

【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22年9月2日(2010.9.2)

【公表番号】特表2009-544280(P2009-544280A)

【公表日】平成21年12月17日(2009.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-050

【出願番号】特願2009-519713(P2009-519713)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 27/62 V

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 37/48

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/00

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成22年7月12日(2010.7.12)

【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】

第1染色体の補体因子H(CFH)遺伝子のエキソン22の3'末端と補体因子H関連4(CFHR4)遺伝子のエキソン1の5'末端との間の領域における欠失の存在または不在を検出するためにスクリーニングする段階を含む、ヒト対象が加齢黄斑変性症(AMD)を発症する傾向を決定す

るための方法であって、

欠失の存在により、該対象がAMDを発症するリスクが低いことが示される、方法。

【請求項2】

欠失の存在または不在が、第1染色体の補体因子H(CFH)遺伝子のエキソン22の3'末端と補体因子H関連4(CFHR4)遺伝子のエキソン1の5'末端との間でコードされる遺伝子産物についてアッセイすることによって検出され、該遺伝子産物の不在または該遺伝子産物の発現レベルの低下により、欠失の存在が示される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

補体因子H関連1(CFHR1)遺伝子産物および/または補体因子H関連3(CFHR3)遺伝子産物の存在または不在が検出され、遺伝子産物の不在が欠失を示している、請求項2記載の方法。

【請求項4】

遺伝子産物がタンパク質である、請求項2記載の方法。

【請求項5】

CFHR3遺伝子のタンパク質コード領域全体が欠失している、またはCFHR1遺伝子のタンパク質コード領域全体が欠失している、請求項3記載の方法。

【請求項6】

対象が欠失に関してホモ接合性である、請求項1記載の方法。

【請求項7】

血液、血清、尿、または組織試料などの生物試料を分析する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項8】

スクリーニング段階が、イムノアッセイ法または質量分析法を用いて遺伝子産物を検出することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項9】

欠失の存在または不在が、切断されたCFHR1遺伝子産物またはCFHR3遺伝子産物についてアッセイすることによって検出され、切断された遺伝子産物の検出により、欠失が示される、請求項1記載の方法。

【請求項10】

対象に由来する染色体または核酸を分析することによって、欠失の存在または不在を検出することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項11】

欠失が、少なくとも10,000 bpのゲノム配列である、請求項1記載の方法。

【請求項12】

対象が、欠失を含む染色体のCFH遺伝子のコード領域の1277位に遺伝子型Tを有する、請求項1記載の方法。

【請求項13】

- a) rs529825、rs800292、rs3766404、rs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち任意の1つまたは複数、
- b) イントロン2(IVS2またはinsTT)、rs2274700、エキソン10A、およびrs375046のうち任意の1つまたは複数、
- c) rs529825およびrs800292のうち1つまたは両方、
- d) rs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち1つまたは複数、
- e) rs529825およびrs800292のうち少なくとも1つ、ならびにrs3766404、ならびにrs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち少なくとも1つ、
- f) 少なくともrs529825、rs800292、rs3766404、rs1061170、およびrs203674、
- g) エキソン22(R1210C)、ならびに
- h) エキソン22(R1210C)および(a)～(g)のいずれか

からなる群より選択される1つまたは複数の多型部位を検出することを含む、補体因子H(CFH)遺伝子の遺伝的変種を検出する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 14】

rs10490924、rs11200638、rs760336、およびrs763720のうち少なくとも1種からなる群より選択される多型部位を、HTRA1遺伝子の遺伝的変種中で検出する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 15】

a)BF遺伝子のrs641153におけるAもしくはG、またはBFタンパク質の32位におけるRもしくはQ、

b)BF遺伝子のrs4151667におけるAもしくはT、またはBFタンパク質の9位におけるLもしくはH、

c)C2遺伝子のrs547154におけるGもしくはT、および

d)C2遺伝子のrs9332379におけるCもしくはG、またはC2タンパク質の318位におけるDのEからなる群より選択される多型部位を検出することを含む、補体因子B(BF)遺伝子および/または補体成分2(C2)遺伝子の遺伝的変種を対象において検出する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 16】

加齢黄斑変性症(AMD)を有するまたは発症するリスクのある対象の治療用の医薬を調製するための、CFHR1遺伝子および/またはCFHR3遺伝子の発現を減少させるアンチセンスRNA、siRNA、またはリボザイムの使用。

## 【請求項 17】

加齢黄斑変性症(AMD)の治療用の医薬を調製するための、(a) CFHR1のエピトープまたは(b) CFHR3のエピトープに結合する抗体の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

別の局面において、本発明は、ヒト第1染色体上の補体因子H(CFH)遺伝子のエキソン22の3'末端と補体因子H関連4(CFHR4)遺伝子のエキソン1の5'末端との間のDNA配列において欠失を有する対象を特定し、その欠失を含む染色体中に含まれる遺伝子によってコードされるCFH遺伝子の配列を決定し、かつ、そのCFH遺伝子によってコードされるタンパク質であって、野生型CFHとは異なり、AMDが発症しないように保護する可能性が高いCFHタンパク質であるタンパク質の配列を決定することにより、AMDが発症しないように保護する可能性が高いCFHタンパク質を同定するための方法を提供する。本発明はまた、この方法を用いて得られる保護性のCFHタンパク質も提供する。

## [請求項101]

第1染色体の補体因子H(CFH)遺伝子のエキソン22の3'末端と補体因子H関連4(CFHR4)遺伝子のエキソン1の5'末端との間の領域における欠失の存在または不在を検出するために、該対象由来の生物試料を分析する段階を含む、ヒト対象が血管障害および/または加齢黄斑変性症(AMD)を発症する傾向を決定するためのスクリーニング方法であって、欠失の存在により、該対象が血管障害を発症するリスクが高く、AMDを発症するリスクが低いことが示される、スクリーニング方法。

## [請求項102]

欠失の存在または不在が、第1染色体の補体因子H(CFH)遺伝子のエキソン22の3'末端と補体因子H関連4(CFHR4)遺伝子のエキソン1の5'末端との間でコードされる遺伝子産物についてアッセイすることによって検出され、該遺伝子産物の不在または該遺伝子産物の発現レベルの低下により、欠失の存在が示される、請求項101記載の方法。

## [請求項103]

CFHR1遺伝子産物および/またはCFHR3遺伝子産物の存在または不在が検出され、遺伝子産物の不在が欠失を示している、請求項102記載の方法。

[請求項104]

遺伝子産物がタンパク質である、請求項102記載の方法。

[請求項105]

CFHR3遺伝子のタンパク質コード領域全体が欠失している、請求項103記載の方法。

[請求項106]

CFHR1遺伝子のタンパク質コード領域全体が欠失している、請求項103記載の方法。

[請求項107]

CFHR3遺伝子とCFHR1遺伝子の間の配列およびCFHR1遺伝子とCFHR4遺伝子の間の配列より選択される遺伝子内配列の欠失を検出する段階を含む、請求項101記載の方法。

[請求項108]

対象が欠失に関してホモ接合性である、請求項101記載の方法。

[請求項109]

生物試料が、血液、血清、尿、または組織試料である、請求項101記載の方法。

[請求項110]

検出段階が、イムノアッセイ法または質量分析法を用いて遺伝子産物を検出することを  
含む、請求項104記載の方法。

[請求項111]

欠失の存在または不在が、切断されたCFHR1遺伝子産物またはCFHR3遺伝子産物についてアッセイすることによって検出され、切断された遺伝子産物の検出により、欠失が示される、請求項101記載の方法。

[請求項112]

欠失の存在または不在を検出することを含む段階が、対象に由来する染色体または核酸を分析することによって実施される、請求項101記載の方法。

[請求項113]

核酸がDNAまたはRNAである、請求項112記載の方法。

[請求項114]

血管障害が動脈瘤である、請求項101記載の方法。

[請求項115]

対象が、欠失を含む染色体のCFH遺伝子のコード領域の1277位に遺伝子型Tを有する、請求項101記載の方法。

[請求項116]

a) rs529825、rs800292、rs3766404、rs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち任意の1つまたは複数、

b) イントロン2(IVS2またはinsTT)、rs2274700、エキソン10A、およびrs375046のうち任意の1つまたは複数、

c) rs529825およびrs800292のうち1つまたは両方、

d) rs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち1つまたは複数、

e) rs529825およびrs800292のうち少なくとも1つ、ならびにrs3766404、ならびにrs1061147、rs1061170、およびrs203674のうち少なくとも1つ、

f) 少なくともrs529825、rs800292、rs3766404、rs1061170、およびrs203674、

g) エキソン22(R1210C)、ならびに

h) エキソン22(R1210C)および(a)～(g)のいずれか

からなる群より選択される1つまたは複数の多型部位を検出することを含む、補体因子H(CFH)遺伝子の遺伝的変種を検出する段階をさらに含む、請求項101記載の方法。

[請求項117]

フィブリリン-3、ピトロネクチン、        -クリスタリンA2、        -クリスタリンA3、        -クリスタリンA4、        -クリスタリンS、グルコース調節タンパク質78kD(GRP-78)、カルレチキュリン、14-3-3タンパク質、セロトラスフェリン、アルブミン、ケラチン、ビルビン酸カルボキシラーゼ、ピリン2、補体1q結合タンパク質/ヒアルロン酸結合タンパク質(「補体1q成分」)、アミロイドA(alアミロイドA)、アミロイドP成分、C5およびCSb-9の末端複合体

、HLA-DR、フィブリノーゲン、第X因子、プロトロンビン、補体3、補体5、および補体9、補体反応性タンパク質(CRP)、HLA-DR、アポリポタンパク質A、アポリポタンパク質E、抗キモトリプシン、p2ミクログロブリン、トロンボスポンジン、エラスチン、コラーゲン、ICAM-1、LFA1、LFA3、B7、IL-1、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF、熱ショックタンパク質、コロニー刺激因子(GM-CSF、M-CSF)、ならびにIL-10からなる群より選択される黄斑変性症に関連した分子を対象由来の試料中で検出する段階をさらに含む、請求項101記載の方法。

[請求項118]

rs10490924、rs11200638、rs760336、およびrs763720のうち少なくとも1種からなる群より選択される多型部位を検出することを含む、HTRA1遺伝子の遺伝的変種を対象由来の試料中で検出する段階をさらに含む、請求項101記載の方法。

[請求項119]

a)BF遺伝子のrs641153におけるAもしくはG、またはBFタンパク質の32位におけるRもしくはQ、

b)BF遺伝子のrs4151667におけるAもしくはT、またはBFタンパク質の9位におけるLもしくはH、

c)C2遺伝子のrs547154におけるGもしくはT、および

d)C2遺伝子のrs9332379におけるCもしくはG、またはC2タンパク質の318位におけるDのEからなる群より選択される多型部位を検出することを含む、補体因子B(BF)遺伝子および/または補体成分2(C2)遺伝子の遺伝的変種を対象由来の試料中で検出する段階をさらに含む、請求項101記載の方法。

[請求項120]

血管障害を有するかまたは発症するリスクがある対象を治療する方法であって、CFHR1ポリペプチド、CFHR3ポリペプチド、CFHR1ポリペプチド、および/もしくはCFHR3ポリペプチドの少なくとも1つの部分、またはそれらの混合物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[請求項121]

CFHR1ポリペプチドを投与する段階を含む、請求項120記載の方法。

[請求項122]

完全長CFHR1ポリペプチドを投与する段階を含む、請求項121記載の方法。

[請求項123]

CFHR3ポリペプチドを投与する段階を含む、請求項120記載の方法。

[請求項124]

完全長CFHR3ポリペプチドを投与する段階を含む、請求項123記載の方法。

[請求項125]

血管疾患が動脈瘤である、請求項120記載の方法。

[請求項126]

CFHR3タンパク質またはその断片および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項127]

CFHR1タンパク質またはその断片および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項128]

CFHR3ポリペプチドまたはその断片をコードする遺伝子治療用ベクターおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項129]

CFHR1ポリペプチドまたはその断片をコードする遺伝子治療用ベクターおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項130]

AMDを有するかまたは発症するリスクがある対象を治療する方法であって、CFHR1遺伝子

および/もしくはCFHR3遺伝子の発現を減少させるかまたはCFHR1遺伝子および/もしくはCFHR3遺伝子の遺伝子産物の活性もしくは量を減少させる作用物質を投与する段階を含む、方法。

[請求項131]

作用物質が、CFHR1遺伝子および/またはCFHR3遺伝子の発現を減少させるアンチセンスRNA、siRNA、またはリボザイムである、請求項130記載の方法。

[請求項132]

プラスマフェレーシスによって、CFHR1遺伝子産物および/またはCFHR3遺伝子産物のレベルを低下させる段階を含む、請求項130記載の方法。

[請求項133]

CFHR1タンパク質に対する抗体および/またはCFHR3タンパク質に対する抗体を投与することによって、CFHR1遺伝子産物および/またはCFHR3遺伝子産物のレベルを低下させる段階を含む、請求項130記載の方法。

[請求項134]

抗CFHR1抗体および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項135]

CFHR1ポリペプチドのアミノ末端に結合する抗CFHR1抗体を含む、請求項134記載の薬学的組成物。

[請求項136]

抗CFHR3抗体および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項137]

CFHR3ポリペプチドのカルボキシル末端に結合する抗CFHR3抗体を含む、請求項136記載の薬学的組成物。

[請求項138]

請求項101記載のスクリーニング方法を実施するためのキットであって、ヒト第1染色体上のCFH遺伝子のエキソン22の3'末端とCFHR4遺伝子のエキソン1の5'末端との間のDNA配列内の欠失の存在もしくは不在、ならびに/またはCFHR1遺伝子産物および/もしくはCFHR3遺伝子産物の存在もしくは不在を検出するための試薬を含む、キット。

[請求項139]

請求項101記載のスクリーニング方法を実施するためのキットであって、CFHR1タンパク質および/もしくはCFHR3タンパク質またはその一部分と優先的に反応する抗体を含む、キット。

[請求項140]

a) (i) CFHR3ポリペプチドおよび/またはCFHR1ポリペプチドを発現する細胞と

(ii) 試験物質と

を混合する段階;

b) CFHR3遺伝子および/またはCFHR1遺伝子の発現レベルを測定する段階、ならびに

c) 該試験物質の存在下でのCFHR3遺伝子および/またはCFHR1遺伝子の発現レベルを、該試験物質の不在下でのCFHR3遺伝子および/またはCFHR1遺伝子の発現レベルである参照値と比較する段階

を含む、血管障害を治療する際に使用するための作用物質をスクリーニングする方法であって、

該試験物質の存在下でのCFHR3遺伝子および/またはCFHR1遺伝子の発現レベルが高い場合、該試験物質が血管障害を治療するために有用であり得ることが示される、方法。

[請求項141]

血管障害の治療用の医薬を調製するための、CFHR3遺伝子の少なくとも一部分の遺伝子産物を含むタンパク質の使用。

[請求項142]

血管障害の治療用の医薬を調製するための、CFHR1遺伝子の少なくとも一部分の遺伝子産物を含むタンパク質の使用。

[請求項143]

加齢黄斑変性症 (AMD) の治療用の医薬を調製するための、CFHR1のエピトープに結合する抗体の使用。

[請求項144]

加齢黄斑変性症 (AMD) の治療用の医薬を調製するための、CFHR3のエピトープに結合する抗体の使用。