

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成23年4月7日(2011.4.7)

【公表番号】特表2010-518848(P2010-518848A)

【公表日】平成22年6月3日(2010.6.3)

【年通号数】公開・登録公報2010-022

【出願番号】特願2009-550777(P2009-550777)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

G 01 N 33/53 M

C 12 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月21日(2011.2.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト個体における循環器疾患に対する罹病性を決定するための方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、又は該個体に由来する遺伝子型データセット中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含み、該少なくとも一つの多型マーカーが、多型マーカー rs10116277、rs1333040、D9S1870、rs2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、そして該少なくとも一つのアレルの存在が、循環器疾患に対する罹病性を示す、前記方法。

【請求項2】

ヒト個体における循環器疾患に対する罹病性を評価するために使用するためのマーカーの同定の方法であって：

a. LD ブロック C09 (配列番号 94) 内の少なくとも一つのマーカーと連鎖不平衡にある少なくとも一つの多型マーカーを同定すること；

b. 循環器疾患と診断されたか又は循環器疾患に対する罹病性を有すると診断された個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；及び

c. 対照個体のサンプルの遺伝子型状態を決定すること；

を含み、

対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と診断されたか又は循環器疾患に対する罹病性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の有意な相違が、循環器疾患に対する罹病性を評価するために有用である少なくとも一つの多型を示し、

対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と診断されたか又は循環器疾患に対する罹病性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の増加が、該少なくとも一つの多型が循環器疾患に対する增加した罹病性を評価するために有用であることを示し、そして、

対照サンプル中の少なくとも一つのアレルの頻度と比較し、循環器疾患と診断されたか又は循環器疾患に対する罹病性を有すると診断された個体における少なくとも一つの多型中の少なくとも一つのアレルの頻度の減少が、該少なくとも一つの多型が循環器疾患に対する減少した罹病性を評価するために有用であることを示す。

前記方法。

【請求項3】

循環器疾患に関連する症状を予防するため及び／又は改善するための療法剤に対する応答の可能性について個体を評価する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含み、該少なくとも一つの多型マーカーは、多型マーカー rs 10116277、rs 1333040、D9S1870、rs 2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーからなる群より選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在が療法剤への陽性応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項4】

循環器疾患と診断された個体の予後を予測する方法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含み、該少なくとも一つの多型マーカーは、多型マーカー rs 10116277、rs 1333040、D9S1870、rs 2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーからなる群より選択され、該少なくとも一つのマーカーの少なくとも一つのアレルの存在が、該個体の循環器疾患のより悪い予後を示す、前記方法。

【請求項5】

循環器疾患について治療を受けている個体における、治療の進行のモニタリング法であって、該個体から得られた核酸サンプル中の、少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルの存在又は不存在を決定することを含み、該少なくとも一つの多型マーカーは、多型マーカー rs 10116277、rs 1333040、D9S1870、rs 2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、該少なくとも一つのアレルの存在が、該個体の治療結果を示す、前記方法。

【請求項6】

ヒト個体において循環器疾患を診断するため及び／又は循環器疾患に対する罹病性を評価するための診断薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用であって、該プローブは、配列番号94に示されたヌクレオチド配列の核酸のセグメントにハイブリダイズし、該断片は15～500のヌクレオチドの長さである、前記使用。

【請求項7】

ヒト個体における循環器疾患についての遺伝的指標を決定するための装置であって；
コンピューター可読メモリー；及び
コンピューター可読メモリー上に保存されたルーチン；
を含み；
該ルーチンは、多型マーカー rs 10116277、rs 1333040、D9S1870、rs 2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーより選択される少なくとも一つの多型マーカーに関して少なくとも一つのヒト個体についてのマーカー及び／又はハプロタイプ情報を分析するためにプロセッサーで実行されるのに適合しており、そしてマーカー及び／又はハプロタイプ情報に基づいたアウトプットを発生し、該アウトプットはヒト個体についての循環器疾患の遺伝的指標としての該少なくとも一つのマーカー又はハプロタイプのリスク尺度を含む；
前記装置。

【請求項8】

個体からのサンプル中の少なくとも一つのバイオマーカーを評価することをさらに含み、該バイオマーカーが、好ましくは心臓マーカー又は炎症マーカーであり、そしてより好ましくは、クレアチニンキナーゼ、トロポニン、グリコーゲンホスホリラーゼ、C反応性タ

ンパク質（C R P）、血清アミロイドA、フィブリノゲン、インターロイキン-6、組織壞死因子アルファ、可溶性血管細胞接着分子（s V C A M）、可溶性脈管間の接着分子（s I C A M）、E-セレクチン、マトリックスメタロプロテアーゼ1型、マトリックスメタロプロテアーゼ2型、マトリックスメタロプロテアーゼ3型、マトリックスメタロプロテアーゼ9型、血清s C D 4 0 L、ロイコトリエン、ロイコトリエン代謝物、インターロイキン-6、組織壞死因子アルファ、ミエロペルオキシダーゼ（M P O）及びN-チロシンから選択されるバイオマーカーである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

ヒト個体の循環器疾患に対する罹病性を評価するためのキットであって、該キットが、個体のゲノム中の少なくとも一つの多型マーカーの少なくとも一つのアレルを選択的に検出するための試薬を含み、該多型マーカーは、マーカーrs10116277、rs1333040、D9S1870、rs2383207、及びD9S1814並びにそれらと連鎖不平衡にあるマーカーから選択され、そして該少なくとも一つのアレルの存在が循環器疾患に対する罹病性を示す、前記キット。

【請求項10】

試薬が、該少なくとも一つの多型マーカーを含む該個体のゲノムの断片へハイブリダイズする、少なくとも一つの近接するオリゴヌクレオチド、緩衝液及び検出可能な標識を含む、請求項9に記載のキット。

【請求項11】

該オリゴヌクレオチドが、約18～約50ヌクレオチドの長さである、請求項10に記載のキット。

【請求項12】

該少なくとも一つのアレル又はハプロタイプの存在により与えられる罹病性が、増加した罹病性である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

rs10757260中のアレルA、rs7041637中のアレルA、rs2811712中のアレルA、rs3218018中のアレルA、rs3217992中のアレルA、rs2069426中のアレルC、rs2069422中のアレルA、rs2151280中のアレルT、rs1333034中のアレルA、rs1011970中のアレルG、rs1333040中のアレルT、rs10116277中のアレルT、rs2383207中のアレルG、rs10757278中のアレルG、rs1333050中のアレルT、rs10811650中のアレルG、rs10738607中のアレルG、rs4977574中のアレルG、rs6475608中のアレルG、rs1333045中のアレルC、rs1333046中のアレルA、rs1333048中のアレルC、D9S1870中のアレルX又はD9S1814中のアレルOの存在が、循環器疾患に対する増加した罹病性を示す、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

連鎖不平衡が、連鎖不平衡尺度 r^2 及び/又は|D'|についての特定の数字的カットオフ値により特徴付けられ、好ましくは、0.2より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられ、より好ましくは、0.5より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられる、請求項1～5、8、12、及び13の何れか1項に記載の方法。

【請求項15】

連鎖不平衡が、連鎖不平衡尺度 r^2 及び/又は|D'|についての特定の数字的カットオフ値により特徴付けられ、好ましくは、0.2より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられ、より好ましくは、0.5より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられる、請求項9～11の何れか1項に記載のキット。

【請求項16】

連鎖不平衡が、連鎖不平衡尺度 r^2 及び/又は|D'|についての特定の数字的カットオフ値により特徴付けられ、好ましくは、0.2より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられ、より好ましくは、0.5より大きな r^2 のカットオフ値により特徴付けられ

る、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 17】

該少なくとも一つの多型マーカーが表 10 に示した多型マーカーから選択され、そして好ましくは表 3 及び表 21 に示したマーカーから選択される、請求項 1 ~ 5、8、及び 12 ~ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

該少なくとも一つの多型マーカーが表 10 に示した多型マーカーから選択され、そして好ましくは表 3 及び表 21 に示したマーカーから選択される、請求項 7 又は 16 に記載の装置。

【請求項 19】

該少なくとも一つの多型マーカーが表 15 及び表 22 に示したマーカーから選択される、請求項 1 ~ 5、8、及び 12 ~ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

該少なくとも一つの多型マーカーが表 15 及び表 22 に示したマーカーから選択される、請求項 7 又は 16 に記載の装置。

【請求項 21】

該少なくとも一つの多型マーカーが、rs1333049、rs10757278 及び rs2383207 から選択される、請求項 1 ~ 5、8、及び 12 ~ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

該少なくとも一つの多型マーカーが、rs1333049、rs10757278 及び rs2383207 から選択される、請求項 7 又は 16 に記載の装置。

【請求項 23】

該循環器疾患が動脈疾患である、請求項 1 ~ 5、8、12 ~ 14、17、19 及び 21 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

該循環器疾患が動脈疾患である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 25】

該循環器疾患が動脈疾患である、請求項 9 ~ 11 及び 15 の何れか 1 項に記載のキット。

【請求項 26】

該循環器疾患が動脈疾患である、請求項 7、16 及び 22 の何れか 1 項に記載の装置。