

【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28年1月14日 (2016.1.14)

【公表番号】特表2015-508281(P2015-508281A)

【公表日】平成27年3月19日 (2015.3.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-018

【出願番号】特願2014-541420(P2014-541420)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

A 6 1 P 25/24

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/135

G 0 1 N 33/53 X

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月13日 (2015.11.13)

【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】

うつ病を有するヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、

(a) うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象由来の試験サンプルを、少なくとも 2 つの遺伝子座の遺伝子型を決定するように構成されている少なくとも 1 つの遺伝子型決定アッセイに供するステップであって、

前記少なくとも 2 つの遺伝子座は、

i . 配列番号 1 の 6 7 7 位又は配列番号 7 の 2 7 位 (r s 1 8 0 1 1 3 3 によって識別される。) (配列番号 1 及び配列番号 7 は、各々独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ (M T H F R) のゲノム核酸配列の一部である。) ;

i i . 配列番号 2 の 2 7 5 6 位又は配列番号 9 の 2 7 位 (r s 1 8 0 5 0 8 7 によって識別される。) (配列番号 2 及び配列番号 9 は、各々独立して、メチオニンシンターゼ (M T R) のゲノム核酸配列の一部である。)

である、ステップ；並びに

(b) 前記少なくとも2つの遺伝子座の遺伝子型から、

i. 少なくとも1つのチミン「T」アレルを含む、配列番号1の677位又は配列番号7の27位におけるSNP677；

ii. 少なくとも1つのグアニン「G」アレルを含む、配列番号2の2756位又は配列番号9の27位におけるSNP2756；及び

iii. 少なくとも1つのSNP677 Tアレルと少なくとも1つのSNP2756 Gアレルとの組み合わせ

から選択される一塩基多型(SNP)の存在を検出するステップ；並びに

SNP677位における少なくとも1つのTアレル若しくはSNP2756位における少なくとも1つのGアレル、又はSNP677位における少なくとも1つのTアレル及びSNP2756位における少なくとも1つのGアレルの両方が検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択し、該処置レジメンを任意選択で投与するステップ

を含む、アッセイ。

【請求項2】

うつ病を有し、現在抗うつ薬を摂取しているヒト対象のための処置レジメンを選択するためのアッセイであって、

(a) うつ病を有する又はうつ病のリスクを有すると診断されるヒト対象の試験サンプルを少なくとも1つの分析に供して、

i. 配列番号1の677位又は配列番号7の27位(rs1801133によって識別される。)(配列番号1及び配列番号7は、各々独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(MTHFR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

ii. rs2274976(配列番号1の1793位又は配列番号8の27位)(配列番号1及び配列番号8は、各々独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(MTHFR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

iii. 配列番号2の2756位又は配列番号9の27位(rs1805087によって識別される。)(配列番号2及び配列番号9は、各々独立して、メチオニンシンターゼ(MTR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

iv. 配列番号3の66位又は配列番号10の27位(rs1801394によって識別される。)(配列番号3及び配列番号10は、各々独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ(MTRR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

v. rs1006737(配列番号11の27位)(配列番号11は、カルシウムチャネル、電位依存性、L型、アルファ1Cサブユニット(CACNA1C)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

vi. rs1883729(配列番号12の27位)(配列番号12は、DNA(シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ3ベータ(DNMT3B)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

vii. rs7163862(配列番号13の27位)(配列番号13は、GTPシクロヒドロラーゼ1フィードバック調節タンパク質(GCHF1)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

viii. rs12659(配列番号14の27位)(配列番号14は、還元型葉酸キャリアタンパク質(RCF2)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

ix. rs202676(配列番号15の27位)(配列番号15は、葉酸ヒドロラーゼ(前立腺特異的膜抗原)1(FOLH1)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座の遺伝子型；

x . rs2297291 (配列番号 16 の 27 位) (配列番号 16 は、還元型葉酸キャリアタンパク質 (RCF1) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xi . rs1051266 (配列番号 17 の 27 位) (配列番号 17 は、還元型葉酸キャリアタンパク質 (RCF1) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xii . rs8007267 (配列番号 18 の 27 位) (配列番号 18 は、GTP シクロヒドロラーゼ 1 (GCH1) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xiii . rs7639752 (配列番号 19 の 27 位) (配列番号 19 は、コリンリン酸シチジルトランスフェラーゼ A (PCYT1A) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xiv . rs6275 (配列番号 20 の 27 位) (配列番号 20 は、ドパミン受容体 D2 (DRD2) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xv . rs1079596 (配列番号 21 の 27 位) (配列番号 21 は、ドパミン受容体 D2 (DRD2) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xvi . rs11240594 (配列番号 22 の 27 位) (配列番号 22 は、ドパミン受容体 D2 (DRD2) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xvii . rs4633 (配列番号 23 の 27 位) (配列番号 23 は、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xviii . rs4680 (配列番号 24 の 27 位) (配列番号 24 は、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xix . rs250682 (配列番号 25 の 27 位) (配列番号 25 は、溶質キャリアファミリー 6 (神経伝達物質輸送体 , ドパミン) , メンバー 3 (SLC6A3) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xx . rs2277820 (配列番号 26 の 27 位) (配列番号 26 は、ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ (FTC D) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xxi . rs2236225 (配列番号 27 の 27 位) (配列番号 27 は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (NADP + 依存性) 1 (MTHFD1) のゲノム核酸配列の一部である。) における SNP 遺伝子座の遺伝子型 ;

xxii . 肥満指標 (例えば BMI 値) ;

xxiii . SAM 及び SAH の発現のレベル ;

xxiv . 4 - HNE の発現のレベル ;

xxv . hsCRP の発現のレベル ; 及び

それらの任意の組み合わせ

からの少なくとも 2 つのバイオマーカーのパラメーターを決定するステップ ;

(b) 前記少なくとも 2 つのバイオマーカーのパラメーターから、

i . 少なくとも 1 つのチミン「 T 」アレルを含む、配列番号 1 の 677 位又は配列番号 7 の 27 位における SNP ;

ii . 少なくとも 1 つのアラニン「 A 」アレルを含む、rs2274976 (配列番号 1 の 1793 位又は配列番号 8 の 27 位) における SNP ;

iii . 少なくとも 1 つのグアニン「 G 」アレルを含む、配列番号 2 の 2756 位又は配列番号 9 の 27 位における SNP ;

iv . 少なくとも 1 つのグアニン「 G 」アレルを含む、配列番号 3 の 66 位又は配

列番号 10 の 27 位における SNP ;

v . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs1006737 (配列番号 11 の 27 位) における SNP ;

vi . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs1883729 (配列番号 12 の 27 位) における SNP ;

vii . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs7163862 (配列番号 13 の 27 位) における SNP ;

viii . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs12659 (配列番号 14 の 27 位) における SNP ;

ix . 少なくとも 1 つのグアニン「G」アレルを含む、rs202676 (配列番号 15 の 27 位) における SNP ;

x . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs2297291 (配列番号 16 の 27 位) における SNP ;

xi . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs1051266 (配列番号 17 の 27 位) における SNP ;

xii . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs8007267 (配列番号 18 の 27 位) における SNP ;

xiii . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs7639752 (配列番号 19 の 27 位) における SNP ;

xiv . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs6275 (配列番号 20 の 27 位) における SNP ;

xv . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs1079596 (配列番号 21 の 27 位) における SNP ;

xvi . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs11240594 (配列番号 22 の 27 位) における SNP ;

xvii . 少なくとも 1 つのシトシン「C」アレルを含む、rs4633 (配列番号 23 の 27 位) における SNP ;

xviii . 少なくとも 1 つのグアニン「G」アレルを含む、rs4680 (配列番号 24 の 27 位) における SNP ;

ix . 少なくとも 1 つのシトシン「C」アレルを含む、rs250682 (配列番号 25 の 27 位) における SNP ;

xx . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs2277820 (配列番号 26 の 27 位) における SNP ;

xxi . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、rs2236225 (配列番号 27 の 1958 位) における SNP ;

xxii . 肥満 (例えば、少なくとも 30 kg/m^2 以上の BMI 値によって規定される肥満) ;

xxiii . 所定の参照比より小さい、SAH に対する SAM の発現レベル比 ;

xxiv . 所定の参照値より大きい、4-HNE の発現レベル ;

xxv . 血漿サンプル中で測定した場合、血漿 1 リットル当たり約 2.3 mg より大きい、hsCRP の発現 ; 及び

それらの任意の組み合わせ

から選択される少なくとも 1 つの条件の存在を、任意選択で非ヒト機構を用いて、検出するステップ ; 並びに

前記条件のうちの少なくとも 1 つが検出される場合に、有効量のフォレート含有化合物を含む処置レジメンを選択及び投与するステップ

を含む、アッセイ。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの条件は、

a . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、rs8007267 (配列番号

18の27位)(配列番号18は、GTPシクロヒドロラーゼ1(GCH1)のゲノム核酸配列である。)におけるSNP;及び

b. 少なくとも1つのグアニン「G」アレルを含む、rs4680(配列番号24の27位)(配列番号24は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)のゲノム核酸配列である。)におけるSNPである、請求項2に記載のアッセイ。

【請求項4】

前記試験サンプルは、血液サンプル、尿サンプル、頬サンプル、及び唾液サンプルからなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載のアッセイ。

【請求項5】

前記遺伝子型決定は、前記SNPのうちのいずれか1つに隣接するプライマーのセットを用いて前記試験サンプルを増幅するステップを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のアッセイ。

【請求項6】

前記SNPのうちの少なくとも2つを増幅するプライマーの少なくとも2つのセットが多重増幅アッセイにおいて使用される、請求項5に記載のアッセイ。

【請求項7】

前記処置レジメンは、抗うつ薬を選択及び投与するステップをさらに含む、請求項1に記載のアッセイ。

【請求項8】

前記抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬を含む、請求項7に記載のアッセイ。

【請求項9】

うつ病は大うつ病性障害である、請求項1～8のいずれか一項に記載のアッセイ。

【請求項10】

少なくとも下記一塩基多型:

a. 少なくとも1つのチミン「T」アレルを含む、配列番号1の677位又は配列番号7の27位(rs1801133によって識別される。)におけるSNP677;及び

b. 少なくとも1つのグアニン「G」アレルを含む、配列番号2の2756位又は配列番号9の27位におけるSNP2756を保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。

【請求項11】

下記条件:

a. 配列番号1の677位又は配列番号7の27位(rs1801133によって識別される。)(配列番号1及び配列番号7は、各々独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(MTHFR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル;

b. rs2274976(配列番号1の1793位又は配列番号8の27位)(配列番号1及び配列番号8は、各々独立して、メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(MTHFR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル;

c. 配列番号2の2756位又は配列番号9の27位(rs1805087によって識別される。)(配列番号2及び配列番号9は、各々独立して、メチオニンシンターゼ(MTR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのグアニン「G」アレル;

d. 配列番号3の66位又は配列番号10の27位(rs1801394によって識別される。)(配列番号3及び配列番号10は、各々独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ(MTRR)のゲノム核酸配列の一部である。))におけるSNP遺伝子座

における少なくとも1つのグアニン「G」アレル；

e. rs1006737 (配列番号11の27位) (配列番号11は、カルシウムチャネル，電位依存性，L型，アルファ1Cサブユニット(CACNA1C)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

f. rs1883729 (配列番号12の27位) (配列番号12は、DNA(シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ3ベータ(DNMT3B)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

g. rs7163862 (配列番号13の27位) (配列番号13は、GTPシクロヒドロラーゼ1フィードバック調節タンパク質(GCHFR)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル；

h. rs12659 (配列番号14の27位) (配列番号14は、還元型葉酸キャリアタンパク質(RCF2)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル；

i. rs202676 (配列番号15の27位) (配列番号15は、葉酸ヒドロラーゼ(前立腺特異的膜抗原)1(FOLH1)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのグアニン「G」アレル；

j. rs2297291 (配列番号16の27位) (配列番号16は、還元型葉酸キャリアタンパク質(RCF1)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

k. rs1051266 (配列番号17の27位) (配列番号17は、還元型葉酸キャリアタンパク質(RCF1)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

l. rs8007267 (配列番号18の27位) (配列番号18は、GTPシクロヒドロラーゼ1(GCH1)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル；

m. rs7639752 (配列番号19の27位) (配列番号19は、コリンリン酸シチジルトランスフェラーゼA(PCYT1A)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

n. rs6275 (配列番号20の27位) (配列番号20は、ドパミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル；

o. rs1079596 (配列番号21の27位) (配列番号21は、ドパミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのチミン「T」アレル；

p. rs11240594 (配列番号22の27位) (配列番号22は、ドパミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのアラニン「A」アレル；

q. rs4633 (配列番号23の27位) (配列番号23は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのシトシン「C」アレル；

r. rs4680 (配列番号24の27位) (配列番号24は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのグアニン「G」アレル；

s. rs250682 (配列番号25の27位) (配列番号25は、溶質キャリアファミリー6(神経伝達物質輸送体，ドパミン)，メンバー3(SLC6A3)のゲノム核酸配列の一部である。)におけるSNP遺伝子座における少なくとも1つのシトシン「C」アレル；

t. rs2277820 (配列番号26の27位) (配列番号26は、ホルムイミ

ノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ (F T C D) のゲノム核酸配列の一部である。) における S N P 遺伝子座における少なくとも 1 つのチミン「 T 」アレル ;

u . r s 2 2 3 6 2 2 5 (配列番号 2 7 の 2 7 位) (配列番号 2 7 は、メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (N A D P + 依存性) 1 (M T H F D 1) のゲノム核酸配列の一部である。) における S N P 遺伝子座における少なくとも 1 つのアラニン「 A 」アレル ;

v . 肥満 (例えば、少なくとも $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 以上の B M I 値によって規定される肥満) ;

w . 所定の参照比より小さい、 S A H に対する S A M の発現レベル比 ;

x . 所定の参照値より大きい、 4 - H N E の発現レベル ; 及び

y . 血漿サンプル中で測定した場合、血漿 1 リットル当たり約 2 . 3 m g より大きい、 h s C R P の発現

のうちの少なくとも 2 つ又はそれらの任意の組み合わせを保有するヒト対象におけるうつ病の処置に使用するための、抗うつ薬と併用したフォレート含有組成物。

【請求項 1 2】

前記少なくとも 2 つの条件は、

a . r s 8 0 0 7 2 6 7 (配列番号 1 8 の 2 7 位) (配列番号 1 8 は、 G T P シクロヒドロラーゼ 1 (G C H 1) のゲノム核酸配列の一部である。) における S N P 遺伝子座における少なくとも 1 つのチミン「 T 」アレル ; 及び

b . r s 4 6 8 0 (配列番号 2 4 の 2 7 位) (配列番号 2 4 は、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (C O M T) のゲノム核酸配列の一部である。) における S N P 遺伝子座における少なくとも 1 つのグアニン「 G 」アレル

である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

少なくとも約 5 m g の葉酸又は約 7 . 5 ~ 約 5 0 m g の葉酸を含む、請求項 1 0 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

うつ病は大うつ病性障害である、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

抗うつ薬を含む、請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。