ 30 mg / kgの用量で投与する、請求項65に記載の方法。

【請求項74】

前記抗体を約0.03 ~ 3.0 mg / kgの用量で投与する、請求項72に記載の方法。

【請求項75】

前記抗体を約0.03 ~ 3.0 mg / kgの用量で投与する、請求項73に記載の方法。

【請求項76】

前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低減する、請求項74に記載の方法。

【請求項77】

前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低減する、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項54に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 79】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項78に記載の方法。
- 【請求項 80】  
前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項78に記載の方法。
- 【請求項 81】  
前記I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患が、少なくともIFNサブタイプ1、2、8、および14のアップレギュレートされた発現または活性により媒介される、請求項54に記載の方法。
- 【請求項 82】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも10%中和される、請求項60に記載の方法。 10
- 【請求項 83】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも10%中和される、請求項61に記載の方法。
- 【請求項 84】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも20%中和される、請求項82に記載の方法。
- 【請求項 85】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも20%中和される、請求項83に記載の方法。 20
- 【請求項 86】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも30%中和される、請求項84に記載の方法。
- 【請求項 87】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも30%中和される、請求項85に記載の方法。
- 【請求項 88】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも50%中和される、請求項86に記載の方法。
- 【請求項 89】  
前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも50%中和される、請求項87に記載の方法。 30
- 【請求項 90】  
I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患の患者を診断する方法であって、  
患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を検出するステップを含み；  
その際、上記自己抗体が、少なくともレンチノイン酸およびレンチノイドX受容体（RA(X)R）に結合する、上記方法。
- 【請求項 91】  
前記RA(X)RがRAR である、請求項90に記載の方法。
- 【請求項 92】  
前記RA(X)RがRAR である、請求項90に記載の方法。 40
- 【請求項 93】  
前記RA(X)RがRXR である、請求項90に記載の方法。
- 【請求項 94】  
前記RA(X)RがRXR である、請求項90に記載の方法。
- 【請求項 95】  
以下の自己抗原：  
（a）ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；  
（b）surfeit 5、転写産物変異体c； 50

- (c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc ;
- (d) レチノイン酸受容体 ;
- (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ;
- (f) トロポミオシン3 ;
- (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ;
- (h) 細胞骨格関連タンパク質1 ;
- (i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro) ;
- (j) NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ; 10
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1 (A. ニデュランス(A.nidulans)) ;
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型 (大腸菌) ;
- (m) ロイシンリッチリピート (FLII内) 相互作用タンパク質2 ;
- (n) トロポミオシン1 ( ) ;
- (o) 痙性対麻痺20、スパルチン (トロイヤー症候群) ;
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ;
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ;
- (s) フマル酸ヒドラターゼ (FH) ;
- (t) リボソームタンパク質、大、P1 (RPLP1) ;
- (u) 熱ショック90 kDaタンパク質1 (HAPCA) ; 20
- (v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体 (PYCR1) ;
- (w) ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー (RAC1) ;
- (x) 乳酸デヒドロゲナーゼB (LDHB) ;
- (y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体 (OSBPL9) ;
- (z) モエシン (MSN) ;
- (aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 (PHLDA1) ; または
- (bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様 (HAGHL)
- の1種以上に対する自己抗体の存在または非存在を検出するステップをさらに含む、請求項90~94のいずれか一項に記載の方法。 30
- 【請求項96】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項90~94のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項97】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項95に記載の方法。
- 【請求項98】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項96に記載の方法。
- 【請求項99】  
前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項97に記載の方法。 40
- 【請求項100】  
前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項96に記載の方法。
- 【請求項101】  
前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項97に記載の方法。
- 【請求項102】  
I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬による治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法であって、  
患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ ;  
ここで、上記自己抗体は、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体 (RA(X)R) に結合するものである ; 50

I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬を投与するステップ；  
患者からの第2サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ；および  
患者からの第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較するステップを含み、  
第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その  
活性を調節する治療薬の効果のレベルを示している、上記方法。

【請求項103】

前記RA(X)RがRARである、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

前記RA(X)RがRARである、請求項102に記載の方法。

【請求項105】

前記RA(X)RがRXRである、請求項102に記載の方法。

【請求項106】

前記RA(X)RがRXRである、請求項102に記載の方法。

【請求項107】

前記患者が、以下の自己抗原：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A. nidulans（A. nidulans））；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；

(s) フマル酸ヒドラターゼ（FH）；

(t) リボソームタンパク質、大、P1（RPLP1）；

(u) 熱ショック90 kDaタンパク質1（HAPCA）；

(v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体（PYCR1）；

(w) ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー（RAC1）；

(x) 乳酸デヒドロゲナーゼB（LDHB）；

(y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体（OSBPL9）；

(z) モエシン（MSN）；

(aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1（PHLDA1）；または

(bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様（HAGHL）

の1種以上に結合する自己抗体をさらに含む、請求項102～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項108】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、

10

20

30

40

50

または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項102～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項109】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項107に記載の方法。

【請求項110】

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項108に記載の方法。

【請求項111】

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項109に記載の方法。

【請求項112】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項108に記載の方法。

【請求項113】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項109に記載の方法。

【請求項114】

前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、請求項102～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項115】

前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、請求項107に記載の方法。

【請求項116】

前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける低下した自己抗体レベルである、請求項102～106のいずれか1項に記載の方法。

【請求項117】

前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける低下した自己抗体レベルである、請求項107に記載の方法。

【請求項118】

前記第1および第2サンプルが血清または全血である、請求項102または107に記載の方法。

【請求項119】

前記治療薬が生物学的物質である、請求項102または107に記載の方法。

【請求項120】

前記生物学的物質が抗体である、請求項119に記載の方法。

【請求項121】

前記抗体がMEDI-545である、請求項120に記載の方法。

【請求項122】

前記治療薬に最初に暴露する前に、前記第1サンプルを患者から取得する、請求項102または107に記載の方法。

【請求項123】

前記治療薬に最初に暴露した後に、前記第1サンプルを患者から取得する、請求項102または107に記載の方法。

【請求項124】

I型IFNまたはIFN 媒介性自己免疫疾患の患者の予後を判定する方法であって、患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を同定するステップを含み、その際、上記自己抗体が、患者のサンプルにおいて、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体(RA(X)R)に結合し；

上記サンプルにおける自己抗体の存在およびレベルにより自己免疫疾患の予後を判定する、上記方法。

【請求項125】

前記RA(X)RがRAR である、請求項124に記載の方法。

【請求項126】

10

20

30

40

50

前記RA(X)RがRAR である、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記RA(X)RがRXR である、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記RA(X)RがRXR である、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記患者が、以下の自己抗原：

- (a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；
- (b) surfeit 5、転写産物変異体c；
- (c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28 ; Ki）transc；
- (d) レチノイン酸受容体 ；
- (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；
- (f) トロポミオシン3；
- (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；
- (h) 細胞骨格関連タンパク質1；
- (i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；
- (j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス(A.nidulans)）；
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；
- (m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；
- (n) トロポミオシン1（ ）；
- (o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；
- (s) フマル酸ヒドラターゼ（FH）；
- (t) リボソームタンパク質、大、P1（RPLP1）；
- (u) 熱ショック90 kDaタンパク質1（HAPCA）；
- (v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体（PYCR1）；
- (w) ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー（RAC1）；
- (x) 乳酸デヒドロゲナーゼB（LDHB）；
- (y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体（OSBPL9）；
- (z) モエシン（MSN）；
- (aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1（PHLDA1）；または
- (bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様（HAGHL）

の1種以上に結合する自己抗体をさらに含む、請求項124～128のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項124～128のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、請求項129に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項130に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

10

20

30

40

50

前記自己免疫疾患が、狼瘡である、請求項131に記載の方法。

【請求項134】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項130に記載の方法。

【請求項135】

前記自己免疫疾患が、乾癬である、請求項131に記載の方法。

【請求項136】

I型IFNまたはIFN 活性を調節する薬剤を用いた治療の候補として、前記患者を識別することをさらに含む、請求項90～94のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、自己免疫疾患に関連する自己抗体、ならびにこのような自己抗体を用いた方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、自己免疫疾患を有する患者に存在する自己抗体を包含する。自己抗体は、例えば、患者の治療方法、患者の診断方法、患者の疾患進行のモニター方法、ならびに患者の予後判定方法に用いることができる。

【発明の概要】

【0003】

20

本発明の実施形態は、I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患の患者を治療する方法を包含する。I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を患者に投与する。自己免疫疾患を有する患者は、以下に挙げるような自己抗原の少なくともいずれか2種に結合する自己抗体を含んでいる：(a)ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ;Ki) transc；(d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10)；(f) トロポミオシン3；(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h) 細胞骨格関連タンパク質1；(i) シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)；(j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A. nidulans)；(l) MutIホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)；(m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2；(n) トロポミオシン1( )；(o) 痙性対麻痺20、スパルチン(トロイヤー症候群)；(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；および(s) フマル酸ヒドラーゼ。前記薬剤は、患者において前記少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する。

30

【0004】

本発明の別の実施形態は、I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患を有する者として患者を診断する方法を包含する。患者のサンプルにおいて、自己抗体の存在または非存在を検出する。自己抗体は、以下に挙げるいずれか2種に結合しうる：(a)ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ;Ki) transc；(d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10)；(f) トロポミオシン3；(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h) 細胞骨格関連タンパク質1；(i) シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)；(j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A. nidulans)；(l) MutIホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)；(m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2；(n)

40

50

トロポミオシン1( ) ; (o) 痙性対麻痺20、スバルチン(トロイヤー症候群) ; (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ; (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; および(s) フマル酸ヒドラターゼ。自己抗体の存在が検出されれば、患者は自己免疫疾患を有する者として診断される。

#### 【0005】

本発明の別の実施形態は、I型IFNに結合し、その活性を調節する治療薬を用いた治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法を包含する。患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定する。自己抗体は、以下に挙げる自己抗原のいずれか少なくとも2種に結合しうる : (a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; (b) surfeit 5、転写産物変異体c ; (c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ; Ki) transc ; (d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10) ; (f) トロポミオシン3 ; (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ; (h) 細胞骨格関連タンパク質1 ; (i) シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro) ; (j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ; (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A.ニデュランス) ; (l) MutIホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌) ; (m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2 ; (n) トロポミオシン1( ) ; (o) 痙性対麻痺20、スバルチン(トロイヤー症候群) ; (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ; (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; および(s) フマル酸ヒドラターゼ。I型IFNに結合し、その活性を調節する治療薬を投与する。患者からの第2のサンプルにおいて自己抗体を同定する。第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較する。第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNに結合し、その活性を調節する治療薬の効果のレベルを示す。

10

20

#### 【0006】

本発明のさらに別の実施形態は、I型IFNまたはIFN 媒介性自己免疫疾患を有する患者の予後を判定する方法も包含する。自己抗体の存在または非存在を患者において同定する。自己抗体は、以下に挙げる自己抗原に結合しうる : (a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; (b) surfeit 5、転写産物変異体c ; (c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ; Ki) transc ; (d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10) ; (f) トロポミオシン3 ; (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ; (h) 細胞骨格関連タンパク質1 ; (i) シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro) ; (j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ; (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A.ニデュランス) ; (l) MutIホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌) ; (m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2 ; (n) トロポミオシン1( ) ; (o) 痙性対麻痺20、スバルチン(トロイヤー症候群) ; (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ; (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; (s) Lin-28ホモログ(線虫(C. elegans)) ; (t) 熱ショック90 kDaタンパク質1 ; (u) dom-3ホモログZ(線虫(C. elegans)) ; (v) ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド2 ; (w) Ras関連C3ポツリヌス毒素基質1(rhoファミリー、小GTP結合タンパク質) ; (x) 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2 ; (y) モエシン ; (z) ホーマーホモログ(ショウジョウバエ)、転写産物変異体1 ; (aa) GCN5、アミノ酸合成5様2の一般的制御(酵母) ; (bb) 真核生物翻訳伸長因子1 ; (cc) 真核生物翻訳伸長因子1 ; (dd) DNA損傷誘導性転写産物3 ; (ee) CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) ; および(ff) フマル酸ヒドラターゼ。サンプル中の自己抗体の存在およびレベルにより、自己免疫疾患の予後を判定する。

30

40

#### 【0007】

本発明のさらに別の実施形態は、I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患を有する患者を

50

治療する方法である。I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する薬剤を投与する。自己免疫疾患を有する患者は、少なくともレチノイン酸受容体/レチノイドX受容体(RA(X)R)に結合する自己抗体を含む。この薬剤は、(RA(X)R)に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する。

【0008】

本発明の別の実施形態は、I型IFNまたはIFN $\beta$ 関連自己免疫疾患を有する者として、患者を診断する方法である。患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を検出する。自己抗体は、少なくともレチノイン酸/レチノイドX受容体(RA(X)R)に結合する。

【0009】

本発明のさらに別の実施形態は、I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬を用いた治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法である。患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定する。自己抗体は、レチノイン酸/レチノイドX受容体(RA(X)R)に結合する。I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬を投与する。患者から得た第2サンプルにおいて自己抗体を同定する。患者から得た第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較する。第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNまたはIFN $\beta$ に結合し、その活性を調節する治療薬の効果のレベルを示している。

10

【0010】

本発明のさらに別の実施形態は、I型IFNまたはIFN $\beta$ 媒介性自己免疫疾患を有する患者の予後を判定する方法である。患者のサンプルにおける自己抗体の存在または非存在を同定する。自己抗体は、少なくとも患者のサンプル中のレチノイン酸/レチノイドX受容体(RA(X)R)に結合する。サンプル中の自己抗体の存在およびレベルによって、自己免疫疾患の予後を判定する。

20

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】SLE患者に存在する自己抗体を同定するのに用いた自己抗原アレイの概略図。

【図2】自己抗原アレイにスポットされたタンパク質の構成。

【図3】自己抗原アレイを用いて自己抗体を検出するためのアッセイ手順。

【図4】正常な被験者における自己抗体検出のための自己抗体アレイデータ。

【図5】(a)正常な被験者と、(b)I型IFNシグネチャーを有するが、検出可能なIFN活性はないSLE患者における自己抗体検出のための自己抗原アレイデータ。

30

【図6】(a)正常な被験者、(b)I型IFNシグネチャーを有するが、検出可能なIFN活性はないSLE患者、(c)I型IFNシグネチャー、検出可能なIFN活性、および検出可能なシェーグレン症候群抗原A2(SSA)抗体を有するSLE患者、(d)最も高いI型IFNシグネチャー、検出可能なIFN活性、および検出可能なSSA抗体を有するSLE患者、ならびに(e)I型IFNシグネチャー、および検出可能なIFN活性を有するSLE患者、における自己抗体検出のための自己抗原アレイ。

【図7】IFN $\beta$ 血清活性は、マイクロアレイにより検出される、SLE患者一人当たりの自己抗体数と相関する。

【図8】IFN $\beta$ 血清活性は、マイクロアレイにより検出される、SLE患者一人当たりの自己抗体の強度と相関する。

40

【図9】IFN $\beta$ 血清活性は、Luminexにより検出される、自己抗体の数および強度と相関する。データをグラフで表す図(a)と、アッセイにおいて検出された自己抗体(b)を示す。

【図10】Luminexによる抗SSA抗体検出の確認。Luminexおよびマイクロアレイの両アッセイにより、20個のSLEサンプルのうち20全てにおいてSSA抗体の存在が同様に分類された。

【図11】RAR自己抗体は、RARタンパク質の複数のドメインに対して反応性である。

【図12】タンパク質のRA(X)Rファミリーの複数のメンバーに対する自己抗体が、SLE患者の血清に存在する。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

本発明は、患者における自己免疫疾患の治療方法、診断方法、予後判定方法、およびその進行をモニターする方法を包含する。患者は、実験研究の結果、疾患、障害、または病態を有する可能性のある者であり、例えば、疾患、障害、もしくは病態について開発した実験モデルであってもよい。これ以外にも、患者は、実験操作の非存在下で疾患、障害、または病態を有する者であってもよい。患者には、ヒト、マウス、ラット、ウマ、ブタ、ネコ、イヌおよび研究に使用するあらゆる動物が含まれる。

## 【0013】

I型IFNまたはIFN 媒介性疾患は、いずれか1種以上のI型IFNまたはIFN サブタイプが調節不全である(例えば、患者においてI型IFNまたはIFN サブタイプが過剰発現される、またはいずれかのI型IFNまたはIFN サブタイプのレベルが上昇する)任意の疾患でありうる。IFN またはI型IFNサブタイプは、いずれか1種の、いずれか2種以上、3種以上、4種以上、5種以上、6種以上、7種以上、8種以上、9種以上、10種以上、又は11種以上のIFN またはI型IFNサブタイプを含みうる。これらのIFN またはI型IFNサブタイプとしては、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、またはIFN が挙げられる。IFN またはI型IFNサブタイプとして、IFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14を挙げることができる。あるいは、IFN またはI型IFNサブタイプとして、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、IFN 10、およびIFN 21を挙げることができる。いずれか1種以上のI型IFNまたはIFN サブタイプの過剰発現またはレベル上昇は、健康な個体または患者における健康な組織(例えば、乾癬患者の非病変皮膚)と比較して、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、100%、125%、150%、200%、もしくは500%でありうる。

## 【0014】

自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、およびセリアック病)、多発性硬化症、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、慢性関節リウマチ、糸状体腎炎、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、脈管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、封入体筋炎、およびサルコイドーシスのいずれでもよい。

## 【0015】

自己免疫疾患の患者は、自己抗原に結合する自己抗体を有する可能性がある。これらの自己抗体が結合する自己抗原は、表2、または表4、または表5、または表9に列挙する自己抗原のいずれであってもよい。自己抗原は、表2に列挙する全ての自己抗原、または表4に列挙する全ての自己抗原、または表5に列挙する全ての自己抗原、または表9に列挙する全ての自己抗原でもよい。自己抗原が、表2、4、5、もしくは9のいずれか1つに列挙する自己抗原のサブセットである場合には、自己抗原は、(a)ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78; (b) surfeit 5、転写産物変異体c; (c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ;Ki) transc; (d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10); (f) トロポミオシン3; (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1; (h) 細胞骨格関連タンパク質1; (i) シェーグレン症候群抗原A2(60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro); (j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa; (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A.ニデュランス); (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌); (m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2; (n) トロポミオシン1( ); (o) 痙性対麻痺20、スバルチン(トロイヤー症候群); (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1; (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45; および(s) フマル酸ヒドラターゼでよい。自己抗原は、表2においてグレーで強調したのものであってもよい。自己抗原はまた、表2において太字で示すものでもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78

; および (b) surfeit 5、転写産物変異体cであってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78; (b) surfeit 5、転写産物変異体c; および (c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transcであってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78; (b) surfeit 5、転写産物変異体c; (c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc; および (d) レチノイン酸受容体 であってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78; (b) surfeit 5、転写産物変異体c; (c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc; (d) レチノイン酸受容体 ; および (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) であってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78; (b) surfeit 5、転写産物変異体c; (c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc; (d) レチノイン酸受容体 ; (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ; および (f) トロポミオシン3であってもよい。自己抗原は、以下: プロテアソームアクチベーター複合体サブユニット3 (PSME3)、トロポマイシン3 (TPM3)、レチノイン酸受容体 (RAR)、フマル酸ヒドラターゼ (FH)、リボソームタンパク質、大、P1 (RPLP1)、シェーグレン症候群抗原A2 (SSA2)、熱ショック90 kDaタンパク質1、(HSPCA)、ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1転写産物変異体 (PYCR1)、細胞骨格関連タンパク質1 (CKAP1)、痙性対麻痺20、スバルチン、トロイヤー症候群 (SPG20)、ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー (RAC1)、乳酸デヒドロゲナーゼB (LDHB)、オキシステロール結合タンパク質様9転写産物変異体 (OSBPL9)、モエシン (MSN)、プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 (PHLDA1)、および酵母MOB1の哺乳動物ホモログ (PRE13) のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、もしくは16種であってもよい。自己抗原は、PSME3、TPM3、RAR、FH、RPLP1、SSA2、HSPCA、PYCR1、CKAP1、SPG20、RAC1、LDHB、OSBPL9、MSN、PHLDA1、PRE13、およびヒドロキシシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様 (HAGHL) のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種もしくは17種であってもよい。自己抗原は、以下: アンキリンリピートドメイン13; ATPシンターゼ、H+輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド; 第7番染色体オープンリーディングフレーム22; 推定 (hypothetical) タンパク質DJ1042K10.2; 真核生物翻訳伸長因子1 ; フマル酸ヒドラターゼ; 肝細胞癌関連抗原127; イソペンテニル - ニリン酸 イソメラーゼ; マクロファージ遊走阻害因子 (グリコシル化阻害因子); ミトコンドリアリボソームタンパク質L45; モエシン; オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1; タンパク質ホスファターゼ1、調節 (インヒビター) サブユニット2偽遺伝子9; プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki)、transc; ras関連C3ボツリヌス毒素基質1 (rhoファミリー、小GTP結合タンパク質); RIOキナーゼ2 (酵母); リボソームタンパク質、大、P1; シェーグレン症候群抗原A2 (60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro); 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2; セリン/トレオニンキナーゼ16; TBC1ドメインファミリー、メンバー2; tudorおよびKHドメイン含有タンパク質; myb1の標的 (ニワトリ); および/またはウリジン-リン酸キナーゼのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、21種、22種、23種、もしくは24種であってもよい。自己抗原は、以下: アンキリンリピートドメイン13; ATPシンターゼ、H+輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド; フマル酸ヒドラターゼ; モエシン; オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1; プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki)、transc; リボソームタンパク質、大、P1; シェーグレン症候群抗原A2 (60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro); 滑膜肉腫、Xブレイ

クポイント2、転写産物変異体2；セリン/トレオニンキナーゼ16；TBC1ドメインファミリー、メンバー2；tudorおよびKHドメイン含有タンパク質；および/またはmyb1の標的（ニワトリ）のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、もしくは13種であってもよい。自己抗原は、以下：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；および/またはトロポミオシン3のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、もしくは7種であってもよい。自己抗原は、フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、trans；リボソームタンパク質、大、P1；およびシェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）のいずれか1種、2種、3種、もしくは4種でもよい。自己抗原は、フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、trans；およびリボソームタンパク質、大、P1のいずれか1種、2種、もしくは3種でもよい。自己抗原は、RA(X)Rファミリーのメンバーおよびフマル酸ヒドラターゼであってもよい。自己抗原は、プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；およびレチノイン酸受容体のいずれか1種、2種又は3種でもよい。自己抗原は、以下：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；乳酸デヒドロゲナーゼB；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシンのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、もしくは8種でもよい。自己抗原は、以下：プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；細胞骨格関連タンパク質1；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシンのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、もしくは6種であってもよい。自己抗原は、表9に示す抗原の少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも16種、少なくとも17種、少なくとも18種、少なくとも19種、少なくとも20種、少なくとも25種、もしくは少なくとも30種からなる任意のサブセットであってもよい。自己抗原は、1種以上のRA(X)Rファミリーメンバーでもよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RAR、RAR、RAR、RXR、RXR、RXR、またはそれらのイソ型でよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RARであってもよい。自己抗原は、RA(X)Rファミリーメンバーと、別のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、25種、30種、もしくは35種の前記自己抗原を含んでもよい。自己抗原は、表2、4、および/または5、および/または9に列挙する抗原のいずれか少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、少なくとも35種、少なくとも40種、もしくは少なくとも45種であってもよい。

【0016】

また患者は、例えば、2007年4月16日に出願された仮特許出願「全身性エリテマトーデスの治療方法」で議論したような多数の症状のいずれを呈示する者であってもよい。

【0017】

患者は、I型IFNまたはIFN誘導PDマーカー発現プロフィールをさらに有することもある。I型IFNまたはIFN誘導PDマーカー発現プロフィールは、I型IFNまたはIFNにより誘

導された遺伝子の任意の群のアップレギュレーションを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：RSAD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、もしくはG1P2のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：RSAD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、もしくはG1P2のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：RSAD2、HERC5、Ly6E、IFIT3、OAS1、G1P3、MX1、OAS3、もしくはIFI44のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPST11、IFI44、OAS2、IFIT2、もしくはISG15のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPST11、IFI44、OAS2、IFIT2、もしくはISG15のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、HSXIAPAF1またはG1P3のいずれを含んでもよい。1以上のアップレギュレートされたPDマーカ-は、以下：XAF1、IFI27、IFIT2、USP18、OAS1、OAS2、EPST11、LY6E、RSAD2、LAMP3、ISG15、SERPING1、ETV7、RTP4、IFI6、OAS3、SIGLEC1、IFIT3、DNAPTP6、MX1、HERC5、もしくはIFI44のいずれを含んでもよい。I型IFNまたはIFN誘導性PDマーカ-発現プロファイルは、I型IFNまたはIFNに誘導された遺伝子のいずれか少なくとも2種、いずれか少なくとも3種、いずれか少なくとも4種、いずれか少なくとも5種、いずれか少なくとも6種、いずれか少なくとも7種、いずれか少なくとも8種、いずれか少なくとも9種、いずれか少なくとも10種、いずれか少なくとも11種、いずれか少なくとも12種、いずれか少なくとも13種、いずれか少なくとも14種、いずれか少なくとも15種、いずれか少なくとも16種、いずれか少なくとも17種、いずれか少なくとも18種、いずれか少なくとも19種、いずれか少なくとも20種、いずれか少なくとも21種、いずれか少なくとも22種、いずれか少なくとも23種、いずれか少なくとも24種、いずれか少なくとも25種、いずれか少なくとも26種、いずれか少なくとも27種、いずれか少なくとも28種、いずれか少なくとも29種、いずれか少なくとも30種、いずれか少なくとも40種、もしくはいずれか少なくとも50種を含んでもよい。I型IFNまたはIFN誘導性遺伝子としては、MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44が挙げられる。また、I型IFNまたはIFN誘導性遺伝子として、IFI44、IFI27、IFI44L、DNAPTP6、LAMP3、LY6E、RSAD2、HERC5、IFI6、ISG15、OAS3、SIGLEC1、OAS2、USP18、RTP4、IFIT1、MX1、OAS1、EPST11、PLSCR1、およびIFRG28を挙げることができる。I型IFNまたはIFN誘導性遺伝子は、LAMP3、DNAPTP6、FLJ31033、HERC6、SERPING1、EPST11、RTP4、OASL、FBX06、IFIT2、IFI44、OAS3、BATF2、ISG15、IRF7、RSAD2、IFI35、OAS1、LAMP3、IFIT1、IFIT5、PLSCR1、IFI44L、MS4A4A、GALM、UBE2L6、TOR1B、SAMD9L、HERC5、TDRD7、TREX1、PARP12、およびAXUD1のいずれか少なくとも2種、いずれか少なくとも3種、いずれか少なくとも4種、いずれか少なくとも5種、いずれか少なくとも6種、いずれか少なくとも7種、いずれか少なくとも8種、いずれか少なくとも9種、いずれか少なくとも10種、いずれか少なくとも11種、いずれか少なくとも12種、もしくはいずれか少なくとも13種、もしくはいずれか少なくとも14種、もしくはいずれか少なくとも15種、もしくはいずれか少なくとも16種、もしくはいずれか少なくとも17種、もしくはいずれか少なくとも18種、もしくはいずれか少なくとも19種、もしくはいずれか少なくとも20種、もしくはいずれか少なくとも21種、もしくはいずれか少なくとも22種、もしくはいずれか少なくとも23種、もしくはいずれか少なくとも24種、もしくはいずれか少なくとも25種、もしくはいずれか少なくとも26種、もしくはいずれか少なくとも27種、もしくはいずれか少なくとも28種、もしくはいずれか少なくとも29種、もしくはいずれか少なくとも30種を含んでもよい。I型IFNまたはIFN誘導性遺伝子は、2006年12月6日に出願された米国仮特許出願番号60/873,008、または2007年4月16日に出願された米国仮特許出願番号60/907,762、または2007年5月3日に出願された米国仮特許出願番号60/924

10

20

30

40

50

,219、または2007年5月21日に出願された米国仮特許出願番号60/924,584、または2007年9月19日に出願された米国仮特許出願番号60/960,187、または2007年11月6日に出願された発明の名称「インターフェロン で誘導される薬力学的マーカー」の仮特許出願（代理人整理番号IA200P6）において同定されたI型IFNまたはIFN 誘導性遺伝子のいずれか少なくとも2種、いずれか少なくとも3種、いずれか少なくとも4種、いずれか少なくとも5種、いずれか少なくとも6種、いずれか少なくとも7種、いずれか少なくとも8種、いずれか少なくとも9種、いずれか少なくとも10種、もしくはいずれか少なくとも11種、もしくはいずれか少なくとも12種、もしくはいずれか少なくとも13種、もしくはいずれか少なくとも14種、もしくはいずれか少なくとも15種、もしくはいずれか少なくとも16種、もしくはいずれか少なくとも17種、もしくはいずれか少なくとも18種、もしくはいずれか少なくとも19種、もしくはいずれか少なくとも20種、もしくはいずれか少なくとも21種、もしくはいずれか少なくとも22種、もしくはいずれか少なくとも23種、もしくはいずれか少なくとも24種、もしくはいずれか少なくとも25種、もしくはいずれか少なくとも26種、もしくはいずれか少なくとも27種、もしくはいずれか少なくとも28種、もしくはいずれか少なくとも29種、もしくはいずれか少なくとも30種、もしくはいずれか少なくとも40種、もしくはいずれか少なくとも50種、もしくはいずれか少なくとも60種、もしくはいずれか少なくとも70種、もしくはいずれか少なくとも80種、もしくはいずれか少なくとも90種、もしくはいずれか少なくとも100種を含んでもよい。

10

## 【0018】

I型IFNまたはIFN に誘導された遺伝子のアップレギュレーションは、対照サンプル（患者または健康な個体から取得したもの）に対し、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、もしくは少なくとも100%のI型IFNまたはIFN 遺伝子の発現または活性のレベル増大を含む。

20

## 【0019】

患者は、さらに、ダウンレギュレートされたI型IFNまたはIFN PDマーカーを含むこともある。ダウンレギュレートされたPDマーカーは、CYP1B1、TGST1、RRAGD、IRS2、MGST1、TGFBR3、およびRGS2のいずれか1種、いずれか2種、いずれか3種、いずれか4種、いずれか5種、いずれか6種、もしくはいずれか7種を含んでもよい。

30

## 【0020】

患者は、IFN 受容体、IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF、またはTNF、またはIFN 受容体（IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1およびIFNGR2の両方）の発現のアップレギュレーションをさらに含むこともある。IFNAR1もしくはIFNAR2のいずれか、またはその両方、またはTNF、またはINF、またはIFN 受容体（IFNGR1、IFNGR2のいずれか、またはIFNGR1およびIFNGR2の両方）の発現のアップレギュレーションを含む者として患者を簡単に同定することができる。

## 【0021】

患者におけるI型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカーのアップレギュレーション、またはIFN またはI型IFNサブタイプの発現のアップレギュレーション、またはIFN 受容体のアップレギュレーションは、対照からのサンプル（患者の患部組織ではないサンプルでも、疾患または障害に罹患していない健康な人からのものでもよい）のものに比較してどのような程度のものでよい。アップレギュレーション程度は、対照または対照サンプルの少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも125%、少なくとも150%、もしくは少なくとも200%、もしくは少なくとも300%、もしくは少なくとも400%、もしくは少なくとも500%でよい。

40

## 【0022】

50

治療薬が生物学的物質である場合、これは、I型IFNまたはIFN のいずれかのサブタイプに特異的な抗体であってもよい。例えば、抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN 、もしくはIFN のいずれか1種に特異的であってもよい。あるいは、抗体は、いずれか2種、いずれか3種、いずれか4種、いずれか5種、いずれか6種、いずれか7種、いずれか8種、いずれか9種、いずれか10種、いずれか11種、いずれか12種のI型IFNまたはIFN サブタイプに特異的であってもよい。抗体が、2種以上のI型IFNサブタイプに特異的である場合には、抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、IFN 10、およびIFN 21に特異的であってもよい；または、抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、およびIFN 10に特異的であってもよい；または、抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 8、およびIFN 21に特異的であってもよい；または、抗体は、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 10、およびIFN 21に特異的であってもよい。I型IFNまたはIFN に特異的な抗体としては、MEDI-545、MEDI-545以外の任意の生物学的物質または抗体、2004年12月10日出願された米国特許出願番号11/009,410および2005年6月20日出願された11/157,494に記載の抗体(9F3)、ならびに米国特許第7,087,726号に記載の他の抗体(NK-2)、およびYOK5/19(WO 84/03105)、LO-22(米国特許第4,902,618号)、144BS(米国特許第4,885,166号)、およびEBI-1、EBI-2、およびEBI-3(欧州特許第119476)が挙げられる。IFN 活性を調節する治療薬は、IFN 活性を中和することができる。

10

#### 【0023】

IFN に結合してその活性を調節する薬剤以外の第2薬剤を患者に投与してもよい。第2薬剤として、限定するものではないが、非ステロイド性抗炎症剤、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、スリンダック、ジクロフェナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、ジフルニサル、ナブメトン、エトドラク、およびオキサプロジン、インドメタシン；抗マラリア薬(例えば、ヒドロキシクロロキン)；コルチコステロイドホルモン(例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、およびデキサメタゾン)；メトレキセート；免疫抑制薬(例えば、アザチオプリンおよびシクロフォスファミド)；ならびに、例えば、T細胞を標的化する生物学的物質(例えばアレファセプト(Alefacept)およびエファリズマブ(Efalizumab))、またはTNF を標的化する生物学的物質(例えばエンブレレル(Enbrel)、レミケード(Remicade)、およびヒュミラ(Humira))が挙げられる。

20

#### 【0024】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を患者に投与すると、患者における自己抗体のレベルが低下する。自己抗体のレベルは、治療薬投与前のレベルの少なくとも90%のレベルまで低下しうる。自己抗体のレベルは、治療薬投与前のレベルの少なくとも80%、少なくとも75%、少なくとも70%、少なくとも65%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも25%、少なくとも20%、少なくとも15%、少なくとも10%、少なくとも5%、もしくは少なくとも1%のレベルまで低下しうる。レベル低下とは、患者における全自己抗体のレベル全体の累積低下を指すこともある。レベル低下とは、患者におけるいずれか少なくとも1種、いずれか少なくとも2種、いずれか少なくとも3種、いずれか少なくとも4種、いずれか少なくとも5種、いずれか少なくとも6種、いずれか少なくとも7種、いずれか少なくとも8種、いずれか少なくとも9種、いずれか少なくとも10種、いずれか少なくとも11種、いずれか少なくとも12種、いずれか少なくとも15種、いずれか少なくとも20種、またはいずれか少なくとも25種の抗体のレベル低下を指すこともある。レベル低下とは、健常な対照のレベルの約90%以内、約80%以内、約75%以内、約70%以内、約65%以内、約60%以内、約55%以内、約50%以内、約45%以内、約40%以内、約35%以内、約30%以内、約25%以内、約20%以内、約15%以内、約10%以内、約9%以内、約8%以内、約7%以内、約6%以内、約5%以内、約4%以内、約3%以内、約2%以内、または約1%以内までの、患者における自己抗体の全体レベルの低下を指すこともある。

30

40

#### 【0025】

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤が、生物学的物質(例えば、抗

50

体)である場合には、この薬剤により、0.3~30 mg/kg、0.3~10 mg/kg、0.3~3 mg/kg、0.3~1 mg/kg、1~30 mg/kg、3~30 mg/kg、5~30 mg/kg、10~30 mg/kg、1~10 mg/kg、3~10 mg/kg、または1~5 mg/kgの用量で、患者における自己抗体のレベルを低減することができる。

【0026】

薬剤は、患者における自己抗体のレベルを低下するだけでなく、I型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに中和することもできる。I型IFNまたはIFN誘導性PDマーカー発現プロファイルの中和は、I型IFNまたはIFNにより誘導される少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも5種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも10種、少なくとも12種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、少なくとも35種、少なくとも40種、少なくとも45種、もしくは少なくとも50種の遺伝子における減少でありうる。I型IFNまたはIFN誘導性プロファイルの中和は、I型IFNまたはIFNにより誘導された遺伝子のいずれかの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の減少である。あるいは、I型IFNまたはIFN誘導性プロファイルの中和は、対照サンプルにおけるI型IFNまたはIFN誘導性遺伝子の発現レベルの多くとも50%、多くとも45%、多くとも40%、多くとも35%、多くとも30%、多くとも25%、多くとも20%、多くとも15%、多くとも10%、多くとも5%、多くとも4%、多くとも3%、多くとも2%、または多くとも1%以内であるI型IFNまたはIFN誘導性遺伝子の発現レベルの減少を意味する。さらに、またはこれに代わり、I型IFNまたはIFNに結合し、その活性を調節する薬剤は、1以上のI型IFNまたはIFNサブタイプの発現を中和する。IFNまたはI型IFNサブタイプは、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、または11以上の任意のIFNまたはI型IFNサブタイプを含みうる。これらのサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 4、IFN 5、IFN 6、IFN 7、IFN 8、IFN 10、IFN 14、IFN 17、IFN 21、IFN、もしくはIFNを含みうる。これらのサブタイプは、IFN 1、IFN 2、IFN 8、およびIFN 14の全てを含んでもよい。IFN

またはI型IFNサブタイプの中和は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも5種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも10種の前記サブタイプいずれかの少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、もしくは少なくとも90%の減少でありうる。IFNまたはI型IFNサブタイプの中和は、対照サンプルにおけるIFNまたはI型IFNサブタイプの発現レベルの多くとも50%、多くとも45%、多くとも40%、多くとも35%、多くとも30%、多くとも25%、多くとも20%、多くとも15%、多くとも10%、多くとも5%、多くとも4%、多くとも3%、多くとも2%、もしくは多くとも1%以内の、IFNまたはI型IFNサブタイプの発現の減少でありうる。

【0027】

薬剤を受ける患者における自己抗体のレベル減少は、当分野で公知のあらゆる手段により検出することができる。例えば、自己抗体が特異的である自己抗原でスポットしたタンパク質アレイを用いて、自己抗体を検出することができる。タンパク質アレイは、当分野において記載されており、慣用的に調製されている。例えば、タンパク質アレイは、Ciphen Biosystems (カリフォルニア州フレモント)、Packard BioScience Company (Meriden Conn.)、Zyomyx (カリフォルニア州ヘイバード)、Phylos (マサチューセッツ州レキシントン)およびProcognia (Sense Proteomic Limited) (英国パークシア、メイデンヘッド)により生産されている。このようなタンパク質アレイの例は、以下の文献に記載されている: 国際公開WO200157198 (Blackburnら、"Methods of Generating Protein Expression Arrays and Use Thereof in Rapid Screening," 2001年1月31日); 米国特許

10

20

30

40

50

第6,225,047号 (Hutchens and Yip, "Use of retentate chromatography to generate difference maps," 2001年5月1日) ; 国際公開WO 99/51773 (KuimelisおよびWagner, "Addressable protein arrays," 1999年10月14日) ; 米国特許第6,329,209号 (Wagnerら, "Arrays of protein-capture agents and methods of use thereof," 2001年12月11日)、国際公開WO 00/56934 (Englertら, "Continuous porous matrix arrays," 2000年9月28日)、米国特許公報US 2003/0180957 A1 (Koopmanら, "Target and method," 2003年9月25日) および米国特許公報US 2003/0173513 A1 (Koopmanら, "Probe for mass spectrometry," Sep. 18, 2003)。自己抗原に結合する自己抗体のレベル低減を検出するのに用いることができる他のアッセイとして、免疫沈降およびプルダウンアッセイが挙げられる。

【0028】

薬剤の投与前または後の患者において、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現もしくは活性を検出しようとする場合には、当分野で公知のあらゆる手段により、発現もしくは活性を測定することができる。例えば、mRNAレベルを測定することにより、遺伝子発現のアップまたはダウンレギュレーションを検出することができる。ノーザンプロット法、スロットプロット法、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応、または遺伝子チップハイブリダイゼーション技術により、mRNA発現を測定することができる。遺伝子チップハイブリダイゼーション技術のための核酸アレイの作製については、例えば、米国特許第5,744,305号および第5,143,854号を参照されたい。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現もしくは活性は、タンパク質レベルを検出することにより測定することができる。タンパク質発現レベルを検出する方法として、免疫ベースのアッセイ、例えば酵素結合イムノソルベントアッセイ、ウェスタンプロット法、タンパク質アレイ、および銀染色法が挙げられる。I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現もしくは活性は、限定するものではないが、検出可能なリン酸化活性、脱リン酸化活性、または切断活性などのタンパク質活性により測定することも可能である。さらに、IFN 誘導性PDマーカーの遺伝子発現もしくは活性のアップまたはダウンレギュレーションは、これら遺伝子発現レベルまたは活性の任意の組合せを検出することにより測定することができる。

【0029】

別の実施形態は、自己免疫疾患患者の診断を包含する。このような患者は、自己免疫疾患の1以上の症状を呈示する場合もあれば、全く呈示しない場合もある。自己抗体の検出のために患者からサンプルを取得することができる。サンプルとしては、任意の生物学的液体または組織、例えば、全血、唾液、尿、滑液、骨髄、脳脊髄液、鼻内分泌液、喀痰、羊水、気管支肺胞洗浄液、末梢血液単核細胞、総白血球、リンパ節細胞、脾細胞、扁桃細胞、または皮膚が挙げられる。サンプルは、当分野において周知のいずれの手法で取得してもよい。

【0030】

自己抗体の存在または非存在をサンプルにおいて検出する。これら自己抗体が結合する自己抗原は、表2、または表4、表5、または表9に列挙する自己抗原のいずれであってもよい。自己抗原は、表2に列挙する全ての自己抗原、または表4に列挙する全ての自己抗原、または表5に列挙する全ての自己抗原、または表9に列挙する全ての自己抗原であってもよい。自己抗原が、表2、表4、表5、もしくは表9のいずれか1つに列挙する自己抗原のサブセットである場合には、自己抗原は、以下に挙げるものでよい：(a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc；(d) レチノイン酸受容体；(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10)；(f) トロポミオシン3；(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h) 細胞骨格関連タンパク質1；(i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)；(j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノ)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1 (A. ニデュランス)；(l) MutIホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)；(m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2；(n

10

20

30

40

50

) トロポミオシン1 ( ) ; ( o ) 痙性対麻痺20、スバルチン ( トロイヤー症候群 ) ; ( p ) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ; ( r ) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; およびフマル酸ヒドラターゼ。自己抗原は、表2においてグレーで強調したものであってもよい。自己抗原はまた、表2において太字で示すものであってもよい。自己抗原は、( a ) ミクソウイルス ( インフルエンザウイルス ) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; ならびに ( b ) surfeit 5、転写産物変異体cであってもよい。自己抗原は、以下 : ( a ) ミクソウイルス ( インフルエンザウイルス ) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; ( b ) surfeit 5、転写産物変異体c ; および ( c ) プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transcであってもよい。自己抗原は、以下 : ( a ) ミクソウイルス ( インフルエンザウイルス ) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; ( b ) surfeit 5、転写産物変異体c ; ( c ) プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transc ; および ( d ) レチノイン酸受容体 であってもよい。自己抗原は、以下 : ( a ) ミクソウイルス ( インフルエンザウイルス ) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; ( b ) surfeit 5、転写産物変異体c ; ( c ) プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transc ; ( d ) レチノイン酸受容体 ; および ( e ) 熱ショック10 kDaタンパク質1 ( シャペロニン10 ) であってもよい。自己抗原は、以下 : ( a ) ミクソウイルス ( インフルエンザウイルス ) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ; ( b ) surfeit 5、転写産物変異体c ; ( c ) プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transc ; ( d ) レチノイン酸受容体 ; ( e ) 熱ショック10 kDaタンパク質1 ( シャペロニン10 ) ; および ( f ) トロポミオシン3であってもよい。自己抗原は、PSME3、TPM3、RAR 、 FH、RPLP1、SSA2、HSPCA、PYCR1、CKAP1、SPG20、RAC1、LDHB、OSBPL9、MSN、PHLDA1、およびPRE13のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、もしくは16種であってもよい。自己抗原は、PSME3、TPM3、RAR 、 FH、RPLP1、SSA2、HSPCA、PYCR1、CKA P1、SPG20、RAC1、LDHB、OSBPL9、MSN、PHLDA1、PRE13、およびHAGHLのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、もしくは17種であってもよい。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、21種、22種、23種、もしくは24種であってもよい : アンキリンリピートドメイン13 ; ATPシンターゼ、H+輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド ; 第7番染色体オープンリーディングフレーム22 ; 推定 ( hypothetical ) タンパク質DJ1042K10.2 ; 真核生物翻訳伸長因子1 ; フマル酸ヒドラターゼ ; 肝細胞癌関連抗原127 ; イソペンテニル - ニリン酸 イソメラーゼ ; マクロファージ遊走阻害因子 ( グリコシル化阻害因子 ) ; ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; モエシン ; オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1 ; タンパク質ホスファターゼ1、調節 ( インヒビター ) サブユニット2偽遺伝子9 ; プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transc ; ras関連C3ポツリヌス毒素基質1 ( rhoファミリー、小GTP結合タンパク質 ) ; RIOキナーゼ2 ( 酵母 ) ; リボソームタンパク質、大、P1 ; シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ; 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2 ; セリン/トレオニンキナーゼ16 ; TBC1ドメインファミリー、メンバー2 ; tudorおよびKHドメイン含有タンパク質 ; myb1の標的 ( ニワトリ ) ; および / またはウリジン-リン酸キナーゼ。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、もしくは13種であってもよい : アンキリンリピートドメイン13 ; ATPシンターゼ、H+輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド ; フマル酸ヒドラターゼ ; モエシン ; オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1 ; プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28 ; Ki ) transc ; リボソームタンパク質、大、P1 ; シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ; 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2 ; セリン/トレオニンキナーゼ16 ; TBC1ドメインファミリー、メ

10

20

30

40

50

ンバー2；tudorおよびKHドメイン含有タンパク質；および/またはmyb1の標的（ニワトリ）。自己抗原は、以下：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；および/またはトロポミオシン3のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、もしくは7種であってもよい。自己抗原は、以下：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、trans；リボソームタンパク質、大、P1；およびシェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）のいずれか1種、2種、3種、もしくは4種でもよい。自己抗原は、フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、trans；およびリボソームタンパク質、大、P1のいずれか1種、2種、もしくは3種でもよい。自己抗原は、RA(X)Rファミリーのメンバーおよびフマル酸ヒドラターゼであってもよい。自己抗原は、プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；およびレチノイン酸受容体でよい。自己抗原は、以下：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；乳酸デヒドロゲナーゼB；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシンのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、もしくは8種であってもよい。自己抗原は、以下：プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；細胞骨格関連タンパク質1；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシンのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、もしくは6種であってもよい。自己抗原は、表9に示す少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも16種、少なくとも17種、少なくとも18種、少なくとも19種、少なくとも20種、少なくとも25種、もしくは少なくとも30種からなる任意のサブセットでもよい。自己抗原は、1以上のRA(X)Rファミリーメンバーであってもよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RAR、RAR、RAR、RXR、RXR、RXR、またはそれらのイソ型でもよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RARでもよい。自己抗原は、RA(X)Rファミリーメンバーと、いずれか別の1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、25種、30種、もしくは35種の前記自己抗原を含んでもよい。自己抗原は、表2、表4、および/または表5、および/または表9に列挙する抗原のいずれか少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、少なくとも35種、少なくとも40種、もしくは少なくとも45種であってもよい。自己抗原に対する抗体は、1以上のPDマーカースのアップレギュレーションにより検出することもできる。PDマーカースは、以下：RSAD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、もしくはG1P2のいずれか1以上を含みうる。PDマーカースは、以下：RSD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、もしくはG1P2のいずれか1以上を含みうる。PDマーカースは、以下：RSD2、HERC5、Ly6E、IFIT3、OAS1、G1P3、MX1、OAS3、もしくはIFI44のいずれか1以上を含みうる。PDマーカースは、以下：RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1

10

20

30

40

50

、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPST11、IFI44、OAS2、IFIT2、もしくはISG15のいずれか1以上を含みうる。PDマーカーは、以下：RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPST11、IFI44、OAS2、IFIT2、もしくはISG15のいずれか1以上を含みうる。PDマーカーは、HSXIAPAF1またはG1P3のいずれか1以上を含んでもよい。PDマーカーは、以下：XAF1、IFI27、IFIT2、USP18、OAS1、OAS2、EPST11、LY6E、RSAD2、LAMP3、ISG15、SERPING1、ETV7、RTP4、IFI6、OAS3、SIGLEC1、IFIT3、DNAPTP6、MX1、HERC5、もしくはIFI44のいずれか1以上を含みうる。

【0031】

自己抗体の存在は、当分野で知られ、かつ前述した任意の手段、例えば、タンパク質アレイ、免疫沈降、およびプルダウンアッセイにより検出することができる。自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、およびセリアック病）、多発性硬化症、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、慢性関節リウマチ、糸状体腎炎、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、脈管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、封入体筋炎、およびサルコイドーシスのいずれでもよい。

【0032】

患者が自己免疫疾患を有すると診断され、疾患の進行がモニターされている場合、I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤の投与前および後に、患者からのサンプルを取得することができる。サンプル（薬剤の投与前および後）において自己抗体を同定する。サンプル中の自己抗体を比較する。比較は、サンプル中に存在する自己抗体の数の比較、またはサンプル中に存在する自己抗体の量の比較でもよいし、両方を組み合わせてもよい。治療薬投与前に得たサンプルと比較して、治療薬投与後に得たサンプルにおける自己抗体の数が少なければ、治療薬の効果を示している。自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、もしくは少なくとも10種減少しうる。所与の自己抗体のいずれかのレベルは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少しうる。レベルが減少した自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、もしくは少なくとも35種でもよい。自己抗体の数の減少とレベル低下の任意の組合せが効果を示す場合もある。

【0033】

患者からのサンプルは、最初に薬剤を投与前、すなわち、患者が薬剤に対してナイーブな時点で、取得することができる。あるいは、患者からのサンプルの取得は、治療コース中、薬剤の投与後に行なってもよい。例えば、モニタリングプロトコルの開始前に薬剤を投与しておいてもよい。薬剤の投与後、患者から追加サンプルを取得してもよく、これらサンプル中の自己抗体を比較する。

【0034】

サンプルは、治療薬投与前および後の任意の時点で取得してもよい。治療薬の投与後に得るサンプルは、治療薬の投与から少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも8日後、少なくとも9日後、少なくとも10日後、少なくとも12日後、もしくは少なくとも14日後に取得することができる。治療薬の投与後に得るサンプルは、治療薬の投与から少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、少なくとも5週間後、少なくとも6週間後、少なくとも7週間後、もしくは少なくとも8週間後に取得することができる。治療薬の投与後に得るサンプルは、治療薬の投与から少なくとも2ヶ月後、少なくとも3ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、少なくとも5ヶ月後、もしくは少なくとも6ヶ月後に取得することができる。

【0035】

10

20

30

40

50

治療薬の投与後に、患者から追加サンプル取得してもよい。少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個のサンプルを患者から取得し、時間経過と共に自己免疫疾患の進行または後退をモニターすることができる。疾患の進行は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、少なくとも5年、少なくとも10年の期間にわたって、または患者の生存期間を通してモニターすることができる。追加サンプルは、例えば、毎月、2ヶ月毎、3ヶ月に1回、半年に1回、もしくは年1回のように一定の間隔で患者から取得してもよい。サンプルは、薬剤の投与後、一定の間隔で患者から取得することができる。例えば、毎回の薬剤投与から1週間後、または毎回の薬剤投与から2週間後、または毎回の薬剤投与から3週間後、または毎回の薬剤投与から1ヶ月後、または毎回の薬剤投与から2ヶ月後に患者から取得することができる。あるいは、1回または毎回の薬剤投与後に、複数のサンプルを患者から取得してもよい。

10

### 【0036】

自己免疫疾患を有する患者における疾患の進行は、薬剤の投与の非存在下で同様にモニターしてもよい。サンプルは、自己免疫疾患の患者から定期的に取得することができる。以前取得したサンプルと比較して、後に取得したサンプルにおける自己抗体の数が増加していれば、疾患の進行を同定することができる。自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、もしくは少なくとも10種増加する可能性がある。所与の自己抗体のいずれかのレベルが、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、もしくは少なくとも95%増加すれば、疾患の進行を同定することができる。レベルが増大した自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、もしくは少なくとも35種でありうる。自己抗体の数の増加とレベル増大の任意の組合せが疾患進行を示す場合もある。また、薬剤による治療を受けていない自己免疫疾患患者において疾患の後退を同定することもできる。この場合、以前取得したサンプルと比較して、後に取得したサンプルにおける自己抗体の数が減少していれば、後退を同定することができる。自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、もしくは少なくとも10種減少しうる。所与の自己抗体のいずれかのレベルが、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%減少していれば、疾患の後退を同定することができる。レベルが低下した自己抗体の数は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、もしくは少なくとも35種でありうる。自己抗体の数の減少とレベル低下の任意の組合せが疾患後退を示す場合もある。任意の期間にわたり、任意の間隔で、サンプルを取得することにより、疾患の進行または疾患の後退をモニターすることができる。疾患の進行または疾患の後退は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、少なくとも5年、少なくとも10年の期間にわたって、または患者の生存期間

20

30

40

50

を通してサンプルを取得することにより、モニターすることができる。疾患の進行または疾患の後退は、少なくとも毎月、2ヶ月毎、3ヶ月に1回、半年に1回、もしくは年1回サンプルを取得することにより、モニターしてもよい。サンプルは厳密な間隔で取得する必要はない。

【0037】

別の実施形態は、患者の自己免疫疾患の予後を判定する方法である。自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、およびセリアック病を含む）、多発性硬化症、乾癬、自己免疫性甲状腺炎、慢性関節リウマチ、糸状体腎炎、特発性炎症性筋炎、シェーグレン症候群、脈管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、封入体筋炎、およびサルコイドーシスのいずれかでありうる。自己抗体の存在または非存在は、患者のサンプルにおいて同定することができる。サンプルとしては、生物学的液体または組織のいずれか、例えば、全血、唾液、尿、滑液、骨髄、脳脊髄液、鼻内分泌液、喀痰、羊水、気管支肺胞洗浄液、末梢血液単核細胞、完全白血球、リンパ節細胞、脾細胞、扁桃細胞、または皮膚などが挙げられる。サンプルは、当分野において周知のいずれの手段で取得してもよい。

【0038】

自己抗体は、表2、または表4、または表5、または表9に列挙する自己抗原のいずれかに結合する可能性がある。自己抗原は、表2に列挙する全ての自己抗原、または表4に列挙する全ての自己抗原、または表5に列挙する全ての自己抗原、または表9に列挙する全ての自己抗原でもよい。自己抗原が、表2、4、5、もしくは9のいずれか1つに列挙する自己抗原のサブセットである場合には、自己抗原は、(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；(d) レチノイン酸受容体；(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；(f) トロポミオシン3；(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；(h) 細胞骨格関連タンパク質1；(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）1、サブコンプレックス1、8 kDa；(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A. ニデュランス）；(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；(n) トロポミオシン1；(o) 痙性対麻痺20、スバルチン（トロイヤー症候群）；(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；(r) ミトコンドリアリポソームタンパク質L45；および(s) フマル酸ヒドラターゼでよい。自己抗原は、表2においてグレーで強調したものであってもよい。自己抗原は、表2において太字で示すものでもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体cであってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；および(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transcであってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；(d) レチノイン酸受容体；および(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）であってもよい。自己抗原は、(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；(b) surfeit 5、転写産物変異体c；(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；(d) レチノイン酸受容体；(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャ

10

20

30

40

50

ペロニン10) ; および ( f ) トロポミオシン3であってもよい。自己抗原は、PSME3、TPM3、RAR、FH、RPLP1、SSA2、HSPCA、PYCR1、CKAP1、SPG20、RAC1、LDHB、OSBPL9、MSN、P HLDA1、およびPRE13のいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、もしくは16種であってもよい。自己抗原は、PSME3、TPM3、RAR、FH、RPLP1、SSA2、HSPCA、PYCR1、CKAP1、SPG20、RAC1、LDHB、OSBPL9、MSN、P HLDA1、PRE13、およびHAGHLのいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、もしくは17種であってもよい。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、21種、22種、23種、もしくは24種であってもよい：アンキリンリピートドメイン13；ATPシンターゼ、H<sup>+</sup>輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド；第7番染色体オープンリーディングフレーム22；推定 ( hypothetical ) タンパク質DJ1042K10.2；真核生物翻訳伸長因子1；フマル酸ヒドラターゼ；肝細胞癌関連抗原127；イソペンテニル - ニリン酸 イソメラーゼ；マクロファージ遊走阻害因子 ( グリコシル化阻害因子 ) ；ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；モエシン；オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1；タンパク質ホスファターゼ1、調節 ( インヒビター ) サブユニット2偽遺伝子9；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、transc；ras関連C3ボツリヌス毒素基質1 ( rhoファミリー、小GTP結合タンパク質 ) ；R10キナーゼ2 ( 酵母 ) ；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ；滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2；セリン/トレオニンキナーゼ16；TBC1ドメインファミリー、メンバー2；tudorおよびKHドメイン含有タンパク質；myb1の標的 ( ニワトリ ) ；および/またはウリジン-リン酸キナーゼ。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、もしくは13種であってもよい：アンキリンリピートドメイン13；ATPシンターゼ、H<sup>+</sup>輸送性、ミトコンドリアF1複合体、ポリペプチド；フマル酸ヒドラターゼ；モエシン；オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体1；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ；滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2；セリン/トレオニンキナーゼ16；TBC1ドメインファミリー、メンバー2；tudorおよびKHドメイン含有タンパク質；および/またはmyb1の標的 ( ニワトリ ) 。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、もしくは7種であってもよい：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；および/またはトロポミオシン3。自己抗原は、フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、trans；リボソームタンパク質、大、P1；およびシェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) のいずれか1種、2種、3種、もしくは4種でよい。自己抗原は、フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、trans；およびリボソームタンパク質、大、P1のいずれか1種、2種、もしくは3種でよい。自己抗原は、RA(X) Rファミリーのメンバーおよびフマル酸ヒドラターゼであってもよい。自己抗原は、プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、transc；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；およびレチノイン酸受容体のいずれか1種、2種、もしくは3種でよい。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、もしくは8種でもよい：フマル酸ヒドラターゼ；プロテアソーム ( プロソーム、マクロペイン ) アクチベーターサブユニット3 ( PA28；Ki )、transc；リボソームタンパク質、大、P1；シェーグレン症候群抗原A2 ( 60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro ) ；乳酸デヒドロゲナーゼB；ピロリン-5-カルボン

10

20

30

40

50

酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシン。自己抗原は、以下に挙げるいずれか1種、2種、3種、4種、5種、もしくは6種であってもよい：プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）、transc；シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原S-A/Ro）；細胞骨格関連タンパク質1；ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1；レチノイン酸受容体；およびトロポミオシン。自己抗原は、表9に示す抗原の少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも16種、少なくとも17種、少なくとも18種、少なくとも19種、少なくとも20種、少なくとも25種、もしくは少なくとも30種からなる任意のサブセットであってもよい。自己抗原は、1以上のRA(X)Rファミリーメンバーでもよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RAR、RAR、RAR、RXR、RXR、RXR、またはそれらのイソ型でもよい。RA(X)Rファミリーメンバーは、RARであってもよい。自己抗原は、RA(X)Rファミリーメンバーと、いずれか別の1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、16種、17種、18種、19種、20種、25種、30種、もしくは35種の前記自己抗原を含んでもよい。自己抗原は、表2、4、および/または5および/または9に列挙する抗原のいずれか少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも13種、少なくとも14種、少なくとも15種、少なくとも20種、少なくとも25種、少なくとも30種、少なくとも35種、少なくとも40種、もしくは少なくとも45種であってもよい。自己抗原に対する自己抗体は、1以上のアップレギュレートされたPDマーカーを用いて検出することができる。アップレギュレートされたPDマーカーは、RSAD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、およびG1P2のいずれか1以上でよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、RSAD2、HERC5、IRF7、MARCKS、LY6E、RAB8B、LILRA5、IFIT3、OAS1、IFIT1、EIF2AK2、G1P3、MX1、OAS3、STAT2、MX2、IRF2、FCHO2、IFI44、IFI44L、IL6ST、およびG1P2のいずれか1以上でよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、RSAD2、HERC5、Ly6E、IFIT3、OAS1、G1P3、MX1、OAS3、およびIFI44のいずれか1以上でよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15のいずれか1以上でよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、RTP4、RSAD2、HERC5、SIGLEC1、USP18、LY6E、ETV7、SERPING1、IFIT3、OAS1、HSXIAPAF1、G1P3、MX1、OAS3、IFI27、DNAPTP6、LAMP3、EPSTI1、IFI44、OAS2、IFIT2、およびISG15のいずれか1以上でよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、HSXIAPAF1およびG1P3のいずれか1以上であってもよい。アップレギュレートされたPDマーカーは、XAF1、IFI27、IFIT2、USP18、OAS1、OAS2、EPSTI1、LY6E、RSAD2、LAMP3、ISG15、SERPING1、ETV7、RTP4、IFI6、OAS3、SIGLEC1、IFIT3、DNAPTP6、MX1、HERC5、およびIFI44のいずれか1以上でありうる。

10

20

30

40

50

#### 【0039】

自己抗体の存在は、当分野で知られ、かつ前述した任意の手段、例えば、タンパク質アレイ、免疫沈降、およびプルダウンアッセイにより検出することができる。自己抗体の存在およびレベルにより、自己免疫疾患の予後を判定する。自己抗体数の増加は、該患者の予後不良を示しうる。自己抗体の増加数は、自己免疫疾患の患者において対照患者と比較し、または自己免疫疾患の患者において以前に取得したサンプルと比較し、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも15種、少なくとも20種以上の自己抗体でありうる。自己抗体のレベルの増大は、該患者の予後不良を示しうる。自己抗体のレベル増大は、患者において健康な対照と比べ、または自己免疫疾患の患者において以前に比べ、少なくとも1種、少

なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも12種、少なくとも15種、少なくとも20種、もしくは少なくとも25種の自己抗体の、少なくとも10%の増加、少なくとも15%の増加、少なくとも20%の増加、少なくとも25%の増加、少なくとも30%の増加、少なくとも40%の増加、少なくとも50%の増加、少なくとも60%の増加、少なくとも70%の増加、少なくとも80%の増加、少なくとも90%の増加、または少なくとも100%の増加でありうる。自己免疫疾患の患者における自己抗体の数の増加とレベル増大の任意の組合せが、予後不良を示す場合もある。

【0040】

自己抗体の数の減少は、該患者の良好な予後を示しうる。自己抗体の数の減少は、自己免疫疾患の患者において対照患者と比較して、または自己免疫疾患の患者において以前に取得したサンプルと比較して、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも11種、少なくとも12種、少なくとも15種、少なくとも20種でありうる。自己抗体のレベルの減少は、該患者の良好な予後を示しうる。自己抗体のレベル低下は、患者において健康な対照と比較して、または自己免疫疾患の患者において以前に比較して、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種、少なくとも6種、少なくとも7種、少なくとも8種、少なくとも9種、少なくとも10種、少なくとも12種、少なくとも15種、少なくとも20種、もしくは少なくとも25種の自己抗体の、少なくとも10%の低下、少なくとも15%の低下、少なくとも20%の低下、少なくとも25%の低下、少なくとも30%の低下、少なくとも40%の低下、少なくとも50%の低下、少なくとも60%の低下、少なくとも70%の低下、少なくとも80%の低下、少なくとも90%の低下、もしくは少なくとも100%の低下でありうる。自己免疫疾患の患者における自己抗体の数の減少とレベル低下の任意の組合せが、良好な予後を示す場合もある。

【0041】

本願出願人は、本発明の態様の一部を記載するために、非限定的な実施形態のセットを提供する。

【0042】

実施形態

実施形態1. I型IFNまたはIFN 関連の自己免疫疾患の患者を治療する方法であって、

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与するステップを含み、上記自己免疫疾患の患者が、以下：

- (a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；
- (b) surfeit 5、転写産物変異体c；
- (c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；
- (d) レチノイン酸受容体；
- (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；
- (f) トロポミオシン3；
- (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；
- (h) 細胞骨格関連タンパク質1；
- (i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）；
- (j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス）；
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；
- (m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；
- (n) トロポミオシン1（ ）；

10

20

30

40

50

- (o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；および
- (s) フマル酸ヒドラターゼ

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体を含み、

上記薬剤が、患者における前記少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する、上記方法。

【0043】

実施形態2．患者における少なくともいずれか2種の自己抗原に結合する自己抗体の数またはレベルの低減を検出することをさらに含む、実施形態2に記載の方法。

10

【0044】

実施形態3．前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有し、該プロファイルが、遺伝子MX1、LY6E、IFI27、OAS1、IFIT1、IFI6、IFI44L、ISG15、LAMP3、OASL、RSAD2、およびIFI44のアップレギュレートされた発現または活性を含む、実施形態1に記載の方法。

【0045】

実施形態4．前記薬剤が、生物学的物質である、実施形態1に記載の方法。

【0046】

実施形態5．前記薬剤が、抗体である、実施形態4に記載の方法。

20

【0047】

実施形態6．前記抗体が、MEDI-545である、実施形態5に記載の方法。

【0048】

実施形態7．前記抗体が、1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態5に記載の方法。

【0049】

実施形態8．前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、実施形態1に記載の方法。

【0050】

実施形態9．前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、実施形態5に記載の方法。

30

【0051】

実施形態10．前記抗体を0.03～3.0 mg/kgの用量で投与する、実施形態9に記載の方法。

【0052】

実施形態11．前記抗体を0.03～1 mg/kgの用量で投与する、実施形態10に記載の方法。

【0053】

実施形態12．前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低下する、実施形態9～11のいずれかに記載の方法。

【0054】

実施形態13．前記自己抗体のレベルが少なくとも20%低下する、実施形態12に記載の方法。

【0055】

実施形態14．前記自己抗体のレベルが少なくとも30%低下する、実施形態12に記載の方法。

40

【0056】

実施形態15．前記自己抗体のレベルが少なくとも50%低下する、実施形態12に記載の方法。

【0057】

実施形態16．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態1に記載の方法。

【0058】

実施形態17．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態16に記載の方法。

50

## 【 0 0 5 9 】

実施形態18．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態16に記載の方法。

## 【 0 0 6 0 】

実施形態19．前記I型IFNまたはIFN 関連の自己免疫疾患が、少なくともIFNサブタイプ1、2、8、および14のアップレギュレートされた発現または活性により媒介される、実施形態1に記載の方法。

## 【 0 0 6 1 】

実施形態20．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロファイルが少なくとも10%中和される、実施形態3に記載の方法。

## 【 0 0 6 2 】

実施形態21．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロファイルが少なくとも20%中和される、実施形態20に記載の方法。

## 【 0 0 6 3 】

実施形態22．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロファイルが少なくとも30%中和される、実施形態21に記載の方法。

## 【 0 0 6 4 】

実施形態23．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカ－発現プロファイルが少なくとも50%中和される、実施形態22に記載の方法。

## 【 0 0 6 5 】

実施形態24．前記自己抗体のレベルが、少なくとも10%低下する、実施形態20～23のいずれかに記載の方法。

## 【 0 0 6 6 】

実施形態25．前記自己抗体のレベルが、少なくとも20%低下する、実施形態24に記載の方法。

## 【 0 0 6 7 】

実施形態26．前記自己抗体のレベルが、少なくとも30%低下する、実施形態25に記載の方法。

## 【 0 0 6 8 】

実施形態27．前記自己抗体のレベルが、少なくとも50%低下する、実施形態26に記載の方法。

## 【 0 0 6 9 】

実施形態28．前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか3種に結合する、実施形態1に記載の方法。

## 【 0 0 7 0 】

実施形態29．前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか4種に結合する、実施形態28に記載の方法。

## 【 0 0 7 1 】

実施形態30．前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか5種に結合する、実施形態29に記載の方法。

## 【 0 0 7 2 】

実施形態31．I型IFNまたはIFN に関連する自己免疫疾患を有する者として患者を診断する方法であって、

患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を検出するステップを含み；

その際、上記自己抗体は、以下：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28 ;Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体 ；

10

20

30

40

50

- (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ;
- (f) トロポミオシン3 ;
- (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ;
- (h) 細胞骨格関連タンパク質1 ;
- (i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)

;

- (j) NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ;
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1 (A.ニデュランス) ;
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型 (大腸菌) ;
- (m) ロイシンリッチリピート (FLII内) 相互作用タンパク質2 ;
- (n) トロポミオシン1 ( ) ;
- (o) 痙性対麻痺20、スバルチン (トロイヤー症候群) ;
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ;
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; および
- (s) フマル酸ヒドラターゼ

10

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合するものであり ;

自己抗体の存在の検出により、自己免疫疾患を有する者として患者を診断する、上記方法。

## 【0073】

実施形態32. 前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか3種に結合する、実施形態31に記載の方法。

20

## 【0074】

実施形態33. 前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか4種に結合する、実施形態32に記載の方法。

## 【0075】

実施形態34. 前記自己抗体が、前記自己抗原の少なくともいずれか5種に結合する、実施形態33に記載の方法。

## 【0076】

実施形態35. 前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態31に記載の方法。

30

## 【0077】

実施形態36. 前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態35に記載の方法。

## 【0078】

実施形態37. 前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態35に記載の方法。

## 【0079】

実施形態38. I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬による治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法であって、

患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ ;

ここで、上記自己抗体は、以下 :

(a) ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78 ;

40

(b) surfeit 5、転写産物変異体c ;

(c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 ; Ki) transc ;

(d) レチノイン酸受容体 ;

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ;

(f) トロポミオシン3 ;

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ;

(h) 細胞骨格関連タンパク質1 ;

(i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)

50

;

- (j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ;
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A.ニデュランス) ;
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌) ;
- (m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2 ;
- (n) トロポミオシン1( ) ;
- (o) 痙性対麻痺20、スパルチン(トロイヤー症候群) ;
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ;
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; および
- (s) フマル酸ヒドラターゼ

10

の少なくともいずれか2種の自己抗原に結合するものである ;

I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬を投与するステップ ;  
患者からの第2サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ ; ならびに、  
患者からの第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較するステップ、を含み、  
その際、第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する前記治療薬の効果のレベルを示す、上記方法。

【0080】

実施形態39. 前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態38に記載の方法。

20

【0081】

実施形態40. 前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態39に記載の方法。

【0082】

実施形態41. 前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態39に記載の方法。

【0083】

実施形態42. 前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、実施形態38に記載の方法。

【0084】

実施形態43. 前記相違が、第2サンプルと比較した、第2サンプルにおける低レベルの自己抗体である、実施形態38に記載の方法。

【0085】

実施形態44. 前記第1および第2サンプルが血清または全血である、実施形態38に記載の方法。

30

【0086】

実施形態45. 前記治療薬が生物学的物質である、実施形態38に記載の方法。

【0087】

実施形態46. 前記生物学的物質が抗体である、実施形態45に記載の方法。

【0088】

実施形態47. 前記抗体がMEDI-545である、実施形態46に記載の方法。

【0089】

実施形態48. 前記治療薬に最初に暴露する前に、前記第1サンプルを患者から取得する、実施形態38に記載の方法。

40

【0090】

実施形態49. 前記治療薬に最初に暴露した後に、前記第1サンプルを患者から取得する、実施形態38に記載の方法。

【0091】

実施形態50. I型IFNまたはIFN 媒介性自己免疫疾患の患者の予後を判定する方法であって、

患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を同定するステップを含み ;  
ここで、上記自己抗体は、以下 :

- (a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タン

50

パク質p78 ;

(b) surfeit 5、転写産物変異体c ;

(c) プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA 28 ; Ki) transc ;

(d) レチノイン酸受容体 ;

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1 (シャペロニン10) ;

(f) トロポミオシン3 ;

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1 ;

(h) 細胞骨格関連タンパク質1 ;

(i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro) 10

;

(j) NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1、 / サブコンプレックス1、8 kDa ;

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1 (A. ニデュランス) ;

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型 (大腸菌) ;

(m) ロイシンリッチリピート (FLII内) 相互作用タンパク質2 ;

(n) トロポミオシン1 ( ) ;

(o) 痙性対麻痺20、スバルチン (トロイヤー症候群) ;

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1 ;

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ;

(s) Lin-28ホモログ (線虫 (C. elegans)) ; 20

(t) 熱ショック90 kDaタンパク質1 ;

(u) dom-3ホモログZ (線虫 (C. elegans)) ;

(v) ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド2 ;

(w) Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1 (rhoファミリー、小GTP結合タンパク質) ;

(x) 滑膜肉腫、Xブレイクポイント2、転写産物変異体2 ;

(y) モエシン ;

(z) ホーマーホモログ (ショウジョウバエ)、転写産物変異体1 ;

(aa) GCN5、アミノ酸合成5様2の一般制御 (酵素) ;

(bb) 真核生物翻訳伸長因子1 ;

(cc) 真核生物翻訳伸長因子1 ; 30

(dd) DNA損傷誘導性転写産物3 ;

(ee) CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) ; および

(ff) フマル酸ヒドラターゼ

からなる群より選択される自己抗原に結合し ;

上記サンプルにおける自己抗体の存在およびレベルにより、自己免疫疾患の予後を判定する、上記方法。

【0092】

実施形態51 . 少なくとも2種の自己抗体の存在を同定する、実施形態50に記載の方法。

【0093】

実施形態52 . 少なくとも3種の自己抗体の存在を同定する、実施形態51に記載の方法。 40

【0094】

実施形態53 . 少なくとも5種の自己抗体の存在を同定する、実施形態52に記載の方法。

【0095】

実施形態54 . I型IFNまたはIFN 関連の自己免疫疾患の患者を治療する方法であって、I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する薬剤を投与するステップを含み、

上記自己免疫疾患の患者が、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体 (RA(X) R) に結合する自己抗体を含み ;

上記薬剤が、RA(X)Rに結合する自己抗体の数およびレベルを低減する、上記方法。

【0096】

実施形態55．RA(X)RがRAR である、実施形態54に記載の方法。

【0097】

実施形態56．RA(X)RがRAR である、実施形態54に記載の方法。

【0098】

実施形態57．RA(X)RがRXR である、実施形態54に記載の方法。

【0099】

実施形態58．RA(X)RがRXR である、実施形態54に記載の方法。

【0100】

実施形態59．前記患者が、以下の自己抗原：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78； 10

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28；Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro） 20

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；

(s) フマル酸ヒドラターゼ（FH）； 30

(t) リボソームタンパク質、大、P1（RPLP1）；

(u) 熱ショック90 kDaタンパク質1（HSPCA）；

(v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体（PYCR1）；

(w) Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー（RAC1）；

(x) 乳酸デヒドロゲナーゼB（LDHB）；

(y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体（OSBPL9）；

(z) モエシン（MSN）；

(aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1（PHLDA1）；または

(bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様（HAGHL） 40

のいずれか1種以上に結合する自己抗体をさらに含み；

上記薬剤が、（a）～（bb）の自己抗原のいずれか1種以上に結合する自己抗体の数またはレベルを低減する、実施形態54～58のいずれかに記載の方法。

【0101】

実施形態60．前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有する、実施形態54～58のいずれかに記載の方法。

【0102】

実施形態61．前記患者が、I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルをさらに有する、実施形態59に記載の方法。

【0103】 50

- 実施形態62．前記薬剤が生物学的物質である、実施形態54～58のいずれかに記載の方法。  
【0104】
- 実施形態63．前記薬剤が生物学的物質である、実施形態59に記載の方法。  
【0105】
- 実施形態64．前記薬剤が抗体である、実施形態62に記載の方法。  
【0106】
- 実施形態65．前記薬剤が抗体である、実施形態63に記載の方法。  
【0107】
- 実施形態66．前記抗体がMEDI-545である、実施形態64に記載の方法。  
【0108】 10
- 実施形態67．前記抗体がMEDI-545である、実施形態65に記載の方法。  
【0109】
- 実施形態68．前記抗体が1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態64に記載の方法。  
【0110】
- 実施形態69．前記抗体が1以上のI型IFNに特異的であるが、MEDI-545ではない、実施形態65に記載の方法。  
【0111】
- 実施形態70．前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、実施形態54～58のいずれかに記載の方法。  
【0112】 20
- 実施形態71．前記薬剤の投与により、疾患の1以上の症状が軽減する、実施形態59に記載の方法。  
【0113】
- 実施形態72．前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、実施形態64に記載の方法。  
【0114】
- 実施形態73．前記抗体を約0.03～30 mg/kgの用量で投与する、実施形態65に記載の方法。  
【0115】 30
- 実施形態74．前記抗体を約0.03～3.0 mg/kgの用量で投与する、実施形態72に記載の方法。  
【0116】
- 実施形態75．前記抗体を約0.03～3.0 mg/kgの用量で投与する、実施形態73に記載の方法。  
【0117】
- 実施形態76．前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低減する、実施形態74に記載の方法。  
【0118】
- 実施形態77．前記自己抗体のレベルが少なくとも10%低減する、実施形態75に記載の方法。  
【0119】 40
- 実施形態78．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、またうあ特発性炎症性筋炎のうちの一つである、実施形態54に記載の方法。  
【0120】
- 実施形態79．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態78に記載の方法。  
【0121】
- 実施形態80．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態78に記載の方法。  
【0122】
- 実施形態81．前記I型IFNまたはIFN 関連の自己免疫疾患が、少なくともIFNサブタイプ1 50

、2、8、および14のアップレギュレートされた発現または活性により媒介される、実施形態54に記載の方法。

【0123】

実施形態82．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも10%中和される、実施形態60に記載の方法。

【0124】

実施形態83．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも10%中和される、実施形態61に記載の方法。

【0125】

実施形態84．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも20%中和される、実施形態82に記載の方法。

10

【0126】

実施形態85．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも20%中和される、実施形態83に記載の方法。

【0127】

実施形態86．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも30%中和される、実施形態84に記載の方法。

【0128】

実施形態87．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも30%中和される、実施形態85に記載の方法。

20

【0129】

実施形態88．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも50%中和される、実施形態86に記載の方法。

【0130】

実施形態89．前記I型IFNまたはIFN 誘導性PDマーカー発現プロファイルが少なくとも50%中和される、実施形態87に記載の方法。

【0131】

実施形態90．I型IFNまたはIFN 関連自己免疫疾患の患者を診断する方法であって、患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を検出するステップを含み；上記自己抗体が、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体(RA(X)R)に結合する、上記方法。

30

【0132】

実施形態91．前記RA(X)RがRAR である、実施形態90に記載の方法。

【0133】

実施形態92．前記RA(X)RがRAR である、実施形態90に記載の方法。

【0134】

実施形態93．前記RA(X)RがRXR である、実施形態90に記載の方法。

【0135】

実施形態94．前記RA(X)RがRXR である、実施形態90に記載の方法。

【0136】

実施形態95．以下の自己抗原：

(a) ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)アクチベーターサブユニット3(PA28 ;Ki) transc；

(d) レチノイン酸受容体 ；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1(シャペロニン10)；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

50

- (h) 細胞骨格関連タンパク質1；
- (i) シェーグレン症候群抗原A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro)；
- ；
- (j) NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；
- (k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1(A.ニデュランス)；
- (l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)；
- (m) ロイシンリッチリピート(FLII内)相互作用タンパク質2；
- (n) トロポミオシン1( )；
- (o) 痙性対麻痺20、スパルチン(トロイヤー症候群)；
- (p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1； 10
- (r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；
- (s) フマル酸ヒドラターゼ(FH)；
- (t) リボソームタンパク質、大、P1(RPLP1)；
- (u) 熱ショック90 kDaタンパク質1 (HAPCA)；
- (v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体(PYCR1)；
- (w) ras関連C3ポツリヌス毒素基質1、rhoファミリー(RAC1)；
- (x) 乳酸デヒドロゲナーゼB(LDHB)；
- (y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体(OSBPL9)；
- (z) モエシン(MSN)；
- (aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1(PHLDA1)；または 20
- (bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様(HAGHL)
- の1種以上に対する自己抗体の存在または非存在を検出するステップをさらに含む、実施形態90~94のいずれかに記載の方法。
- 【0137】
- 実施形態96. 前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態90~94のいずれかに記載の方法。
- 【0138】
- 実施形態97. 前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態95に記載の方法。 30
- 【0139】
- 実施形態98. 前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態96に記載の方法。
- 【0140】
- 実施形態99. 前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態97に記載の方法。
- 【0141】
- 実施形態100. 前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態96に記載の方法。
- 【0142】
- 実施形態101. 前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態97に記載の方法。
- 【0143】 40
- 実施形態102. I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬による治療を受ける患者の自己免疫疾患の進行をモニターする方法であって、
- 患者の第1サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ；
- ここで、上記自己抗体は、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体(RA(X)R)に結合するものである；
- I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬を投与するステップ；
- 患者からの第2サンプルにおいて自己抗体を同定するステップ；および
- 患者からの第1および第2サンプルにおける自己抗体を比較するステップを含み、
- 第1および第2サンプルにおける自己抗体の相違が、I型IFNまたはIFN に結合し、その活性を調節する治療薬の効果のレベルを示している、上記方法。 50

## 【 0 1 4 4 】

実施形態103．前記RA(X)RがRAR である、実施形態102に記載の方法。

## 【 0 1 4 5 】

実施形態104．前記RA(X)RがRAR である、実施形態102に記載の方法。

## 【 0 1 4 6 】

実施形態105．前記RA(X)RがRXR である、実施形態102に記載の方法。

## 【 0 1 4 7 】

実施形態106．前記RA(X)RがRXR である、実施形態102に記載の方法。

## 【 0 1 4 8 】

実施形態107．前記患者が、以下の自己抗原：

(a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；

(b) surfeit 5、転写産物変異体c；

(c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28 ; Ki）transc；

(d) レチノイン酸受容体 ；

(e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；

(f) トロポミオシン3；

(g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；

(h) 細胞骨格関連タンパク質1；

(i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；

(s) フマル酸ヒドラターゼ（FH）；

(t) リボソームタンパク質、大、P1（RPLP1）；

(u) 熱ショック90 kDaタンパク質1（HAPCA）；

(v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体（PYCR1）；

(w) ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー（RAC1）；

(x) 乳酸デヒドロゲナーゼB（LDHB）；

(y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体（OSBPL9）；

(z) モエシン（MSN）；

(aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1（PHLDA1）；または

(bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様（HAGHL）

の1種以上に結合する自己抗体をさらに含む、実施形態102～106のいずれかに記載の方法。

## 【 0 1 4 9 】

実施形態108．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態102～106のいずれかに記載の方法。

## 【 0 1 5 0 】

実施形態109．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態107に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 1 】

実施形態110．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態108に記載の方法。

## 【 0 1 5 2 】

実施形態111．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態109に記載の方法。

## 【 0 1 5 3 】

実施形態112．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態108に記載の方法。

## 【 0 1 5 4 】

実施形態113．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態109に記載の方法。

## 【 0 1 5 5 】

実施形態114．前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、実施形態102～106のいずれかに記載の方法。 10

## 【 0 1 5 6 】

実施形態115．前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける少ない自己抗体である、実施形態107に記載の方法。

## 【 0 1 5 7 】

実施形態116．前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける自己抗体レベルの低下である、実施形態102～106のいずれかに記載の方法。

## 【 0 1 5 8 】

実施形態117．前記相違が、第1サンプルと比較した、第2サンプルにおける自己抗体レベルの低下である、実施形態107に記載の方法。 20

## 【 0 1 5 9 】

実施形態118．前記第1および第2サンプルが血清または全血である、実施形態102または107に記載の方法。

## 【 0 1 6 0 】

実施形態119．前記治療薬が生物学的物質である、実施形態102または107に記載の方法。

## 【 0 1 6 1 】

実施形態120．前記生物学的物質が抗体である、実施形態119に記載の方法。

## 【 0 1 6 2 】

実施形態121．前記抗体がMEDI-545である、実施形態120に記載の方法。

## 【 0 1 6 3 】

実施形態122．前記治療薬に最初に暴露する前に、前記第1サンプルを患者から取得する、実施形態102または107に記載の方法。 30

## 【 0 1 6 4 】

実施形態123．前記治療薬に最初に暴露した後に、前記第1サンプルを患者から取得する、実施形態102または107に記載の方法。

## 【 0 1 6 5 】

実施形態124．I型IFNまたはIFN 媒介性自己免疫疾患の患者の予後を判定する方法であって、

患者のサンプルにおいて自己抗体の存在または非存在を同定するステップを含み、  
上記自己抗体は、患者のサンプルにおいて、少なくともレチノイン酸およびレチノイドX受容体(RA(X)R)に結合するものであり； 40

上記サンプルにおける自己抗体の存在およびレベルにより自己免疫疾患の予後を判定する、上記方法。

## 【 0 1 6 6 】

実施形態125．前記RA(X)RがRAR である、実施形態124に記載の方法。

## 【 0 1 6 7 】

実施形態126．前記RA(X)RがRAR である、実施形態124に記載の方法。

## 【 0 1 6 8 】

実施形態127．前記RA(X)RがRXR である、実施形態124に記載の方法。

## 【 0 1 6 9 】

実施形態128．前記RA(X)RがRXR である、実施形態124に記載の方法。

【0170】

実施形態129．前記患者が、以下の自己抗原：

- (a) ミクソウイルス（インフルエンザウイルス）耐性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78；
- (b) surfeit 5、転写産物変異体c；
- (c) プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28 ;Ki）transc；
- (d) レチノイン酸受容体 ；
- (e) 熱ショック10 kDaタンパク質1（シャペロニン10）；
- (f) トロポミオシン3；
- (g) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1；
- (h) 細胞骨格関連タンパク質1；
- (i) シェーグレン症候群抗原A2（60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）

；

(j) NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）1、 / サブコンプレックス1、8 kDa；

(k) NudE核分配遺伝子Eホモログ1（A.ニデュランス）；

(l) MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）；

(m) ロイシンリッチリピート（FLII内）相互作用タンパク質2；

(n) トロポミオシン1（ ）；

(o) 痙性対麻痺20、スパルチン（トロイヤー症候群）；

(p) 着床前タンパク質、転写産物変異体1；

(r) ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；

(s) フマル酸ヒドラターゼ（FH）；

(t) リボソームタンパク質、大、P1（RPLP1）；

(u) 熱ショック90 kDaタンパク質1（HAPCA）；

(v) ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体（PYCR1）；

(w) ras関連C3ボツリヌス毒素基質1、rhoファミリー（RAC1）；

(x) 乳酸デヒドロゲナーゼB（LDHB）；

(y) オキシステロール結合タンパク質様9、転写産物変異体（OSBPL9）；

(z) モエシン（MSN）；

(aa) プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1（PHLDA1）；ま

たは

(bb) ヒドロキシアシルグルタチオンヒドロラーゼ様（HAGHL）

の1種以上に結合する自己抗体をさらに含む、実施形態124～128のいずれかに記載の方法

。

【0171】

実施形態130．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態124～128のいずれかに記載の方法。

【0172】

実施形態131．前記自己免疫疾患が、狼瘡、乾癬、脈管炎、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、または特発性炎症性筋炎のうちの1つである、実施形態129に記載の方法。

【0173】

実施形態132．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態130に記載の方法。

【0174】

実施形態133．前記自己免疫疾患が、狼瘡である、実施形態131に記載の方法。

【0175】

実施形態134．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態130に記載の方法。

【0176】

10

20

30

40

50

実施形態135．前記自己免疫疾患が、乾癬である、実施形態131に記載の方法。

【0177】

実施形態136．I型IFNまたはIFN 活性を調節する薬剤を用いた治療の候補として、前記患者を識別することをさらに含む、実施形態90～94のいずれかに記載の方法。

【0178】

本出願は、2007年5月3日に出願された米国仮出願番号60/924,219、2007年5月21日に出願された米国仮出願番号60/924,584、2007年9月19日に出願された米国仮出願番号60/960,187、2007年11月5日に出願された米国仮出願番号60/996,176、ならびに2007年12月6日に出願されたPCT出願番号PCT/US2007/024947（いずれも、あらゆる目的のために、参照として本明細書に組み込む）の優先権の利益を請求する。本出願はまた、2007年5月3日に出願された米国仮出願番号60/924,220、2007年11月6日に出願された米国仮出願番号60/996,219、および2007年12月6日に出願された米国仮出願番号60/996,820（いずれも、あらゆる目的のために、参照として本明細書に組み込む）の優先権の利益を請求する。この出願はさらに、2007年11月5日に出願された米国仮出願番号60/996,174、ならびに2007年12月6日に出願されたPCT出願番号PCT/US2007/024941（代理人事件整理番号IA210PCT）の優先権の利益を請求する。この出願はさらに、2008年2月8日に出願された米国仮出願番号61/006,963（あらゆる目的のために、参照として本明細書に組み込む）の優先権の利益を請求する。

10

【0179】

本明細書で言及した全ての刊行物、特許および特許出願は、それぞれの刊行物、特許または特許出願が、個別および具体的に、参照として本明細書に組み込まれる旨が明示されているのと同程度に、参照として本明細書に組み込むものとする。

20

【0180】

以下に示す実施例のセットは、説明のみを目的として記載するものであり、本発明がこれら実施例に限定されると解釈すべきではない。

【実施例】

【0181】

実施例1：SLE患者のプール血清サンプルにおける自己抗体の同定

自己抗原アレイを用いて、正常な個体の血清、ならびにSLEと診断された個体の血清を自己抗体について調査した。ラドウィグ癌研究所（Ludwig Institute for Cancer Research）が管理するCancer Immunome Databaseから同定した330種の既知癌自己抗原で自己抗原アレイをスポットしたが、その際、各自己抗原のスポットティングは4通りで実施した。アレイ上にスポットした自己抗原は水性環境に突出し、ガラスチップの表面とは逆を向き、自己抗体による結合のためにこれら自己抗原が露出する。アレイ上の自己抗原の概略図、ならびに、アレイに結合した単一の自己抗原の構成をそれぞれ示す図1および2を参照されたい。

30

【0182】

アレイに対する血清自己抗体の結合：清澄化（血清を4 で2分、10～13K rpmで遠心分離することにより、脂質を含む微粒子を除去する）、およびカルシウムおよびマグネシウムを含む1X DBPS中の0.1%v/v Triton / 0.1%v/v BSA（Triton - BSAバッファー）で200倍希釈した後、血清サンプルをアレイ（Procognia Ltd.；英国パークシア、メーデンヘッドから購入）にアプライした。個別のアレイに各希釈血清（2.5 mL）をアプライした後、Quadriperm皿において、室温（RT、20 ）で2時間、穏やかに回転振盪（約50 rpm）しながらインキュベートした。次に、Quadriperm皿からアレイを注意深く取り出し、アレイの両端をリントフリーのティッシュで拭き取ることにより、余剰のプロープ液を除去した。新鮮なTriton - BSAバッファー中、室温で5分間、穏やかに回転振盪しながら、プロープしたアレイを2回洗浄した。次いで、洗浄したスライドをリントフリーのティッシュで拭き取ることにより、余剰の洗浄バッファーを除去し、二次染色液（使用直前に調製）中、室温で2時間、穏やかに回転振盪しながら、遮光した状態でインキュベートした。二次染色液は、Triton - BSAバッファー中で最適な染色濃度まで希釈したCy3標識化ウサギ抗ヒトIgG抗体であった。穏やかに回転振盪しながら、Triton - BSAバッファーでスライドを室温で5

40

50

分間、3回洗浄し、蒸留水で簡単に(5~10秒)すすいだ後、遠心分離に適した容器において、240 x gで2分間遠心分離した。アレイ上の余剰液を逃がしやすくするために、遠心分離中、アレイの底部にリントフリーのティッシュを置いた。図3を参照のこと。

【0183】

データ捕捉：次に、アレイに結合した自己抗体を同定し、自己抗体結合の強度を決定するために、励起波長532 nmの使用が可能なマイクロアレイスキャナー(例えば、Molecular Devices 4000Bマイクロアレイスキャナー)を用いて、プロービングした乾燥アレイをスキャンした。マイクロアレイスキャンにより、各アレイのTIFFイメージを作成し、これを用いて、アレイデータを正規化およびスコアリングした。

【0184】

データ正規化：GenePix Proマイクロアレイデータ分析ソフトウェアを用いて、TIFFイメージから、アレイ上の各タンパク質フィーチャー(protein feature)(スポットもしくは抗原とも呼ぶ)の生メジアンシグナル強度(相対蛍光単位、RFUとも呼ぶ)を決定した。次に、これらの数値データをExcelに移し、そこで、各4通りのタンパク質フィーチャーについての生メジアンシグナル強度の平均値を決定した。各アレイ上の全スポットの第1四分位数より下にある全ての値の平均値に対して、全平均データを正規化した。このために、各アレイの第1四分位数で、全アレイの第1四分位数を割ることにより、各アレイの正規化係数を決定した。次に、各アレイの各フィーチャーにそれぞれの正規化係数を乗じた。

【0185】

データスコアリング：いったん正規化したら、スキャンしたアレイから得たデータを、タンパク質フィーチャーをスコアリングするために用いた。全アレイ上のタンパク質フィーチャーの第1四分位数の3倍で、各アレイ上の正規化RFU値を割ることにより、アレイ上の各タンパク質フィーチャーのカットオフ値を決定した。カットオフ値の3倍を超えるタンパク質フィーチャーの頻度を各アレイ上の各フィーチャーについて決定した。次に、層化疾患群内および層化疾患群間で、各サンプルについてタンパク質フィーチャーの数および強度を決定した。

【0186】

アレイに結合したサンプルの説明：アレイにアプライした正常な個体の血清サンプル、ならびにSLEと診断された個体の血清サンプルは、類似の特徴を持つドナーのセットからのプールしたサンプルである。例えば、全ての正常なサンプルをプールして、単一アレイにアプライし；検出可能なIFN生物活性を欠き、IFNシグネチャーを有し、SSA抗体を欠くSLE患者血清サンプルを全てプールして、単一アレイにアプライし；IFN生物活性を有し、IFNシグネチャーを有し、かつSSA抗体を有するSLE患者血清サンプルを全てプールして、単一アレイにアプライし；IFN生物活性、IFNシグネチャーを有するが、検出可能なSSA抗体を欠くSLE患者血清サンプルを全てプールして、単一アレイにアプライした。表1は、正常およびSLEのプールサンプル群の各々における患者の数を記載する。

【表1】

表1：各プールにおける正常およびSLE血清サンプルの特徴

	プール中の被験者数	IFN 生物活性	IFN シグネチャー	SSA
正常なサンプル	45	-	N/A	N/A
SLE サンプル 1	2	-	+	-
SLE サンプル 2	1	+	+	+
SLE サンプル 3	2	++	+	+
SLE サンプル 4	6	+ / ++	+	-

【0187】

結果：様々なプールサンプルを自己抗原アレイにアプライすることで、プールSLEサン

プールの血清に存在する様々な自己抗体を検出した。図4は、プールした正常なサンプル中の自己抗体の検出を示す。図5は、プールした正常なサンプル(a)、検出可能なIFN活性を欠くが、IFNシグネチャーを呈示したプールSLE患者サンプル(b)における自己抗体検出を提供する。SLE患者群における自己抗体についての正の「ヒット」またはタンパク質フィーチャーの一例に印を付けて示している。図6は、正常なプール血清と、4つの異なるSLE患者群の各々についての自己抗原アレイデータを提供する。4つの群各々についてアレイにより検出された自己抗体の数は次の通りである：検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを有するSLE患者群では8人；IFN活性、IFNシグネチャーおよびSSA抗体を有するSLE患者群では11人；高い（前述の群と比べて；表1参照）IFN活性、IFNシグネチャーおよびSSA抗体を有するSLE患者群では34人；ならびに、IFN活性およびIFNシグネチャーを有するSLE患者群では41人。

10

**【 0 1 8 8 】**

表2には49種の自己抗原を列挙するが、これらは、4種の異なるSLEサンプルプールにおいて、正常なプール血清よりも自己抗体が少なくとも3倍以上結合した抗原として検出されたものである。太字で示す自己抗原は、4種のSLEサンプルプールの少なくとも2種において自己抗体が優先的に結合したものとして検出された。グレーで強調した自己抗原は、4種のSLEサンプルプールの少なくとも3種において自己抗体が優先的に結合したものとして検出された。

【表 2】

表 2：SLE サンプル 1、2、3 および 4 中に検出された自己抗原

アセチルコエンザイム A アセチルトランスフェラーゼ 2 (アセトアセチルコエンザイム A チオラーゼ)
アデニロスクシネートリアーゼ
S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ
アルドラーゼ A、フルクトース二リン酸、転写産物変異体 1
アンキリンリピートドメイン 13
ATP シンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送性、ミトコンドリア F1 複合体、βポリペプチド
細胞骨格関連タンパク質 1
クリスタリン αB
癌/精巣抗原 2、転写産物変異体 2
DNA 損傷誘導性転写産物 3
ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド 2
転写 1、TBP 結合のダウンレギュレーター (負の補因子 2)
真核生物翻訳伸長因子 1γ
ヒキソゾーム成分 8
Fas (TNFRSF6) 関連因子 1、転写産物変異体 1
フマル酸ヒドラターゼ
FIPI 様 1 (S. セレピシエ)
推定タンパク質 [LJ12377]
Hook1 タンパク質
熱ショック 90 kDa タンパク質 1、α
熱ショック 60 kDa タンパク質 1 (シャペロニン)
熱ショック 10 kDa タンパク質 1 (シャペロニン 10)
ケラチン 14 (単純型表皮水疱症、ダウリング・ミラー型、ケプネル型)
ケラチン 8
乳酸デヒドロゲナーゼ B
Lin-28 ホモログ (線虫 (C. elegans))
マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 1、転写産物変異体 2
マクロファージ遊走阻害因子 (グリコシル化阻害因子)
MutL ホモログ 1、結腸癌、非ポリポーシス 2 型 (大腸菌)
モエシン
ペルオキシソーム D3、D2-エノイル-CoA イソメラーゼ
プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリー A、メンバー 1
タンパク質ホスファターゼ 4、調節サブユニット 1
細胞質分裂のタンパク質調節因子 1
着床前タンパク質 3、転写産物変異体 1
プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット 3 (PA28γ、Ki)
ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ 1、転写産物変異体 1
Ras 関連 C3 ボツリヌス毒素基質 1 (rho ファミリー、小 GTP 結合タンパク質)
レチノイン酸受容体 α
RIO キナーゼ 2 (酵母)
リボソームタンパク質、大、P1
シェーグレン症候群抗原 A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原 SS-A/Ro)
セリン/トレオニンキナーゼ 16
Surfeit 5、転写産物変異体 c
TBC1 ドメインファミリー、メンバー 2
Tudor および KH ドメイン含有タンパク質
myb1 の標的 (ニワトリ)
トロポミオシン 3
ユビキノール-シトクロム c レダクターゼコアタンパク質 1

10

20

30

40

【 0 1 8 9 】

実施例 2：個々の SLE 患者の血清により、自己抗体の存在および特異性 (特定の自己抗原) を確認する

SLE 患者における自己抗体の存在および特異性をさらに調べるために、自己抗原アレイ

50

を用いて、個々のSLE患者の血清をアッセイした。36人の様々なドナー（うち11人は健康な対照、25人はSLE患者であった）各々の血清をアレイ上で個別に分析し、実施例1に記載のように処理した。36人のドナー各々から得られた血清サンプルをIFN生物活性およびIFNシグネチャーの存在および非存在によって分類した。同じIFN生物活性およびIFNシグネチャー特性を共有するドナーの数を表3に示す。

【表3】

表3：個々の正常およびSLE血清サンプルの特徴

	被験者数	IFN 生物活性	IFN シグネチャー
正常な被験者	11	-	N/A
SLE 群 1	8	-	-
SLE 群 2	9	-	+
SLE 群 3	8	+	+

10

【0190】

個々の正常ドナーおよびSLE患者各々の血清サンプルを自己抗原アレイにアプライすることにより、正常ドナーと比較して、SLE患者の血清における高レベルの自己抗体の存在が確認された。表4に、SLE患者に存在する30種の最も一般的な自己抗体を提供する。自己抗原アレイにより検出された自己抗体のいくつかは、全SLE患者血清サンプルの25%～50%に存在した。

20

【表4】

表4：正常およびSLE被験者における様々な抗原に対する自己抗体の優勢

自己抗原	自己 Abs を有する SLE 患者数	自己 Abs を有する正常被験者数
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP)、 $\gamma$	3	0
DNA-損傷誘導性転写産物 3	3	0
真核生物翻訳伸長因子 1 $\delta$	3	0
真核生物翻訳伸長因子 1 $\gamma$	3	0
GCN5、アミノ酸合成 5 様 2 の一般制御 (酵母)	3	0
ホーマーホモログ 2 (ショウジョウバエ)、転写産物変異体 1	3	0
モエシン	3	0
滑膜肉腫、X ブレイクポイント 2、転写産物変異体 2	3	0
Ras 関連 C3 ボツリヌス毒素基質 1 (rho ファミリー、小 GTP 結合タンパク質)	4	0
ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド 2	5	1
Dom-3 ホモログ Z (線虫 (C. elegans))	5	0
熱ショック 90 kDa タンパク質 $\alpha$	5	0
Lin-28 ホモログ (線虫 (C. elegans))	5	1
ミトコンドリアリボソームタンパク質 L45	5	0
着床前タンパク質 3、転写産物変異体 1	5	0
瘧疾対麻痺 20、スパルチン (トロイヤー症候群)	5	1
トロポミオシン 1 ( $\alpha$ )	5	1
ロイシンリッチリピート (FLII 内) 相互作用タンパク質 2	6	1
MutL ホモログ 1、結腸癌、非ポリポーシス 2 型 (大腸菌)	6	1
NudE 核配分遺伝子 E ホモログ 1 (A. ニデュランズ)	6	2
NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1、 $\alpha/\beta$ サブコンプレックス 1、8 kDa	6	1
シェーグレン症候群抗原 A2 (60 kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原 SS-A/Ro)	6	0
細胞骨格関連タンパク質 1	7	2
プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリー A、メンバー 1	7	2
トロポミオシン 3	7	0
熱ショック 10 kDa タンパク質 1 (シャペロニン 10)	8	2
レチノイン酸受容体 $\alpha$	8	0
プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット 3 (PA28 $\gamma$ ; Ki) transc	9	0
Surfeit 5、転写産物変異体 c	10	2
ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性 1 インターフェロン誘導性タンパク質 p78	12	2

## 【0191】

個々のSLE患者の血清中に存在するものとして検出される全ての自己抗体のうち、多くは実施例1に記載のプールSLE患者血清サンプル中に同定されたものと同一であった。また、プールSLE患者サンプル中で同定された49種の自己抗体のうち45種が、個々のSLE患者の血清中でも検出された。表5は、実施例1におけるプールSLE患者血清サンプルおよび個々

10

20

30

40

50

のSLE患者サンプルに検出された45種の自己抗体のリストである。

【表5】

表5：プールSLE患者血清（表2）および個々の患者の両方で検出された自己抗体

アセチルコエンザイムAアセチルトラスフェラーゼ2（アセトアセチルコエンザイムAチオラーゼ）	
アデニロスクシネートリアーゼ	
S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ	
アルドラーゼA、フルクトース二リン酸、転写産物変異体1	
アンキリンリピートドメイン13	
ATPシンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送性、ミトコンドリアF1複合体、βポリペプチド	
細胞骨格関連タンパク質1	10
クリスタリン、αB	
癌/精巣抗原2、転写産物変異体2	
DNA損傷誘導性転写産物3	
ダイニン、細胞質、軽中間ポリペプチド2	
転写1、TBP結合のダウンレギュレーター（負の補因子2）	
真核生物翻訳伸長因子1δ	
Fas（TNFRSF6）関連因子1、転写産物変異体1	
FIPI様1（S.セレビシエ）	
推定タンパク質FLJ12577	
Hook1タンパク質	20
熱ショック90kDaタンパク質1、α	
熱ショック60kDaタンパク質1（シャペロニン）	
熱ショック10kDaタンパク質1（シャペロニン10）	
ケラチン14（単純表皮水疱症、ダウリング・ミーラ型、ケブネル型）	
Lin-28ホモログ（線虫（C. elegans））	
乳酸デヒドロゲナーゼB	
マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ1、転写産物変異体2	
マクロファージ遊走阻害因子（グリコシル化阻害因子）	
MutLホモログ1、結腸癌、非ポリポーシス2型（大腸菌）	
モエシン	
ペルオキシソームD3、D2-エノイル-CoAイソメラーゼ	30
プレクストリンホモロジー様ドメイン、ファミリーA、メンバー1	
タンパク質ホスファターゼ4、調節サブユニット1	
細胞質分裂のタンパク質調節因子1	
着床前タンパク質3、転写産物変異体1	
プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）アクチベーターサブユニット3（PA28γ；Ki）	
ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1、転写産物変異体1	
Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1（rhoファミリー、小GTP結合タンパク質）	
レチノイン酸受容体α	
RIOキナーゼ2（酵母）	
シェーグレン症候群抗原A2（60kDa、リボヌクレオタンパク質自己抗原SS-A/Ro）	40
セリン/トレオニンキナーゼ16	
Surfeit5、転写産物変異体c	
TBC1ドメインファミリー、メンバー2	
TudorおよびKHドメイン含有タンパク質	
myb1の標的（ニワトリ）	
トロポミオシン3	
ユビキノール-シトクロムcレダクターゼコアタンパク質	

【0192】

実施例3：IFN活性およびIFNシグネチャーの両方を有するSLE患者の血清が最大数の自己

抗体を有する

実施例2に記載した正常およびSLE患者の各々について患者一人当たりで検出された自己抗体数(表3)の調査から、IFNシグネチャーおよびIFN活性の両方を有するSLE患者の血清が、アレイにより検出された最大数の自己抗体を含むことが明らかになった。表6および7を参照されたい。表6は、実施例2に記載した3つのSLE群および正常な患者群の各々において患者一人当たりで検出された自己抗体数を示す。

【表6】

表6：各群における患者一人当たりで検出された自己抗体数

正常な被験者	IFN 活性(-)/ IFN シグネチャー(-)	IFN 活性(-)/ IFN シグネチャー(+)	IFN 活性(+)/ IFN シグネチャー(+)
6	7	11	18

10

【0193】

IFN活性およびIFNシグネチャーを有するSLE患者の血清が、アッセイにより検出された最大数の患者一人当たりの自己抗体を含んだのに対し、検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを有するSLE患者の血清は、患者一人当たり中間数の自己抗体を有し、また、検出可能なIFN活性またはIFNシグネチャーを有しないSLE患者の血清は、患者一人当たりの自己抗体は少数であった。

【0194】

表7は、SLE患者の少なくとも10%で検出されたが、健康なドナーのいずれにも、またはほぼ全てで検出されなかった自己抗体の数を3つのSLE患者群の各々について示す。

20

【表7】

表7：SLE患者血清中の自己抗体と、検出可能なIFN遺伝子シグネチャーおよび活性との関係

IFN 遺伝子シグネチャー/ 活性	SLE患者の>10%における自己抗体ヒット数(健康なドナー(n=25)では陰性)	SLE患者の>10%における自己抗体ヒット数(健康なドナーの≤1/25に存在する)
IFN -/- (n=38)	4	7
IFN +/- (n=39)	14	27
IFN +/+ (n=41)	27	42
全 SLE (n=118)	22	34

30

【0195】

このアッセイでは、前記表7に示した基準を用いて、IFN活性およびIFNシグネチャーを有するSLE患者の血清は、最大数の自己抗体を含み、検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを有するSLE患者の血清は、中間数の自己抗体を含み、また、検出可能なIFN活性またはIFNシグネチャーのないSLE患者の血清は、少数の自己抗体を含んでいたが、これらの自己抗体は、健康なドナーには検出されなかった(または、25人の健康なドナーのうち一人のみ検出された)。

【0196】

既知のSLE自己抗原SSA、リボソームP、およびプロテオソームアクチベーターサブユニット3(PA28g)に対する自己抗体が、SLE患者のサンプルにおいて検出された。しかし、SSAおよびリボソームPに対する自己抗体は、IFN遺伝子シグネチャーおよびIFN血清活性の両方を欠く特定のSLE患者サンプル群では検出されなかった。

40

【0197】

表9に自己抗原の一覧を示すが、表7に記載した患者サンプル(後日ではあるが)を用いて実施したアッセイにおいて、SLE患者は、これらの抗原に対し検出可能な自己抗体を有した。表9はまた、SLE患者(全SLE患者の各々、検出可能なインターフェロン活性およびシグネチャーの両者を有するSLE患者(+/+))、検出可能なインターフェロン活性を有するが、シグネチャーはないSLE患者(+/-)、または検出可能な活性およびシグネチャーのい

50

ずれもないSLE患者 (-/-) の割合 (%)、ならびに様々な自己抗原に対する自己抗体を有した正常な被験者の割合 (%) も提供する。

【表 8】

表 9：表示した自己抗原に対する自己抗体を有する健康な被験者および SLE 被験者の割合 (%)

名称	n=				
	25	118	41	39	38
	総ヒット% (L、M、H)				
	正常	全	SLE	SLE	SLE
アンキリンリピートドメイン 13	0%	10%	12%	10%	8%
ATP シンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送性、ミトコンドリア F1 複合体、βポ	0%	10%	10%	15%	5%
第 7 番染色体オープンリーディングフレーム 22	0%	8%	10%	10%	3%
推定タンパク質 DJ1042K10.2	0%	8%	10%	13%	3%
真核生物翻訳伸長因子 1γ	0%	9%	12%	13%	3%
フマル酸ヒドラターゼ	0%	13%	24%	8%	5%
肝細胞癌関連抗原 127	0%	7%	7%	3%	11%
イソペンテニル-ニリン酸 δ イソメラーゼ	0%	8%	12%	10%	3%
マクロファージ遊走阻害因子 (グリコシル化阻害因子)	0%	8%	12%	8%	5%
ミトコンドリアリボソームタンパク質 L45	0%	8%	7%	8%	11%
モエシン	0%	10%	15%	10%	5%
オキシステロール結合タンパク質様 9、転写産物変異体 1	0%	14%	15%	13%	13%
タンパク質ホスファターゼ 1、調節 (インヒビター) サブユ	0%	9%	12%	8%	8%
プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベータ	0%	32%	46%	38%	11%
ras 関連 C3 ポツリヌス毒素基質 1 (rho ファミリー、小 GTP	0%	7%	12%	5%	3%
RI0 キナーゼ 2 (酵母)	0%	9%	12%	10%	5%
リボソームタンパク質、大、P1	0%	12%	22%	10%	3%
シェーグレン症候群抗原 A2 (60kDa、リボヌクレオタンパク	0%	17%	17%	26%	8%
滑膜肉腫、X ブレイクポイント 2、転写産物変異体 2	0%	11%	12%	8%	13%
セリン/トレオニンキナーゼ 16	0%	12%	12%	15%	8%
TBC1 ドメインファミリー、メンバー2	0%	10%	10%	15%	5%
Tudor および KH ドメイン含有タンパク質	0%	12%	12%	18%	5%
myb1 の標的 (ニワトリ)	0%	11%	12%	13%	8%
ウリジナーリン酸キナーゼ	0%	8%	10%	10%	5%
カドヘリン 19、2 型	4%	11%	12%	13%	8%
細胞骨格関連タンパク質 1	4%	17%	17%	15%	18%
クリスタリン、αB	4%	16%	17%	15%	16%
癌/精巣抗原 2、転写産物変異体 2	4%	12%	12%	15%	8%
上皮増殖因子受容体経路基質 15	4%	13%	12%	18%	8%
Fas (TNFRSF6) 関連因子 1、転写産物変異体 1	4%	8%	12%	8%	5%
FIPI 様 1 (S. セレピシエ)	4%	10%	10%	15%	5%
Hook1 タンパク質	4%	11%	12%	15%	5%
ケラチン 8	4%	12%	12%	15%	8%
乳酸デヒドロゲナーゼ B	4%	11%	20%	8%	5%
ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ 1、転写産物変異体 1	4%	19%	22%	21%	13%
レチノイン酸受容体、α	4%	19%	29%	18%	8%
血清学的に定義された結腸癌抗原 10	4%	9%	12%	13%	3%
トロンボミオシン 3	4%	17%	29%	13%	8%

【 0 1 9 8 】

IFN 血清活性と、SLE患者または健康な対照血清サンプル毎に検出された自己抗体の数

10

20

30

40

50

との相関を図7にグラフで表す。患者または対照サンプル毎の自己抗体の総数をグラフに示す。自己抗体の数は、IFNシグネチャーおよびIFN活性の両方を呈示したSLE患者血清サンプルで最も高く、検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを有するSLE患者血清サンプルが次に高く、検出可能なIFN活性または検出可能なIFNシグネチャーがないSLE患者血清サンプルはそれより低く、健常な対照サンプルが最も低かった。自己抗体は、実施例1に記載したアレイを用いて検出した。

【0199】

IFN 血清活性と、SLE患者または健康な対照血清サンプル毎に検出された自己抗体の強度との相関のグラフ表示を図8に示す。自己抗体は、実施例1に記載したアレイを用いて検出した。自己抗体数と同様、自己抗体の強度は、IFNシグネチャーおよびIFN活性の両方を呈示したSLE患者血清サンプルで最も高く、検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを有するSLE患者血清サンプルが次に高く、検出可能なIFN活性または検出可能なIFNシグネチャーがないSLE患者血清サンプルはそれより低く、健常な対照サンプルが最も低かった。

10

【0200】

IFN 血清活性と、実施例1に記載したアレイアッセイで観察された自己抗体数および強度との相関をLuminexアッセイにより確認した。Luminexアッセイは、外部委託し、rules base medicine (ワールドワイドウェブ: rulesbasemedicine.com) により実施した。図9aは、アッセイから得られた結果をグラフで表す図である。Luminexアッセイにより、自己抗体の数/強度は、IFNシグネチャーおよびIFN活性の両方を呈示したSLE患者血清サンプルで最も高く、検出可能なIFN活性はないが、IFNシグネチャーを示したSLE患者血清サンプルが次に高く、検出可能なIFN活性またはシグネチャーがないSLE患者血清サンプル、ならびに健常な対照サンプルが最も低かった。図9bは、Luminexアッセイにおいてスクリーニングした自己抗体のリストを提供する。

20

【0201】

特定のSLE患者血清サンプルにおけるSSA自己抗体の存在もLuminexアッセイにより確認した。図10に示すように、実施例1に記載したアレイおよびLuminexアッセイの両方により試験した20個のSLE患者血清サンプル全てが、SSA自己抗体の存在について同様に分類された。

30

【0202】

実施例4：SLE患者におけるレチノイン酸受容体に対する自己抗体の存在

レチノイン酸受容体 (RAR) に対するIgGクラス自己抗体がSLEサンプルにおいて高い割合で同定された。RAR 自己抗体の存在もまた、SLE患者血清サンプルにおいてIFN遺伝子シグネチャーおよび/またはIFN生物活性とよく相関していた。表8を参照のこと。

【表9】

表8: IFN 遺伝子シグネチャーおよび IFN 活性に応じた SLE 患者血清サンプルにおける RAR  $\alpha$  自己抗体の優勢

患者群(IFN 遺伝子シグネチャー/活性)	SLE IFN (-/-)	SLE IFN (+/-)	SLE IFN (+/+)	全 SLE
RAR $\alpha$ 自己抗体を含むサンプル (%)	8	18	29	19

40

【0203】

次に、個々のSLE患者サンプルをELISAアッセイにより試験して、RAR 自己抗体が、全長RAR (462アミノ酸タンパク質) またはRAR のリガンド結合ドメイン (アミノ酸残基176~462) に結合したか否かを判定した。

【0204】

手短には、ELISAを実施するために、100  $\mu$ L組換えヒト全長RAR またはそのリガンド結合ドメイン (リン酸緩衝食塩水中1  $\mu$ g/mLで調製) で、MaxiSorp ELISAプレートを2~8

50

で一晩コーティングした。一晩のインキュベーション後、PBS/0.1% tween 20洗淨バッファを用いて、プレートを4回洗淨した後、ペーパータオルの上で軽く叩くことにより、ウェルから残留液を除去した。洗淨したプレートを300  $\mu$ Lの1%カゼインで遮断し、室温で1時間インキュベートした。遮断後、PBS/0.1% tween 20洗淨バッファを用いて、プレートをさらに4回洗淨してから、ペーパータオルの上で軽く叩くことにより、ウェルから残留液を除去した。この洗淨ステップ後、プールしたヒト血清、または個々のヒト血清 (SLEおよび正常血清) をアッセイバッファで1:100から1:400まで連続的に希釈した。アッセイバッファ中で希釈した血清サンプル100マイクロリットルをアッセイプレートのウェルに添加し、600 rpmで振盪しながら室温で1時間インキュベートした。コーティングしたウェルで血清サンプルをインキュベートした後、PBS/0.1% tween 20洗淨バッファを用いて、プレートを4回洗淨してから、ペーパータオルの上で軽く叩くことにより、ウェルから残留液を除去した。アッセイバッファ中1:40Kのヤギ抗ヒトIgG Fc特異的HRP (Jackson、P/N 109-035-098) またはアッセイバッファ中1:30Kのロバ抗ヤギIgG(H+L)-HRP (Jackson、P/N 705-035-147) 100マイクロリットルをアッセイプレートの各ウェルに添加し、600 rpmで振盪しながら室温で1時間インキュベートした。このインキュベーション後、PBS/0.1% tween 20洗淨バッファを用いて、プレートを4回洗淨してから、ペーパータオルの上で軽く叩くことにより、ウェルから残留液を除去した。100マイクロリットルのTMB基質を各ウェルに添加し、室温で10分間プレートをインキュベートした。次に、100マイクロリットルの停止液をウェルに添加した。Molecular Devices SpectraMaxプレートリーダーを用いて、450 nmで吸光度を測定した。SLE被験者から得た光学密度を、健康ドナーから得たものと比較することにより、全長RAR またはそのリガンド結合ドメインに対する自己抗体反応性を有する被験者を同定した。

10

20

#### 【0205】

図11から、RAR 自己抗体がタンパク質の多数のドメインに対して反応性であったことがわかる。例えば、RAR のリガンド結合ドメイン (アミノ酸残基176~462) に対する有意なレベルの自己抗体が複数のSLE患者、例えば、患者3および5の血清中に検出され；全長RAR タンパク質に対しては、さらに高レベルのRAR 自己抗体がこれら同じ患者において検出された。

#### 【0206】

レチノイン酸およびレチノイドX受容体は、(RA(X)R)ファミリーのリガンド活性化核転写因子であり、このようなものとして、RAR $\alpha$ 、RAR $\beta$ 、RAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$ 、RXR $\beta$ 、RXR $\gamma$ 、およびそのイソ型などが挙げられる。他のRA(X)Rファミリーメンバーに対する他の自己抗体がSLE患者血清サンプルに存在するかどうかを判定するために、ELISAアッセイを実施して、8人の異なるSLE患者血清サンプルの各々においてRAR $\alpha$ 、RAR $\beta$ 、RAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$ 、およびRXR $\beta$  に対する自己抗体を検出した。RAR $\alpha$  またはそのリガンド結合ドメインの代わりに、RAR $\beta$ 、RAR $\gamma$ 、RAR $\alpha$ 、RXR $\alpha$ 、もしくはRXR $\beta$  でELISAプレートのウェルをコーティングする以外は、これらのELISAアッセイを上記と同様に実施した。

30

#### 【0207】

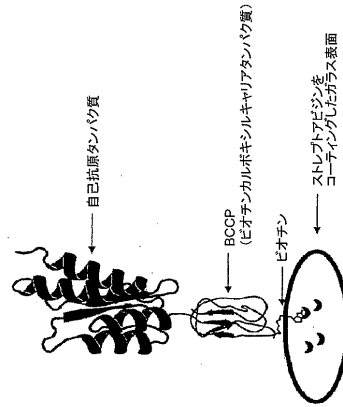
図12は、ELISAアッセイの結果を示す。健康な対照血清サンプルと比較して、各SLE患者血清サンプルにおいてRA(X)Rファミリーメンバーに対する少なくとも1種の自己抗体が有意に高いが、これは、SLE患者の血清におけるRA(X)Rファミリーメンバーに対する自己抗体の優勢 (prevalence) を証明するものである。

40

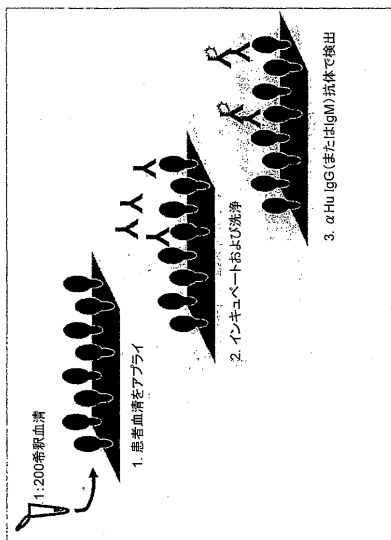
【 図 1 】



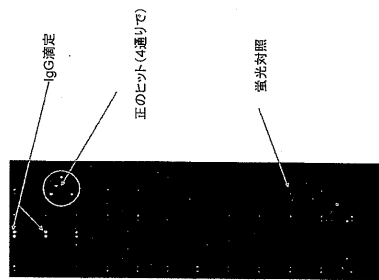
【 図 2 】



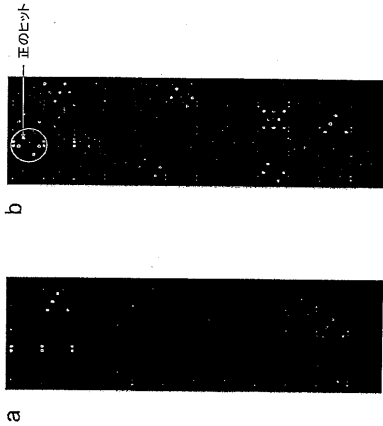
【 図 3 】



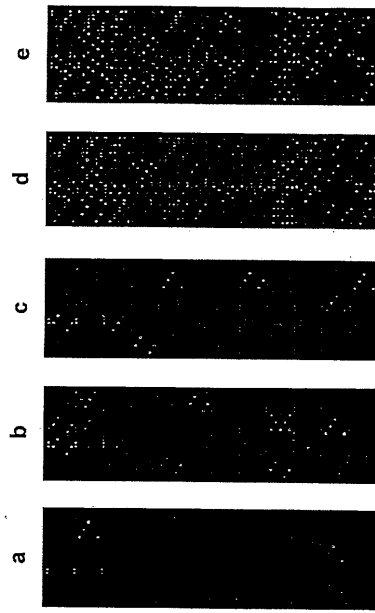
【 図 4 】



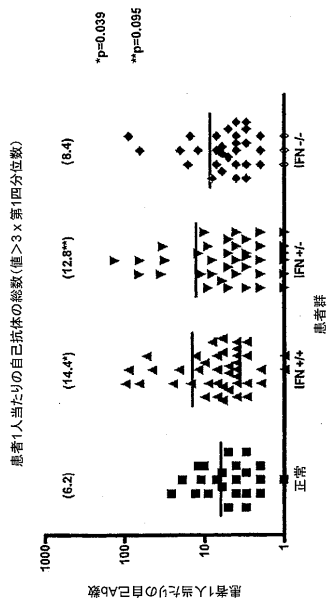
【 図 5 】



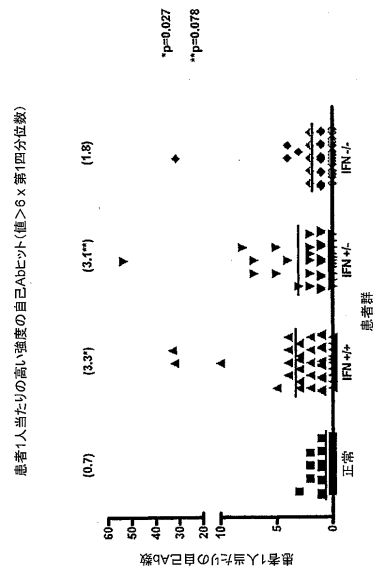
【 図 6 】



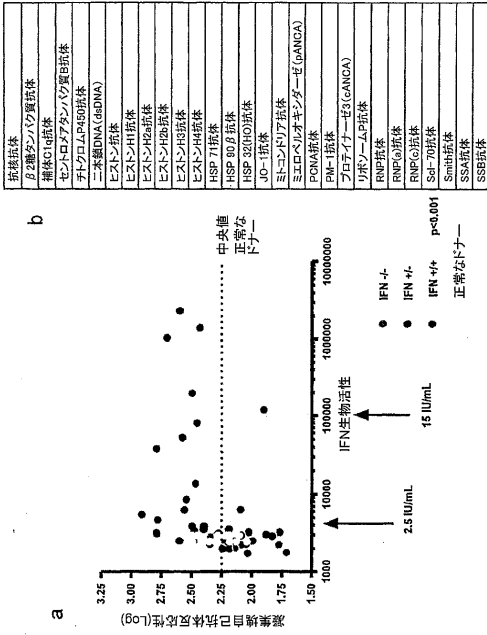
【 図 7 】



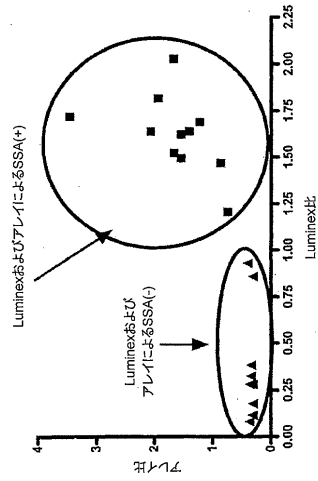
【 図 8 】



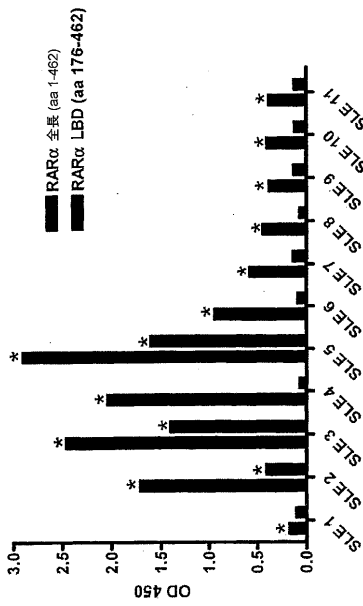
【 図 9 】



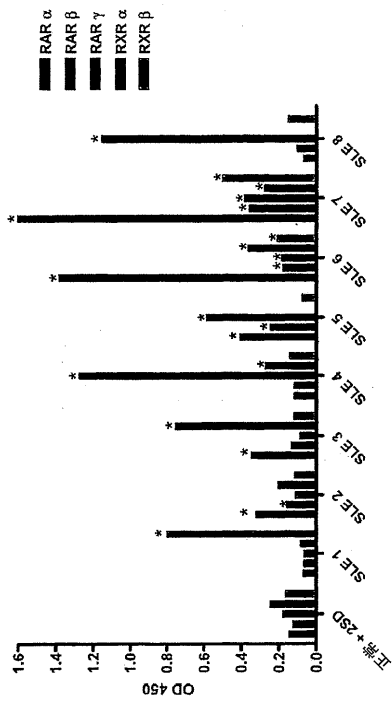
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/62639
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C12N 5/06;C12N 5/16 (2008.04) USPC - 435/327-328 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) USPC- 435/327-328		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 435/7.1; 435/69.51; 435/320.1; 435/325; 514/12; 514/44; 350/351; 536/23.5 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; Google: Scholar/patents: auto-antibodies antigens autoimmune ifn inducible genes		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,333,032 B1 (SKURKOVICH et al.) 25 December 2001 (25.12.2001) col 4, in 15-25, in 34-43; col 6, in 17-21; col 7, in 7-11, in 16-30; col 8, in 1-3, in 22-35; col 9, in 1-8, in 15-21, in 27-32; col 10, in 53-64; col 11, in 1-3; col 12, in 10-15; Table 1; col 17, in 61-67; col 23, in 4-7; col 29, in 11-35; col 30, in 20-26	1-30, 54-89
Y	US 2005/0261215 A1 (GARREN et al.) 24 November 2005 (24.11.2005) para [0080], [0087], [0090]	1-30, 54-89
Y	US 2007/0092890 A1 (ABBAS et al.) 26 April 2007 (26.04.2007) para [0142], [0171], [0177], [0179], [0183]	3, 19-27, 60-61, 81-89
Y	Medimmune, Inc. Medimmune Expands Anti-Interferon-Alpha Program By Initiating Phase 1 Trial In Patients With Psoriasis. Medical News Today, 24 March 1997, para 1	6, 66-67
<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 05 October 2008 (05.10.2008)		Date of mailing of the international search report <b>14 OCT 2008</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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/62639

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

Group I, claims 1-30, 54-89, drawn to a method of treating a patient having a type I IFN or IFNalpha-related autoimmune disorder by -- administering an agent that binds to and modulates type I IFN or IFNalpha activity, said patient having the autoimmune disorder comprises autoantibodies that bind auto-antigens of:

- (a) Myxovirus (influenza virus) resistance 1, interferon-inducible protein p78; and
- (b) surfeit 5, transcript variant c.

Group II+, claims 1-30, 54-89, drawn to a method of treating a patient having a type I IFN or IFNalpha-related autoimmune disorder by -- administering an agent that binds to and modulates type I IFN or IFN alpha activity, said patient having the autoimmune disorder comprises autoantibody that binds to at least any two of the claimed auto-antigens. Due to the combinatorial nature, said claims contain an exponential number of species because they are directed to a multiplicity of possible combinations the autoantibodies. Applicant is required to make a specific selection of the autoantibodies should additional examination fees be paid.

Group III+, claims 31-37, 50-53, 90-101, 124-136, drawn to a method of diagnosing a patient as having a type I IFN or IFNa-related autoimmune disorder by -- detecting presence or absence of auto-antibodies in a sample of a patient; wherein the auto-antibodies bind at least any two of the claimed auto-antigens. Applicant is required to make a specific selection of the autoantibodies should additional examination fees be paid.

Group IV+, claims 38-49, 102-117, drawn to a method of monitoring the disorder progression by -- detecting presence or absence of auto-antibodies in a first sample from a patient; wherein the auto-antibodies bind at least any two of the claimed auto-antigens; -- administering a therapeutic agent that binds to and modulates type I IFN or IFNalpha activity; -- identifying the auto-antibodies in the second sample from the patient; -- comparing the first and the second samples. Applicant is required to make a specific selection of the autoantibodies should additional examination fees be paid.

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

Groups I and II+ do not include the inventive concept of diagnosing a patient as having a type I IFN or IFN alpha-related autoimmune disorder by detecting presence or absence of auto-antibodies in a sample of a patient, as required by Group III+; while Group III+ does not include the inventive concept of treating a patient having a type I IFN or IFN alpha-related autoimmune disorder by administering an agent that binds to and modulates type I IFN or IFN alpha activity.

As to Groups III+ and IV+, Group III+ does not include the inventive concept of -- administering a therapeutic agent that binds to and modulates type I IFN or IFNalpha activity; -- comparing the first and the second samples obtained before and after administering said therapeutic agent, as required by Group IV+.

As to Groups I and II+, each separate species of the auto-antigens is lacking unity of invention with the others because said autoantibody do not share a significant structural element that is essential to the common property or activity and is an improvement over the prior art.

Similarly, each separate species of the auto-antigens of Groups III+ and IV+ is lacking unity of invention with the others.

Groups I-IV+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

## NOTE:

Claims 118-123 are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4 (a). These claims are improper multiple dependent claims.

## 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 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

- (31)優先権主張番号 60/960,187  
(32)優先日 平成19年9月19日(2007.9.19)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,176  
(32)優先日 平成19年11月5日(2007.11.5)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,174  
(32)優先日 平成19年11月5日(2007.11.5)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,219  
(32)優先日 平成19年11月6日(2007.11.6)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 PCT/US2007/24941  
(32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 PCT/US2007/24947  
(32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/996,820  
(32)優先日 平成19年12月6日(2007.12.6)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/006,963  
(32)優先日 平成20年2月8日(2008.2.8)  
(33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 ジム・ダ, ジョナサン  
アメリカ合衆国 2 1 7 0 4 メリーランド州, フレデリック, シャーフィールド レーン 3 9  
1 8
- (72)発明者 ストレンジ, クリスティーナ  
アメリカ合衆国 2 1 7 0 2 メリーランド州, フレデリック, ストーンブルック コート 1  
8 8
- (72)発明者 ホワイト, ウェンディ  
アメリカ合衆国 2 0 8 7 6 メリーランド州, ジャーマンタウン, ウェイフェアラー ロード  
1 0 7 1 7

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA66 NA14 ZA362 ZA892 ZA942 ZB082 ZB262

专利名称(译)	自身免疫性疾病的自身抗体标记		
公开(公告)号	<a href="#">JP2010526107A</a>	公开(公告)日	2010-07-29
申请号	JP2010506714	申请日	2008-05-05
[标]申请(专利权)人(译)	免疫医疗公司		
申请(专利权)人(译)	MedImmune公司, 有限责任公司		
[标]发明人	ジムーダジョナサン ストレンジクリスティーナ ホワイトウエンディ		
发明人	ジムーダ, ジョナサン ストレンジ, クリスティーナ ホワイト, ウエンディ		
IPC分类号	A61K45/00 G01N33/564 G01N33/53 A61P37/06 A61P17/02 A61P17/06 A61P21/00 A61P9/00 A61P35/00		
CPC分类号	A61P1/00 A61P1/02 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/00 A61P9/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/04 A61P21/00 A61P25/00 A61P27/02 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 A61P43/00 A61K38/21 A61K39/3955 A61K2039/505 C07K16/4241 C12Q1/6883 C12Q2600/158 C07K14/56 C07K16/241 C07K16/2866 G01N33/564 G01N2333/56 G01N2333/70567 G01N2800/104 G01N2800/205 G01N2800/52		
FI分类号	A61K45/00 G01N33/564.Z G01N33/53.N A61P37/06 A61P17/02 A61P17/06 A61P21/00 A61P9/00 A61P35/00		
F-TERM分类号	4C084/AA17 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA362 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZB082 4C084/ZB262		
代理人(译)	荒井英一		
优先权	60/924219 2007-05-03 US 60/924220 2007-05-03 US 60/924584 2007-05-21 US 60/960187 2007-09-19 US 60/996176 2007-11-05 US 60/996174 2007-11-05 US 60/996219 2007-11-06 US PCT/US2007/024941 2007-12-06 WO PCT/US2007/024947 2007-12-06 WO 60/996820 2007-12-06 US 61/006963 2008-02-08 US		
其他公开文献	JP2010526107A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明包括与自身免疫疾病相关的自身抗体。例如，自身抗体可用于治疗患者的方法，诊断患者的方法，监测患者疾病进展的方法，以及确定患者预后的方法。

