

【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677位又は配列番号7の27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(MTHFR)のゲノム核酸配列の一部分である。);

i i . 配列番号2の2756位又は配列番号9の27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(MTR)のゲノム核酸配列の一部分である。)

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 6 7 7 位又は配列番号 7 の 2 7 位における S N P 6 7 7 ；

i i . 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 2 7 5 6 位又は配列番号 9 の 2 7 位における S N P 2 7 5 6 ；及び

i i i . 少なくとも 1 つの S N P 6 7 7 T アレルと少なくとも 1 つの S N P 2 7 5 6 G アレルとの組み合わせ

から選択される一塩基多型(S N P)の存在を検出するステップ；並びに

S N P 6 7 7 位における少なくとも 1 つの T アレル若しくは S N P 2 7 5 6 位における少なくとも 1 つの G アレル、又は S N P 6 7 7 位における少なくとも 1 つの T アレル及び S N P 2 7 5 6 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 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

i i . r s 2 2 7 4 9 7 6 (配列番号 1 の 1 7 9 3 位又は配列番号 8 の 2 7 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(M T H F R)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

i 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

i v . 配列番号 3 の 6 6 位又は配列番号 1 0 の 2 7 位(r s 1 8 0 1 3 9 4)によって識別される。) (配列番号 3 及び配列番号 1 0 は、各々独立して、メチオニンシンターゼレダクターゼ(M T R R)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

v . r s 1 0 0 6 7 3 7 (配列番号 1 1 の 2 7 位) (配列番号 1 1 は、カルシウムチャネル、電位依存性、L 型、アルファ 1 C サブユニット(C A C N A 1 C)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

v i . r s 1 8 8 3 7 2 9 (配列番号 1 2 の 2 7 位) (配列番号 1 2 は、D N A (シトシン - 5) - メチルトランスフェラーゼ 3 ベータ(D N M T 3 B)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

v i i . r s 7 1 6 3 8 6 2 (配列番号 1 3 の 2 7 位) (配列番号 1 3 は、G T P シクロヒドロラーゼ 1 フィードバック調節タンパク質(G C H F R)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

v i i i . r s 1 2 6 5 9 (配列番号 1 4 の 2 7 位) (配列番号 1 4 は、還元型葉酸キャリアタンパク質(R C F 2)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

i x . r s 2 0 2 6 7 6 (配列番号 1 5 の 2 7 位) (配列番号 1 5 は、葉酸ヒドロラーゼ(前立腺特異的膜抗原) 1 (F O L H 1)のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型；

x . r s 2 2 9 7 2 9 1 (配列番号 1 6 の 2 7 位) (配列番号 1 6 は、還元型葉酸キャリアタンパク質 (R C F 1) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x i . r s 1 0 5 1 2 6 6 (配列番号 1 7 の 2 7 位) (配列番号 1 7 は、還元型葉酸キャリアタンパク質 (R C F 1) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x i i . 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x i i i . r s 7 6 3 9 7 5 2 (配列番号 1 9 の 2 7 位) (配列番号 1 9 は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼ A (P C Y T 1 A) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x i v . r s 6 2 7 5 (配列番号 2 0 の 2 7 位) (配列番号 2 0 は、ドパミン受容体 D 2 (D R D 2) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x v . r s 1 0 7 9 5 9 6 (配列番号 2 1 の 2 7 位) (配列番号 2 1 は、ドパミン受容体 D 2 (D R D 2) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x v i . r s 1 1 2 4 0 5 9 4 (配列番号 2 2 の 2 7 位) (配列番号 2 2 は、ドパミン受容体 D 2 (D R D 2) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x v i i . r s 4 6 3 3 (配列番号 2 3 の 2 7 位) (配列番号 2 3 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x v i i i . 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x i x . r s 2 5 0 6 8 2 (配列番号 2 5 の 2 7 位) (配列番号 2 5 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 (S L C 6 A 3) のゲノム核酸配列の一部分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x x . r s 2 2 7 7 8 2 0 (配列番号 2 6 の 2 7 位) (配列番号 2 6 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x x i . 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分である。) における S N P 遺伝子座の遺伝子型 ;

x x i i . 肥満指標 (例えば B M I 値) ;

x x i i i . S A M 及び S A H の発現のレベル ;

x x i v . 4 - H N E の発現のレベル ;

x x v . h s C R P 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 6 7 7 位又は配列番号 7 の 2 7 位における S N P ;

i i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 2 2 7 4 9 7 6 (配列番号 1 の 1 7 9 3 位又は配列番号 8 の 2 7 位) における S N P ;

i i i . 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 2 7 5 6 位又は配列番号 9 の 2 7 位における S N P ;

i v . 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 6 6 位又は配

列番号 10 の 27 位における S N P ;

v . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 1 0 0 6 7 3 7 (配列番号 11 の 27 位) における S N P ;

v i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 1 8 8 3 7 2 9 (配列番号 12 の 27 位) における S N P ;

v i i . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 7 1 6 3 8 6 2 (配列番号 13 の 27 位) における S N P ;

v i i i . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 1 2 6 5 9 (配列番号 14 の 27 位) における S N P ;

i x . 少なくとも 1 つのグアニン「G」アレルを含む、r s 2 0 2 6 7 6 (配列番号 15 の 27 位) における S N P ;

x . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 2 2 9 7 2 9 1 (配列番号 16 の 27 位) における S N P ;

x i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 1 0 5 1 2 6 6 (配列番号 17 の 27 位) における S N P ;

x i i . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 8 0 0 7 2 6 7 (配列番号 18 の 27 位) における S N P ;

x i i i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 7 6 3 9 7 5 2 (配列番号 19 の 27 位) における S N P ;

x i v . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 6 2 7 5 (配列番号 20 の 27 位) における S N P ;

x v . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 1 0 7 9 5 9 6 (配列番号 21 の 27 位) における S N P ;

x v i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 1 1 2 4 0 5 9 4 (配列番号 22 の 27 位) における S N P ;

x v i i . 少なくとも 1 つのシトシン「C」アレルを含む、r s 4 6 3 3 (配列番号 23 の 27 位) における S N P ;

x v i i i . 少なくとも 1 つのグアニン「G」アレルを含む、r s 4 6 8 0 (配列番号 24 の 27 位) における S N P ;

x i x . 少なくとも 1 つのシトシン「C」アレルを含む、r s 2 5 0 6 8 2 (配列番号 25 の 27 位) における S N P ;

x x . 少なくとも 1 つのチミン「T」アレルを含む、r s 2 2 7 7 8 2 0 (配列番号 26 の 27 位) における S N P ;

x x i . 少なくとも 1 つのアラニン「A」アレルを含む、r s 2 2 3 6 2 2 5 (配列番号 27 の 1958 位) における S N P ;

x x i i . 肥満(例えば、少なくとも 30 kg / m² 以上の B M I 値によって規定される肥満) ;

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

x x v . 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、h s C R P 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、r s 8 0 0 7 2 6 7 (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分である。)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分である。)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分である。)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分である。)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 . r s 1 0 0 6 7 3 7 (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分である。)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 . r s 1 8 8 3 7 2 9 (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分である。)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 . r s 7 1 6 3 8 6 2 (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分である。)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 . r s 1 2 6 5 9 (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分である。)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 . r s 2 0 2 6 7 6 (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分である。)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 . r s 2 2 9 7 2 9 1 (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分である。)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 . r s 1 0 5 1 2 6 6 (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分である。)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 . r s 8 0 0 7 2 6 7 (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分である。)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 . r s 7 6 3 9 7 5 2 (配列番号19の27位) (配列番号19は、コリンリン酸シチジリルトランスフェラーゼA(PCM1A)のゲノム核酸配列の一部分である。)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 . r s 6 2 7 5 (配列番号20の27位) (配列番号20は、ドバミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部分である。)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 . r s 1 0 7 9 5 9 6 (配列番号21の27位) (配列番号21は、ドバミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部分である。)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 . r s 1 1 2 4 0 5 9 4 (配列番号22の27位) (配列番号22は、ドバミン受容体D2(DRD2)のゲノム核酸配列の一部分である。)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 . r s 4 6 3 3 (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分である。)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 . r s 4 6 8 0 (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分である。)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 . r s 2 5 0 6 8 2 (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、ドバミン)、メンバー3(SLC6A3)のゲノム核酸配列の一部分である。)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 . r s 2 2 7 7 8 2 0 (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(FTCD)のゲノム核酸配列の一部分である。)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;

u . 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分である。)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;

v . 肥満(例えば、少なくとも30kg/m²以上のBMI値によって規定される肥満);

w . 所定の参照比より小さい、SAHに対するSAMの発現レベル比;

x . 所定の参照値より大きい、4-HNE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2.3mgより大きい、hsCRP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12】

前記少なくとも2つの条件は、

a . 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分である。)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;及び

b . 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分である。)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

である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

少なくとも約5mgの葉酸又は約7.5~約50mgの葉酸を含む、請求項10~12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

うつ病は大うつ病性障害である、請求項10~13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

抗うつ薬を含む、請求項10~14のいずれか一項に記載の組成物。