

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年9月28日(28.09.2023)



(10) 国際公開番号  
**WO 2023/182512 A1**

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01)	A61K 31/404 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61K 31/4166 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)	A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)	A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)	A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/011960

(22) 国際出願日: 2023年3月24日(24.03.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2022-050865 2022年3月25日(25.03.2022) JP

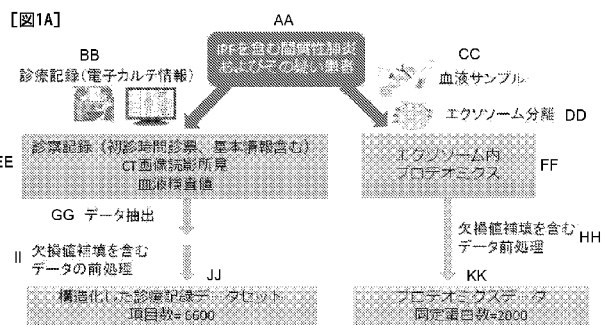
(71) 出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(NATIONAL INSTITUTES OF

**BIOMEDICAL INNOVATION, HEALTH AND NUTRITION**) [JP/JP]; 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 Osaka (JP). 国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP). 国立研究開発法人理化学研究所(RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama (JP).

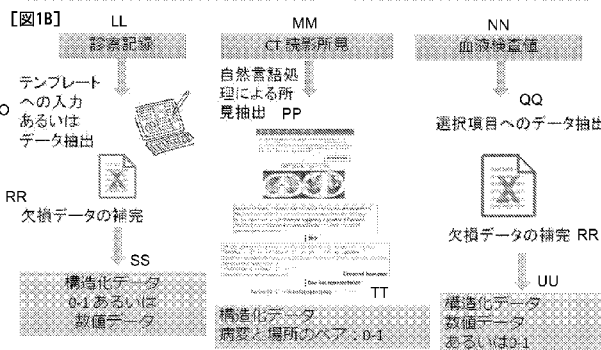
(72) 発明者: 北谷 夏目 やよい (KITATANI, NATSUME, Yayoi); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 伊藤 真里(ITO, Mari); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 黒田 正孝(KURODA, Masataka); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発

(54) Title: AGENT FOR TREATING OR PREVENTING IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

(54) 発明の名称: 特発性肺線維症の治療または予防剤



AA Patient with or suspected for interstitial pneumonia including IPF  
 BB Medical record (electronic health record info)  
 CC Blood sample  
 DD Separate exosomes  
 EE Medical record (including health questionnaire from first visit and basic information); CT image interpretation-based comments; blood test values  
 FF Exosome proteomics  
 GG Extract data  
 HH Pre-process data (including missing value imputation)  
 II Pre-process data (including missing value imputation)  
 JJ Structured medical record data set (number of items: 6,600)  
 KK Proteomics data (number of identified proteins: 2,000)  
 LL Medical record  
 MM CT image interpretation-based comments  
 NN Blood test values  
 OO Extract data or input into template  
 PP Extract comment by natural language processing  
 QQ Extract data into selected item  
 RR Perform missing data imputation  
 SS Structured data, 0-1, or numerical data  
 TT Structured data Lesion-location pair: 0-1  
 UU Structured data, numerical data, or 0-1



(57) Abstract: [Problem] To provide an agent for treating or preventing idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). [Solution] An agent for treating or preventing IPF, the agent containing an ABL inhibitor, RET inhibitor, SRC family inhibitor, ERK1/2 phosphorylation inhibitor, or FLT3 inhibitor.

(57) 要約: 【課題】 特発性肺線維症の治療または予防剤を提供すること。【解決手段】 A B L阻害剤、R E T阻害剤、S R Cファミリー阻害剤、E R K 1 / 2リン酸化阻害剤、またはF L T 3阻害剤を含む、特発性肺線維症 ( I P F ) の治療または予防剤。

WO 2023/182512 A1

法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP).  
 水口 賢司(MIZUGUCHI, Kenji); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 足立 淳(ADACHI, Jun); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 朝長 毅(TOMONAGA, Takeshi); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 熊ノ郷 淳(KUMANOGOH, Atsushi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 武田 吉人(TAKEDA, Yoshito); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 上田 修功(UEDA, Naonori); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO, Shusaku et al.); 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：特発性肺線維症の治療または予防剤

### 技術分野

[0001] 本開示は、特発性肺線維症の治療または予防剤、それを利用した特発性肺線維症に罹患した患者またはそのおそれがある患者を治療または予防するための方法、および特発性肺線維症のマーカーまたは診断剤に関する。より詳しくは、本開示は、診療情報をもとに疾患に関連する分子ネットワークを構築し、この分子ネットワークを利用して、目的の治療剤や診断剤を見出す技術に関する。

### 背景技術

[0002] 現在の創薬においては、臨床試験第2相におけるPOC (Proof of concept) 取得の失敗率が高いことが知られている。特発性肺線維症は深刻な疾患であるが、有効性の高い医薬品はまだ提供されていない。

### 発明の概要

#### 課題を解決するための手段

[0003] 本開示では、創薬標的探索の対象疾患患者の診療情報や、診療情報と紐づけられたオミックスデータを用いることで、患者層別化による創薬標的探索を行い、その結果に基づき、特発性肺線維症等の目的の疾患に対する治療剤やそのマーカーを提供する。

[0004] したがって、本開示は以下を提供する。

(項目1)

ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む、特発性肺線維症 (IPF) の治療または予防剤。

(項目2)

前記治療または予防剤が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少

なくとも2以上の阻害剤としての機能を有する、上記項目に記載の治療または予防剤。

(項目3)

前記治療または予防剤が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有する、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目4)

ポナチニブを含む、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目a1)

特発性肺線維症(IPF)を治療または予防するための、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む組成物。

(項目a2)

前記組成物が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少なくとも2以上の阻害剤としての機能を有する薬剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目a3)

前記組成物が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有する薬剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目a4)

ポナチニブを含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目b1)

特発性肺線維症に罹患した患者またはそのおそれがある患者を治療または予防するための方法であって、治療または予防有効量のABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を該対象に投与する工程を含む、方法。

## (項目 b 2)

前記投与する工程が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少なくとも2以上の阻害剤としての機能を有する薬剤を投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 b 3)

前記投与する工程が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有する薬剤を投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 b 4)

前記投与する工程が、ボナチニブを投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 A 1)

特発性肺線維症 (IPF) の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症 (IPF) のマーカーまたは診断剤。

## (項目 A 2)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1、PNP、FHL1、PCMT1、PIP4P2、HEBP2、CAPN1、PLXDC2、PTPN6、LYN、TAOK3、RAN、CNP、MIF、CD68、CRKL、EHD3、ITGB3、MFS D2B、PARVB、PCMT1、PLEK、PTP4A2、RAP1B、およびTSPAN15からなる群から選択される1または複数の分子である、上記項目のいずれか一項に記載のマーカーまたは診断剤。

## (項目 A 3)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH

H4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、SRI、ALOX12、PEF1、PTPN6、LYN、RAN、およびMIFからなる群から選択される、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目A4)

前記分子が、LYN、PTPN6、MIF、及びRANからなる群から選択される、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目A5)

特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子、またはその検出剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目A6)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1からなる群から選択される1または複数の分子である、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目A7)

前記診療情報が、IPFの特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目A8)

特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子の発現を制御する分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症（IPF）のマーカ―または診断剤。

(項目A9)

前記分子が、ESR1、CCDN1、NOS2、CCR2、PRKAA1、MKNK1、及びMMP14からなる群から選択される1または複数の分子である、上記項目のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。

(項目B1)

特発性肺線維症（IPF）の1または複数の診療情報に関連する分子によ

って構成されるネットワークにおけるハブ分子の調節剤または阻害剤を含む、IPFの治療または予防剤。

(項目B2)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1、PNP、FHL1、PCMT1、PIP4P2、HEBP2、CAPN1、PLXDC2、PTPN6、LYN、TAOK3、RAN、CNP、MIF、CD68、CRKL、EHD3、ITGB3、MFS D2B、PARVB、PCMT1、PLEK、PTP4A2、RAP1B、およびTSPAN15からなる群から選択される1または複数の分子である、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B3)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、SRI、ALOX12、PEF1、PTPN6、LYN、RAN、およびMIFからなる群から選択される、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B4)

前記分子が、LYN、PTPN6、MIF、及びRANからなる群から選択される、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B5)

特発性肺線維症(IPF)の複数の診療情報に関連する分子の調節剤または阻害剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B6)

前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1からなる群から選択される1または複数の分子である、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B7)

前記診療情報が、IPFの特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

(項目B8)

前記調節剤または阻害剤が、以下の表の右欄に記載される化合物または薬剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

[表1A]

ANXA7	AR-A014418、フルオロメチル 2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル)ビニルエーテル (fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether)、クロフィブラート (Clofibrate)、ゲムフィブロシル (gemfibrozil)、ゲルダナマイシンリポ多糖 (geldanamycin lipopolysaccharide)、ピリニクス酸 (pirinixic acid)
ITIH4	セマキシニブ (semakinib)、TO-901317、4-tert-オクチルフェノール (4-tert-octylphenol)、メタピリレン (methapyrilene)、GnRHアナログ (GnRH analog)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、百日咳毒素 (Pertussis toxin)、ニトロフラントイン (nitrofurantoin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol)、フィトヘマグルチニン (phytohemagglutinin)、β-エストラジオール (beta-estradiol)
MRPS17	コビメチニブ (cobimetinib)、ピクチリスib (pictilisib)、ロスコビチン (roscovitine)、トポテカン (topotecan)、インテオシアン酸フェネチル (phenethyl isothiocyanate)、ベキサロテン (bexarotene)、ドセタキセル (docetaxel)、トレチノイン (tretinoin)、トリコスタチンA (trichostatin A)、カンプトテシン (camptothecin)、エクリタセルチブ (ecitasetib)、エルロチニブ (erlotinib)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)、ゲムシタピン (gemcitabine)、タネスピマイシン (tanespimycin)
AGRN	クロピドグレル (clopidogrel)、二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)
SRI	GnRHアナログ (GnRH analog)、タプシガルギン (thapsigargin)、メチルプレドニソロン (methylprednisolone)、SP2509、デシタピン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)、タゼメトスタット (tazemetostat)、カルシマイシン (calcimycin)
ALOX12	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、テトラデカノイルホルボルアセタート (tetradecanoylphorbol acetate)、ニトロアルギニン (nitroarginine)、バルプロ酸 (valproic acid)
PEF1	Z-LLL-CHO
RNP	トポテカン (topotecan)、タプシガルギン (thapsigargin)、プロスタグランジンE2 (prostaglandin E2)
FHL1	二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)



[表1B]

PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PIP4P2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、 $\beta$ -エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、乳酸 (lactic acid)
HEBP2	GnRHアナログ (GnRH analog)
CAPN1	ダントロレン (dantrolene)、ベラパミル (verapamil)、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、イマチニブ (imatinib)
PLXDC2	デスマプレシン (desmopressin)、グルカゴン (glucagon)、 $\beta$ セクレターゼ阻害剤 IV (beta-secretase inhibitor IV)
PTPN6	オルトバナジン酸ナトリウム (sodium orthovanadate)、ペルバナジン酸 (pervanadate)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)
LYN	PP2/AG1879 チロシンキナーゼ阻害剤 (PP2/AG1879 tyrosine kinase inhibitor)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、ダサチニブ (dasatinib)、テトラデカノイルホルボルアセタート (tetradecanoylphorbol acetate)
TAOK3	TAO3阻害剤 (TAO3 inhibitor)
RAN	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、1,2-ジチオール-3-チオン (1,2-dithiol-3-thione)、タゼメトスタット (tazemetostat)、デシタビン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)
CNP	パクリタキセル (paclitaxel)、4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid)、シトカラシンD (cytochalasin D)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)
MIF	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、デキサメサゾン (dexamethasone)、D-グルコース (D-glucose)、CD40LG

[表1C]

CD68	2-メルカプト酢酸 (2-mercaptoacetate)、安息香酸 (benzoic acid)、BMS 182874、カンレノ酸カリウム (canrenoate potassium)、酢酸デオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone acetate)、MLN1208、ペクチン (pectin)、セサモル (sesamol)、Z-951
CRKL	クリゾチニブ (crizotinib)、エヌトレクチニブ (entrectinib)、PD 180970、PLX 4720、クルクミン誘導体 C817 (curcumin derivative C817)、ドデシル硫酸ソーダ (sodium dodecyl sulfate)
EHD3	ハロフギノン (halofuginone)
ITGB3	アブシキシマブ (abciximab)、カルボキシエチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyethylpyrrole phosphatidylethanolamine)、カルボキシヘプチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyheptylpyrrole phosphatidylethanolamine)、シレンジタイド (cilengitide)、CV 3988、cyclic(iso-aspartate-Gly-Arg-Cys-Gly-Val-Arg-Tyr)、エタラシズマブ (etaracizumab)、RUC-4、チロフィバン (tirofiban)、TP 9201
MFSD2B	スフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate)
PARVE	TRIP6
PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PLEK	1,4,5-IP3、デキサメタゾン (dexamethasone)、ザイモサン (zymosan)、ヘパリン (heparin)、レボドパ (levodopa)、リポポリサッカライド (lipopolysaccharide)、Ro31-8220、SFLLRN (PAR1-activator)、トレチノイン (tretinoin)
PTP4A2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、 $\beta$ -エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、FTI-277、過酸化水素 (hydrogen peroxide)、乳酸 (lactic acid)、マグネシウム (magnesium)
RAP1B	カングレロール (cangrelor)、エンパグリフロジン (empagliflozin)、イロプロスト (iloprost)、LY294002、ニコチン (nicotine)、R59949、Ro31-8220、テモゾロマイド (temozolomide)、TGX-221、ウォルトマンニン (wortmannin)
TSPAN15	CMTM6、TGFA

## (項目C1)

ある疾患の治療または予防剤を探索するためのスクリーニング方法であって、

該疾患に関連する特定のネットワーク関連の調節作用を有する分子を同定する工程と、

該分子を該疾患の治療または予防剤として機能するかどうかを確認する工程と

を含む、方法。

(項目 C 2)

前記ネットワークが、前記疾患の 1 または複数の診療情報に基づいて構築される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 C 3)

前記診療情報が、前記疾患の特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 C 4)

前記確認する工程が、

(a) 既存のデータベースおよび／または論文情報を用いて前記分子の情報を収集し、前記疾患との関係性を確認する工程、

(b) 線維化組織における前記分子の発現を確認する工程、

(c) 既存のデータベースおよび／または論文情報を用いて前記分子の制御に関連する化合物の情報を検索する工程、

(d) 線維化現象を細胞レベルで再現し、前記分子の作用を確認する工程、および／または

(e) 前記分子によって構成されるネットワークを特定し、該ネットワークが前記疾患において異常を示しているかどうかを確認する工程

のいずれか 1 つまたは複数によって行われる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 C 5)

前記疾患が、特発性肺線維症 (IPF) を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

[0005] 本開示において、上記の 1 つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。なお、本開示のさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで

理解すれば、当業者に認識される。

[0006] なお、上記した以外の本開示の特徴及び顕著な作用・効果は、以下の発明の実施形態の項及び図面を参照することで、当業者にとって明確となる。

### 発明の効果

[0007] 本開示により、ヒトのデータを用いてデータ駆動的に創薬標的探索をすることが可能となる。これにより、疾患発症メカニズムなどが分子レベルで十分に理解されていない特発性肺線維症等の難病について有望な創薬標的を提供する。

### 図面の簡単な説明

[0008] [図1A]図 1 Aは、本開示の一実施形態における診療情報および血清サンプル収集のフローチャートである。

[図1B]図 1 Bは、本開示の一実施形態における診療情報の構造化プロセスを示す模式図である。

[図2A]図 2 Aは、本開示の一実施形態に係るコホートデータ構造図である。

[図2B]図 2 Bは、本開示の一実施形態に係る解析ワークフローの概念図である。

[図2C]図 2 Cは、本開示の一実施形態に係るsubset bindingの概念図である。

[図3]図 3は、本開示の一実施形態において、解析によって見出されたタンパク質のTargetMineによるタンパク質相互作用 (P P I) とハブ分子を示す模式図である。

[図4]図 4は、本開示の一実施形態において、I P Aによるコア分子が構成するネットワークを示す模式図である。7つのコア分子のすべてが乗っているネットワーク (Carbohydrate Metabolism、Small Molecule Biochemistry、Cellular Assembly and Organization) を見出した。

[図5]図 5は、本開示の一実施形態において、コア分子の上流制御因子解析に基づくponatinibによる制御関係ネットワークを示す模式図である。

[図6]図 6は、本開示の一実施形態において、主要なタンパク質の病変部にお

ける発現を確認した結果を示す写真である（免疫染色、独立コホート）。

[図7A]図7Aは、SB431542によるEMT阻害作用を示すグラフである。

[図7B]図7Bは、ポナチニブによるEMT阻害作用を示すグラフである。

### 発明を実施するための形態

[0009] 以下、本開示を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0010] 以下に本明細書において特に使用される用語の定義および／または基本的技術内容を適宜説明する。

[0011] 本明細書において、「約」とは、後に続く数値の±10%を意味する。

[0012] 本明細書において、「ABL」とは、*abelson (abl)* 遺伝子またはその遺伝子産物をいう。ABL1として知られるチロシンプロテインキナーゼABL1は、ヒトでは第9染色体上にあるABL1遺伝子によってコードされ、細胞分化、細胞分裂、細胞接着および／またはストレス応答のプロセスに関与すると言われているタンパク質である。c-*Ab1*は哺乳類ゲノム内で見つかった遺伝子を指し、v-*Ab1*は当初*Abelson murine leukemia virus*から分離されたウイルス性遺伝子を指す。

[0013] 本明細書において、「ABL阻害剤」とは、*Ab1*の機能、発現または産生などを阻害することで、ABLとしての機能を低減または消失させる剤を

いう。ABL阻害剤としては、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、テモゾロミド (temozolomide)、イマチニブ (imatinib)、スニチニブ (sunitinib)、ニロチニブ (nilotinib)、サラカチニブ (saracatinib)、ウムブラリシブ (umbralisib)、ボスチニブ (bosutinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0014] 本明細書において、「RET」とは、GDNFファミリーの細胞外シグナル伝達分子を結合する受容体型チロシンキナーゼであり、ヒトではRET遺伝子にコードされる。RET遺伝子の機能喪失型変異はヒルシュスプルング病の発症と関係しており、機能獲得型変異は甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫症2A型と2B型を含む、さまざまなタイプのがんの発症と関係している。RETにおける変異は、甲状腺細胞の機能を調節する炎症メディエーター、たとえばケモカイン受容体、サイトカイン、メタロプロテアーゼなどをコードする遺伝子の調節不全を誘導することが示されている。

[0015] 本明細書において、「RET阻害剤」とは、RETの機能、発現または産生などを阻害することで、RETとしての機能を低減または消失させる剤をいう。RET阻害剤としては、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、イマチニブ (imatinib)、ソラフェニブ (sorafenib)、スニチニブ (sunitinib)、カボザンチニブ (cabozantinib)、クリゾチニブ (crizotinib)、モテサニブ (motesanib)、パゾパニブ (pazopanib)、アレクチニブ (alectinib)、プラルセチニブ (pralsetinib)、セルペルカチニブ (selpercatinib)、レンバチニブ (lenvatinib)、バンデタニブ (vandetanib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0016] 本明細書において、「SRC」(Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src)とは、ヒトにおいてSRC遺伝子にコードされる非受容体型チロシンキナーゼタンパク質である。がん原遺伝子c-Srcあるいは単にc-Srcとしても知られている。このタンパク質は他のタンパク質の特定のチロシン残基をリン酸化する。c-Srcチロシンキナーゼの活性の上昇は、他のシグナルを促進することによってがんの進行と関連していることが示唆され

ている。c-SrcはSH2ドメイン、SH3ドメイン、チロシンキナーゼドメインを含んでいる。Srcファミリーキナーゼには、c-Src、YES1、FYN、FGR、LYN、BLK、HCK、Lckの9種類が存在する。これらのSrcファミリーの発現は、全ての組織ならびに細胞種全体で同じではない。Src、Fyn、Yesは、全ての細胞種で遍在的に発現しているが、その他は造血細胞において一般に見られる。Srcファミリーキナーゼは、急性炎症反応に関与する細胞内シグナル伝達タンパク質として重要であり、そのリン酸化は炎症性メディエーターの発現や産生の程度を決定する要素の一つである。

[0017] 本明細書において、「SRCファミリー阻害剤」とは、Srcファミリーキナーゼの機能、発現または産生などを阻害することで、Srcファミリーキナーゼとしての機能を低減または消失させる剤をいう。SRCファミリー阻害剤としては、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、アフアチニブ (afatinib)、ダサチニブ (dasatinib)、サラカチニブ (saracatinib)、ボスチニブ (bosutinib)、バンデタニブ (vandetanib)、ニロチニブニロチニブ (nilotinib)、エルロチニブ (erlotinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0018] 本明細書において、「ERK1/2」とは、MAPK (mitogen-activated protein kinase) のサブファミリーのうちの1つであり、分子量が44 kDaのERK1と42 kDaのERK2からなる。アミノ酸配列の一次構造は互いに85%の相同性を有する。ERK1/2は、細胞表面受容体からのシグナルを核転写因子に伝達し、さまざまな細胞プロセスを調節する。またERK1/2は、サイトカイン、成長因子、照射、浸透圧や温度の変動、物理的ストレスなどによって刺激されることが知られている。ERK1およびERK2の活性化は、上流MAPキナーゼであるMEK1およびMEK2の、ヒトThr202/Tyr204配列もしくはラット・マウスのThr183/Tyr185配列のT-E-Yモチーフが2重リン酸化されることにより起こる。活性化されたMAPキナーゼは核に移行し、そこで細胞増殖、

アポトーシス、分化などを調節する転写因子をリン酸化する。

[0019] 本明細書において、「ERK1/2リン酸化阻害剤」とは、ERK1/2の機能、発現または産生などを阻害することで、ERK1/2としての機能を低減または消失させる剤をいう。ERK1/2阻害剤としては、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、ベムラフェニブ (vemurafenib)、ダベラフェニブ (daberafenib)、セルメチニブ (selumetinib)、エンコラフェニブ (encorafenib)、ビニメチニブ (binimetinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0020] 本明細書において、「FLT3」とは、ヒトにおいてはFLT3遺伝子によってコードされているタンパク質であり、CD135または fetal liver kinase-2 (Flk2)としても知られている。FLT3は、受容体型チロシンキナーゼクラスIIIに属するサイトカイン受容体である。多くの造血前駆細胞の表面に発現しており、FLT3のシグナル伝達は、造血幹細胞や前駆細胞の正常な発生に重要である。FLT3遺伝子は、急性骨髄性白血病 (AML)において最も頻繁に変異する遺伝子の一つであり、FLT3に変異のない一部のAML患者の芽球では、野生型のFLT3が高レベルであることが報告されている。これらの高値は予後不良と関連する可能性がある。

[0021] 本明細書において、「FLT3阻害剤」とは、FLT3の機能、発現または産生などを阻害することで、FLT3としての機能を低減または消失させる剤をいう。FLT3阻害剤としては、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、ニンテダニブ (nintedanib)、レゴラフェニブ (regorafenib)、スニチニブ (sunitinib)、ミドスタウリン (midostaurin)、ゾチラシクリブ (zotiraciclib)、ソラフェニブ (sorafenib)、カボザンチニブ (cabozantinib)、クリゾチニブ (crizotinib)、イマチニブ (imatinib)、キザルチニブ (quizartinib)、ファミチニブ (famitinib)、クレノラニブ (crenolanib)、プラルセチ



ニブ (pralsetinib)、ジルテルチニブ (gilteritinib)、ドビチニブ (dovitinib)、ブリガチニブ (brigatinib)、フェドラチニブ (fedratinib)、ペキシダルチニブ (pexidartinib)、アムバチニブ (amuvatinib)、レスタウルチニブ (lestaurtinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0022] 本開示において、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤について、ある物質は各々の1つの阻害効果しかない場合もあるが、2つ以上の阻害効果を同じ物質が有し得ることが理解される。

[0023] 本明細書において、「診療情報」とは、広義に解釈され、診療の過程で、患者の身体状況、病状、治療等について、医療従事者が知り得たあらゆる情報をいう。例えば、疾患に特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む。

[0024] 本明細書において、「診療情報に関連する分子」とは、診療情報の変化に応じて機能、発現または産生などが変動する分子をいう。

[0025] 本明細書において、「ハブ分子」とは、複数の分子によって構築されるネットワークにおいて、他の分子との相互作用が多い分子をいう。代表的には、ハブ分子は、他の分子と比較して、当該ハブ分子を調節すると、他の分子を調節するよりも多くのネットワークが調節される分子をいう。

[0026] 本明細書において「治療」とは、広義には予防的および／または治療的のいずれかで、狭義には病的な状態からの改善（治癒）を目的として、疾患または状態の少なくとも1つの症状を緩和する、弱化させる、または改善すること、追加の症状を予防する、疾患または状態を阻害する、例えば、疾患または状態の発症を抑止する、疾患または状態を軽減する、疾患または状態の後退を引き起こす、疾患または状態により引き起こされる状態を軽減する、または疾患または状態の症状を停止させることを含む。本明細書において「治療」とは、病的な状態からの改善（治癒）を目的として、疾患または状態の少なくとも1つの症状を緩和する、弱化させる、または改善することをい

う。

[0027] 本明細書において「予防」とは、疾患状態に曝露されるまたはこれに罹患し易い恐れがあるが、疾患状態の症状をまだ経験していないかまたは示していない対象において、疾患状態の臨床的症状を発症させないことを表す。

[0028] 本明細書において、「遺伝子」とは、遺伝形質を規定する因子をいい、「遺伝子」は、核酸自体であり得、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」「RNA」および「DNA」を指すことがあり、時に核酸によってコードされるタンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド又はペプチドを指すこともあり、当業者は文脈に応じて適切に理解し得る。こうしたタンパク質をコードする遺伝子は、対象となる生物において内因性であってもよいし、外因性であってもよい。また、公知のこれらの遺伝子を適宜利用できる。遺伝子としては、由来を問わないで利用できる。すなわち、遺伝子は、対象となる生物以外の他の種の生物、他の属の生物に由来するものであってもよいし、動物、植物、真菌（カビ等）、細菌などの生物に由来するものであってもよい。こうした遺伝子に関する情報は、当業者であれば、NCBI (National Center for Biotechnology Information ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 等のHPにアクセスすることにより適宜入手できる。これらの遺伝子は、各活性を有する限りにおいて、データベース等において開示される配列情報と一定の関係性を有するタンパク質をコードする遺伝子であってもよい。

[0029] 本明細書において「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーをいう。このポリマーは、直鎖であっても分岐していてもよく、環状であってもよい。アミノ酸は、天然のものであっても非天然のものであってもよく、改変されたアミノ酸であってもよい。この用語はまた、複数のポリペプチド鎖の複合体へとアセンブルされたものを包含し得る。この用語はまた、天然または人工的に改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。そのような改変としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作もしくは改変

(例えば、標識成分との結合体化)が包含される。この定義にはまた、例えば、アミノ酸の1または2以上のアナログを含むポリペプチド(例えば、非天然アミノ酸などを含む)、ペプチド様化合物(例えば、ペプチド)および当該分野において公知の他の改変が包含される。本明細書において、「アミノ酸」は、アミノ基とカルボキシル基を持つ有機化合物の総称である。本開示の実施形態に係る抗体が「特定のアミノ酸配列」を含むとき、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸が化学修飾を受けていてもよい。また、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸が塩、または溶媒和物を形成していてもよい。また、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸がL型、またはD型であってもよい。それらのような場合でも、本開示の実施形態に係る蛋白質は、上記「特定のアミノ酸配列」を含むといえる。蛋白質に含まれるアミノ酸が生体内で受ける化学修飾としては、例えば、N末端修飾(例えば、アセチル化、ミリスチル化等)、C末端修飾(例えば、アミド化、グリコシルホスファチジルイノシトール付加等)、または側鎖修飾(例えば、リン酸化、糖鎖付加等)等が知られている。アミノ酸は、本開示の目的を満たす限り、天然のものでも非天然のものでもよい。

[0030] 本明細書において「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのヌクレオチドのポリマーをいい、DNAおよびRNAが含まれる。この用語はまた、「オリゴヌクレオチド誘導体」または「ポリヌクレオチド誘導体」を含む。「オリゴヌクレオチド誘導体」または「ポリヌクレオチド誘導体」とは、ヌクレオチドの誘導体を含むか、またはヌクレオチド間の結合が通常とは異なるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドをいい、互換的に使用される。そのようなオリゴヌクレオチドとして具体的には、例えば、2'-O-メチル-リボヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がホスホロチオエート結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がN3'-P5'ホスホロアミデート結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のリボ

ースとリン酸ジエステル結合とがペプチド核酸結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5プロピニルウラシルで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5チアゾールウラシルで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のシトシンがC-5プロピニルシトシンで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のシトシンがフェノキサジン修飾シトシン (phenoxazine-modified cytosine) で置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、DNA中のリボースが2'-O-プロピルリボースで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体およびオリゴヌクレオチド中のリボースが2'-メトキシエトキシリボースで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体などが例示される。他にそうではないと示されなければ、特定の核酸配列はまた、明示的に示された配列と同様に、その保存的に改変された改変体 (例えば、縮重コドン置換体) および相補配列を包含することが企図される。具体的には、縮重コドン置換体は、1またはそれ以上の選択された (または、すべての) コドンの3番目の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作成することにより達成され得る (Batzer et al., *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.* 260: 2605-2608 (1985); Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994))。本明細書において「核酸」はまた、遺伝子、cDNA、mRNA、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドと互換可能に使用される。本明細書において「ヌクレオチド」は、天然のものでも非天然のものでもよい。

[0031] アミノ酸は、その一般に公知の3文字記号か、またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionにより推奨される1文字記号のいずれかにより、本明細書中で言及され得る。ヌクレオチドも同様に、一般に認知された1文字コードにより言及さ

れ得る。本明細書では、アミノ酸配列および塩基配列の類似性、同一性および相同性の比較は、配列分析用ツールであるBLASTを用いてデフォルトパラメータを用いて算出される。同一性の検索は例えば、NCBIのBLAST 2.2.28 (2013.4.2発行)を用いて行うことができる。本明細書における同一性の値は通常は上記BLASTを用い、デフォルトの条件でアラインした際の値をいう。ただし、パラメータの変更により、より高い値が出る場合は、最も高い値を同一性の値とする。複数の領域で同一性が評価される場合はそのうちの最も高い値を同一性の値とする。類似性は、同一性に加え、類似のアミノ酸についても計算に入れた数値である。

[0032] (好ましい実施形態)

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでない。したがって、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができる。

[0033] (予防または治療剤)

本開示の一局面において、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む、特発性肺線維症(IPF)の治療または予防剤が提供される。

[0034] 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、慢性かつ進行性の難治性呼吸器疾患であり、指定難病特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) に含まれる。IPFは診断確定後の平均生存期間は3~5年、急性増悪後の生存期間は2か月以内ときわめて予後不良である。ステロイドに反応しない場合が多く、薬剤治療の選択肢は抗線維化薬のピルフェニドンとニンテダニブの2剤のみであり、その治療効果は限定的であり、根本的な治療法は確立されていない。本症の発病機構が不明であるために、従来法に依らない革新的な創薬ターゲット探索へのアプロー

チが求められている。

[0035] エクソソームは、ほとんどの細胞が分泌する直径30nm~100nmの細胞外小胞体であり、エクソソーム内に含まれる脂質、タンパク質、miRNA、代謝物質などが他細胞へ受け渡されることで、様々な細胞間情報伝達を担うことが判明し、これらの分子の発現状態が細胞の状態や疾患の進展と深く関係していることが、がんをはじめとする多くの疾患で明らかになってきた。これらの発見に伴ってエクソソームを用いたバイオマーカーの探索や創薬への応用に注目が集まってきた。本発明者らは、COPDをはじめとする呼吸器疾患エクソソームのプロテオーム解析から、病態や重症度と相関するバイオマーカーを同定してきた。また、IPFについては、血清エクソソームに含まれるmiRNAがIPF患者肺組織のmiRNA発現の特異的な変化を反映していることが示唆された。そこで、様々な細胞が関与し、多様な病態を示すIPFを含む特発性間質性肺炎の患者血清中エクソソームの解析は、その多様な病態を反映する可能性が高く、近年発達がめざましいプロテオーム解析技術を活用した網羅的な分子情報の取得に取り組んだ。以上の背景のもと、本発明者らは、IPFを含む間質性肺炎の診療情報・血清エクソソームのプロテオームデータのデータベース構築と患者層別化アルゴリズムの開発を行った。

[0036] 本開示の一実施形態において、本開示の特発性肺線維症（IPF）の治療または予防剤は、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤であってもよく、あるいは、これらのうち少なくとも2つの阻害剤としての機能を備える剤であってもよい。本開示の特発性肺線維症（IPF）の治療または予防剤は、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤としての機能を含み、好ましくは前記治療または予防剤が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少なくとも2以上の阻害剤としての機能を有し、さらに好ましくは、前記治療または予防剤

が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有するものである。

[0037] 一実施形態において、ABL阻害剤は、AbIの機能、発現または産生などを阻害することで、ABLとしての機能を低減または消失させる剤をいい、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、テモゾロミド (temozolomide)、イマチニブ (imatinib)、スニチニブ (sunitinib)、ニロチニブ (nilotinib)、サラカチニブ (saracatinib)、ウムブラリシブ (umbralisib)、ボスチニブ (bosutinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0038] 一実施形態において、RET阻害剤は、RETの機能、発現または産生などを阻害することで、RETとしての機能を低減または消失させる剤をいい、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、イマチニブ (imatinib)、ソラフェニブ (sorafenib)、スニチニブ (sunitinib)、カボザンチニブ (cabozantinib)、クリゾチニブ (crizotinib)、モテサニブ (motesanib)、パゾパニブ (pazopanib)、アレクチニブ (alectinib)、プラルセチニブ (pralsetinib)、セルペルカチニブ (selpercatinib)、レンバチニブ (lenvatinib)、バンデタニブ (vandetanib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0039] 一実施形態において、SRCファミリー阻害剤は、Srcファミリーキナーゼの機能、発現または産生などを阻害することで、Srcファミリーキナーゼとしての機能を低減または消失させる剤をいい、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、アファチニブ (afatinib)、ダサチニブ (dasatinib)、サラカチニブ (saracatinib)、ボスチニブ (bosutinib)、バンデタニブ (vandetanib)、ニロチニブニロチニブ (nilotinib)、エルロチニブ (erlotinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0040] 一実施形態において、ERK1/2リン酸化阻害剤は、ERK1/2の機能、発現または産生などを阻害することで、ERK1/2としての機能を低減または消失させる剤をいい、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、ベムラフ

エニブ (vemurafenib)、ダベラフェニブ (daberafenib)、セルメチニブ (selumetinib)、エンコラフェニブ (encorafenib)、ビニメチニブ (binimetinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0041] 一実施形態において、FLT3阻害剤は、FLT3の機能、発現または産生などを阻害することで、FLT3としての機能を低減または消失させる剤をいい、例えば、ポナチニブ (ponatinib)、ニンテダニブ (nintedanib)、レゴラフェニブ (regorafenib)、スニチニブ (sunitinib)、ミドスタウリン (midostaurin)、ゾチラシクリブ (zotiraciclib)、ソラフェニブ (sorafenib)、カボザンチニブ (cabozantinib)、クリゾチニブ (crizotinib)、イマチニブ (imatinib)、キザルチニブ (quizartinib)、ファミチニブ (famitinib)、クレノラニブ (crenolanib)、プラルセチニブ (pralsetinib)、ジルテルチニブ (gilteritinib)、ドビチニブ (dovitinib)、ブリガチニブ (brigatinib)、フェドラチニブ (fedratinib)、ペキシダルチニブ (pexidartinib)、アムバチニブ (amuvatinib)、レスタウルチニブ (lestaurtinib)などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。

[0042] 本開示においては、実施例において説明するとおり、IPF患者の診療情報をもとに関連分子を抽出し、その分子の発現を制御する中間分子として、ABL、RET、SRCファミリー、ERK1/2、およびFLT3を見出している。そのため、これらの5つの中間分子を阻害する機能を備えた分子であれば、本開示のIPFの治療または予防剤として機能し得るといえ、例えば、そのような治療または予防剤としては、上記のようなABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を挙げることができ、好ましくはポナチニブを用いることができる。

[0043] 抗線維化薬として臨床使用されているニンテダニブがIPF治療にも使用できることや、線維化や炎症といったIPFに関係する現象についての報告があるかどうか、また当該分子を抑制することにより、より多くの下流分子



が同時に抑制できるかどうかといった点を考慮すると、本開示の一実施形態において、本開示のIPFの治療または予防剤は、少なくともERK1/2阻害剤、またはSRCファミリー阻害剤としての機能を備えていることが好ましい。また他の実施形態において、本開示のIPFの治療または予防剤は、ERK1/2阻害剤およびSRCファミリー阻害剤としての機能を備えていることが好ましい。さらに他の実施形態において、本開示のIPFの治療または予防剤は、ERK1/2阻害剤および/またはSRCファミリー阻害剤としての機能に加えて、FLT3阻害剤、RET阻害剤、および/またはABL阻害剤としての機能を含むことが好ましい。

[0044] (IPFマーカーまたは診断剤)

本開示の一局面において、特発性肺線維症(IPF)の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症(IPF)のマーカーまたは診断剤が提供される。

[0045] 実施例において示したとおり、本開示においては、異種データ間で連関のある項目群を紐付けて検出するアルゴリズム(subset binding)を用いて、診療情報とプロテオームデータから、IPFの症状(例えば、特徴的な読影所見、診察記録、および/または血液検査値データなど)と共起するタンパク質を検出している。すなわち、これらの分子は、IPFの症状に関連してその発現が変動する分子ということができ、具体的には、そのような分子として、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1、PNP、FHL1、PCMT1、PIP4P2、HEBP2、CAPN1、PLXDC2、PTPN6、LYN、TAOK3、RAN、CNP、MIF、CD68、CRKL、EHD3、ITGB3、MFSD2B、PARVB、PCMT1、PLEK、PTP4A2、RAP1B、およびTSPAN15を挙げることができる。

[0046] 一実施形態において、そのような分子として、ANXA7、ITIH1、

ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、SRI、ALOX12、PEF1、PTPN6、LYN、RAN、およびMIFを挙げることができる。他の実施形態において、IPFの特徴的な読影所見、診察記録、血液検査値データと共起する20個のタンパク質について、互いにどのように関係しているのかを調査すると、相互への関連が特に多い分子を4つ見出すことができ、これらの分子は、直接、あるいは間接的に20個の分子の中のより多くの分子と関係している分子（ハブ分子）ということができる。具体的に、そのようなハブ分子として、LYN、PTPN6、MIF、及びRANを挙げることができる。

[0047] また本開示の一実施形態において、subset bindingを用いて、診療情報とプロテオームデータを解析すると、複数の診療情報と共起したタンパク質（コア分子）を得ることができる。したがって、一実施形態において、本開示のマーカ―または診断剤は、特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子、またはその検出剤を含むことができる。またこのようなコア分子としては、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、およびPEF1を挙げることができる。

[0048] また本開示の一実施形態において、上記のようなコア分子の発現を制御する上流の分子を探索することで、上流制御分子を得ることができ、その上流制御分子自体も、IPFの病態に何らかの関与をしている分子と考えることができる。したがって、本開示のマーカ―または診断剤としては、特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子の発現を制御する分子、またはその検出剤を含むことができ、具体的には、そのような分子としては、ESR1、CCDN1、NOS2、CCR2、PRKAA1、MKNK1、及びMMP14を挙げることができる。

[0049] 本開示においては、異種データ間で連関のある項目群を紐付けて検出するアルゴリズム（subset binding）を用いて、診療情報とプロテオームデータから、IPFの症状（例

例えば、特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値データなど)と共起するタンパク質を検出している。したがって、このような分子の調節剤または阻害剤は、IPFの症状に関連する分子の調節剤または阻害剤といえることから、IPFの治療または予防剤として用いることができる。具体的に、IPFの症状と共起するタンパク質としては、本明細書の他の箇所で例示した分子を挙げるができる。

[0050] 一実施形態において、上記のようなコア分子の発現を制御する上流の分子を探索することで、上流制御分子を得ることができ、その上流制御分子自体も、IPFの病態に何らかの関与をしている分子と考えることができる。したがって、そのような上流制御分子の調節剤または阻害剤もIPFの治療または予防剤として機能すると考えられる。そのため、本開示のIPFの治療または予防剤は、IPFの複数の診療情報に関連する分子の調節剤または阻害剤を含むことができ、具体的には、そのような分子としては、本明細書の他の箇所で例示した分子を挙げるができる。

[0051] 本開示の一実施形態において、特発性肺線維症（IPF）の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子の調節剤または阻害剤としては、例えば以下の表の右欄に記載される化合物または薬剤を挙げるができるが、これらに限られるものではない。

[0052]

[表2A]

ANXA7	AR-A014418、フルオロメチル 2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル) ビニルエーテル (fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether)、クロフィブラート (Clofibrate)、ゲムフィブロジル (gemfibrozil)、ゲルダナマイシンリポ多糖 (geldanamycin lipopolysaccharide)、ピリニクス酸 (pirinixic acid)
ITIH4	セマキシニブ (semaxinib)、TO-901317、4-tert-オクチルフェノール (4-tert-octylphenol)、メタピリレン (methapyrilene)、GnRHアナログ (GnRH analog)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、百日咳毒素 (Pertussis toxin)、ニトロフラントイン (nitrofurantoin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol)、フィトヘマグルチニン (phytohemagglutinin)、β-エストラジオール (beta-estradiol)
MRPS17	コビメチニブ (cobimetinib)、ピクテリシブ (pictilisib)、ロスコピチン (roscovitine)、トポテカン (topotecan)、イソチオシアン酸フェネチル (phenethyl isothiocyanate)、ベキサロテン (bexarotene)、ドゼタキセル (docetaxel)、トレチノイン (tretinoin)、トリコスタテンA (trichostatin A)、カンプトテシン (camptothecin)、エクリタセルチブ (ecclitasertib)、エルロチニブ (erlotinib)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)、ゲムシタピン (gemcitabine)、タネスピマイシン (tanespimycin)
AGRN	クロピドグレル (clopidogrel)、二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)
SRI	GnRHアナログ (GnRH analog)、タプシガルギン (thapsigargin)、メチルプレドニゾン (methylprednisolone)、SP2509、デシタピン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)、タゼメトスタット (tazemetostat)、カルシマイシン (calcimycin)
ALOX12	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、テトラデカノイルホルボルアセタート (tetradecanoylphorbol acetate)、ニトロアルギニン (nitroarginine)、バルプロ酸 (valproic acid)
PEF1	Z-LLL-CHO
PNP	トポテカン (topotecan)、タプシガルギン (thapsigargin)、プロスタグランジンE2 (prostaglandin E2)
FHL1	二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)

[表2B]

PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PIP4P2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、 $\beta$ -エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、乳酸 (lactic acid)
HEBP2	GnRHアナログ (GnRH analog)
CAPN1	ダントロレン (dantrolene)、ベラパミル (verapamil)、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、イマチニブ (imatinib)
PLXDC2	デスマプレシン (desmopressin)、グルカゴン (glucagon)、 $\beta$ セクレターゼ阻害剤 IV (beta-secretase inhibitor IV)
PTPN6	オルトバナジン酸ナトリウム (sodium orthovanadate)、ペルバナジン酸 (pervanadate)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)
LYN	PP2/AG1879 チロシンキナーゼ阻害剤 (PP2/AG1879 tyrosine kinase inhibitor)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、ダサチニブ (dasatinib)、テトラデカノイルホルボルアセタート (tetradecanoylphorbol acetate)
TAOK3	TAO3阻害剤 (TAO3 inhibitor)
RAN	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、1,2-ジチオール-3-チオン (1,2-dithiol-3-thione)、タゼメトスタット (tazemetostat)、デシタビン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)
CNP	パクリタキセル (paclitaxel)、4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid)、シトカラシンD (cytochalasin D)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)
MIF	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、デキサメサゾン (dexamethasone)、D-グルコース (D-glucose)、CD40LG

[表2C]

CD68	2-メルカプト酢酸 (2-mercaptoacetate)、安息香酸 (benzoic acid)、BMS 182874、カンレノ酸カリウム (canrenoate potassium)、酢酸デオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone acetate)、MLN1208、ペクチン (pectin)、セサモル (sesamol)、Z-951
CRKL	クリゾチニブ (crizotinib)、エヌトレクチニブ (entrectinib)、PD 180970、PLX 4720、クルクミン誘導体 C817 (curcumin derivative C817)、ドデシル硫酸ソーダ (sodium dodecyl sulfate)
EHD3	ハロフギノン (halofuginone)
ITGB3	アブシキシマブ (abciximab)、カルボキシエチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyethylpyrrole phosphatidylethanolamine)、カルボキシヘプチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyheptylpyrrole phosphatidylethanolamine)、シレンジタイド (cilengitide)、CV 3988、cyclic(iso-aspartate-Gly-Arg-Cys-Gly-Val-Arg-Tyr)、エタラシズマブ (etaracizumab)、RUC-4、チロフィバン (tirofiban)、TP 9201
MFSD2B	スフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate)
PARVE	TRIP6
PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PLEK	1,4,5-IP3、デキサメタゾン (dexamethasone)、ザイモサン (zymosan)、ヘパリン (heparin)、レボドパ (levodopa)、リポポリサッカライド (lipopolysaccharide)、Ro31-8220、SFLLRN (PAR1-activator)、トレチノイン (tretinoin)
PTP4A2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、β-エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、FTI-277、過酸化水素 (hydrogen peroxide)、乳酸 (lactic acid)、マグネシウム (magnesium)
RAP1B	カングレロール (cangrelor)、エンパグリフロジン (empagliflozin)、イロプロスト (iloprost)、LY294002、ニコチン (nicotine)、R59949、Ro31-8220、テモゾロマイド (temozolomide)、TGX-221、ウォルトマンニン (wortmannin)
TSPAN15	CMTM6、TGFA

## [0053] (スクリーニング方法)

本開示の一局面において、ある疾患の治療または予防剤を探索するためのスクリーニング方法であって、該疾患に関連する特定のネットワーク関連の調節作用を有する分子を同定する工程と、該分子を該疾患の治療または予防剤として機能するかどうかを確認する工程とを含む、方法が提供される。

- [0054] 本開示においては、異種データ間で連関のある項目群を紐付けて検出するアルゴリズム (subset binding) を用いて、診療情報とプロテオームデータから、IPFの症状（例えば、特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値データなど）と共起するタンパク質を検出することができる。したがって、同様の手法を用いて、他の疾患についても、疾患に関連する分子によって構成されるネットワークを見出し、そのネットワークを構成する分子や、その分子の調節作用を有する分子を同定することで、当該疾患の治療または予防剤として機能することが期待できる。
- [0055] 本開示の方法は、侵襲的手法をとることなく、患者診断や鑑別に資することができるため、対象疾患として、疾患発症メカニズムなどが分子レベルで十分に理解されていない難病にも適用することができる。例えば、そのような疾患としては、原因が特定できない特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias : IIPs) を挙げることができ、IIPは、臨床病理学的疾患単位として、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP)、特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP、idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : idiopathic BOOP)、急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP)、剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia : DIP)、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease : RB-ILD)、リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia : LIP) などに分類される。厚生労働省の特定疾患認定基準では、NSIP、COPなどのIPF以外のIIPsの診断には外科的肺生検 (surgical lung biopsy : SLB) を必要としているため、本開示の方法は特に有用である。
- [0056] 一実施形態において、上記ネットワークを構成する分子や、その分子の調節作用を有する分子が、当該疾患の治療または予防剤として機能するかどうか

かは、例えば、以下のような手法、またその組み合わせによって妥当性を確認することができる：

既存のデータベースや論文情報を用いて分子の情報を収集し疾患との関係性を確認する、

線維化組織における分子の発現を確認する、

既存のデータベースや論文情報を用いて分子の制御にかかわる化合物情報を見出す、

線維化現象を細胞レベルで再現し、化合物の作用を確認する、

当該分子が構成分子となっているネットワークを特定し、そのネットワークが疾患において異常を示しているのかどうかを確認する。

[0057] 本開示の他の局面において、特発性肺線維症（IPF）を治療または予防するための、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む組成物が提供される。本開示の一実施形態において、このような組成物に含まれる各阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載したものをを用いることができる。

[0058] また本開示の他の局面において、特発性肺線維症に罹患した患者またはそのおそれがある患者を治療または予防するための方法であって、治療または予防有効量のABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を該対象に投与する工程を含む、方法が提供される。本開示の一実施形態において、このような方法において使用される各阻害剤は、本明細書の他の箇所に記載したものをを用いることができる。

[0059] （一般技術）

本明細書において用いられる分子生物学的手法、生化学的手法、微生物学的手法は、当該分野において周知であり慣用されるものであり、例えば、Sambrook J. et al. (1989). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harborおよびその3rd Ed. (2001)；



Ausubel, F. M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Ausubel, F. M. (1989). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Innis, M. A. (1990). PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press; Ausubel, F. M. (1992). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Ausubel, F. M. (1995). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Innis, M. A. et al. (1995). PCR Strategies, Academic Press; Ausubel, F. M. (1999). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, and annual updates; Sninsky, J. J. et al. (1999).

PCR Applications: Protocols for Functional Genomics, Academic Press、別冊実験医学「遺伝子導入&発現解析実験法」羊土社、1997などに記載されており、これらは本明細書において関連する部分（全部であり得る）が参考として援用される。

- [0060] 人工的に合成した遺伝子を作製するためのDNA合成技術および核酸化学については、例えばGeneArt、GenScript、Integrated DNA Technologies (IDT)などの遺伝子合成やフラグメント合成サービスを用いることもでき、その他、例えば、Gait, M. J. (1985). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Gait, M. J. (1990). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein, F. (1991). Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Adams, R. L. et al. (1992). The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall; Shabarova, Z. et al. (1994). Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids, Weinheim; Blackburn, G. M. et al. (1996). Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford University Press; Hermanson, G. T. (1996). Bioconjugate Techniques, Academic Pressなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

[0061] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0062] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

**実施例**

[0063] (実施例1：臨床情報の収集)

本実施例において臨床情報（診療情報および血液サンプル）を収集した患者数およびその特性を表3に示す。

[表3]

患者数および患者の特性					
	年齢 (平均年齢: 62.7)			性別	
人数	601			58	
女性/男性	158/263			21/17	
年齢平均値	62.5			61.5	
血液検査結果					
	IFF		陽性結果 IFF	IFFなし-陽性結果	その他の結果
	IFF	probable IFF	indefinite IFF	non-reactive	
人数	83	55	38	144	58
女性/男性	35/48	12/43	15/23	53/91	55/33
年齢平均値	70.6	65	65.5	66.2	66.1

[0064] データ収集の全体の流れを図1Aに示した。診療情報（電子カルテ記載事項、CT画像読影所見、血液生化学検査値、基本情報、初診時間診票）の収集から入力データ生成については図1Bに示す手順に従って行った。例えば、電子カルテ記載事項（診察記録と呼ぶ）は、あらかじめ項目を設定して作

成したフォーマット（テンプレートと呼ぶ）を用いて診察時に入力する、もしくは、すでに自然言語で自由記載された記載事項や初診時間診票からマニュアルでそのテンプレートに情報を抜き出して、構造化データとして収集した。例えば読影所見は自然言語処理により病変に関連する情報とそれが観察された部位に関する情報をペアとし、さらにその病変が認められたのか（positive）、認められなかったのか（negative）、あるいは疑われるのか（suspected）の情報を紐付けた形で機械的に抽出し、マニュアルで修正後にその特徴を one-hot vector で表現してその後の解析に用いることとした。また血液検査結果は、あらかじめ選択した項目にその検査値をマニュアルで抽出して構造化データとして収集した。また、上記の診療情報は、プロテオームデータを取得するための血清を得るための採血日、あるいは近い日付にて収集した。なお、プロテオームデータは、血清よりエクソソームを分離後、マススペクトロメトリーにより、含有するタンパク質を網羅的に測定した。それぞれ、欠損値を補填し、診療情報 6600×602 例、プロテオーム 2000×602 例のデータセットを計算に供した。

[0065] （実施例 2：診療情報およびプロテオームデータの解析）

解析に供したコホートデータセット構造を図 2 A に、解析のワークフローを図 2 B にそれぞれ示した。構造化された診療情報、及びプロテオームデータを用いた患者層別化ルールを検出には、新たに開発したアルゴリズムである subset binding を用いた。Subset binding は異種データ間で連関のある項目群を紐付けて検出するアルゴリズムであり、診療情報のようなフェノタイプ情報とオミックスデータのような生体分子情報の間で連関のある項目同士を検出することによって患者層別化ルール（例えば、生体分子 A, B, C の発現が高い患者では網状影、牽引性気管支拡張が認められる傾向がある、といったパターン）をデータ駆動的に得ることを目的としている。Subset binding は fuzzy association rule mining を基盤技術として用いており、入力した 2 つの行列（例えば、プロテオームデータと構造化された診療情報

。行が同じである必要があるが列数は異なってもよい) それぞれに対して membership function を用いて membership values を算出後に frequent itemsets を検出し、両データ由来の frequent itemsets を紐づけるようにして association rule を生成する (図 2 C)。このアルゴリズムを用いることにより、診療情報に一般的に見られるように連続値と離散値が混在するようなデータに対しても特別な前処理や事前知識を用いることなく解析を行うことができる。

[0066] (実施例 3 : 疾患関連分子の抽出)

SB (subset binding) により IPF の特徴的な読影所見、診察記録、血液検査値データと共起した上位 20 個のタンパク質名を表 4 A に、IPF の特徴的な読影所見のうち、蜂巣肺と共起した 11 個のタンパク質を表 4 B に示した。

[表4A]

蛋白質名	遺伝子名
読影所見、血液検査値、診察記録のうち2種類以上のデータと共起	
Annexin A7	ANXA7
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain	ITIH4
28S ribosomal protein S17, mitochondrial	MRPS17
Agrin	AGRN
Sarcin	SBI
Polyunsaturated fatty acid lipoxygenase	ALOX12
Peflin	PEF1
読影所見、血液検査値、診察記録のうちどれか1種類のデータと共起	
Purine nucleoside phosphorylase	PNP
Four and a half LIM domains protein1	FHL1
Protein-L-isoaspartate(D-aspartate) O-methyltransferase	PCMT1
Type 2 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 4-phosphatase	PIP4P2
Heme-binding protein 2	HEBP2
Calpain-1 catalytic subunit	CAPN1
Plexin domain-containing protein 2	PLXDC2
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6	PTPN6
Tyrosine-protein kinase Lyn	LYN
Serine/threonine-protein kinase TAK3	TAK3
GTP-binding nuclear protein Ran	RAN
2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase	CNP
Macrophage migration inhibitory factor	MIF

[表4B]

蛋白質名	遺伝子名
読影所見、血液検査値、診察記録のうちのどれか1種類のデータと共起	
CD68 molecule	CD68
CRK like proto-oncogene, adaptor protein	CRKL
EH domain containing 3	EHD3
integrin subunit beta 3	ITGB3
MFSD2 lysolipid transporter B, sphingolipid	MFSD2B
parvin beta	PARVB
protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase	PCMT1
pleckstrin	PLEK
protein tyrosine phosphatase 4A2	PTP4A2
RAP1B, member of RAS oncogene family	RAP1B
tetraspanin 15	TSPAN15

[0067] I P F との関連性をQiagen databaseを用いて検索し、表5 A および5 B にまとめて示した。

[表5A]

蛋白質名	遺伝子名	IPFとの関連性 Direct, Indirect, None	関連のある 経路の名称	関連のある 経路の名称
1 Annexin A7	ANXA7	?	9	CD40LG, IGFB, NR3C1, GPRM1, PTFE, SRC, VEG, von Hippel-Lindau tumor suppressor, VEG, miR-54b-3p, qsox1
2 Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 1	ITIH1	?	6	TGFB1, SPK1, SLC6A4, PFAR3, TNF, IL-10
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 2	ITIH2	?	2	TNF, CS
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3	ITIH3	?	2	ADAM10, TGR1
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4	ITIH4	?	3	ADAM10
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 5	ITIH5	?	3	TGFB1
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 6	ITIH6	?	3	miR1231r-3p
28S ribosomal protein S17, mitochondrial	MTFPR17	N	0	
4 Agn1	AGRN	?	8	TGFB1, SRC, VEG, CTNNA1, CS, miR-154
5 Sorcin 1 (SR1)	SR1	?	4	TGFB1, USHBP1, STAT3, miR142-3p
6 Polyunsaturated fatty acid desaturase	ALGX12	?	5	TGFB1, PFAR3, FLA2G4, PDGFRA, SLC7A11
7 Pepsin	PEP1	N	0	
8 Purine nucleoside phosphorylase	PNP	?	2	TGFB1, miR-30c-3p
9 Four and a half like domains protein1	FAH1	?	3	TGFB1, SRC, CTNNA1
18 Protein-L-isoaspartate(D-aspartate) O-methyltransferase	PCMT1	?	3	AGRN, VEG, PFAR3
11 Type 2 protein-tyrosine kinase phosphatase	PTPBP2	?	3	TNF
12 Heme-binding protein 2	HBBP2	?	3	SHMT2
13 Calpain-1 catalytic subunit	CAPN1	?	13	TGFB1, TNF, miR-23b-3p, miR51b, STAT3, VEG, VEG, PTFE, NR3C1, CTNNA1, miR-140-3p
14 Pleckstrin domain-containing protein 2	PLEK2	?	3	VEG, TNF
15 Tyrosine protein phosphatase non-receptor type 6	PTPN6	?	31	TGFB1, CD44, IL10, DHR, LFN, FLT3, SH2D1B, ABL1, LCN, RGR2, GPR1, TNF, N-acetylcysteine, NKG1, SPTA1, CTNNA1, NRK1, miR135, VEG, PTFE, MPO, IGF1R, REX, SRC, STAT3, PDGFRA, PDGFRB, ROR, CSF1R, KIT, NRP1, CD46, RFX, miR51b, miR30c-3p, miR7a-3p, miR-50, IL10, TNF, miR61b, PLAU, CSF, NRK, STAT3, LCN, IGFB, SRC, SPK1, FLT3, PDGFRA, MDR1, CD44, GPR1, KIT, MHCclassII, CD40LG, FAS, CSF1R, CCLAR, CSAR1, CNLF2, CS, BCP-ABL1
16 Tyrosine protein kinase lyn	LYN	?	30	miR17-3p
17 Serine/threonine protein kinase e1A2	TACE1	?	1	
18 GTP-binding nuclear protein Ran	RAN	?	15	TNF, TNF, VEG, GPR1, NR3C1, LCN, CTNNA1, ABL1, morphine, miR-17, miR-17-3p, miR-30, miR-142-3p, miR-197-3p, miR-140-3p
19 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase	CNP	?	3	VEG, TNF, NRP1
20 Macrophage migration inhibitory factor	MIF	?	19	TGFB1, bleomycin, VEG, STAT3, SRC, TNF, FLA2G4, PRKAA, MIF1, MIF13, N-acetylcysteine, IGFB, IL10, IL25, FAS, CCLAR, CSAR1, CD44, CD40LG

[表5B]

遺伝子名	遺伝子名	IPFとの関連性 (Litadapt)	参照番号	関連の名称/遺伝子名
21. CD68 molecule	CD68	1	13	NR6A, GIM, FGF11, PPARC, SPARG, SPAN, P-66, PANG11A, miR-133, miR-135, miR-137, miR-139-3p
22. CRK like proto-oncogene, adaptor protein	CRKL	1	18	ABL1, Akt, CXCL12, FGF11, FGFRL1, FLT1, FLT3, IGF1, IGF1R, LYN, PDGFRA, PRKN, PTEN, RET, SRC, STAT3, YES1, miR-135-3p
23. EH domain containing 3	EH03	1	13	143a-3p, miR-141b, miR-176c-3p, miR-423-3p, miR-423-5p, miR-4426a, miR-459-5p
24. Integrin subunit beta 3	ITGB3	1	20	KDR, IGF1, HIF1A, miR-212, miR-25, miR-30, miR-619-3p, MMP1, MMP10, MCL1, MYC1, NRP1, PDGFRA, PDGFRB, PTPN22, PLAU, PLAU1, POU5F1, SDC1, SLC6A4, SPARC
25. MPO2 lysolipid transporter 2, sphingolipid	MPO2B	1	3	miR-135-3p, miR-329-3p
26. parvin beta	PARVB	1	9	IL6, HSP90, HIF1A, let-7a-5p, miR-140-5p, miR-200c-3p, miR-423-3p, SOX2, TMY6
27. protein-L-lysine carboxylase (D-aspartate) O-methyltransferase	PCMT1	1	9	AG1R1, Akt, miR-132-5p, miR-548b-5p, PPARC, PRKN, SOX2, SPTAN1
28. pleckstrin	PLEK	1	8	CD36L1, IGF1, IGF1R, miR-130-5p, miR-1382-3p, miR-423-5p, Akt, CTNWB1, F45, HSP90, lactacystin, let-7a-5p, miR-130a-5p, miR-130b-5p, miR-130c-5p, miR-130f-5p, miR-130g-5p, miR-130h-5p, miR-130i-5p, miR-130j-5p, miR-130k-5p, miR-130l-5p, miR-130m-5p, miR-130n-5p, miR-130o-5p, miR-130p-5p, miR-130q-5p, miR-130r-5p, miR-130s-5p, miR-130t-5p, miR-130u-5p, miR-130v-5p, miR-130w-5p, miR-130x-5p, miR-130y-5p, miR-130z-5p, miR-130aa-5p, miR-130ab-5p, miR-130ac-5p, miR-130ad-5p, miR-130ae-5p, miR-130af-5p, miR-130ag-5p, miR-130ah-5p, miR-130ai-5p, miR-130aj-5p, miR-130ak-5p, miR-130al-5p, miR-130am-5p, miR-130an-5p, miR-130ao-5p, miR-130ap-5p, miR-130aq-5p, miR-130ar-5p, miR-130as-5p, miR-130at-5p, miR-130au-5p, miR-130av-5p, miR-130aw-5p, miR-130ax-5p, miR-130ay-5p, miR-130az-5p, miR-130ba-5p, miR-130bb-5p, miR-130bc-5p, miR-130bd-5p, miR-130be-5p, miR-130bf-5p, miR-130bg-5p, miR-130bh-5p, miR-130bi-5p, miR-130bj-5p, miR-130bk-5p, miR-130bl-5p, miR-130bm-5p, miR-130bn-5p, miR-130bo-5p, miR-130bp-5p, miR-130bq-5p, miR-130br-5p, miR-130bs-5p, miR-130bt-5p, miR-130bu-5p, miR-130bv-5p, miR-130bw-5p, miR-130bx-5p, miR-130by-5p, miR-130bz-5p, miR-130ca-5p, miR-130cb-5p, miR-130cc-5p, miR-130cd-5p, miR-130ce-5p, miR-130cf-5p, miR-130cg-5p, miR-130ch-5p, miR-130ci-5p, miR-130cj-5p, miR-130ck-5p, miR-130cl-5p, miR-130cm-5p, miR-130cn-5p, miR-130co-5p, miR-130cp-5p, miR-130cq-5p, miR-130cr-5p, miR-130cs-5p, miR-130ct-5p, miR-130cu-5p, miR-130cv-5p, miR-130cw-5p, miR-130cx-5p, miR-130cy-5p, miR-130cz-5p, miR-130da-5p, miR-130db-5p, miR-130dc-5p, miR-130dd-5p, miR-130de-5p, miR-130df-5p, miR-130dg-5p, miR-130dh-5p, miR-130di-5p, miR-130dj-5p, miR-130dk-5p, miR-130dl-5p, miR-130dm-5p, miR-130dn-5p, miR-130do-5p, miR-130dp-5p, miR-130dq-5p, miR-130dr-5p, miR-130ds-5p, miR-130dt-5p, miR-130du-5p, miR-130dv-5p, miR-130dw-5p, miR-130dx-5p, miR-130dy-5p, miR-130dz-5p, miR-130ea-5p, miR-130eb-5p, miR-130ec-5p, miR-130ed-5p, miR-130ee-5p, miR-130ef-5p, miR-130eg-5p, miR-130eh-5p, miR-130ei-5p, miR-130ej-5p, miR-130ek-5p, miR-130el-5p, miR-130em-5p, miR-130en-5p, miR-130eo-5p, miR-130ep-5p, miR-130eq-5p, miR-130er-5p, miR-130es-5p, miR-130et-5p, miR-130eu-5p, miR-130ev-5p, miR-130ew-5p, miR-130ex-5p, miR-130ey-5p, miR-130ez-5p, miR-130fa-5p, miR-130fb-5p, miR-130fc-5p, miR-130fd-5p, miR-130fe-5p, miR-130ff-5p, miR-130fg-5p, miR-130fh-5p, miR-130fi-5p, miR-130fj-5p, miR-130fk-5p, miR-130fl-5p, miR-130fm-5p, miR-130fn-5p, miR-130fo-5p, miR-130fp-5p, miR-130fq-5p, miR-130fr-5p, miR-130fs-5p, miR-130ft-5p, miR-130fu-5p, miR-130fv-5p, miR-130fw-5p, miR-130fx-5p, miR-130fy-5p, miR-130fz-5p, miR-130ga-5p, miR-130gb-5p, miR-130gc-5p, miR-130gd-5p, miR-130ge-5p, miR-130gf-5p, miR-130gg-5p, miR-130gh-5p, miR-130gi-5p, miR-130gj-5p, miR-130gk-5p, miR-130gl-5p, miR-130gm-5p, miR-130gn-5p, miR-130go-5p, miR-130gp-5p, miR-130gq-5p, miR-130gr-5p, miR-130gs-5p, miR-130gt-5p, miR-130gu-5p, miR-130gv-5p, miR-130gw-5p, miR-130gx-5p, miR-130gy-5p, miR-130gz-5p, miR-130ha-5p, miR-130hb-5p, miR-130hc-5p, miR-130hd-5p, miR-130he-5p, miR-130hf-5p, miR-130hg-5p, miR-130hh-5p, miR-130hi-5p, miR-130hj-5p, miR-130hk-5p, miR-130hl-5p, miR-130hm-5p, miR-130hn-5p, miR-130ho-5p, miR-130hp-5p, miR-130hq-5p, miR-130hr-5p, miR-130hs-5p, miR-130ht-5p, miR-130hu-5p, miR-130hv-5p, miR-130hw-5p, miR-130hx-5p, miR-130hy-5p, miR-130hz-5p, miR-130ia-5p, miR-130ib-5p, miR-130ic-5p, miR-130id-5p, miR-130ie-5p, miR-130if-5p, miR-130ig-5p, miR-130ih-5p, miR-130ii-5p, miR-130ij-5p, miR-130ik-5p, miR-130il-5p, miR-130im-5p, miR-130in-5p, miR-130io-5p, miR-130ip-5p, miR-130iq-5p, miR-130ir-5p, miR-130is-5p, miR-130it-5p, miR-130iu-5p, miR-130iv-5p, miR-130iw-5p, miR-130ix-5p, miR-130iy-5p, miR-130iz-5p, miR-130ja-5p, miR-130jb-5p, miR-130jc-5p, miR-130jd-5p, miR-130je-5p, miR-130jf-5p, miR-130jg-5p, miR-130jh-5p, miR-130ji-5p, miR-130jj-5p, miR-130jk-5p, miR-130jl-5p, miR-130jm-5p, miR-130jn-5p, miR-130jo-5p, miR-130jp-5p, miR-130jq-5p, miR-130jr-5p, miR-130js-5p, miR-130jt-5p, miR-130ju-5p, miR-130jv-5p, miR-130jw-5p, miR-130jx-5p, miR-130jy-5p, miR-130jz-5p, miR-130ka-5p, miR-130kb-5p, miR-130kc-5p, miR-130kd-5p, miR-130ke-5p, miR-130kf-5p, miR-130kg-5p, miR-130kh-5p, miR-130ki-5p, miR-130kj-5p, miR-130kl-5p, miR-130km-5p, miR-130kn-5p, miR-130ko-5p, miR-130kp-5p, miR-130kq-5p, miR-130kr-5p, miR-130ks-5p, miR-130kt-5p, miR-130ku-5p, miR-130kv-5p, miR-130kw-5p, miR-130kx-5p, miR-130ky-5p, miR-130kz-5p, miR-130la-5p, miR-130lb-5p, miR-130lc-5p, miR-130ld-5p, miR-130le-5p, miR-130lf-5p, miR-130lg-5p, miR-130lh-5p, miR-130li-5p, miR-130lj-5p, miR-130lk-5p, miR-130ll-5p, miR-130lm-5p, miR-130ln-5p, miR-130lo-5p, miR-130lp-5p, miR-130lq-5p, miR-130lr-5p, miR-130ls-5p, miR-130lt-5p, miR-130lu-5p, miR-130lv-5p, miR-130lw-5p, miR-130lx-5p, miR-130ly-5p, miR-130lz-5p, miR-130ma-5p, miR-130mb-5p, miR-130mc-5p, miR-130md-5p, miR-130me-5p, miR-130mf-5p, miR-130mg-5p, miR-130mh-5p, miR-130mi-5p, miR-130mj-5p, miR-130mk-5p, miR-130ml-5p, miR-130mm-5p, miR-130mn-5p, miR-130mo-5p, miR-130mp-5p, miR-130mq-5p, miR-130mr-5p, miR-130ms-5p, miR-130mt-5p, miR-130mu-5p, miR-130mv-5p, miR-130mw-5p, miR-130mx-5p, miR-130my-5p, miR-130mz-5p, miR-130na-5p, miR-130nb-5p, miR-130nc-5p, miR-130nd-5p, miR-130ne-5p, miR-130nf-5p, miR-130ng-5p, miR-130nh-5p, miR-130ni-5p, miR-130nj-5p, miR-130nk-5p, miR-130nl-5p, miR-130nm-5p, miR-130no-5p, miR-130np-5p, miR-130nq-5p, miR-130nr-5p, miR-130ns-5p, miR-130nt-5p, miR-130nu-5p, miR-130nv-5p, miR-130nw-5p, miR-130nx-5p, miR-130ny-5p, miR-130nz-5p, miR-130oa-5p, miR-130ob-5p, miR-130oc-5p, miR-130od-5p, miR-130oe-5p, miR-130of-5p, miR-130og-5p, miR-130oh-5p, miR-130oi-5p, miR-130oj-5p, miR-130ok-5p, miR-130ol-5p, miR-130om-5p, miR-130on-5p, miR-130oo-5p, miR-130op-5p, miR-130oq-5p, miR-130or-5p, miR-130os-5p, miR-130ot-5p, miR-130ou-5p, miR-130ov-5p, miR-130ow-5p, miR-130ox-5p, miR-130oy-5p, miR-130oz-5p, miR-130pa-5p, miR-130pb-5p, miR-130pc-5p, miR-130pd-5p, miR-130pe-5p, miR-130pf-5p, miR-130pg-5p, miR-130ph-5p, miR-130pi-5p, miR-130pj-5p, miR-130pk-5p, miR-130pl-5p, miR-130pm-5p, miR-130pn-5p, miR-130po-5p, miR-130pp-5p, miR-130pq-5p, miR-130pr-5p, miR-130ps-5p, miR-130pt-5p, miR-130pu-5p, miR-130pv-5p, miR-130pw-5p, miR-130px-5p, miR-130py-5p, miR-130pz-5p, miR-130qa-5p, miR-130qb-5p, miR-130qc-5p, miR-130qd-5p, miR-130qe-5p, miR-130qf-5p, miR-130qg-5p, miR-130qh-5p, miR-130qi-5p, miR-130qj-5p, miR-130qk-5p, miR-130ql-5p, miR-130qm-5p, miR-130qn-5p, miR-130qo-5p, miR-130qp-5p, miR-130qq-5p, miR-130qr-5p, miR-130qs-5p, miR-130qt-5p, miR-130qu-5p, miR-130qv-5p, miR-130qw-5p, miR-130qx-5p, miR-130qy-5p, miR-130qz-5p, miR-130ra-5p, miR-130rb-5p, miR-130rc-5p, miR-130rd-5p, miR-130re-5p, miR-130rf-5p, miR-130rg-5p, miR-130rh-5p, miR-130ri-5p, miR-130rj-5p, miR-130rk-5p, miR-130rl-5p, miR-130rm-5p, miR-130rn-5p, miR-130ro-5p, miR-130rp-5p, miR-130rq-5p, miR-130rr-5p, miR-130rs-5p, miR-130rt-5p, miR-130ru-5p, miR-130rv-5p, miR-130rw-5p, miR-130rx-5p, miR-130ry-5p, miR-130rz-5p, miR-130sa-5p, miR-130sb-5p, miR-130sc-5p, miR-130sd-5p, miR-130se-5p, miR-130sf-5p, miR-130sg-5p, miR-130sh-5p, miR-130si-5p, miR-130sj-5p, miR-130sk-5p, miR-130sl-5p, miR-130sm-5p, miR-130sn-5p, miR-130so-5p, miR-130sp-5p, miR-130sq-5p, miR-130sr-5p, miR-130ss-5p, miR-130st-5p, miR-130su-5p, miR-130sv-5p, miR-130sw-5p, miR-130sx-5p, miR-130sy-5p, miR-130sz-5p, miR-130ta-5p, miR-130tb-5p, miR-130tc-5p, miR-130td-5p, miR-130te-5p, miR-130tf-5p, miR-130tg-5p, miR-130th-5p, miR-130ti-5p, miR-130tj-5p, miR-130tk-5p, miR-130tl-5p, miR-130tm-5p, miR-130tn-5p, miR-130to-5p, miR-130tp-5p, miR-130tq-5p, miR-130tr-5p, miR-130ts-5p, miR-130tt-5p, miR-130tu-5p, miR-130tv-5p, miR-130tw-5p, miR-130tx-5p, miR-130ty-5p, miR-130tz-5p, miR-130ua-5p, miR-130ub-5p, miR-130uc-5p, miR-130ud-5p, miR-130ue-5p, miR-130uf-5p, miR-130ug-5p, miR-130uh-5p, miR-130ui-5p, miR-130uj-5p, miR-130uk-5p, miR-130ul-5p, miR-130um-5p, miR-130un-5p, miR-130uo-5p, miR-130up-5p, miR-130uq-5p, miR-130ur-5p, miR-130us-5p, miR-130ut-5p, miR-130uu-5p, miR-130uv-5p, miR-130uw-5p, miR-130ux-5p, miR-130uy-5p, miR-130uz-5p, miR-130va-5p, miR-130vb-5p, miR-130vc-5p, miR-130vd-5p, miR-130ve-5p, miR-130vf-5p, miR-130vg-5p, miR-130vh-5p, miR-130vi-5p, miR-130vj-5p, miR-130vk-5p, miR-130vl-5p, miR-130vm-5p, miR-130vn-5p, miR-130vo-5p, miR-130vp-5p, miR-130vq-5p, miR-130vr-5p, miR-130vs-5p, miR-130vt-5p, miR-130vu-5p, miR-130vv-5p, miR-130vw-5p, miR-130vx-5p, miR-130vy-5p, miR-130vz-5p, miR-130wa-5p, miR-130wb-5p, miR-130wc-5p, miR-130wd-5p, miR-130we-5p, miR-130wf-5p, miR-130wg-5p, miR-130wh-5p, miR-130wi-5p, miR-130wj-5p, miR-130wk-5p, miR-130wl-5p, miR-130wm-5p, miR-130wn-5p, miR-130wo-5p, miR-130wp-5p, miR-130wq-5p, miR-130wr-5p, miR-130ws-5p, miR-130wt-5p, miR-130wu-5p, miR-130wv-5p, miR-130ww-5p, miR-130wx-5p, miR-130wy-5p, miR-130wz-5p, miR-130xa-5p, miR-130xb-5p, miR-130xc-5p, miR-130xd-5p, miR-130xe-5p, miR-130xf-5p, miR-130xg-5p, miR-130xh-5p, miR-130xi-5p, miR-130xj-5p, miR-130xk-5p, miR-130xl-5p, miR-130xm-5p, miR-130xn-5p, miR-130xo-5p, miR-130xp-5p, miR-130xq-5p, miR-130xr-5p, miR-130xs-5p, miR-130xt-5p, miR-130xu-5p, miR-130xv-5p, miR-130xw-5p, miR-130xx-5p, miR-130xy-5p, miR-130xz-5p, miR-130ya-5p, miR-130yb-5p, miR-130yc-5p, miR-130yd-5p, miR-130ye-5p, miR-130yf-5p, miR-130yg-5p, miR-130yh-5p, miR-130yi-5p, miR-130yj-5p, miR-130yk-5p, miR-130yl-5p, miR-130ym-5p, miR-130yn-5p, miR-130yo-5p, miR-130yp-5p, miR-130yq-5p, miR-130yr-5p, miR-130ys-5p, miR-130yt-5p, miR-130yu-5p, miR-130yv-5p, miR-130yw-5p, miR-130yx-5p, miR-130yy-5p, miR-130yz-5p, miR-130za-5p, miR-130zb-5p, miR-130zc-5p, miR-130zd-5p, miR-130ze-5p, miR-130zf-5p, miR-130zg-5p, miR-130zh-5p, miR-130zi-5p, miR-130zj-5p, miR-130zk-5p, miR-130zl-5p, miR-130zm-5p, miR-130zn-5p, miR-130zo-5p, miR-130zp-5p, miR-130zq-5p, miR-130zr-5p, miR-130zs-5p, miR-130zt-5p, miR-130zu-5p, miR-130zv-5p, miR-130zw-5p, miR-130zx-5p, miR-130zy-5p, miR-130zz-5p
29. protein tyrosine phosphatase 6A2	PTP6A2	1	18	let-7f-2-3p, miR-140-3p, miR-140-5p, miR-155-5p, miR-190-3p, miR-30c-5p, miR-350-3p, miR-494-3p, miR-548b-5p, miR-8, miR-9-5p, miR-92a-3p, NRK167, P2RY12, PRK4, TOLLH1, VHL, VPSR1
30. RAB15, member of RAS oncogene family	RAB15	1	19	let-7f-2-3p, miR-140-3p, miR-140-5p, miR-155-5p, miR-190-3p, miR-30c-5p, miR-350-3p, miR-494-3p, miR-548b-5p, miR-8, miR-9-5p, miR-92a-3p, NRK167, P2RY12, PRK4, TOLLH1, VHL, VPSR1
31. retroposon 15	TSPANK15	1	14	ADAM10, ASTR1, ATF2B4, C1AR1, DDR1, GPF17, PAR2, miR-133b-3p, miR-421-5p, miR-582-3p, P2RY12, PTCF64, SOX2, TMY1

[0068] 関連性が既報にみとめられない分子としてMRPS17(28S ribosomal protein S17、mitochondrial)とPEF1 (Peflin)があり、逆にIPFとの関連性が多い分子を介して認められた分子としてLYN(Tyrosine-protein kinase Lyn)、PTPN6(Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6)、MIF(Macrophagemigration inhibitory factor)やRAN(GTP-binding nuclear protein Ran)が含まれていた。また、20分子間のタンパク質相互関係を、TargetMine(データウェアハウス)を用いて検索した結果、上述のIPFとの関連性が多い認められた4つの分子がこれら20分子のタンパク質相互作用においても、ハブの分子となっていることがわかった(図3、表6)。

[0069] [表6]

分子名	特徴	癌化との関連など
LYN	LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	Nintedanibのターゲット分子
MIF	macrophage migration inhibitory factor, (=S100A2)	Jasplumab (mAb)抗腫瘍
RAN	RAN, nuclear RAS oncogene family	MIF-1α signaling 薬剤性癌化
PTPN6	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 6(=SHP-1)	Nintedanibのターゲット分子、GC-43 抗腫瘍

[0070] さらに複数の診療情報と共起したタンパク質7つ(コア分子と呼ぶ)を用いて、IPA (Ingenuity pathway analysis)を用いて、パスウェイ解析を行い



、canonical pathwayとしてacute phase Response Signaling, Eicosanoid Signaling, Agrin interactions at Neuromuscular Junction, LXR/RXR Activation, FXR/RXR Activationなどを、またdisease and function pathwayとして、Development Disorder, Hereditary Disorder, Immunological Disease, Neurological Disease, Organismal Injury and Abnormalitiesなどが抽出された。

[0071] さらに、これらの分子が構成する分子ネットワークを探索した結果、すべての分子がマップされるCarbohydrate Metabolism, Small MoleculeBiochemistry, CellularAssembly and Organizationを見いだした。このネットワーク上におけるコア分子7つを含む分子間の制御関係を図4に描画した。また、IPAのcausal network analysisを用いて7つのコア分子の発現に関する上流制御関係を探索し、図5に示すように、ESR1, CCDN1, CCR2, NOS2, MMP14といった分子により制御されており、これらの分子をSRCfamily, ERK1/2, ABL1といったリン酸化シグナル関連蛋白が制御し、これらをより上流で一括した制御するponatinibを特定するに至った。

[0072] MGIデータベース (URL: <http://www.informatics.jax.org/>) および JAXKOマウスフェノタイプデータベース (URL: <https://www.jax.org/jax-mice-and-services>) を用いて、コア分子およびハブ分子のKOマウスの有無とフェノタイプ検索を行い、表7Aおよび7Bにまとめて示した。

[表7A]

分子名	肺フェノタイプ
Annexin A7	(pancreas inflammation)
MRPS17	No data
Agrin	primary atelectasis
SRI	(metabolism, glucose)
ALOX12	normal
Peflin	(neurological)
ITIH4	normal
LYN	Lung inflammation
MIF	abnormal morphology
RAN	Increased Carcinoma incidence
PTPN6	IP, inflammation, distress

[表7B]

遺伝子名	肺フェノタイプ	その他
CD68	none	DC antigen presentation, bone morphology
CRKL	none	body weight decrease
EHD3	none	none
ITGB3	none	platelet activation
MFSD2B	none	erythrocyte cell number
PARVB	none	bone mineral, body weight
PCMT1	none	abnormal cell physiology
PLEK	none	abnormal platelet activation
PTP4A2	none	abnormal bone structure
RAP1B	none	decreased body size
TSPAN15	none	none

[0073] LYNやPTPN6は、肺に炎症などのフェノタイプを有することが判明したが、他の分子については、データがないか、他の臓器への影響が報告されているのみであった。

[0074] (実施例4：線維化組織における分子の発現)

S Bにより提示された20分子のうち、7つのコア蛋白および4つのハブ蛋白について、患者肺における発現の有無および線維化部位における発現の増加の有無を確認した。がんを併発し、手術適用となったIPF患者の肺の線維化部位と正常部位について、一次抗体を用いて免疫染色により確認した。その結果、図6に代表的な染色図を示すように、MC（マッソントリクローム）染色により明らかな線維化をみとめた組織において、Lynを例に示したように、明らかな発現増強が認められた。得られた結果を表8に一覧で示した。

[0075] [表8]

分子名	線維化部位		正常部位	
	染色の強さ	染色部位、細胞	染色の強さ	染色部位、細胞
Annexin A7	++	核・核膜・核周囲・炎症細胞の細胞質	±	核・核膜・核周囲
MRPS17	+	炎症細胞の細胞質	~	細胞外に非特異
SRI	++	上皮細胞・炎症細胞の細胞質	±	上皮細胞質の一部
ALOX12	+	上皮細胞・炎症細胞の細胞質	±	上皮細胞質の一部
Peflin	+	上皮の核・炎症細胞の細胞質	±	上皮の核
ITIH4	±	細胞外	+	細胞外
LYN	++	炎症細胞の細胞膜	±	上皮のごく一部
MIF	+	上皮細胞・炎症細胞の細胞質	±	炎症細胞の細胞質
RAN	++	核	++	核
PTPNS	++	炎症細胞の細胞質・上皮、間質一部	++	炎症細胞

[0076] ITIHを除いてほぼすべての蛋白分子が線維化部位、特に上皮細胞、炎症細胞において発現が増強していることが確認できた。

[0077] (実施例5：EMT阻害作用)

IPFにおける肺線維化の機序に上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition; EMT) の重要性が示唆さ

れている。本実施例では、ヒト正常気道上皮細胞 BEAS-2B を用いて TGF- $\beta$  によって EMT を誘導する試験系を確立に成功し、さらに、ポナチニブの EMT 阻害作用が確認できた (図 7)。

[0078] IPF における肺線維化の機序に上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition; EMT) の重要性が示唆されている。本実施例では、一般に EMT に用いられる A549 細胞に加えて、ヒト正常気道上皮細胞 BEAS-2B を用いて TGF- $\beta$  によって EMT を誘導するシステムを確立し、ポナチニブの EMT 阻害作用が検証できた。ニンテダニブについては、その線維化抑制作用のメカニズムの一つとして、EMT 抑制作用が報告されており、本実施例において見いだした IPF 関連分子を上流で制御するポナチニブが EMT を抑制したことは、ポナチニブの線維化抑制作用を示唆する。また線維化という現象は肝臓、皮膚など多くの臓器で起こり、それぞれ多数の罹患患者が存在している。また、線維化ががんの発症に関連していることも最近明らかになり、事実、IPF の約 3 割にがんが併発している。したがって、ポナチニブをはじめとして、IPF における線維化の本態解明に基づくターゲット探索により、他の臓器における多くの線維化疾患の治療法やがん発生メカニズムの解明にもつながることが期待できる。今後、EMT、代謝パスウェイ研究やリン酸化シグナル研究など、さらなる分子メカニズムの解明を行うことで、IPF の治療や早期診断に寄与できる。

[0079] 方法

(血清収集)

(採血、処理、冷凍保存の条件)

大阪大学医学部附属病院あるいはその各研究協力機関において診療を受け、IPF を含む間質性肺炎の診断となった患者で、「説明文書」に基づき、担当医もしくは説明担当者が十分な説明を行い、研究への参加に文書による同意を得た 16 歳以上の患者について、診療において研究用に血液 10 mL を採取した。採取した血液は室温に 1 時間静置したのち、3000 rpm、

10分遠心分離を行い、上清を血清として分離した。分離した血清は即時に凍結し、 $-80$ 度のフリーザーにて保存、保管した。また、検査の結果器質的な呼吸器疾患を有しないと診断された方々についても同様の手法により血清を収集した。

[0080] (プロテオーム解析のプロトコル)

血清 $200\mu\text{l}$ からMagCapture isolation kit(Fujifilm Wako)を用いて細胞外小胞を精製した。細胞外小胞中のタンパク質をトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィンによる還元・ヨードアセトアミドによるアルキル化を行い、トリプシン消化、脱塩を行った。前処理したサンプルをData independent acquisition(DIA)法を用いたLC-MS/MS解析を実施した。データ解析は、DIA解析ソフトSpectranoutを用いて実施し、欠損値にはrun-wise imputationを行った。Quality controlとして、15検体毎に市販血清1検体を加えて、サンプル調製からデータ解析までの品質保証を行った。また質量分析のQuality controlとしてHeLa細胞消化物のDIA解析を実施した。

[0081] (診療情報の収集プロトコル)

大阪大学医学部附属病院のデータセンターにセキュアに集積されている診療情報は、同医学部医療情報部の協力により、患者IDの匿名化ののち、暗号化されたHDに格納され、医薬基盤研に供出された。

[0082] 診療情報のうち、診察記録は、必要な情報102項目をあらかじめリストして作成したテンプレートを用いて医師が入力したものを構造化データとして入手し、もしくは医薬基盤研において自由記載事項テキストデータよりマニュアルでテンプレートにキュレーションを行って構造化データとした。読影所見は、マニュアルあるいは自然言語処理手法を用いて、重要表現にタグ付けを行い、部位と病変のペアとそれらのペアが認められる(positive)、認められない(negative)および疑われる(suspect)の3つの場合分けからなる構造化データを得た。血液検査値は、173項目の重要項目を選択してキュレーションを行い、構造化した。初診時間診

票、基本情報は、診察記録のテンプレート項目に情報をキュレーションして追加した。また、構造化にあたり、欠損値補填の手法について、欠損の意味を確認するとともに、主として健常者基準値を用いて補填を行った。

[0083] (読影所見NLPの Protokol)

タグ付けの Protokol

診察記録や読影所見などの臨床テキストに出現する表現のうち、病名、疾患名、部位名などの医学的な概念に相当する範囲に対してタグを付与するため、タグ分類を行った。

[0084] 上述のタグ分類にしたがって、実例をもとにアノテーションガイドラインを作成し、診察記録、読影所見において、タグ付けおよび重要語句の抽出を行った。なお、タグ付けの正当性については、医学的知識を有する専門家による確認を行い、正解データを作成した。得られたコーパスを用いて、医療表現認識・関係推定システムの設定を行い、日本語BERTモデルを用いる抽出システムを構築した。

[0085] (subset binding)

異種データ間の共起性を利用して相互に関連する属性を発見する「subset binding」という考え方を提唱し、FARM技術を拡張してsubset bindingを行う新しいアルゴリズムを開発した。Subset bindingは、FARM (Fuzzy Association Rule Mining) 手法を用い、プロテオームデータと診療情報の2つのデータから頻出項目を検索し、前件が一方のデータから、後件が他方のデータから得られるように関連ルール（頻出項目内の項目間の共起のパターン）を発見する。診療情報とリンクしているプロテオームデータは、以下のようなパラメータ設定でsubset bindingを行い、解析を行った。

```
min support = 0.12, 0.02, 0.02, 0.02 for the proteome, the
CT reading report, the EHR, and the blood test, respectively.
```

```
min number of items = 8, 4, 5, 4 for the proteome, the C
T reading
```

report, the EHR, and the blood test, respectively.  
min lift = 2, 3, 3 for the association rules between proteome - CT reading report, the proteome - EHR, and the proteome - blood test, respectively.

[0086] (IPA)

ingenuity pathway analysis (IPA)ソフトウェア(QIAGEN, Redwood 185 City, CA)と、タンパク質の生物学的メカニズム、相互作用、機能を記述した利用可能な出版物に依拠する一般的なIPAデータベースを用いて、疾患およびパスウェイ解析とネットワーク生成を行った。IPAでは、「上流調節因子」とは、別の生体分子の発現に影響を与える可能性のある生体分子を指すために使用され、薬剤、化学物質、キナーゼ、受容体、マイクロRNA、サイトカイン、または転写因子などを含む。

[0087] (免疫染色)

肺がんを併発し、大阪大学医学部附属病院にて手術適用となったIPF患者5名(現在2名)の摘出肺の線維化部位と正常部位を分離し、それぞれをホルマリンリン酸緩衝液にて固定した。

[0088] ホルマリン固定済みの肺組織から、組織切片の長径に沿って切り出しを行い、FFPE (Formalin fixed paraffin embedded) ブロックを作製し、滑走式マイクロトームを用いて、厚さ4 μmに薄切して未染色標本作製した。未染色標本はHE (ヘマトキシリンエオジン) 染色、MT (マッソントリクローム) 染色を実施し、炎症および線維化を確認した。さらに、未染色標本を用いて、解析によって見出されたタンパク質の特異抗体を用いるIHC (Immunohistochemistry) 法による染色を実施した。検出試薬はOptiView DABユニバーサルキットを使用し、また、抗体ごとに陰性コントロールとして抗体希釈液を用いた染色を同時に実施し、各抗体に対するIHC染色の評価を行った。なお、染色標本は明視野スライド

スキャナーを用いて、対物レンズ20倍の設定で撮影し、画像ファイルをS  
VS形式で保存した。

[0089] 染織標本は、明視野顕微鏡下にて検鏡し、線維化の評価、IHCの評価を  
行った。

[0090] (EMT実験)

コーティング剤：フィブロネクチン／コラーゲンI／BSA

播種細胞濃度： $2.5 \times 10^4$ 、 $3.5 \times 10^4$  cells/mL

播種24時間後に薬剤を添加した直後にTGF- $\beta$ を3 ng/mLとなるよ  
う添加

TGF- $\beta$ 添加48時間後に細胞を回収

各グラフの一番左のカラムは「TGF添加無し」の完全ネガティブコントロ  
ール

[0091] EMTは、上皮性マーカーであるE-cadherinの発現抑制と、間  
葉系マーカーであるFibronectinおよびSnailの発現増強を  
指標として評価することとした。ATCCより購入したBEAS-2B細胞  
を $2.5 \times 10^4$ あるいは $3.5 \times 10^4$  cells/mL (培地；BEGM  
Bu、IletKit；Bronchial epithelial  
cell basal medium、Lonza株式会社)で、フィブ  
ロネクチン／コラーゲンI／BSAでコーティングした96wellプレート  
へ播種し、24時間後に被験薬剤を添加したのち、TGF- $\beta$  (Prote  
intech)を終濃度3 ng/mLとなるように添加した。TGF- $\beta$ 添  
加48時間後に、SuperPrep II Cell Lysis &  
RT Kit for qPCR (東洋紡株式会社)を用いて細胞溶解およ  
びRTを行い、上述のEMTマーカー遺伝子群の発現量をqPCRにより測  
定した。qPCRには、THUNDERBIRD Probe qPCR  
Mix (東洋紡株式会社)を用い、各マーカープローブにはTaqMan  
Probe (サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社)を用いた  
。



## [0092] (実施例6：治療例)

上記実施例などで同定したIPFの予防または治療剤（例えば、ポナチニブ）を上記実施例に基づき算出した予防または治療有効量、対象となる被験者（患者または予防を期待される被験者）に投与する。製剤は、すでに市販されているものであればその製剤、市販されていない場合は適宜製剤化した上で使用する。ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1/2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤のいずれかまたは複数の機能を有する単一の薬剤または複数の薬剤の組み合わせを選択する。

[0093] 被験者について、経過を観察してIPFなどの対象疾患の改善または悪化もしくは発症の防止を確認する。

[0094] 以上の結果、本開示で同定した治療または予防剤の効果を確認することができる。

## [0095] (実施例7：ポナチニブの同類薬／化合物によるEMT阻害作用およびBLMモデルの有効性評価)

ブレオマイシン（BLM）誘発肺線維症モデルは、IPFモデルのスタンダードモデルであり、薬効評価に使用される。マウスまたはラットにBLMを投与することにより、線維性肥厚、線維芽細胞の増殖、間質性の線維化、肺胞マクロファージの増加などを誘発させ、候補薬剤によるその抑制効果を確認する。

[0096] EMT阻害作用が確認できたポナチニブに加えて、ポナチニブが制御し、かつコア分子の発現制御を行う5分子（ABL、RET、SRCファミリー、ERK1/2、およびFLT3）のいずれかを制御する薬剤（イマチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ニンテダニブ、およびソラフェニブ）について、EMT阻害作用およびBLMモデルにおける有効性評価を確認する。

[表9]

EMT	BLM	2018-2022
0	0	P1(gmsa-myeloblasts) 16-1018/Item 2015-07384
0	0	P2(3T3F1)  P2(pomay-myeloblasts) 01134/Item 200505-71227
0	0	P1(gmsa-myeloblasts) 16-1020/Item 204-021
0	-	
0	-	
0	0	Agarose (DP) 16-1025/Item 2022-26405
0	0	P1(gmsa-myeloblasts) 16-1026/Item 2013-138

[0097] ポナチニブ、イマチニブ、スニチニブ、ニンテダニブ、およびソラフェニブについては、EMT阻害作用およびBLMモデルにおける有効性が確認できることが報告されている。

[0098] (注記)

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本願は、日本国特許庁に2022年3月25日に出願された特願2022-50865に対して優先権主張をするものであり、その内容はその全体があたかも本願の内容を構成するのと同様に参考として援用される。

**産業上の利用可能性**

[0099] 本開示によれば、ヒトのデータを用いてデータ駆動的に創薬標的探索をすることができるため、疾患発症メカニズムなどが分子レベルで十分に理解されていない難病についても、創薬標的探索を実施することができる。そのため、医療分野において応用が期待される。

## 請求の範囲

- [請求項1] ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む、特発性肺線維症（IPF）の治療または予防剤。
- [請求項2] 前記治療または予防剤が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少なくとも2以上の阻害剤としての機能を有する、請求項1に記載の治療または予防剤。
- [請求項3] 前記治療または予防剤が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有する、請求項1または2に記載の治療または予防剤。
- [請求項4] ポナチニブを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の治療または予防剤。
- [請求項5] 特発性肺線維症（IPF）を治療または予防するための、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、またはFLT3阻害剤を含む組成物。
- [請求項6] 前記組成物が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤のうち、少なくとも2以上の阻害剤としての機能を有する薬剤を含む、請求項5に記載の組成物。
- [請求項7] 前記組成物が、ABL阻害剤、RET阻害剤、SRCファミリー阻害剤、ERK1／2リン酸化阻害剤、およびFLT3阻害剤としての機能を有する薬剤を含む、請求項5または6に記載の組成物。
- [請求項8] ポナチニブを含む、請求項5～7のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項9] 特発性肺線維症（IPF）の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症（IPF）のマーカーまたは診断剤。

- [請求項10] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1、PNP、FHL1、PCMT1、PIP4P2、HEBP2、CAPN1、PLXDC2、PTPN6、LYN、TAOK3、RAN、CNP、MIF、CD68、CRKL、EHD3、ITGB3、MFSD2B、PARVB、PCMT1、PLEK、PTP4A2、RAP1B、およびTSPAN15からなる群から選択される1または複数の分子である、請求項9に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項11] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、SRI、ALOX12、PEF1、PTPN6、LYN、RAN、およびMIFからなる群から選択される請求項9または10に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項12] 前記分子が、LYN、PTPN6、MIF、及びRANからなる群から選択される、請求項9～11のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項13] 特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子、またはその検出剤を含む、請求項9に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項14] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1からなる群から選択される1または複数の分子である、請求項13に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項15] 前記診療情報が、IPFの特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、請求項9～14のいずれか一項に記載のマーカ―または診断剤。
- [請求項16] 特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子の発現を制御する分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症（IPF

) のマーカーまたは診断剤。

[請求項17] 前記分子が、ESR1、CCDN1、NOS2、CCR2、PRKAA1、MKNK1、及びMMP14からなる群から選択される1または複数の分子である、請求項16に記載のマーカーまたは診断剤。

[請求項18] 特発性肺線維症（IPF）の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子の調節剤または阻害剤を含む、IPFの治療または予防剤。

[請求項19] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、SRI、ALOX12、PEF1、PNP、FHL1、PCMT1、PIP4P2、HEBP2、CAPN1、PLXDC2、PTPN6、LYN、TAOK3、RAN、CNP、MIF、CD68、CRKL、EHD3、ITGB3、MFSD2B、PARVB、PCMT1、PLEK、PTP4A2、RAP1B、およびTSPAN15からなる群から選択される1または複数の分子である、請求項18に記載の治療または予防剤。

[請求項20] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、SRI、ALOX12、PEF1、PTPN6、LYN、RAN、およびMIFからなる群から選択される請求項18または19に記載の治療または予防剤。

[請求項21] 前記分子が、LYN、PTPN6、MIF、及びRANからなる群から選択される、請求項18～20のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

[請求項22] 特発性肺線維症（IPF）の複数の診療情報に関連する分子の調節剤または阻害剤を含む、請求項18に記載の治療または予防剤。

[請求項23] 前記分子が、ANXA7、ITIH1、ITIH2、ITIH3、ITIH4、ITIH5、ITIH6、MRPS17、AGRN、S

R 1、A L O X 1 2、P E F 1 からなる群から選択される 1 または複数の分子である、請求項 2 2 に記載の治療または予防剤。

[請求項24] 前記診療情報が、I P F の特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、請求項 1 8 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

[請求項25] 前記調節剤または阻害剤が、以下の表の右欄に記載される化合物または薬剤を含む、請求項 1 8 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の治療または予防剤。

[表1A]

ANXA7	AR-A014418、フルオロメチル 2,2-ジフルオロ-1-(トリフルオロメチル) ビニルエーテル (fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether)、クロフィブラート (Clofibrate)、ガムフィブロシル (gemfibrozil)、ゲルダナマイシンリポ多糖 (geldanamycin lipopolysaccharide)、ピリニクス酸 (pirinixic acid)
ITIH4	セマキシニブ (semaxinib)、TO-901317、4-tert-オクチルフェノール (4-tert-octylphenol)、メタピリレン (methapyrilene)、GnRHアナログ (GnRH analog)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、百日咳毒素 (Pertussis toxin)、ニトロフラントイン (nitrofurantoin)、ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol)、フィトヘマグルチニン (phytohemagglutinin)、β-エストラジオール (beta-estradiol)
MRPS17	コビメチニブ (cobimetinib)、ピクテリシブ (pictilisib)、ロスコビチン (roscovitine)、トポテカン (topotecan)、イソチオシアネートフェネチル (phenethyl isothiocyanate)、ベキサロテン (bexarotene)、ドセタキセル (docetaxel)、トレチノイン (tretinoin)、トリコスタチンA (trichostatin A)、カンプトテシン (camptothecin)、エクリタセルチブ (ecitasetib)、エルロチニブ (erlotinib)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)、ゲムシタピン (gemcitabine)、タネスピマイシン (tanespimycin)
AGRN	クロピドグレル (clopidogrel)、二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)
SRI	GnRHアナログ (GnRH analog)、タプシガルギン (thapsigargin)、メチルプレドニゾン (methylprednisolone)、SP2509、デシタピン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)、タゼメトスタット (tazemetostat)、カルシマイシン (calcimycin)
ALOX12	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、テトラデカノイルホルボルアセタート (tetradecanoylphorbol acetate)、ニトロアルギニン (nitroarginine)、バルプロ酸 (valproic acid)
PEF1	Z-LLL-CHO
PNP	トポテカン (topotecan)、タプシガルギン (thapsigargin)、プロスタグランジンE2 (prostaglandin E2)
FHL1	二硫化モリブデン (molybdenum disulfide)

[表1B]

PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PIP4P2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、 $\beta$ -エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、乳酸 (lactic acid)
HEBP2	GnRHアナログ (GnRH analog)
CAPN1	ダントロレン (dantrolene)、ベラパミル (verapamil)、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、イマチニブ (imatinib)
PLXDC2	デスマプレシン (desmopressin)、グルカゴン (glucagon)、 $\beta$ セクレターゼ阻害剤 IV (beta-secretase inhibitor IV)
PTPN6	オルトバナジウム酸ナトリウム (sodium orthovanadate)、ペルバナジウム酸 (pervanadate)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)
LYN	PP2/AG1879 チロシンキナーゼ阻害剤 (PP2/AG1879 tyrosine kinase inhibitor)、リポ多糖 (lipopolysaccharide)、ダサチニブ (dasatinib)、テトラデカノイルホルボルアセテート (tetradecanoylphorbol acetate)
TAO3	TAO3阻害剤 (TAO3 inhibitor)
RAN	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、1,2-ジチオール-3-チオン (1,2-dithiol-3-thione)、タゼメトスタット (tazemetostat)、デシタビン (decitabine)、トリコスタチンA (trichostatin A)
CNP	パクリタキセル (paclitaxel)、4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid)、シトカラシンD (cytochalasin D)、ゲルダナマイシン (geldanamycin)
MIF	リポ多糖 (lipopolysaccharide)、デキサメサゾン (dexamethasone)、D-グルコース (D-glucose)、CD40LG

[表1C]

CD68	2-メルカプト酢酸 (2-mercaptoacetate)、安息香酸 (benzoic acid)、BMS 182874、カンレノ酸カリウム (canrenoate potassium)、酢酸デオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone acetate)、MLN120B、ペクチン (pectin)、セサモル (sesamol)、Z-551
CRKL	クリゾチニブ (crizotinib)、エヌトレクチニブ (entrectinib)、PD 180970、PLX 4720、クルクミン誘導体 C817 (curcumin derivative C817)、ドデシル硫酸ソーダ (sodium dodecyl sulfate)
EHD3	ハロフギノン (halofuginone)
ITGB3	アブシキシマブ (abciximab)、カルボキシエチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyethylpyrrole phosphatidylethanolamine)、カルボキシヘプチルピロールホスファチジルエタノールアミン (carboxyheptylpyrrole phosphatidylethanolamine)、シレンジタイト (cilengitide)、CV 2988、cyclic(iso-aspartate-Gly-Arg-Cys-Gly-Val-Arg-Tyr)、エタラシズマブ (etaracizumab)、RUC-4、チロフィバン (tirofiban)、TP 9201
MFSD2B	スフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate)
PARVB	TRIP6
PCMT1	酪酸 (butyric acid)
PLEK	1,4,5-IP3、デキサメタゾン (dexamethasone)、ザイモサン (zymosan)、ヘパリン (heparin)、レボドパ (levodopa)、リポポリサッカライド (lipopolysaccharide)、Ro31-8220、SFLLRN (PAR1-activator)、トレチノイン (tretinoin)
PTP4A2	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)、アンドロゲン (androgen)、β-エストラジオール (beta-estradiol)、カンプトテシン (camptothecin)、FTI-277、過酸化水素 (hydrogen peroxide)、乳酸 (lactic acid)、マグネシウム (magnesium)
RAP1B	カングレオール (cangrelor)、エンパグリフロジン (empagliflozin)、イロプロスト (iloprost)、LY294002、ニコチン (nicotine)、R59949、Ro31-8220、テモゾロマイド (temozolomide)、TGX-221、ウォルトマンニン (wortmannin)
TSPAN15	CMTM6、TGFA

## [請求項26]

ある疾患の治療または予防剤を探索するためのスクリーニング方法であって、

該疾患に関連する特定のネットワーク関連の調節作用を有する分子を同定する工程と、

該分子を該疾患の治療または予防剤として機能するかどうかを確認する工程と



を含む、方法。

[請求項27] 前記ネットワークが、前記疾患の1または複数の診療情報に基づいて構築される、請求項26に記載の方法。

[請求項28] 前記診療情報が、前記疾患の特徴的な読影所見、診察記録、および／または血液検査値を含む、請求項27に記載の方法。

[請求項29] 前記確認する工程が、

(a) 既存のデータベースおよび／または論文情報を用いて前記分子の情報を収集し、前記疾患との関係性を確認する工程、

(b) 線維化組織における前記分子の発現を確認する工程、

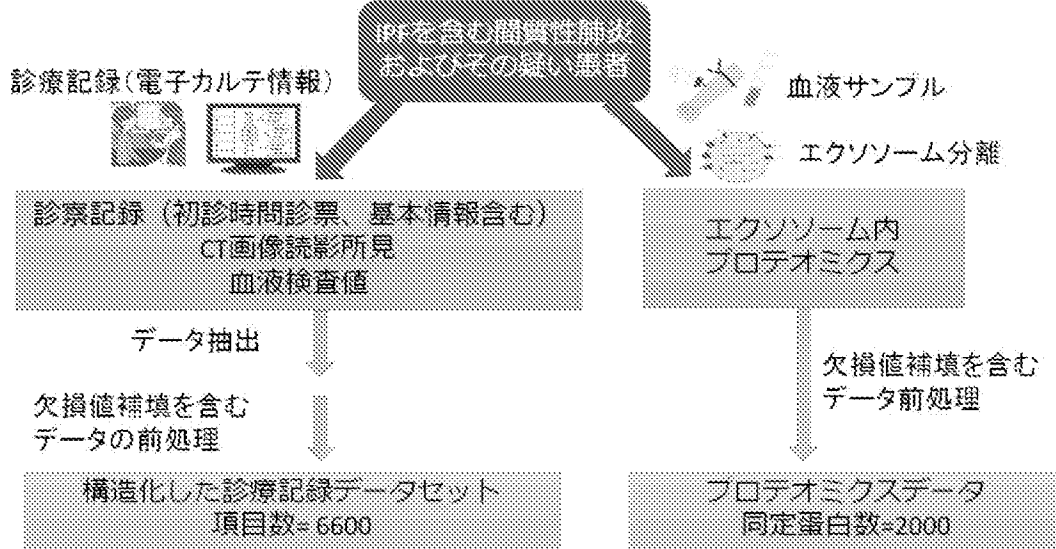
(c) 既存のデータベースおよび／または論文情報を用いて前記分子の制御に関連する化合物の情報を検索する工程、

(d) 線維化現象を細胞レベルで再現し、前記分子の作用を確認する工程、および／または

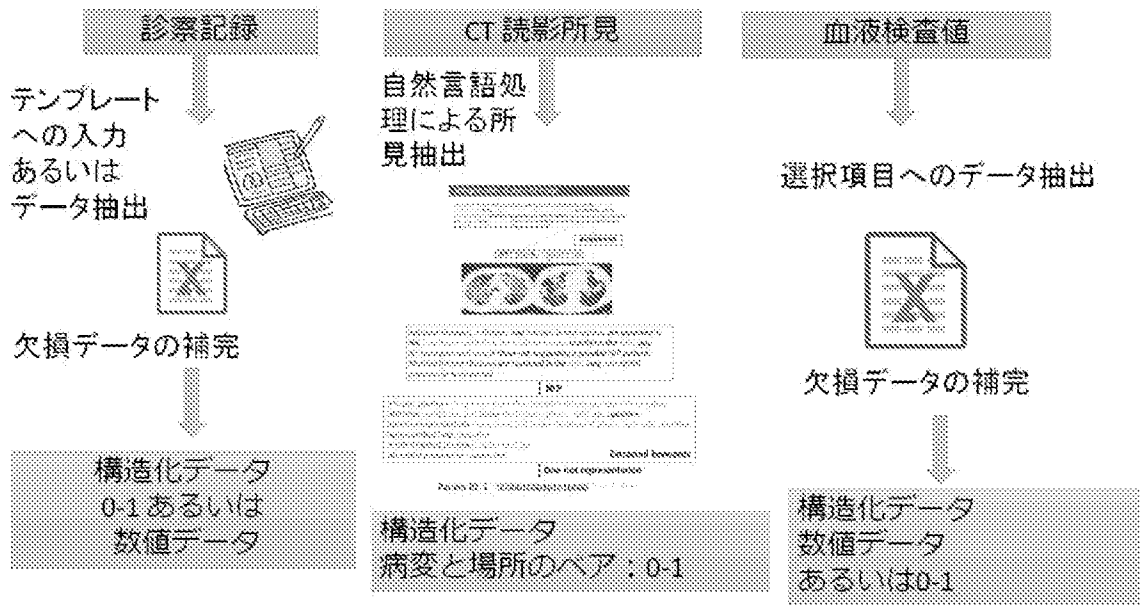
(e) 前記分子によって構成されるネットワークを特定し、該ネットワークが前記疾患において異常を示しているかどうかを確認する工程のいずれか1つまたは複数によって行われる、請求項26～28のいずれか一項に記載の方法。

[請求項30] 前記疾患が、特発性肺線維症（IPF）を含む、請求項26～29のいずれか一項に記載の方法。

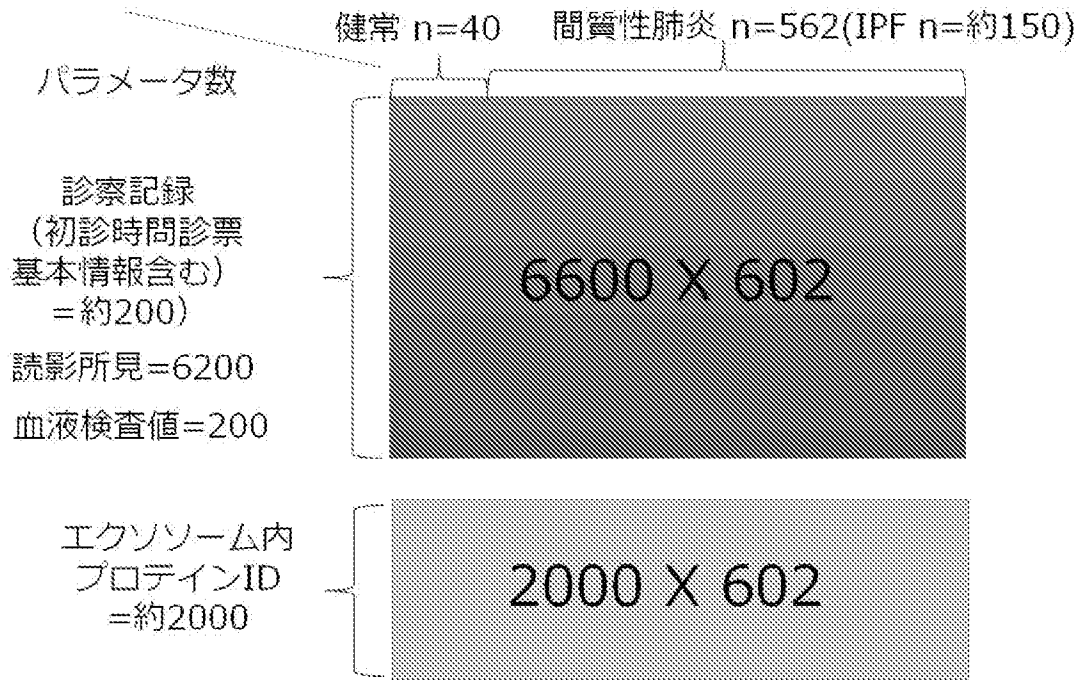
[図1A]



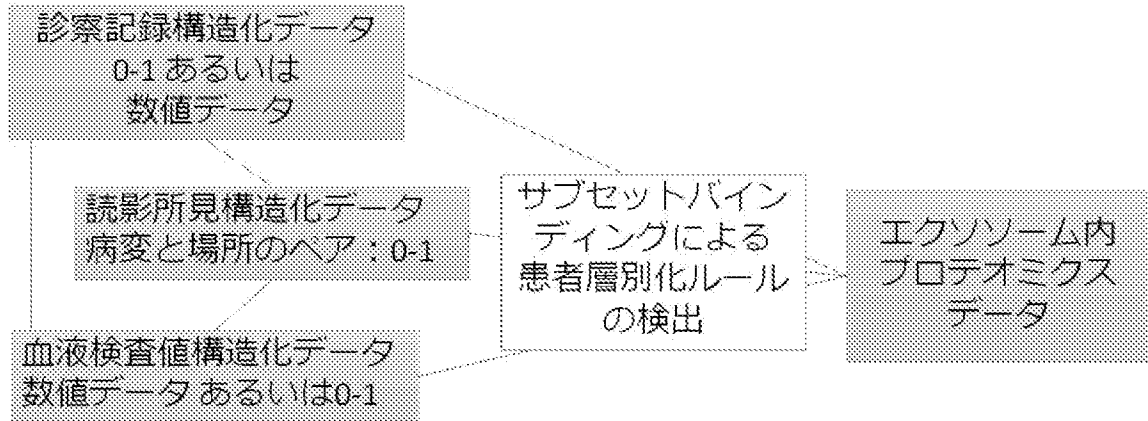
[図1B]



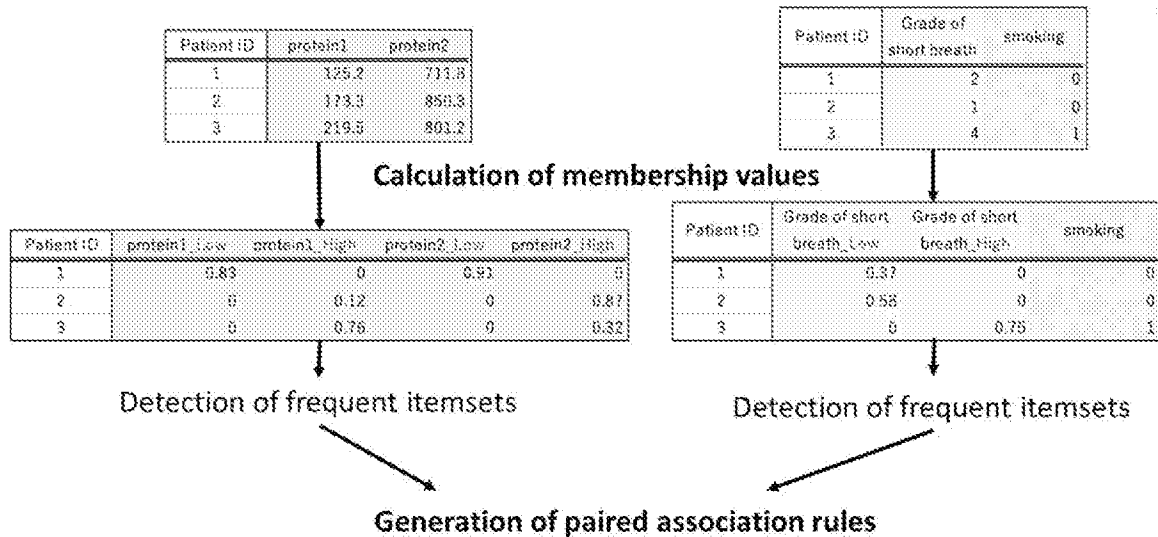
[図2A]



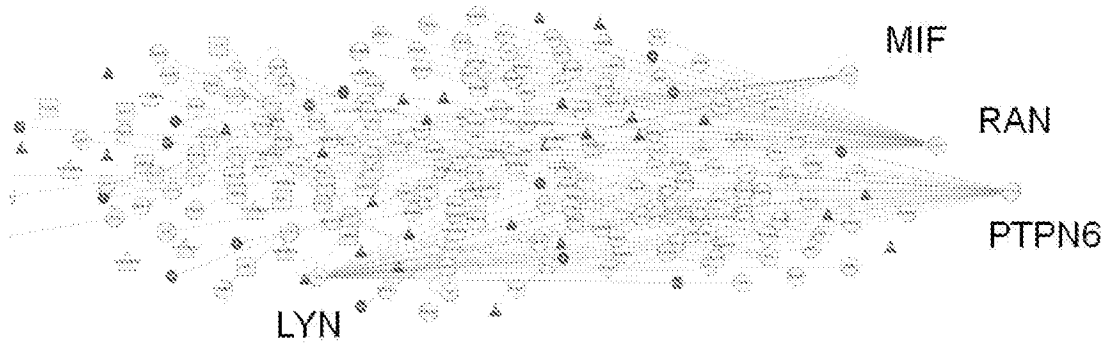
[図2B]



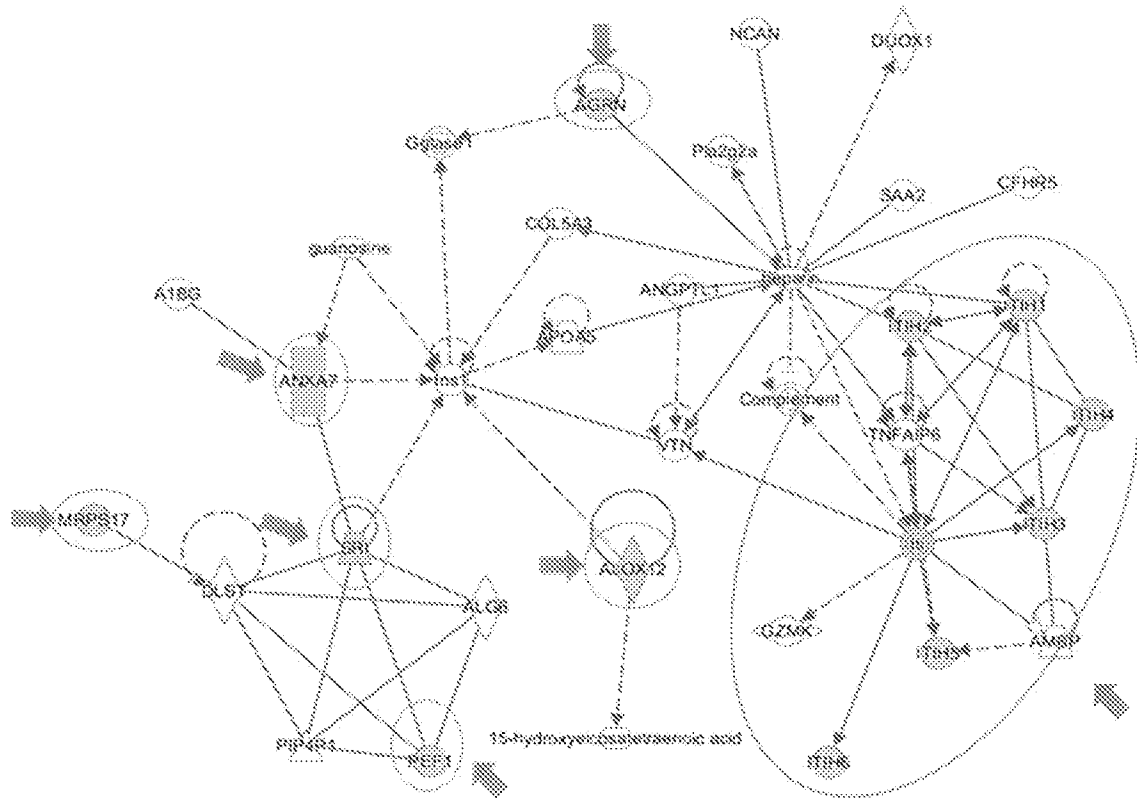
[図2C]



[図3]

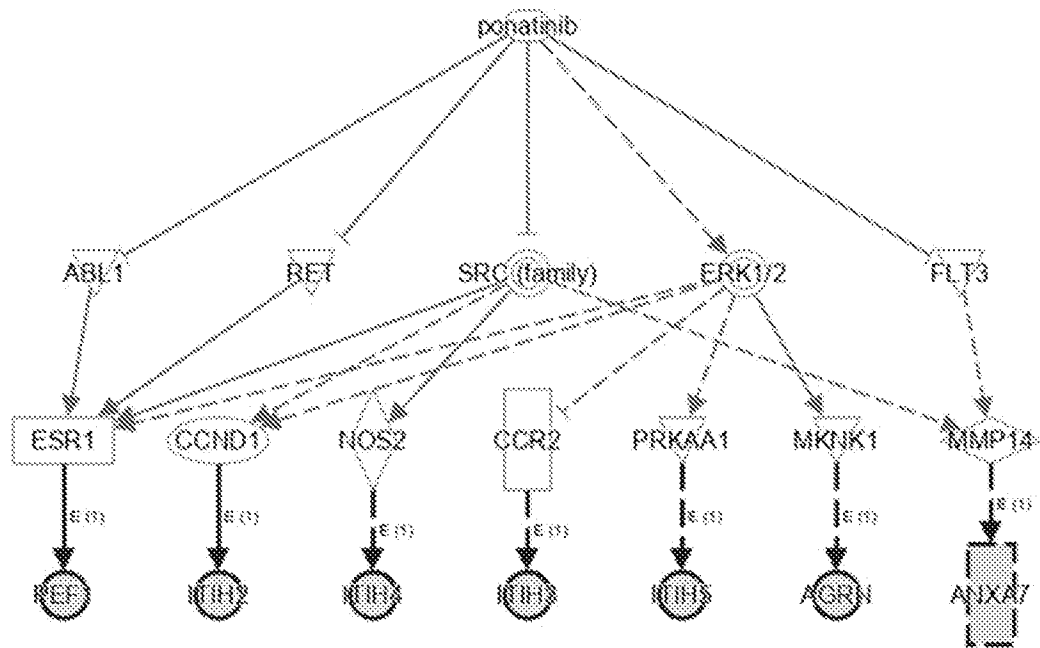


[図4]



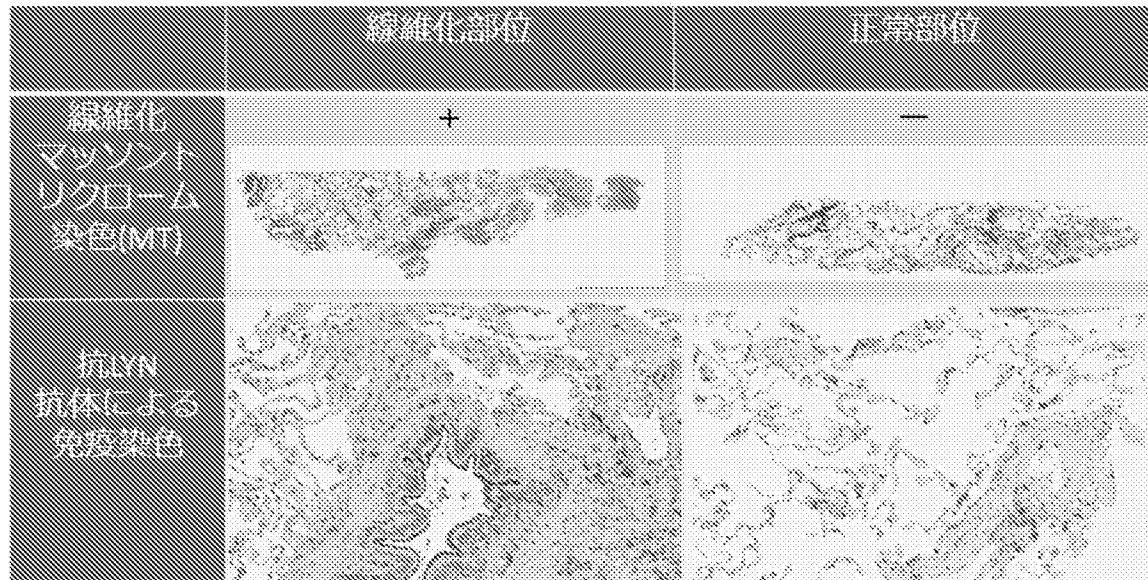
[図5]

ponatinib 1

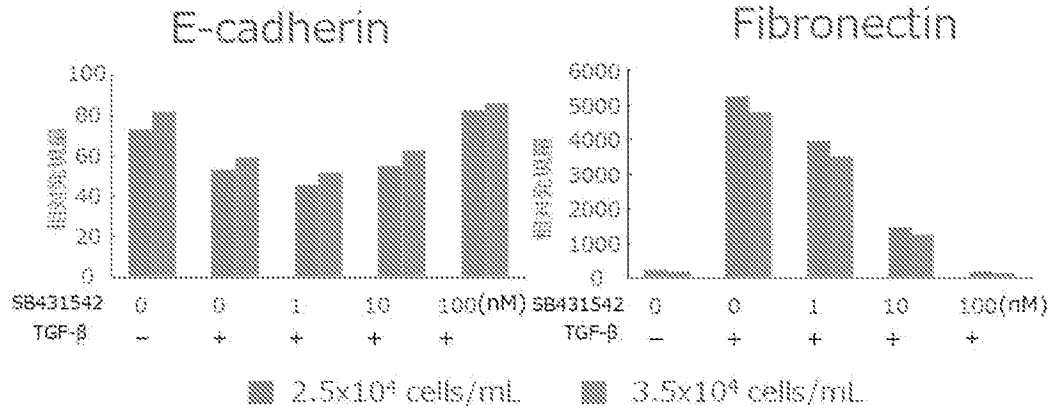


© 2000-2023 QIAGEN. All rights reserved.

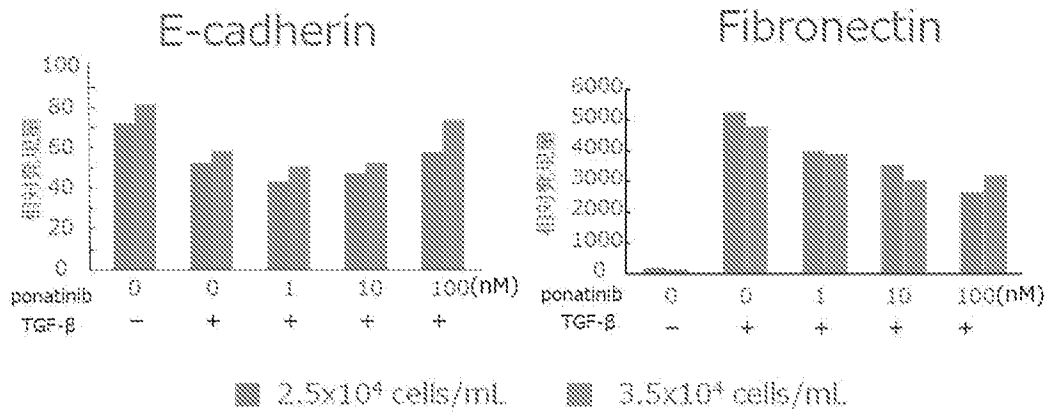
[図6]



[図7A]

SB431542+TGF- $\beta$  (3 ng/mL) 処理48時間後

[図7B]

Ponatinib+TGF- $\beta$  (3 ng/mL) 処理48時間後

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/011960

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 45/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 11/00</b>(2006.01)i; <b>G01N 33/53</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/05</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/192</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/216</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/343</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/404</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/4166</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/4436</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/5025</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/505</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/565</b>(2006.01)i</p> <p>FI: A61K45/00; A61K31/5025; A61P11/00; A61K31/216; A61K31/192; A61K31/505; A61K31/404; A61K31/05; A61K31/4436; A61K31/4166; A61K31/565; A61K31/343; G01N33/53 M</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K45/00; A61P11/00; G01N33/53; A61K31/05; A61K31/192; A61K31/216; A61K31/343; A61K31/404; A61K31/4166; A61K31/4436; A61K31/5025; A61K31/505; A61K31/565		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2023</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2023</p>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YUBEI, Qu et al. Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway. <i>Pulmonary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> . 2015, vol. 34, pages 1-7, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004">http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004</a> abstract	1-8
X	JP 2021-522163 A (TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 30 June 2021 (2021-06-30) claims, paragraphs [0040], [0050], examples	1-3, 5-7
X	BONELLA, Francesco et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. <i>Drug Design. Development and therapy</i> , 2015, vol. 9, pages 6407-6419, <a href="http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648">http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648</a> abstract, page 6410	1-3, 5-7, 18-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
02 June 2023		13 June 2023
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GRZESK, Grzegorz et al. The Interactions of Nintedanib and Oral Anticoagulants-Molecular Mechanisms and Clinical Implications. International Journal of Molecular Sciences. 2021, vol. 22, 282, 1-19, <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22010282">https://doi.org/10.3390/ijms22010282</a> abstract	1-3, 5-7, 18-21
X	LI, Yupeng et al. CD247, a Potential T Cell-Derived Disease Severity and Prognostic Biomarker in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Frontiers in Immunology. 22 November 2021, vol. 12, Article 762594, doi: 10.3389/fimmu.2021.762594 page 8, Functional Analysis	9-13
X	LI, Xuran et al. Associations of Serological Biomarkers of sICAM-1, IL-1 $\beta$ , MIF, and su-PAR with 3-Month Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Hindawi Mediators of Inflammation. 06 July 2020, vol. 2020, Article ID 4534272, pages 1-9, <a href="https://doi.org/10.1155/2020/4534272">https://doi.org/10.1155/2020/4534272</a> abstract	9-13
X	CHENE, Gerald et al. Specialized-proresolving mediators and transcriptomic signatures in bleomycin-induced lung fibrosis. Inflammation Research. 2015, vol. 64 (Suppl. 2), S214, B280 whole document	9-11, 13-15
X	ULITINA, Anna et al. Association between AGTTGFB1ESR1 and VDR gene variants with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary sarcoidosis (PS) clinical features. European Respiratory Journal. 2017, vol. 50, issue suppl. 61, OA2906, DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.OA2906 whole document	16, 17
X	BRODY, Steven L. et al. Chemokine Receptor 2-targeted Molecular Imaging in Pulmonary Fibrosis A Clinical Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 01 January 2021, vol. 203, no. 1, pages 78-89, DOI: 10.1164/rccm.202004-1132OC abstract	16, 17
X	PLACIDO, Luis et al. Loss of MT1-MMP in Alveolar Epithelial Cells Exacerbates Pulmonary Fibrosis. International Journal of Molecular Sciences. 13 March 2021, vol. 22, 2923, 1-14, <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22069293">https://doi.org/10.3390/ijms22069293</a> abstract	16, 17
X	WANG, Yunguan et al. Pan-transcriptome-based candidate therapeutic discovery for idiopathic pulmonary fibrosis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2020, vol. 14, pages 1-17, DOI: 10.1177/1753466620971143 table 2	18-25
X	厚生労働省, ゲノム情報等を用いたAI創薬ターゲット探索プラットフォームについて, 第8回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会資料1-2, 02 March 2022, non-official translation (MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE. AI Drug Discovery Target Search Platform Using Genome Information, etc. Document 1-2 of the 8th Expert Committee Meeting on the Promotion of Whole Genome Analysis.) page 9	26-30



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

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

(Invention 1) Claims 1-8

Document 1 discloses a therapeutic agent for idiopathic pulmonary fibrosis, comprising ponatinib. Claim 1 lacks novelty in light of document 1, and thus does not have a special technical feature. Therefore, claim 1 and claims 2-8 dependent on claim 1 are classified as invention 1.

(Invention 2) Claims 9-25

Claim 9 and claim 1 classified as invention 1 share the technical feature of idiopathic fibrosis. However, this technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the content disclosed in document 1, and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there are no other same or corresponding special technical features among these inventions.

Further, claim 9 is not dependent on claim 1, and is not substantially identical to or similarly closely related to claim 1.

Claim 9 has the special technical feature of a marker or diagnostic agent for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), comprising a molecular hub in a network involving molecules related to one or more pieces of medical information of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or an agent for detecting the molecular hub.

Thus, claim 9 and claims 10-30 having the same technical feature as claim 9 are classified as invention 2.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2023/011960</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2021-522163 A	30 June 2021	US 2021/0145740 A1 paragraphs [0071], [0074], examples, claims	
		WO 2019/209787 A1	
		EP 3784213 A1	
		CN 112004527 A	
		TW 202011941 A	
		KR 10-2021-0003197 A	
		AU 2019261329 A	
		CA 3101102 A	
		IL 278079 A	
		BR 112020021412 A	

---

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 45/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; G01N 33/53(2006.01)i; A61K 31/05(2006.01)i;                  A61K 31/192(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i;                  A61K 31/4166(2006.01)i; A61K 31/4436(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i;                  A61K 31/565(2006.01)i                  FI: A61K45/00; A61K31/5025; A61P11/00; A61K31/216; A61K31/192; A61K31/505; A61K31/404; A61K31/05;                  A61K31/4436; A61K31/4166; A61K31/565; A61K31/343; G01N33/53 M</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K45/00; A61P11/00; G01N33/53; A61K31/05; A61K31/192; A61K31/216; A61K31/343; A61K31/404;                  A61K31/4166; A61K31/4436; A61K31/5025; A61K31/505; A61K31/565</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年				
日本国実用新案公報	1922 - 1996年													
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年													
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年													
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>YUBEI, Qu et al., Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF-beta1/Smad3 pathway, Plunmonary Pharmacology &amp; Therapeutics, 2015, Vol. 34, p. 1-7, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004">http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004</a> abstract</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2021-522163 A (ティーエルシー バイオファーマシューティカルズ、インク) 30.06.2021 (2021 - 06 - 30) 特許請求の範囲、[0040]、[0050]、実施例</td> <td>1-3, 5-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>BONELLA, Francesco et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib, Drug Design, Development and therapy, 2015, Vol. 9, p. 6407-6419, <a href="http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648">http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648</a> abstract, p. 6410</td> <td>1-3, 5-7, 18-21</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	YUBEI, Qu et al., Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF-beta1/Smad3 pathway, Plunmonary Pharmacology & Therapeutics, 2015, Vol. 34, p. 1-7, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004">http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004</a> abstract	1-8	X	JP 2021-522163 A (ティーエルシー バイオファーマシューティカルズ、インク) 30.06.2021 (2021 - 06 - 30) 特許請求の範囲、[0040]、[0050]、実施例	1-3, 5-7	X	BONELLA, Francesco et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib, Drug Design, Development and therapy, 2015, Vol. 9, p. 6407-6419, <a href="http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648">http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648</a> abstract, p. 6410	1-3, 5-7, 18-21
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	YUBEI, Qu et al., Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF-beta1/Smad3 pathway, Plunmonary Pharmacology & Therapeutics, 2015, Vol. 34, p. 1-7, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004">http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.004</a> abstract	1-8												
X	JP 2021-522163 A (ティーエルシー バイオファーマシューティカルズ、インク) 30.06.2021 (2021 - 06 - 30) 特許請求の範囲、[0040]、[0050]、実施例	1-3, 5-7												
X	BONELLA, Francesco et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib, Drug Design, Development and therapy, 2015, Vol. 9, p. 6407-6419, <a href="http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648">http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S76648</a> abstract, p. 6410	1-3, 5-7, 18-21												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>02.06.2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.06.2023</p>													
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>濱田 光浩 4U 3763</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>													

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	GRZESK, Grzegorz et al., The Interactions of Nintedanib and Oral Anticoagulants-Molecular Mechanisms and Clinical Implications, International Journal of Molecular Sciences, 2021, Vol. 22, 282, 1-19, <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22010282">https://doi.org/10.3390/ijms22010282</a> abstract	1-3, 5-7, 18-21
X	LI, Yupeng et al., CD247, a Potential T Cell-Derived Disease Severity and Prognostic Biomarker in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, frontiers in Immunology, 2021.11.22, Vol. 12, Article 762594, doi: 10.3389/fimmu.2021.762594 p. 8 Functional Analysis	9-13
X	LI, Xuran et al., Associations of Serological Biomarkers of sICAM-1, IL-1 $\beta$ , MIF, and su-PAR with 3-Month Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Hindawi Mediators of Inflammation, 2020.07.06, Vol. 2020, Article ID 4534272, p. 1-9, <a href="https://doi.org/10.1155/2020/4534272">https://doi.org/10.1155/2020/4534272</a> abstract	9-13
X	CHENE, Gerald et al., SPECIALIZED-PRORESOLVING MEDIATORS AND TRANSCRIPTOMIC SIGNATURES IN BLEOMYCIN-INDUCED LUNG FIBROSIS, Inflammation Research, 2015, Vol. 64 (Suppl 2), S214, B280 全体	9-11, 13-15
X	ULITINA, Anna et al., Association between AGTTGFB1ESR1 and VDR gene variants with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary sarcoidosis (PS) clinical features, EUROPEAN RESPIRATORY journal, 2017, Vol. 50, issue suppl 61, 0A2906, DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.0A2906 全体	16, 17
X	BRODY, Steven L. et al., Chemokine Receptor 2-targeted Molecular Imaging in Pulmonary Fibrosis A Clinical Trial, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021.01.01, Vol. 203, No. 1, p. 78-89, DOI: 10.1164/rccm.202004-11320C abstract	16, 17
X	PLACIDO, Luis et al. , Loss of MT1-MMP in Alveolar Epithelial Cells Exacerbates Pulmonary Fibrosis, International Journal of Molecular Sciences, 2021.03.13, Vol. 22, 2923, 1-14, <a href="https://doi.org/10.3390/ijms22069293">https://doi.org/10.3390/ijms22069293</a> abstract	16, 17
X	WANG, Yunguan et al. , Pan-transcriptome-based candidate therapeutic discovery for idiopathic pulmonary fibrosis, Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2020, Vol. 14, p. 1-17, DOI: 10.1177/1753466620971143 Table 2	18-25
X	厚生労働省, ゲノム情報等を用いたAI創薬ターゲット探索プラットフォームについて, 第8回全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会資料1-2, 2022.03.02 p. 9	26-30

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1－8

文献1にはボナチニブを含む特発性肺線維症の治療剤が記載されており、請求項1は文献1により新規性が欠如しているため、特別根技術的特徴を有しない。したがって、請求項1及びその従属項である請求項2－8を発明1に区分する。

（発明2）請求項9－25

請求項9は、発明1に区分された請求項1と、特発性線維症という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項9は、請求項1の従属請求項ではなく、請求項1に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

そして、請求項9は、特発性肺線維症（IPF）の1または複数の診療情報に関連する分子によって構成されるネットワークにおけるハブ分子、またはその検出剤を含む、特発性肺線維症（IPF）のマーカーまたは診断剤という特別な技術的特徴を有している。

したがって、請求項9及び請求項9と同様の技術的特徴を有する請求項10－30を発明2に区分する。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告  
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
PCT/JP2023/011960

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2021-522163 A	30.06.2021	US 2021/0145740 A1 [0071], [0074], EXAMPLES, Claims	
		WO 2019/209787 A1	
		EP 3784213 A1	
		CN 112004527 A	
		TW 202011941 A	
		KR 10-2021-0003197 A	
		AU 2019261329 A	
		CA 3101102 A	
		IL 278079 A	
		BR 112020021412 A	