

【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24年7月5日(2012.7.5)

【公表番号】特表2011-523552(P2011-523552A)

【公表日】平成23年8月18日(2011.8.18)

【年通号数】公開・登録公報2011-033

【出願番号】特願2011-509791(P2011-509791)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 37/00 1 0 2

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 F

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月17日(2012.5.17)

【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】

1 型糖尿病 (T 1 D) の発症に対する感受性を評価するために患者から単離された標的核酸における少なくとも 1 つの遺伝子変異の有無を検出するための方法であって、前記方法は、

a) 患者サンプルからの標的核酸を提供する工程であって、前記標的核酸は正常集団における所定配列を有しているものである、前記提供する工程 ; 及び、

b) T 1 D 発症の感受性の増加或いは減少を示す一塩基多型の存在を前記標的核酸で評価する工程、を有するものである、方法。

【請求項 2】

請求項 1 の方法において、前記遺伝子変異は、前記配列における少なくとも 1 つのヌクレオチドの逆位、欠損、重複及び挿入から成る群から選択されるものである、方法。

【請求項 3】

請求項 1 の方法において、前記標的核酸は、サイズ解析、アレルト異的プローブのハイブリダイゼーション、アレル - 特異的プライマー伸展、オリゴマーライゲーション、D N

A シークエンス、一本鎖高次構造多型分析、及び定量的 P C R から成る群から選択された方法を介して遺伝子変異を評価されるものである、方法。

【請求項 4】

請求項 1 の方法において、前記遺伝子変異は、表 1、2、4 及び 5 に説明された一塩基多型 (S N P) である、方法。

【請求項 5】

請求項 1 の方法において、前記遺伝子変異は、表 3 に提供された連鎖不均衡ブロックに存在するものである、方法。

【請求項 6】

請求項 1 の方法において、前記 S N P は、U B A S H 3 A、G L I S 3、R A S G R P 1、B A C H 2 及び E D G 7 コード化核酸から成る群から選択される核酸に存在するものである、方法。

【請求項 7】

請求項 6 の方法において、前記 S N P は、21 番染色体上の U B A S H 3 A 遺伝子内の 4 2 7 0 9 4 5 9 位に存在する r s 9 9 7 6 7 6 7、6 番染色体上の B A C H 2 遺伝子内の 9 1 0 1 4 1 8 4 位に存在する r s 3 7 5 7 2 4 7、及び 15 番染色体上の 3 6 6 9 4 3 3 3 位に存在する r s 7 1 7 1 1 7 1 から成る群から選択されるものである、方法。

【請求項 8】

T 1 D を診断するために、標的核酸における少なくとも 1 つの特異的ヌクレオチドの有無を決定するための方法であって、前記方法は、

a) 糖尿病と関連すると知られている染色体領域から単離された、検出可能な量の標的核酸ポリマーを提供する工程；

b) 前記検出可能な量の核酸ポリマーを、1 若しくはそれ以上のオリゴヌクレオチドポリマーとハイブリダイゼーションする工程であって、各プライマーは標的核酸ポリマーにおける配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を有しているものである、前記ハイブリダイゼーションする工程；

c) 少なくとも 1 つのデオキシヌクレオチドを含有する混合液において、前記ハイブリダイゼーションされた核酸ポリマーを重合剤へ曝露する工程であって、前記デオキシヌクレオチドは検出可能なレベルを有しているものである、前記曝露する工程；

d) 標識化デオキシヌクレオチドを含有するプライマー伸展産物の有無を、工程 (c) の重合化混合物で解析する工程であって、これによって定義部位での特異的ヌクレオチドの同定が決定されるものである、前記解析する工程；及び、

e) 前記少なくとも 1 つのヌクレオチド座位での遺伝子変異の存在を前記標的核酸で評価する工程であって、多型の存在は T 1 D 発症の変化リスクと関連しているものである、評価する工程、を有するものである、方法。

【請求項 9】

請求項 8 の方法を実行するためのキット。

【請求項 10】

表 1、2、4 及び 5 に同定された少なくとも 1 つの S N P を有する核酸。

【請求項 11】

表 3 に提供された少なくとも 1 つの連鎖不均衡ブロックを有する核酸であって、前記核酸は、T 1 D 発症の変化リスクを示す遺伝子変異を有するものである、核酸。

【請求項 12】

請求項 10 或いは請求項 11 の少なくとも 1 つの核酸を有するマイクロアレイであって、前記核酸は任意に 10 から 50 ヌクレオチドの長さである、マイクロアレイ。

【請求項 13】

T 1 D を管理するために使用される一塩基多型であって、

この一塩基多型は、表 1、2、4 或いは 5 における少なくとも 1 つの多型を有するものであり、この多型を検出することによって、T 1 D の発症のリスクが増加した患者が同定されるものであり、

T 1 Dを管理するために、治療上有効な量で薬剤が前記患者に投与されるものである、一塩基多型。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 の一塩基多型において、前記薬剤は、U B A S H 3 A、G L I S 3、R A S G R P 1、B A C H 2 及び E D G 7 から成る群から選択された遺伝子産物を介して、シグナリング或いはグルコース制御機能を調節するものである、一塩基多型。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 の一塩基多型において、前記薬剤は、小分子、抗体、タンパク質、オリゴヌクレオチド、或いは s i R N A 分子から成る群から選択されるものである、一塩基多型。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 の一塩基多型において、前記薬剤は、薬学的に許容可能な担体中における、表 6 から 1 0 で提供された少なくとも 1 つの s i R N A である、一塩基多型。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 の一塩基多型において、前記薬剤は、炎症細胞へ送達されるものである、一塩基多型。

【請求項 1 8】

請求項 1 4 の一塩基多型において、前記薬剤は、ナチュラルキラー細胞活性を調節するものである、一塩基多型。

【請求項 1 9】

請求項 1 4 の一塩基多型において、前記薬剤は、インスリン - 産生ベータ細胞におけるシグナリングを調節するものである、一塩基多型。

【請求項 2 0】

2 1 番染色体上の U B A S H 3 A 遺伝子内の 4 2 7 0 9 4 5 9 位に存在する r s 9 9 7 6 7 6 7、6 番染色体上の B A C H 2 遺伝子内の 9 1 0 1 4 1 8 4 位に存在する r s 3 7 5 7 2 4 7、及び 1 5 番染色体上の R A S G R P 1 遺伝子内の 3 6 6 9 4 3 3 3 位に存在する r s 7 1 7 1 1 7 1 から成る群から選択された、T 1 D 発症の変化リスクに関連した、一塩基多型。

【請求項 2 1】

T 1 D を導くベータ細胞破壊を調節する薬剤を同定するための方法であって、

a) 表 1、2、4 或いは 5 に説明されたものから成る群から選択された S N P を発現している細胞を有するテスト対象を提供する工程；

b) 工程 a) の S N P s を欠如した同族配列を発現している細胞を有するテスト対象を提供する工程；

c) 工程 a) 及び b) の細胞を薬剤と接触させる工程；及び、

d) 前記薬剤が、工程 b) の細胞と比較して、工程 a) の細胞のベータ細胞破壊を変化させているかどうかを決定する工程であって、それによって自己免疫性ベータ細胞破壊を調節する薬剤を同定するものである、前記決定する工程、を有するものである、方法。

【請求項 2 2】

U B A S H 3 A、G L I S 3、R A S G R P 1、B A C H 2 及び E D G 7 から成る群から選択された遺伝子標的の発現をダウンレギュレーションするのに有効な s i R N A 組成物であって、患者へ送達するための薬学的に許容可能な担体中において、表 6 から 1 0 に提供された配列を有するものである、s i R N A 組成物。

【請求項 2 3】

治療が必要な患者において T 1 D を治療するための薬剤の製造における、有効な量の請求項 2 2 の組成物の使用。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 の組成物において、前記 s i R N A は、インスリン分泌、グルカゴン分泌、及びグルコサミン誘導性ベータ細胞アポトーシスから成る群から選択されたパラメータを調節し、前記調節の程度を決定するものである、組成物。

【請求項 2 5】

糖尿病表現型を調節する薬剤を同定するための方法であって、

a) 表 1、2、4 及び 5 に説明されたものから成る群から選択された一塩基多型を発現している細胞を提供する工程；

b) 工程 a) の一塩基多型を欠如した同族配列を発現している細胞を提供する工程；

c) 工程 a) 及び工程 b) の細胞をテスト薬剤へ接触させる工程；及び、

d) 前記薬剤が、工程 b) と比較して、工程 a) において接触させた細胞における糖尿病関連パラメータを変化させるかどうかを解析する工程であって、それによって、糖尿病表現型を調節する薬剤を同定するものである、前記解析する工程、を有する方法。

【請求項 26】

請求項 25 の方法において、前記パラメータは、インスリン分泌、グルカゴン分泌、及びグルコサミン誘導性ベータ細胞アポトーシスから成る群から選択されるものである、方法。