

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
C12Q 1/68
A61K 31/00(11) 공개번호 10-2005-0057525
(43) 공개일자 2005년06월16일(21) 출원번호 10-2005-7004865
(22) 출원일자 2005년03월21일
 번역문 제출일자 2005년03월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/029529
 국제출원일자 2003년09월19일(87) 국제공개번호 WO 2004/026107
 국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장 10/247,935 2002년09월20일 미국(US)

(71) 출원인 진링크 인코퍼레이티드
미국 뉴저지 08402 마게이트 피오 박스 3212(72) 발명자 데필리포, 존, 알
미국 뉴저지 08402 마게이트 사우쓰 써로우 애비뉴 100
리찌알디, 로버트, 피
미국 펜실베이니아 19342 글렌밀즈 포워 로드 137

(74) 대리인 특허법인네이트

심사청구 : 없음

(54) 피부 건강을 평가하기 위한 키트 및 방법

명세서

기술분야

본 발명은 피부 건강을 평가하기 위한 키트 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

피부는 인간 신체의 가장 크고 가장 가시적인 기관이고, 또한 조직 중에서 환경 스트레스, 위험 및 병원균에 가장 노출되어 있는 조직이다. 피부는 다중층의 조직으로서 표피(epidermis) 및 진피(dermis)로 주로 구성되며, 땀샘(sweat glands), 피지선(sebaceous glands), 및 모낭(hair follicle)과 같은 여러가지 부생 조직을 포함하고 있다. 피부는 여러가지 기능을 수행한다. 예컨대, 피부는 외부 자극(external insults, 예, 열, 화학제, 미생물)에 보호 막이며, 열제어(thermoregulation)에 관여하고, 탈수를 방지하고 감각 기능을 수행한다. 피부는 또한 인간 신체의 순환기로 들어가는 다양한 호르몬 및 지방을 생성하는 바이오리액터(bioreactor)이다. 다양한 면역 세포가 박테리아 또는 바이러스의 침입에 대한 최초 방어 라인으로서 피부 내에서 기능하며, 면역 조사(immune surveillance)를 유지하기 위해서 피부 및 피부 근처의 인체 조직 내에서 기능한다. 이런 이유 때문에, 건강한 피부 건강을 확립하고 유지하는 것은 인간 건강에 있어 중요한 일이다.

피부 건강은 또한 미적인 이유로도 또한 중요하다. 많은 사람들은 그들 피부의 외양에 대하여 크게 걱정하고 있다. 건강한 피부 외양은 세정(cleaning), 영양 및 치료용품 및 화장품의 작용을 결합함으로써 유지된다. 그러나 피부 관리 상품(skin care products)의 과다한 사용은 피부 건강 및 외양을 악화시킨다. 종종, 개인들은 바람직한 피부 외양을 생성하는 피부 관리 상품(및 그들의 복용)을 확인하기 위하여 시행착오 기술을 채택하고 있다. 개인 피부의 건강 및 외양을 향상시킬 조성물(및 그런 조성물의 적당한 양)을 확인하기 위한 보다 정확한 방법이 필요하다. 이런 방법들은 바람직하게는 개인을 위한 유용한 조성물과 복용량을 확인할 수 있도록 맞추어져야 할 것이다. 본 발명은 이와 같은 요구를 만족한다.

많은 피부 질병(skin disorders)은 높은 정도의 피부 건강을 유지하거나 또는 적당한 피부-영향제(skin-affecting agent)의 시의적절한 간섭(intervention)에 의하여 완화되거나, 억제되거나 심지어는 방지될 수 있다. 예를 들어 그와 같은 간섭으로는 피부 관리 상품의 소비 또는 국부적인 응용, 태양 노출의 조절, 식사 조절, 피부 질환에 대하여 효율적인 것으로 알려진 영양상품 또는 약품의 소비, 및 강화된 의학 점검(medical monitoring)을 경험하는 것 등을 포함할 수 있다. 이런 변화의 비용 또는 불편함이나 또는 각 개인들은 피부 질환에 대하여 높은 위험을 가지고 있지 않다는 주관적인 믿음 때

문에 이런 변화들은 종종 만들어지지 않는다. 피부 건강을 개선된 평가로 피부 질병 진행에 대하여 개인들의 의험을 확인하는데 도움을 줄 수 있고, 라이프스타일의 변화나 또는 다른 간섭이 정당한지에 대하여 보다 박시한 결정을 내릴 수 있도록 도움을 줄 수 있다.

많은 인간 유전자들은 적어도 미세한 방법에 있어서 다른 다양한 형태로 일어난다. 인간 유전자에 있어서 이질성(heterogeneity)은 부분적으로는 시간에 걸쳐 계통 내에서 일어났던 미세하고(minor), 비-치명적인(non-fatal) 돌연변이로부터 유래한 것으로 여겨지고 있다. 몇몇 경우에, 유전자의 대안적 형태 사이에서 차이점은 그 유전자에 의하여 암호화된 단백질의 아미노산 서열에서의 차이점으로 명백하다. 일부 아미노산 서열 차이는 그 단백질의 반응성 또는 기질 특이성을 변화시킬 수 있다. 유전자의 대안적 형태 사이에서의 차이점은 (모든 경우) 또한 유전자가 발현되는 정도에 또한 영향을 줄 수 있다. 그러나, 인간 유전자에서 일어나는 많은 이질성이 임의의 특정 표현형(phenotype)과 관련이 없는 것으로 보인다. 예를 들어 알려진 이질성으로는 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, 즉, 단일 염기 잔기(residue)에서의 하나의 차이점을 가지는 유전자의 대안적 형태)이다. 다른 알려진 다형성 형태는 많은 서열 차이를 드러내는 유전자의 보다 많은 부분의 서열(예컨대 2-1000 잔기)에서 일어나는 것들과 유전자의 특정 부분의 존재 유무가 다른 것들을 포함한 다.

많은 질병 및 생리적 상태가 그 질병 및 생리적 상태를 보이는 인간의 계통 내의 개개의 유전자의 하나 이상의 대안적 형태의 존재와 연관되어 있다. 예를 들어 Kimura 등(2000, Am. J. Ophthalmol. 130:769-773)은 manganese superoxide dismutase 유전자의 SNP 존재와 반점 퇴화(macular degeneration) 형태 사이에 연관성을 개시한 바 있다.

개인 질병과 개개 유전적 다형성 사이의 연관성이 알려져 있다. 그러나 질병은 유전자의 상대적으로 큰 수 중 임의의 유전자에서 다형성으로부터 통상 일어날 수 있고, 그 결과 인간 계통에서 일어나는 임의의 단일 유전자의 다형성 형태(들)를 평가하는 것은 그 인간이 그 질병을 발현시키고 있을 것이라는 가능성을 통상 예측하지는 못한다.

개인의 피부 건강 또는 피부 질환을 발현할 수 있는 성향을 평가하기 위한 방법의 필요가 남아 있다. 그런 평가는 피부 질환을 완하시키거나, 억제하거나 또는 방지할 수 있는 치료적, 억제적 또는 방제적인 조성물 또는 간섭의 형태 및 양을 확인하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 이런 필요를 만족시킨다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 인간의 피부 건강을 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 1) 독성 산소종(oxygen species)의 보다 덜 독성의 산소종으로 전환을 촉매하는 효소를 암호화하는 유전자; 2) 산화 스트레스에 대한 보호를 제공하는 단백질을 암호화하는 유전자; 3) 독성 산소종의 생성을 유도하는 단백질을 암호화하는 유전자; 4) 산화 스트레스에 간접적으로 영양을 미치는 단백질을 암호화하는 유전자; 5) 산화 스트레스와 연관된 단백질의 발현 수준을 위한 단백질을 암호화하는 유전자; 6) 인간 DNA 수복 시스템(repair system)의 성분을 암호화하는 유전자; 및 7) 마크로파지(macrophage) 또는 polymorphonuclear neutrophilic granulocyte에 의한 독성 산소종의 생성과 연관된 단백질을 암호화하는 유전자로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 2개(3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 15개 또는 모든) 유전자에서 질환-연관 다형성의 인간 계통에서 존재를 평가하는 것을 포함한다.

유전자들이 a) 미토콘드리아의 망간 수퍼옥사이드 디뮤테이스(mitochondrial manganese superoxide dimutase MnSOD)를 암호화하는 유전자; b) 세포질 구리/아연 수퍼옥사이드 디뮤테이스(cytoplasmic copper/zinc superoxide dimutase, CZSOD)를 암호화하는 유전자; c) catalase를 암호화하는 유전자; d) 인간 글루타티온 퍼옥시데이스(human glutathione peroxidase, hGPX1)를 암호화하는 유전자; e) 글루타티온 S 트랜스퍼레이스 P1(glutathione S transferase P1, GSTP1)을 암호화하는 유전자; f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자; g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자; h) tumor necrosis factor alpha(TNF-alpha)를 암호화하는 유전자; i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit을 암호화하는 유전자(phox 유전자); j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자; k) 사이토크롬(cytochrome) P450을 암호화하는 유전자; l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및 m) profilagrin을 암호화하는 유전자로 구성되는 군으로부터 선택되었을 때, 이 방법이 피부 건강을 평가하는 데 특히 유용하다는 사실이 발견되었다. 이들 임의의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간이 질환-연관 다형성을 구성하지 않는 계통을 갖는 인간보다 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미하며, 다수의 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간이 상기 질환-연관 다형성 중 하나를 포함하는 계통을 갖는 인간보다 보다 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미한다.(또한 이들 질환-연관 다형성 중 하나도 포함하지 않는 계통을 갖는 인간보다 더욱 더 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미한다.)

실질적으로 동일한 방법이 인간이 피부 보호 성분(ingredient) 또는 비타민(예를 들어 비타민 C 및 E 중 하나)를 포함하는 것과 같이 피부 보호 제품을 채택하여야 하는지의 타당성(advisability)를 평가하는데 사용될 수 있다. 그 방법이 한 인간이 피부 보호 제품을 채택하여야 하는지에 대한 타당성을 평가하는 데 사용될 때, 임의의 a) 내지 l) 유전자에서 하나 이상의 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간의 계통이 이들 임의의 유전자에서 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 경우에 비하여 그 인간이 상기 피부 보호 제품을 사용하는 것에 대하여 보다 타당한 것임을 의미한다.

예를 들어, 다형성이 A) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 열린해독틀(open reading frame)에서 다형성; B) 세포질의 CZSOD를 암호화하는 열린해독틀에서의 다형성; C) 카탈레이스를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역에서의 다형성; D) hGPX1 유전자의 열린해독틀에서의 다형성; E) 글루타티온 S transferase P1 (GSTP1)을 암호화하는 열린해독틀에서의 다형성; F) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 열린해독틀에서의 다형성; G) epoxide hydrolase를 암호화하는 열린해독틀에서 다형성; H) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역에서의 다형성; I) phox 유전자의 열린해독틀에서의 다형성; J) nitric oxide synthase를 암호화하는 열린해독틀에서의 다형성; K) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자의 5' 인근 영역(5' flanking region)에서의 다형성; 및 L) MMP-1을 암호화하는 유전자의 프로모터 영역에서의 다형성으로 구성되는 군으로부터 선택되는 다형성에서, 적어도 2개(3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개 또는 15개 이상)의 질환-관련 다형성이 평가될 수 있다.

바람직하게는, 각 개별 자리(individual site, 즉, 2개의 모든 알려진 대안적 형태 또는 3개의 대안적 형태에서 존재하는 것으로 알려진 다형성의 모든 3개의 형태)에서 모든 알려진 다형성의 존재는 각 개인 계통 내에서 평가되어, 그 자리에서

상기 다형성을 위한 각 개인의 유전형(genotype)이 완전히 알려질 수 있다. 예를 들어, 상기에서 리스트된 유전자에서 평가될 수 있는 적절한 다형성은 다음을 포함한다: i) MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence)에서) 알라닌(alanine)을 암호화하는 코돈(codon)의 존재로 명시화되는(manifested) 다형성; ii) MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열에서) 발린(valine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iii) MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신(isoleucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iv) MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 티민(thymine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; v) CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vi) CZSOD의 아미노산 잔기 8에서 글루탐산(glutamic acid)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vii) CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인(cysteine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; viii) CZSOD에서 아미노산 잔기 6에서 페닐알라닌(phenylalanine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; ix) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 (즉 프로모터 영역 내의)에서 사이토신 잔기(cytosine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 (즉 프로모터 영역 내의)에서 티민 잔기(thymine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x i) 글루타티온 peroxidase (hGPX1)의 아미노산 잔기 198에서 프롤린(proline)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; x ii) 글루타티온 peroxidase (hGPX1)의 아미노산 잔기 198에서 류신(leucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; x iii) 글루타티온 S-transferase P1 (GSTP1)의 아미노산 잔기 105에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; x iv) 글루타티온 S-transferase P1 (GSTP1)의 아미노산 잔기 105에서 이소류신을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; x v) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내의)에서 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vi) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내의)에서 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기(즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x viii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3에서 뉴클레오타이드 잔기 113에서 사이토신 잔기 (즉, epoxy hydrolase에서 히스티딘 잔기(histidine residue)를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x ix) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기(adenine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉 TNF-2로 의미되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); x x) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 의미되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); x x i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내)에서 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x ii) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내)에서 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x iii) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; x x iv) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)의 부존재로 명시화되는 다형성; x x v) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region))에서 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vi) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region))에서 구아닌 잔기(guanine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 단일 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; 및 x x viii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 2개의 연속하는 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성.

개개의 질환-관련 다형성(disorder-associated polymorphism)의 존재은, 상응하는 비-질환-관련(non-disorder-associated) 다형성에 비하여 상기 질환-관련 다형성에 보다 엄밀하게(with higher stringency) 결합(anneal)하는 제 1 올리고뉴클레오타이드에 우선 인간 게놈으로부터 유래된 핵산을 접촉하고, 이어서 상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 아닐링(annealing)을 평가함으로써 평가될 수 있다. 상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 아닐링은 인간의 게놈이 상기 질환-관련 다형성을 포함하고 있음을 의미한다.

각각의 질환-관련 다형성의 존재은 상기 상응하는 질환-관련 다형성과에 비하여 비-질환-관련 다형성에 보다 엄밀하게 결합(anneal)하는 제 2 올리고뉴클레오타이드에 상기 핵산을 접촉시킴으로써 더욱 평가될 수 있다. 상기 제 2 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 아닐링(annealing)은 인간 게놈이 상기 비-질환-관련 다형성을 포함하고 있다는 점을 의미한다. 개인 게놈 내에서 상기 질환-관련 다형성과 비-질환-관련 다형성 양자의 존재를 평가함으로써, 그 개인이 상기 비-질환-관련 다형성에 대해서 상동(homologous)이고 질환-관련 다형성에 대해서 상동일 것인지, 또는 질환-관련 다형성 및 비-질환-관련 다형성에 대하여 이형접합(heterozygous)일 것인지를 평가할 수 있다. 이런 정보는 적절한 제제(agent) 또는 간섭(intervention)의 선택 및 피부 건강을 개선시키거나 또는 피부 질환의 완화, 억제, 또는 방지하기 위한 제제 또는 간섭(intervention)의 적절한 복용량(dose), 기간(duration) 또는 강도(intensity)를 알려줄 수 있다.

피부 건강 점수(score)는 인간 게놈에서 존재하는 질환-관련 다형성에서 선택된 유전자 각각, 상수와 관련 인자(correlation factor)의 곱을 합함으로써 계산될 수 있다. 상기 관련 인자는 예컨대, 상응하는 질환을 보이는 상기 질환-관련 다형성에 대한 이형접합(heterozygous) 또는 동질접합체(homozygous)인 인간의 비율을 나타내는 것일 수 있거나 것이 될 수 있다. 상기 피부 건강 점수는 피부 질환에 대한 인간의 상대적인 민감성(susceptibility)을 나타낸다.

한 인간이 피부 질환에 진행(develop)할 가능성을 평가하는 데 동일한 방법이 사용될 수 있다. 상기 임의의 질환-관련 다형성의 존재은 그 인간이 게놈이 상기 다형성을 포함하지 않는 인간에 비하여 상기 피부 질환에 보다 민감성이 있다는 것을 의미하며, 다수의 상기 질환-관련 다형성의 존재은 그 인간이 게놈이 상기 다형성을 포함하지 않는 인간에 비하여 상기 피부 질환에 대하여 보다 더 민감성이 있다는 점을 의미한다.

이런 방법들은 또한 인간에게 투여하기 위한, 피부 보호 조성물(skin protective composition) 또는 다른 예방(prophylactic) 또는 치료(therapeutic) 조성물의 복용량(dose)를 선택하는 데 사용될 수 있다. 상기 임의의 질환-관련 다형성의 존재은 그 인간에게 보다 많은 양의 조성물이 투여되어야 한다는 점을 의미한다. 상기 조성물의 복용량은 상기 다형성의 존재에 기초하여 선택될 수 있다.

본 발명은 또한 피부 질환에 대한 인간의 상대적인 민감성을 평가하기 위한 키트(kit)에 관한 것이다. 본 발명의 키트는 본 명세서에서 개시된 유전자의 적어도 2개 (3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 또는 15개 또는 그 이상)에서 질환-관련 다형성의 인간 유전자의 존재를 평가하기 위한 시약(reagents)을 포함한다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 인간이 피부 보호 제제(agent) 또는 다른 예방 또는 치료 조성물을 포함하는 영양 산물(nutritional product)를 채택하여야 하는지의 타당성(advisability)을 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 인간 게놈에서 본 명세서에서 개시된 유전자의 적어도 2개 (3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 15개 또는 이상)에서 질환-관련 다형성의 존재를 평가하는 것을 포함한다. 임의의 상기 질환-관련 다형성의 존재하면, 그 인간은 게놈이 상기 다형성을 포함하지 않는 인간에 비하여 상기 영양 산물을 채택하는 것이 보다 타당하다는 사실을 의미하며, 다수의 상기 질환-관련 다형성의 존재는 그 인간은 게놈이 상기 다형성을 포함하지 않는 인간에 비하여 상기 영양 산물을 채택하는 것이 훨씬 타당하다는 사실을 의미한다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 영양 산물에서 인간에게 투여하기 위한 피부 보호 제제의 복용량을 선택하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 인간 게놈에서 본 명세서에서 개시된 유전자의 적어도 2개에서 질환-관련 다형성의 존재를 평가하는 것을 포함한다. 상기 임의의 다형성의 존재는 상기 영양 산물에서 상기 인간에게 상기 제제의 보다 많은 복용량이 투여되어야 한다는 점을 의미한다. 상기 영양 산물을 위한 제제의 복용량은 상기 다형성의 존재에 기초하여 평가될 수 있다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 바람직한 실시예에 대한 후술하는 상세한 기술과 상술한 요약은 첨부된 도면과 함께 읽혀질 때 보다 잘 이해될 것이다. 본 발명은 정확한 배열 및 도시된 수단으로 한정되지 않는다.

도 1a 및 도 1b는 여러가지 유전자의 다형성의 존재를 분석함으로써 얻어질 수 있는 결과의 예를 도시한 이미지이다. 도 1a에 도시된 결과는 가상의 제 1 인간으로부터 유래된 것이고, 도 1b에 도시된 결과는 가상의 제 2 인간으로부터 유래된 것이다.

원은 그 원의 좌측열에 지시된 유전자의 다른 다형성을 나타낸다. 채워진 원은 그 다형성의 존재를 의미한다. 채워지지 않은 원은 그 다형성의 부존재를 의미한다. 각 원 밑의 숫자는 상기 다형성과 질병(disease) 또는 질환을 위한 관련 인자를 나타낸다(예, 반드시 피부 질병 또는 질환은 아님).

실시예

본 발명은 질환(즉, 임의의 질환 형태로서 피부 질환이든 아니든)과 연관된 유전적 다형성의 인간 게놈 내에서의 존재를 평가함으로써 인간에서 피부 건강을 평가하기 위한 키트 및 방법에 관한 것이다. 인간 유전자의 관점을 보다 잘 특징지을 수 있도록, 질환과 연관되지 않은 (동일한 유전자의) 다형성 형태의 존재이 또한 평가되어, 그 인간이 1) 한 게놈 위치(genomic site)에서 상기 질환-관련 다형성에 대하여 상동(homologous)인지, 2) 그 위치에서 상기 질환-관련 및 비-질환 관련 다형성에 대하여 이형접합(heterozygous)인지, 또는 3) 그 위치에서 비-질환-관련 다형성에 대하여 상동인지를 알 수 있다. 그 인간의 피부 건강을 지시할 수 있도록 피부 건강에 중요한 것으로서 본 명세서에서 확인된 유전자의 2개 이상(바람직하게는 3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 15개 또는 그 이상)에서 게놈 다형성(genomic polymorphism)의 평가가 결합될 수 있다. 피부 건강에 대한 이런 평가는 그 인간이 피부 질환을 진행하게 될지, 진행중인지, 진행할 가능성이 있는지 또는 이미 진행되었는지의 가능성을 예측하는 데 사용될 수 있다.

대충 간단히 말하면, 본 방법은 인간 질환(human disorder, 즉, 피부와 관련이 있는 없는 질병(disease) 또는 병리적 상태(pathological state))와 연관(본 발명자 또는 타인에 의해서)된 다양한 다형성이 테스트를 받고 있는 인간의 게놈 내에 존재하는지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 인간 게놈에서 존재하는 다형성의 숫자가 합해져서 값(value)을 형성하는데, 그 값이 높을수록 피부 질환에 대한 그 인간의 민감성(susceptibility)은 보다 커지는 것으로 평가된다(즉, 그 인간의 피부 건강은 보다 열악한 것으로 평가된다.). 일부 실시예에서, 테스트된 각 다형성에 가중인자(weighting factor)가 할당되어, 그 인간 게놈에서 존재하는 다형성의 가중인자가 합해져서 상대적인 피부 건강을 나타내는 값으로 산출된다(즉, 피부 질환에 대한 민감성에 의하여 평가되는 것과 같이). 상기 가중인자는 상응하는 다형성이 존재하는 유전자에 할당된 상수와, 다형성의 존재와 연관되어 있는 질환의 발생에 대하여 다형성의 존재가 얼마나 정보를 제공하는지(informative)를 기술하는 관련 인자(correlation factor) 사이의 곱(product)를 나타낼 수 있다. 상기 가중 인자는 또한 그 인간이 상기 질환-관련 다형성에 대하여 상동인지 또는 이형접합인지에 의하여 영향받을 수 있다. 본 발명은 본 명세서에서 상세히 기술된 것과 같이, 다양한 대안적인 방법과 그 방법을 수행하기 위한 키트를 포함한다.

정의(Definition)

본 개시에서 사용되는 것과 같은 하기의 용어들은 본 명세서에서 그들과 연관된 의미를 갖는다.

유전자내의 "다형성(polymorphism)"은 인간 집단(human population)에서 존재하는 것으로 알려진 유전자 부분의 대안적(alternative) 형태 중의 하나이다. 예를 들어, 많은 유전자들은 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism) 형태를 보이는 것으로 알려져 있는데, 이에 의하여 상기 유전자의 단일 염기 잔기의 본질(identity)은 그 형태들 중에서 다르다. 각각의 다형성 형태는 본 명세서에서 그 용어가 사용되는 것과 같이 단일 다형성을 나타낸다. 다른 알려진 다형성 형태는 다수의(multiple) 연속적이거나 또는 밀접하게 이격된(closely-spaced), 비-연속적인 뉴클레오타이드 잔기가 서열에 있어 따른 대안적 형태, 단일 뉴클레오타이드 잔기 또는 적은 수의 뉴클레오타이드 잔기의 존재 또는 부재에 의하여 차이가 있는 형태, 또는 다른 mRNA 스플라이싱 패턴(splicing pattern)을 보이는 형태를 포함한다.

"단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)"은 유전자의 특정 부분의 대안적인 형태의 하나로서, 그 부분에서 단일 뉴클레오타이드의 본질만이 차이가 있다.

"질환-연관(disorder-associated)" 다형성은 유전자의 한 부분의 대안적인 형태로서, 한 인간 게놈 내에서 그 대안적인 형태의 존재가 그 인간에 의한 질병 또는 병리적 상태의 드러냄(exhibition)과 관련된 것으로서, 그 질병 또는 병리적 상태는 피부, 다른 조직 또는 다수의 조직에 영향을 미친다.

"비-질환-연관(non-disorder-associated)" 다형성은 게놈 내에서 대안적 형태의 존재와 질병 또는 병리적 상태의 발생 사이에서 아무런 중요한 명확한 관련이 없는 유전자의 부분의 대안적 형태이다. 비-질환-연관 다형성은 종종 당업계에서 "중립(neutral)" 다형성으로 지시되고 있다.

질환-연관 다형성과 비-질환-연관 다형성은 그 2개의 다형성이 유전자의 동일한 부분의 2개의 대안적 형태인 경우 서로 서로 "상응한다(correspond)". 일례로서, 한 유전자의 잔기 100의 본질이 그 유전자의 질환-연관 다형성에서는 아데닌이고, 그 유전자의 비-질환-연관 다형성에서는 사이토신이라면, 상기 2개의 다형성은 서로서로 상응한다. 상기 유전자의 동일 부분의 2개 이상의 대안적 형태가 있는 경우, 3개 이상의 상응하는 다형성이 있을 수 있다는 점이 이해되어야 한다.

다형성의 "특징적 잔기(characteristic residue)"는 뉴클레오타이드 잔기로서, 그 뉴클레오타이드 잔기의 본질은 그 다형성에 사용하는 대안적 형태 사이에서 다르다는 점이 알려져 있는 뉴클레오타이드 잔기이다.

"피부 질환(skin disorder)"은 피부의 일부 부분의 기능 장애(dysfunction, 예를 들어 염증, 괴저(necrosis), 비정상적 증식, 감소된 탄성, 불완전 재생, 염증(irritation), 또는 감염)에 의하여 특징되는 병리적 상태이다.

"피부 건강(skin health)"는 개인 인간 내의 피부 질환 부존재의 척도(즉, 정상적인 피부 기능 및 외양에 의하여 특징되는) 및 그 개인이 피부 질환의 부존재를 계속해서 발회하게 되는 가능성이다.

"독성 산소종(toxic oxygen species)"은, 대략 10 배의 감소한 활성에서, 하이드록시 래디칼(hydroxyl radicals), 초과산화물 래디칼(superoxide radicals), nitric oxide, peroxy nitrite (ONOO⁻; nitric oxide와 superoxide radical의 반응 산물), 및 과산화수소를 포함한다. 독성 산소종이 본 명세서에서 사용되는 경우, 통상적인 이원자 산소는 독성 산소종이 아니다.

"산화적 손상(oxidative damage)"는 보통 세포 성분(예컨대 DNA, 단백질 또는 지질)과 독성 산소종의 화학적 반응을 가리키는데, 이 화학 반응에 의하여 상기 성분의 적어도 하나의 정상적 기능이 억제되거나 제거된다. "산화적 손상" 및 "산화적 스트레스(oxidative stress)"라는 용어는 본 명세서에서 서로 교환될 수 있도록 사용된다.

"분자 표지 올리고뉴클레오타이드(molecular beacon oligonucleotide)"는 기술된 것과 같이 (Kostrikis et al., 1998, Science 279:1228-1229), 그 5'-말단에 부착된 형광 라벨(fluorescent label, 예컨대 rohdamine, FAM, TET, VIC, JOE 또는 HEX) 및 그 3'-말단에 부착된 fluorescence quencher (예컨대 TAMRA 또는 DABCYL)을 가지고 있는 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드이다.

2개의 분자 표지 올리고뉴클레오타이드가 분광(spectrophotometric) 또는 형광분광(spectrofluorimetric) 방법을 사용하여 차별적으로(differentially) 탐지될 수 있다면 그들은 "분광적으로 구별(spectrally distinct)"된다. 분광적으로 구별되는 올리고뉴클레오타이드를 차별화하는데 사용될 수 있는 특징의 예로서는 흡착(adsorption) 또는 여기(excitation) 파장, 방출(emission) 파장 또는 형광 라이프타임(lifetime)을 포함한다.

"지시 물질(instructional material)"은 본 명세서에서 기술된 키트, 상기 키트를 사용하여 탐지할 수 있는 다양한 다형성의 중요성에 가중치를 부여하는 데 사용되는 숫자 값의 사용법을 전달하기 위해서 사용될 수 있는 공보, 기록, 다이어그램 또는 임의의 다른 표현 매체이다. 예를 들어 본 발명의 키트의 지시 물질은 본 발명의 키트를 포함하는 용기(container)에 부착되거나 또는 상기 키트를 포함하는 용기와 함께 운송(ship) 될 수 있다. 선택적으로는, 상기 지시 물질과 상기 키트가 수취인에 의하여 협력하여 사용되기 위한 의도에 따라 상기 지시 물질은 상기 용기와 분리되어 운송될 수 있다.

2개의 폴리뉴클레오타이드가 결합(anneal)하는 "엄밀성(stringency)"은 용액 조건이 아닐링(annealing)에 대하여 덜 우호적일(less favorable)일 때, 상기 폴리뉴클레오타이드가 용액 내에서 결합(anneal)할 상대적인 가능성을 의미한다. 엄밀 조건(stringent condition)의 예로는 당업계에서 잘 알려져 있으며, 아닐링에 대하여 덜 우호적이 된다. (예, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. 1989, 6.31-6.3.6). 수용액상(aqueous) 또는 비수용액상(non-aqueous) 아닐링(annealing) 방법이 상기 참고문헌에 기술되어 있으며 각각의 방법이 사용될 수 있다. 일반적으로, 염 농도, 온도, 및 세제 농도의 하나 이상이 증가함에 따라, 제 1 폴리뉴클레오타이드 쌍이 보다 잘 결합(anneal)된다면(또는 결합된 채로 남아 있다면), 제 1 폴리뉴클레오타이드 쌍은 제 2 폴리뉴클레오타이드 쌍에 비하여 보다 엄밀하게 아닐링된다.

질환과 관련하여, 질환-연관 다형성에 대한 "관련 인자(correlation factor)"는 상기 질환을 보이는 다형성에 대하여 이형접합 또는 상동인 인간의 비율이다. 선택적으로는, 상기 관련 인자는 이형접합인 사람들만에 기초하거나, 상동인 사람들만에 기초하거나 또는 동형접합 또는 상동인 사람들만에 기초할 수 있다.

"비연장성(non-extendable)" 뉴클레오타이드 잔기는 폴리머레이스(polymerase)에 의하여 (즉 폴리머레이스에 의하여 촉매되어 그들 성분과 연관되어 폴리뉴클레오타이드의 연장에 의하여) 폴리뉴클레오타이드에 첨가될 수 있으며, 폴리뉴클레오타이드에 첨가되면 상기 폴리뉴클레오타이드가 상기 폴리머레이스에 의하여 더 이상 연장될 수 없도록 하는 뉴클레오타이드 잔기이다.

설명(Description)

본 발명은 인간 게놈 내에서 질환(즉, 피부 질환 또는 다른 질환)과 연관되어 있는 유전적 다형성의 존재(발생)를 평가함으로써 인간의 피부 건강을 평가하기 위한 키트 및 방법에 관한 것이다. 특정 유전자 내에서 특정 다형성의 존재에 기초하여 질환에 대한 민감성을 예측하는 다른 방법과 달리, 한 집단의(a panel of) 정보를 제공하는(informative) 유전자 및 다형성이 본 명세서에서 개시된다. 이 집단에서 2 이상의 유전자를 사용하여, 비록 피부 질환이 상기 집단 내의 한 다형성의 존재와 특별히 연관되어 있지 않다 하더라도, 피부 질환에 대한 한 인간의 민감성을 평가할 수 있다.

한 개인의 피부 건강은 그 개인의 게놈 내의 존재하는 특정 유전자의 다형성 형태를 측정함으로써 평가될 수 있다는 점이 발견되었다. 평가된 유전자들은 본 명세서에서 개시된다. 인간 게놈 내의 2 이상의 유전자(바람직하게는 이들 유전자의 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15 또는 이상)에서 질환-연관 다형성의 평가로 인간의 피부 건강을 예측한다. 질환-관련 다형성의 존재가 평가되는 이들 유전자의 수가 많으면 많을수록, 인간의 피부 건강을 예측하기 위한 방법이 정확해질 가능성은 커진다. 인간 게놈 내의 다른 다형성(예컨대 관심있는 피부 질환의 존재와 관련이 있는 것들이 알려져 있다.)의 존재가 또한 동시에 또는 연속적으로 평가될 수 있다.

본 명세서에서 기술된 키트 및 방법이 유용하기 위한 피부 질환은 염증 질환(inflammator disorder, 예컨대 접촉 피부염(contact dermatitis), urticaria, 아토피성 피부염, 건선(psoriasis), 편평 태선(lichen planus), 피부성 홍반성루프스(cutaneous lupus erythematosus), 천포창(pemphigus), 및 scleroderma, 및 sun dagame (예를 들어 보호를 직접적으로 제공하는 단백질을 암호화하는 유전자, 산화적 손상에 대하여 면역 세포에서 반응성 산소종의 유도적 생성(inducible production)과 연관된 유전자(선행하는 군 내에서 반드시 포함되지 않음)을 포함한다.

피부 질환에 대한 개인의 민감성은 피부 세포가 경험하는 산화적 스트레스에 의하여 영향받을 수 있다. 피부 건강에 대한 정보를 제공하는 다형성 형태를 가지는 여러가지 유전자가 산화적 스트레스에 대한 신체의 반응 또는 산화적 스트레스로부터 보호를 조절하는 단백질을 암호화한다. 예컨대, 산화적 스트레스에 대하여 신체를 보호하는 유전자들로는 독성 산화종의 보다 덜 독성의 산소종으로의 전환을 촉매하는 효소를 암호화하는 유전자, 산화적 손상에 대하여 보호를 제공하는 단백질을 암호화하는 유전자, 산화적 손상에 대하여 간접적으로 보호를 제공하는 단백질을 암호화하는 유전자, 인간 DNA 수복(repair) 시스템의 성분을 암호화하는 유전자, 및 미생물의 감염후에 면역 세포에서 반응성 산소종의 유도적 생성(inducible production)과 연관된 유전자(선행하는 군 내에서 반드시 포함되지 않음)을 포함한다.

다형성은 인간 DNA 수복 시스템의 성분을 암호화하고 있는 많은 유전자의, 전부는 아니지만, 일부에서 확인된 바 있다. 이들 유전자의 질환-연관 다형성은 한 개인의 피부 건강에 대하여 정보를 제공할 수 있다(예컨대, 피부 질환에 대한 개인의 민감성). 이들 유전자의 예로는 apurinic 및 apyrimidinic endonuclease를 암호화하고 있는 것들, 자외선 방사에 의한 뉴클레오타이드 잔기 손상의 절단(excision)을 촉매하는 효소들, 및 위치 특이적 재조합(site specific-recombination)을 촉매하는 효소들을 포함한다. 이러한 많은 유전자들이 알려져 있으며, Wood et al., 2001, Science 291(5507):1284-1289에 피스트되어 있는 것들을 포함한다.

피부는 면역 세포를 포함하며, 미생물 침입에 대한 제 1 방어선으로 기능한다. 미생물 감염 후에 면역 세포에서 반응성 산소종의 생성을 유도하는 유전자들은 마크로파지(macrophage)의 호흡성 폭발(respiratory burst, 종종 oxidative burst로 지시되는) 현상 및 polymorphonuclear nucleophilic granulocyte와 연관되어, 이에 의하여 독성 산소종이 미생물(예컨대 원생동물(protozoan), *Pseudomonas*, *Salmonella*, 또는 *Serratia* bacterium, 또는 *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, 또는 *Staphylococcus aureus*와 같이 알려진 병원균)에 의한 조직 침입에 드응하여 생성된다. 있는 유전자들(예컨대 인간 과교사이트(phagocyte) 특이적인 NADPH-oxidase complex를 암호화하는 유전자들)을 포함한다. 또한 이런 군에 포함되는 것은 마크로파지의 항미생물성 활성(antimicrobial activity)를 억제시키거나 제거하는 질병(예컨대 chronic granulomatous disease)에 걸린 환자들에게 비정상적인 것으로 알려져 있는 유전자들을 포함한다. 본질적으로 임의의 이들 유전자에게 질환-연관 다형성은 피부 질환, 특히 감염성 또는 염증성 피부 질환에 개인의 민감성에 대하여 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, 한 개인이 피부 질환이 진행될 높은 위험을 가지고 있는지, 그리고 일부 질환이 간섭을 억제하는지를 평가하기 위해서 그런 다형성이 일어나는 개인에게 사용될 수 있는, 개인을 확인하는 것(즉, 본 명세서에서 기술된 방법을 사용하는 것)은 수행되어야 한다.

다형성의 존재가 일어나는 유전자가 직접 또는 간접으로 피부 질환과 관련이 있는 것인지는 중요하지 않다. 그 유전자의 발현 정도 또는 유전 산물의 서열과 인간의 피부 건강 사이에서 연관이 만들어지는 것으로 충분하다.

피부 질환은 두드러기(hives) 및 접촉 피부염과 같은 알레르기성 반응을 포함한다. 알레르기원(allergens 또는 그들 대사 산물)의 친전자 전위(electrophilic potential)을 감소하는 것을 책임지는 반응을 촉매하는 효소를 암호화하는 유전자, 알레르기원의 생변환(biotransformation)에 지시된 과정을 암호화하는 유전자가 인간의 피부 건강에 영향을 끼칠 수 있다. GSTP1과 같은 효소의 글루타티온 S-transferase(GST) 패밀리의 구성원들은 알레르기원의 생변환에 참여한다. 이들 효소들은 산소의 반응성 형태 사이에서 상호전환(interconversion)을 또한 촉매한다. 이들 GST 유전자 중 하나에서 하나 이상의 다형성의 존재는 개인의 피부 건강을 평가하는 데 사용될 수 있다.

알레르기원 노출에 대한 반응에서 면역 시스템의 성분에 의하여 독성 산소종의 생성에 관여하는 다른 단백질은 TNF-alpha이다. Allen 등은 (2000, Immunogenetics, 51:201-205) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 308에서(즉, 프로모터 영역 내의) 일어나는 다형성을 기술하였다. 이 다형성은 본 명세서에서 기술된 것과 같이 연관된 것 중의 하나가 될 수 있다.

독성 산소종의 보다 덜 독성의 산소종으로의 전환을 촉매하는 효소들 중에서, 4가지, 즉 미토콘드리아의 MnSOD, 세포질의 CZSOD, 카탈레이스(CAT) 및 글루타티온 퍼옥시데이스(glutathione peroxidase, GP)는 특히 관련이 있다. 이들 유전자에서 일어나는 다형성은 다양한 질환과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다 (예를 들어 Kimura et al., 2000, Am. J. Ophthalmo.. 130:769-773). 이들 4개의 유전자 중 적어도 하나(바람직하게는 2, 3 또는 모두)에서 질환-연관 유전자의 존재는 이들 유전자의 중요성을 감안한다면 본 명세서에서 기술된 방법에서 평가되어야 한다. 마찬가지로, 본 명세서에서 기술된 키트는 바람직하게는 이들 4개의 유전자 중 적어도 하나 (바람직하게는 2, 3, 모두)에서 질환-연관 다형성을 탐지하기 위한 시약(reagent)를 포함한다. 또한, 이들 유전자의 질환-연관 다형성의 존재의 중요성은 본 명세서에서 기술된 다른 유전자의 질환-관련 다형성보다 이들 유전자의 질환-관련 다형성에 보다 큰 가중 인자를 할당함으로써 응용될 수 있다.

한 개인의 피부 건강을 평가하는 데 있어 유용한, 질환-관련 다형성이 일어나는 유전자는 다음을 포함한다: 1) 독성 산소종의 보다 덜 독성 산소종으로의 전환을 촉매하는 효소를 암호화하는 유전자; 2) 산화적 스트레스에 대하여 보호를 제공하는 단백질을 암호화하는 유전자; 3) 독성 산소종의 생성을 유도하는 단백질을 암호화하는 유전자; 4) 산화적 스트레스에

간접적으로 영향을 끼치는 단백질을 암호화하는 유전자; 5) 단백질의 발현 수준이 산화적 스트레스와 연관되어 있는 단백질을 암호화하는 유전자; 6) 인간 DNA 수복 시스템의 성분을 암호화하는 유전자; 및 7) 마크로파지 또는 polymorphonuclear neutrophilic granulocyte에 의하여 독성 산소종의 생성과 연관된 단백질을 암호화하는 유전자.

다음의 유전자들은 피부 건강에 특히 관련된 것으로 밝혀졌다: a) 미토콘드리아의 MnSOD를 암호화하는 유전자; b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자; c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자; d) hGPX1을 암호화하는 유전자; e) GSTP1을 암호화하는 유전자; f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자; g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자; h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자; i) phox 유전자; j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자; k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자; l) MMP-1을 암호화하는 유전자; 및 m) profilagrin을 암호화하는 유전자.

환자의 게놈에서 상기 a) 내지 l) 유전자 중 하나에서 질환-연관 다형성의 존재는 그 환자가 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 인간에 비하여 피부 질환 발병의 보다 큰 위험(또는 이미 그 질환에 걸렸을 위험)이 있음을 의미한다. 환자의 게놈에서 이들 유전자의 다수의 질환-관련 다형성의 존재는 그 환자는, 게놈 내에서 상기 질환-연관 다형성이 보다 적은 (또는 없는) 인간에 비하여 피부 질환의 진행이 높은 위험 (또는 보다 열악한 피부 건강)이 있음을 의미한다. 따라서, 질환-연관 다형성이 일어나는 인간의 피부 건강에 대하여 본 명세서에서 확인된 유전자 내의 질환-연관 다형성의 누적적인 효과가 있다.

동일 인간에서 동일한 질환-연관 다형성의 2 copy의 존재(즉, 상기 질환-연관 다형성에 대하여 동종접합체(homozygosity))는 그 인간이 단지 상기 다형성의 단일 copy만을 가지고 있는 인간(즉, 상기 질환-연관 다형성에 대하여 이종접합체(heterozygous)인 개인)보다 피부 질환의 진행에 대하여 보다 높은 위험에 처했음을 의미한다 (즉 보다 열악한 피부 건강). 상기 질환-연관 다형성에 대한 동종접합체는 단지 단일 copy의 존재에 비하여 상기 질환-관련 다형성의 2 copy의 존재에 보다 무거운 가중치를 부여함으로써 설명될 수 있다 (즉, 2, 5, 10 또는 다른 값과 같은 인자에 의하여 상기 질환-관련 다형성의 존재와 연관된 중요성을 배가함으로써).

비록, 본 발명이 본 명세서에서 확인된 유전자에서 특정 질환-연관 다형성에 제한되는 것은 아니지만, 상기 유전자들의 특정 부분에서 일어나는 질환-관련 다형성이 유전자의 다른 특정 부분에서 일어나는 질환-관련 다형성보다 피부 질환의 보다 중요한 가늠자가 될 수 있음이 인식되었다. 따라서, 상기 지시된 유전자의 후술하는 영역에서 일어나는 질환-연관 다형성은, 그 유전자들의 다른 부분에서 일어나는 질환-연관 다형성보다 보다 무겁게 가중될 수 있다. 이들 다형성은 다음을 포함한다: A) 미토콘드리아의 MnSOD를 암호화하는 열린해독틀(open reading frame) 내의 질환-연관 다형성; B) 세포질 CZSOD를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; C) 카탈레이스를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성 D) hGPX1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; E) GSTP1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; F) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; G) epoxide hydrolase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; H) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성; I) phox 유전자를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; J) nitric oxide synthase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; K) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자의 5' 인근 영역(5' flanking region) 내의 질환-연관 다형성; 및 L) MMP-1을 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성.

임의 숫자의 특정 다형성의 존재가 개인의 피부 건강을 평가하기 위하여 분석될 수 있다. 그런 다형성의 비-제한적인 리스트는 다음을 포함한다: I) 미토콘드리아의 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence) 내의) 알려진 잔기로부터 발린 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; II) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; III) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린 잔기로부터 글루탐산 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; IV) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인 잔기로부터 페닐알라닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; V) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 (즉 프로모터 영역 내의)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; VI) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 프롤린 잔기로부터 류신 잔기로의 변화로 명시화되는 hGPX1 유전자에서 다형성; VII) 글루타티온 S-transferase P1의 아미노산 잔기 105에서 발린 잔기로부터 이소류신 잔기로의 변화로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; VIII) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내의)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; IX) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기로부터 사이토신 잔기로의 변화 (즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기로부터 히스티딘 잔기로의 변화에 영향을 미침)로 명시화되는 다형성; X) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성(즉 TNF-2로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); X I) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 의미되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); X II) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; X III) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27 개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; X IV) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region) 내)에서 아데닌 잔기로부터 구아닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); 및 X V) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607을 포함하는 위치에서 2개의 연속적인 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성.

개인 게놈 내에서 질환-연관 다형성의 존재는 다양한 방법 중 임의의 방법에서 평가될 수 있다. 일 실시예에서, 단순 테스트(예컨대 primer extension, PCR 증폭, 또는 다른 분자 표지 올리고뉴클레오타이드-결합)가 개인의 게놈 내에서 질환-연관 다형성이 일어나는지 아닌지에 대하여 측정할 수 있도록 사용된다 (즉, copy number에 관계 없이). 다른 실시예에서, 개인의 게놈이 본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 알려진 질환-연관 다형성에 상응하는 비-질환-연관 다형성을 포함하는지를 측정할 수 있도록 테스트가 사용된다 (즉, 개인이 상기 비-질환-연관 다형성에 대해서는 적어도 이형접합체라는 것을 의미한다.). 또 다른 실시예에서, (예컨대, 다중 프로브 또는 프라이머를 사용하여) 본 명세서에서 개시된 2, 3, 4 또는 그 이상의 유전자 내에서 질환-연관 다형성 및 비-질환-연관 다형성 모두를 탐지할 수 있도록 테스트가 사용된다. 그런 테스트 하에서, 개인의 게놈 내에서 질환-연관 다형성의 존재 및 그 개인이 상기 질환-연관 다형성에 대하여 동종접합체인지 이종접합체인지에 대하여 측정할 수 있다. 이 테스트는 모든 알려진 다형성 형태를 설명할 수 있을 뿐 아니라, 이전에 특징지어지지 않은 다형성이 알려진 다형성 위치 또는 그 인근에서 일어났을 때를 알려주기 때문에 또한 결과를 "점검(checking)"하도록 해준다.

본 명세서에서 개시된 유전자를 위하여 알려진 질환-연관 다형성 및 비-질환-연관 다형성 모두를 탐지하기 위한 키트 및 방법에서, 하기 다형성 중 하나 이상 (바람직하게는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 10, 15 또는 이상)이 평가될 수 있다: i) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence) 내) 알라닌(alanine)을 암호화하는 코돈(codon)의 존재로 명시화되는(manifested) 다형성; ii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열에서) 발린(valine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신(isoleucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iv) MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 티민(thymine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; v) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vi) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 8에서 글루탐산(glutamic acid)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vii) CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인(cysteine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; viii) 세포질 CZSOD에서 아미노산 잔기 6에서 페닐알라닌(phenylalanine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; ix) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262에서 (즉 프로모터 영역 내의) 사이토신 잔기(cytosine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262에서 (즉 프로모터 영역 내의) 티민 잔기(thymine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x i) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 프롤린(proline)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자 내의 다형성; x ii) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 류신(leucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자의 다형성; x iii) 글루타티온 S-transferase P1의 아미노산 잔기 105에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x iv) 글루타티온 S-transferase P1 (GSTP1)의 아미노산 잔기 105에서 이소류신을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x v) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242에서 (즉 코딩 영역 내의) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vi) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242에서 (즉 코딩 영역 내의) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기 (즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x viii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3에서 뉴클레오타이드 잔기 113에서 사이토신 잔기 (즉, epoxy hydrolase에서 히스티딘 잔기 (histidine residue)를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x ix) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기(adenine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉 TNF-2로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); x x) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); x x i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242에서 (즉 코딩 영역 내) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x ii) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242에서 (즉 코딩 영역 내) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x iii) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; x x iv) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)의 부존재로서 명시화되는 다형성; x x v) 사이토 크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region)) 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vi) 사이토 크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region))에서 구아닌 잔기(guanine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 단일 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; 및 x x viii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 2개의 연속하는 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성.

한 인간의 전체적인 피부 건강 점수를 측정할 수 있도록 평가될 수 있는 또 다른 중요한 세트의 다형성은 인간 profilagrin 유전자에서 일어나는 질환-연관 다형성이다. 이들 유전자의 많은 다형성 형태가 알려져 있고, 하나 이상의 질환과 이들 각 형태의 연관성은 아직까지 완전히 특징되지 않았다. 물론, profilagrin 다형성 형태가 질환과 연관되거나 연관되어질 때, 상기 profilagrin 유전자의 그런 질환-연관 다형성의 존재는 한 인간 내에서 피부 건강을 평가하는데 사용될 수 있다. 알려진 profilagrin 다형성은 SNPs 및 filagrin-polymer-length-polymorphisms을 포함한다. 이 후자의 용어는 profilagrin 폴리펩타이드가 인간 세포 내에서 번역후에(post-transcriptionally) 절단되어 있는 filagrin 폴리펩타이드의 수를 언급하고 있다. 많은 다양한 개인 인간들은 적어도 9 내지 12개의 filagrin unit을 가지고 있는 profilagrin을 암호화하는 profilagrin 유전자를 제공하는 것으로 알려져 있다.

본 발명의 주요한 관점은, 비록 상기 다형성의 존재와 피부 건강 또는 피부 질환의 빈도(incidence) 사이에 알려진 생화학적 또는 생리적 연관이 없을 지라도, 인간 피부 건강(예컨대 건선(psoriasis), 습진(eczema), 또는 피부암, 또는 박테리아 감염과 같은 피부 질환에 대한 민감성)은 인간 게놈 내에서 본 명세서에서 기술된 유전자의 하나에서 질환-연관 다형성의 존재와 연관될 수 있다는 점이다. 다르게 말하면, 본 발명자들은 유전자들과 본 명세서에서 개시된 다형성은 개개 인간의 피부 건강 상태의 예후적인 지시자라는 것을 발견하였다. 질환-연관 다형성이 개인 내에서 본 명세서에서 확인된 유전자에 존재하는지의 여부 (그리고 이들 유전자에 그런 다형성이 얼마나 많이 일어나는지)를 평가함으로써, 개인의 피부 건강을 평가할 수 있다 (즉 그 개인이 피부 질환을 가지고 있는지 진행할 것인지의 가능성으로서 명시된다.).

한 개인이 열등한 피부 건강을 가지는 것으로 측정되면 (즉 본 명세서에서 개시된 유전자 중에서 한 개인의 게놈 내에서 다중 질환-연관 다형성이 일어났기 때문에), 그 개인은 그들의 피부 건강, 피부 외양을 개선시킬 수 있도록 또는 피부 질환의 진행 가능성을 감소시킬 수 있도록 변화를 가지도록 촉구될 수 있다. 그런 변화는 피부 보호 조성물(skin protective composition, 예를 들어 향-산화제, 선-스크린, 및 국소적 또는 전신의 코르티코스테로이드를 포함하는 영양 방안)의 사용, 화장품 조성물의 사용, 영양의 개선 및 햇빛을 피하는 것을 포함한다. 한 개인이 이미 열악한 피부 건강을 가지고 있다는 결정은 그 개인이 피부 질환의 진행을 위하여 다른 사람들보다 보다 자주 점검되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 또한 사용될 수 있다.

피부 질환을 진행할 수 있는 성향의 조기 탐지로 인하여 개인으로 하여금 그 질환을 연기시키거나, 억제하거나 완화시키거나 (즉 질환 강도를 감소시키거나) 또는 심지어 그 질환을 방지할 수 있는 조치를 취하도록 하게 할 수 있다. 피부 질환을 처리하고 방지하기 위한 적절한 조치는 잘 알려져 있으며 식사 조절, 운동 또는 영양제 및 약제의 섭취 또는 국부적 사용을 포함한다. 완화적이고(palliative), 치료적이며 예방적인 방법들이 많은 피부 질환에 대해서 알려져 있으며, 일단 그 질병에 대한 환자의 민감성이 알려지면 이들이 수행될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법들로 피부 질환이 치료

되고, 억제되고 또는 방지될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법은 피부질환의 초기 단계 (치료가 종종 가장 효율적인 때)에서 이들 간섭이 행해질 수 있도록 하고, 심지어 그 질환이 증상적으로 분명해지기 전에도 행해질 수 있도록 한다.

인간 게놈 내에서 본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 2 이상의 질환-연관 다형성의 탐지가 보다 적은 (또는 없는) 이들 질환-연관 다형성을 함유하는 게놈을 가지고 있는 개인에 비하여 피부 질환에 대하여 보다 큰 민감성으로 명시되는, 그 인간은 보다 열악한 피부 건강을 발휘한다는 것을 지시한다는 점이 이전에 명확하지 않았다. 이전의 연구들은 본 명세서에서 확인된 단지 개별적인 유전자 내의 다형성과 특정 질환 사이에 연관성만을 인식하는 것으로 믿어졌다. 본 발명자들은 개인의 피부 질환과 연관된 것으로 인식되지 않은 특정 다형성의 인간 내에서의 존재에 기초한 피부 질환에 대한 인간의 민감성을 평가하기 위한 방법 및 키트를 기술한 최초의 사람이라고 믿고 있다.

본 명세서에서 a) 내지 l)로서 확인된 유전자 내에서 일어나는 질환-연관 다형성은 개인의 피부 건강 및 그 개인이 피부 질환을 진행할 (또는 질환과 현재 연관되어 있을) 가능성 모두를 평가하는 데 사용될 수 있다는 점을 발견하였다. 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법의 일 실시예에서, 질환-연관 다형성 (및/또는 비-질환-연관 다형성)의 존재가, 본 명세서에서 A) 내지 L)로 확인된 질환-연관 다형성의 존재와 같이, 본 명세서에서 a) 내지 l)로 확인된 유전자의 2 이상에서 평가된다. 일례로서, 본 키트 및 방법은 i) 내지 x x viii)로서 본 명세서에서 확인된 다중 다형성의 존재를 평가하는 것을 포함할 수 있다.

피부 건강 평가 방법

본 발명은 인간의 피부 건강(예컨대 하나 이상의 피부 질환에 대한 상대적 민감성)을 평가하는 방법을 포함한다. 피부 건강은 그 게놈이 본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 단일 질환-연관 다형성을 전혀 포함하지 않는 가상의 인간에 상대적인 것으로 측정될 수 있다. 선택적으로, 민감성은 평가되는 인간보다 하나 이상의 다른 질환-연관 다형성을 가지고 있을 수 있는 다른 인간에 상대적인 것으로 측정될 수 있다. 사실, 그 점수가 비교되는 모든 인간을 위하여 동일한 기초가 사용되는 한 (즉, 상기 점수들은 서로서로에 대하여 상대적일 수 있도록), 처리되지 않은(raw) 민감성 점수가 측정되는 기초는 중요하지 않다.

한 인간의 상대적인 피부 건강은 다양한 성향, 조건 및 간섭의 위험 및 이익을 평가하는 데 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 한 인간의 피부 건강은, 하나 이상의 비타민, 미네랄 또는 다른 피부 보호 제제를 포함하는 조성물과 함께 영양적 섭취를 보충함으로써, 그 인간이 이익을 얻을 것인지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 많은 피부 보호 제제들이 알려져 있으며, 추가적인 제제들은 시간이 지남에 따라 밝혀질 것이라는 점은 확실하다. 본 명세서에서 개시된 키트 및 방법의 유용성은 특정 제제의 본질에 의존하지 않는다. 피부 보호 제제(skin protective agents)의 예로는 비타민 (특히 항산화성 비타민), 미네랄, 천연-존재 아미노산, 천연-존재 아미노산 유도체, 식물 추출물, 및 종래의 피부 보호 상품 (예컨대, skin softening and moisturizing lotions, Aloe 추출물 등)을 포함한다. 항산화성 비타민은 바람직하게는 단백질-복합(protein-complexed) 형태 (예컨대, South Plainfield, N.J.의 Arch Personal Care Products, L.P.에 의해 판매되는 비타민 조제 (preparation)인 VITAZYME(TM)과 같은 조제를 사용하여) 피부에 투여된다(administered). 마찬가지로, 망간 및 셀레늄 (selenium)과 같은 피부 보호 미네랄은 또한 바람직하게는 단백질-복합 형태 (예컨대 Arch Personal Care Product, L.P.에 의하여 판매되는 미네랄 조제인 ACQUA-BIOMIN (TM)과 같은 조제를 사용하여) 피부에 투여될 수 있다. 유용한 피부 보호 식물 추출물로는 포도 폴리페놀(polyphenol) 및 천연 활성 식물제(natural active botanicals, NAB)로서 NAB Pilea robusta (red algae) 추출물, NAB fennel seed (Foeniculum vulgare) 추출물, 및 NAB red clover (Trifolium Pratense) 잎 추출물을 포함한다. 유용한 천연-존재 아미노산 및 그들 유도체로는 글리신, 글루타민, N-아세틸시스테인 (N-acetylcysteine), 및 트리메틸글리신(trimethylglycine)을 포함한다. 또한 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법을 사용하여 평가된 것과 같이, 피부 건강은 개인 환자를 위한 그런 제제의 적절한 복용량을 지시할 수 있다.

개인 환자에 투여되는 상기 피부 보호 제제는 전체적인 피부 건강 점수에 의해서, 질환-연관 다형성이 일어나는 유전자를 관측함으로써, 또는 그 양자 모두에 의해서 결정될 수 있다.

예를 들어, 질환-연관 다형성이 상기 환자의 MnSOD 유전자 내에서 일어나면, 망간-함유 피부 보호 제제, 아연-함유 피부 보호 제제 또는 망간- 및 아연-함유 피부 보호 제제 (예를 들어 ACQUA BIOMIN (TM) 생산품 중의 하나)가 피부 질환을 억제하거나 완화시킬 수 있도록 환자 피부에 사용될 수 있다.

만약, 질환-연관 다형성이 환자의 글루타티온 peroxidase 유전자 내에 존재하면, 셀레늄, 포도 폴리페놀, N-아세틸시스테인, 글루타민, 글리신 또는 NAB fennel seed 중 하나 이상을 포함하는 피부 보호 제제가 피부 질환을 억제 또는 완화시킬 수 있도록 환자 피부에 이용될 수 있다.

질환-연관 다형성이 환자 마이크로솜의 (microsomal) epoxide hydrolase 유전자라면, N-아세틸시스테인, 트리메틸글리신, 항산화성 비타민 (예컨대 VITAZYME (TM) 생산품 중의 하나), NAB Pilea robusta, 및 NAB fennel seed의 하나 이상을 포함하는 피부 보호 제제가 피부 질환을 억제 또는 완화시킬 수 있도록 환자 피부에 이용될 수 있다.

질환-연관 다형성이 환자의 TNF-alpha 유전자 내에 존재하면, NAB Pilea robusta 및 NAB red clover 잎의 하나 또는 그 모두를 포함하는 피부 보호 제제가 피부 질환을 억제 또는 완화시킬 수 있도록 환자 피부에 이용될 수 있다.

인간의 피부 건강은 인간 게놈 내에서 본 명세서에서 개시된 다수 유전자들의 질환-연관 다형성의 존재를 평가함으로써 결정된다. 이들 유전자 중 하나에서 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간이 그 게놈에서 상기 다형성이 일어나지 않은 인간에 비하여 피부 질환에 대하여 보다 큰 민감성을 가지고 있으며, 보다 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미한다. 상기 인간 게놈 내에서 그런 다형성의 2개 이상의 존재는 그 인간이 피부 질환에 대하여 보다 큰 민감성 (그리고 보다 열악한 피부 건강)을 가지고 있음을 의미한다.

본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 각 질환-연관 다형성의 존재는 피부 질환에 대한 민감성 및 열악한 피부 건강을 반드시 동등하게 의미하는 것은 아니다. 다양한 질환-연관 다형성의 중요성에서의 차이점을 설명할 수 있도록, 본 명세서에

서 기술된 키트 및 방법에서 탐지된 각각의 다형성에 대하여 가중 인자가 할당될 수 있다. 상기에서 지시한 것과 같이, 일부 유전자들은 다른 유전자보다 인간 내의 피부 건강에서 보다 중요한 역할을 가지고 있다. 일반적으로, 이들 유전자 중 하나에서 일어나는 질환-연관 다형성은 피부 건강에서 보다 덜 중요한 역할을 갖는 유전자 내에서 일어나는 다형성에 비하여 보다 중요하다. 따라서, 다른 다형성에 비하여 이들 다형성에 대하여 보다 큰 가중 인자가 할당될 수 있다. 일례로서, 이들 다형성에 할당된 가중 인자는 다른 유전자 내의 질환-연관 다형성에 할당된 가중 인자보다 1 내지 10 배일 수 있다.

인간의 게놈 내에서 질환-연관 다형성의 존재에 할당된 중요성에 영향을 미치는 또 다른 인자는 상기 다형성이 그에 상응하는 질환과의 관련 정도이다. 일부 질환들은 유전적 다형성의 존재와 크게 관련있는 반면에, 다른 질환들은 다형성에 대하여 낮은 관련성을 보인다. 다형성이 질환(즉, 질병 또는 병리적 상태)과 관련되어 있는 것으로 보고될 때, 상기 다형성과 상기 질환 사이의 관련 정도는 문헌 보고로부터 결정되거나 얻어질 수 있다. 다형성 및 질환 사이의 관련성을 기술하는 인자를 측정하는 하나의 유용한 방법은 그 게놈에서 그 질환-연관 다형성이 일어나는 개인이 그 질환을 보이거나 진행할 가능성을 기술하는 확률(odds ratio)을 측정하는 것이다. 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법들은 그 인간이 상기 질환-연관 다형성에 대하여 동형접합체인지의 여부를 탐지하는 데 사용될 수 있기 때문에, 그 확률을 구할 수 있으면 동형접합의 개인에 대하여 측정된 확률이 또한 사용될 수 있다. 확률은 당업계에서 기술된 방법에 따라 측정될 수 있다.

질환-연관 다형성을 위하여, 상기 확률은 다음과 같이 측정될 수 있다. 우선, 제 1 군집(first population) 내에서 질환에 걸린 개인의 수를 제 1 군집 내의 개인 전체의 수로 나눈으로써, 상기 다형성이 일어나는 제 1 군집에 대하여 질환에 걸릴 가능성(odds)이 측정된다. 둘째, 제 2 군집(second population) 내에서 질환에 걸린 개인의 수를 제 2 군집 내의 개인 전체의 수로 나눈으로써 상기 다형성이 일어나지 않은, 제 1 군집에 대하여 질환에 걸릴 가능성이 측정된다. 셋째, 제 1 군집에 대한 상기 가능성을 상기 제 2 군집에 대한 가능성으로 나누어 확률이 측정된다. 만약 그 확률이 1보다 크다면, 이는 상기 다형성의 존재가 상기 질환의 발생과 연관되어 있음을 의미한다. 더욱이, 상기 확률의 정도는 상기 연관의 중요성을 의미한다.

인간을 위한 피부 건강 점수는 다음과 같이 결정될 수 있다. 주요 점수는 본 명세서에서 기술된 방법 및 키트를 사용하여 인간 게놈 내에서 탐지된 각각의 질환-연관 다형성에 할당될 수 있다. 상기 주요 점수(significance score)는 상수(예컨대 100)이고, 주요 인자(significance factor, 예컨대 1-10) 구할 수 있는 임의의 관련 인자(correlation factor)에 의하여 곱해진다. 상기 다형성에 대한 동형접합성(homozygosity) 및 그에 상응하는 질환 사이에서 관련을 기술하는 정보를 얻을 수 있다면, 적어도 본 방법 및 키트가 환자의 게놈 내에서 상응하는 질환-비-연관 다형성의 존재를 배제하는 데 사용된다면, 상기 다형성의 단순한 존재에 대한 관련 인자 대신에 상기 관련 인자가 사용되어야 한다. 만약 주요 인자 및 관련 인자를 구할 수 없으면, 1.00의 값이 각각에 할당되어야 한다. 피부 건강 점수는 본 방법 및 키트를 사용하여 탐지된 각각의 질환-연관 다형성에 대한 주요 점수를 합함으로써 결정된다. 이 피부 건강 점수가 다른 환자로부터 얻어진 값과 비교될 수 있거나 또는 그 게놈이 본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 임의의 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 개인에서 일어나는 것으로 예측되는 값(즉 0)과 비교될 수 있다. 높은 피부 건강 점수는 열악한 피부 건강에 상응한다. 따라서, 다른 피부 건강 점수를 가지는 2 개인에 대하여, 낮은 점수를 갖는 개인은 높은 점수를 가는 개인보다 보다 양호한 피부 건강을 가지고 있다.

임의의 특정 질환-연관 다형성(또는 질환-비-연관 다형성)의 존재를 평가하는 데 사용되는 방법은 중요하지 않다. 다형성의 존재를 탐지하는 많은 방법이 당업계에서 알려져 있으며, 이들 임의의 방법들은 실질적으로 본 명세서에서 기술된 키트 및 방법에 사용될 수 있다. 본래, 본 키트에 포함되는 시약들은 상기 다형성을 탐지하는 데 사용되는 방법에 따라 다양할 것이다. 일부 적합한 다형성 탐지 방법의 예가 하기에 제공된다.

일 실시예에서, 다형성 영역을 포함하는 유전자의 부분을 증폭시키기 위하여 한 쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 사용된다. 다형성 지역에서 일어나는 상기 하나 이상의 다형성 탐지는 상기 증폭된 부분을 서열을 갖는 올리고뉴클레오타이드와 접촉시켜, 하나의 다형성이 그 영역에 일어나는 경우에 한하여 상기 서열이 엄밀한 조건 하에서 상기 증폭된 부분과 결합(anneal)되지만, 그 영역에서 다른 다형성이 존재하면 증폭된 부분과 결합되지 않는다. 다양한 수용가능한 엄밀한 조건이 당업계에서 알려져 있으며, 임의의 특정한 증폭된 부분/올리고뉴클레오타이드 쌍에 적합한 것으로 당업자에 의하여 변경될 수 있다. 엄밀한 조건의 예로는 약 45 °C에서 6 × 염화나트륨/시트르산 나트륨(sodium chloride/sodium citrate, SSC)에서 혼성화(hybridization) 시킨 뒤, 50 °C에서 0.2 × SSC, 0.1 % (w/w) SDS로 1회 이상 세척이다.

다른 대안적인 실시예에서, 하나 이상의 분자 표지 올리고뉴클레오타이드(molecular beacon oligonucleotide)가 환자의 게놈 copy, 환자 게놈의 비율 또는 환자 게놈으로부터 생성된 증폭 산물(즉, 다형성이 일어나는 것으로 알려져 있는 본 명세서에서 개시된 하나 이상의 유전자의 증폭 산물)을 포함하는 샘플 내에서 다형성(질환-연관, 비-질환-연관, 또는 그 모두)을 탐지하는 데 사용된다.

분자 표지 프로브(molecular beacon probes)는 Science 279호지에 기술된 Kostrikis등의 견해(Science 279호지(1998년) 1228-1229 페이지)에 의하면, 분자 표지 프로브(molecular beacon probes)는 5'-에 결합되는 예를 들면 rhodamine, FAM, TET, VIC, JOE, HEX 등의 형광라벨(fluorescent label)과 3'-에 결합되는 예를 들면 TAMRA 또는 DABCYL 등의 fluorescent quencher를 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)이다. 각 분자 표지 프로브(molecular beacon probe)의 순서는 hairpin 구조를 형성하는데 있어 스스로 결합(annealing)할 수 있는 프로브에 의해 두 가지의 상호보완적인 hairpin 영역을 포함하여 선택된다. 5'-말단과 3'-말단은 hairpin 구조를 형성함에 있어 깊이 연관된다. 프로브는 유전인자의 단일 다형성(상기 Science지에 기술)과 같은 표적 시퀀스(target sequence)를 보충하기 위하여 채택되는 표적부(targeting portion)를 더욱 포함한다. 표적부(targeting portion)와 적어도 하나의 hairpin 영역은 서로 근접하여 위치하며, 이것은 표적부(targeting portion) 역시 기껏해야 5 뉴클레오타이드 잔기(residues)의 간격을 두고 hairpin 영역과 오버랩 되거나 측면에 접하게 됨을 뜻한다.

만약 분자 표지 프로브(molecular beacon probe)의 hairpin 영역이 서로 결합(annealing)될 수 있다면, hairpin구조는 형성되고 프로브의 한쪽 말단에 결합되는 형광 연소자(fluorescent quencher)는 프로브의 다른 말단에 결합한 라벨(label)의 발광을 끄게 되기 때문에 프로브는 발광하지 않게 된다. 만약 프로브의 표적부(targeting portion)이 표적 시퀀스(target sequence)를 포함하는 핵산 영역과 결합(annealing)된다면, hairpin 구조의 형성은 중지되고 fluorescent

quencher는 형광 라벨(fluorescent label)과의 결합을 형성하지 않게 되고 프로브는 발광한다. 다수의 분자 표지 프로브(molecular beacon probe)은 단일 반응 혼합물에 이용될 수 있으며, 분자 표지 프로브(molecular beacon probe)가 분광 구별된다면, 프로브와 결합된 fluorescence는 구분될 수 있다.

따라서 이 실시예에서, 각각이 상기 유전인자 하나의 다형성의 표적 영역(20~40의 뉴클레오타이드 잔기(residues), 바람직하게는 20~30 잔기(residues))과 상호보완적인 표적부(targeting portion)를 갖는 하나 이상의 분자 표지 프로브(molecular beacon probe)가 이용된다. 만약 검출할 수 있는 다형성이 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)이라면, 다형성은 바람직하게는 중앙부위에 다형성이 발생하는 뉴클레오타이드 잔기(residue)를 포함하게 된다. 질환-관련 다형성과 비질환-관련 다형성의 발생이 동시에 결정되기 위해서, 더욱 바람직하게는 예를 들면 특정 SNP의 두개의 다형성 중 하나와 같은 유전인자의 하나의 다형성의 표적 영역에 완벽하게 보완적인 표적 영역을 포함하는 하나와, 오직 두가지의 다형성 형상이 있는 SNP의 다른 다형성과 같은 유전인자의 대응되는 질환-관련의 표적 영역에 완벽하게 보완적인 표적 영역을 포함하는 다른 하나의 두가지 프로브가 이용된다.

유전 인자에서 어떻게 다형성을 측정할 수 있는가에 대한 다른 실시예는 다형성의 특정 잔기(residue)에 근접한 영역에 보완적인 올리고뉴클레오타이드 프라이머(oligonucleotide primer)가 폴리메라아제(polymerase) 효소에 의해 연장되고, 뉴클레오타이드 잔기(residue)에 보완적인 위치에 있는 프라이머에 부가되는 뉴클레오타이드 잔기(residue)의 고유성이 결정된다. 제한된 수(또는 오직 하나)의 뉴클레오타이드 잔기(residue)가 프라이머(primer)로 삽입되는 것을 보장하기 위해서 프라이머(primer)는 비연장형의 뉴클레오타이드 잔기(residue)의 존재 하에서 연장될 수 있다. 이러한 방법은 SNO-IT(TM) technology of Orchid Biocomputer Inc.와 같은 문서로 알려졌고, U.S. Pat. Nos. 6,013,431과 6,004,744 등에 기재된 바 있다.

개인 피부 질환에 대한 민감성의 측정 방법.(Methods of Assessing Susceptibility to Individual Skin Disorders)

환자의 피부 건강 점수는 환자의 개인 피부 질환에 대한 민감성을 예견하게 해준다.(높은 점수는 상기 질환에 대한 높은 민감성을 의미한다). 피부질환의 발생 및 진행률 또는 가능성은 환자의 피부건강을 측정(즉 피부건강 점수를 결정)함으로써 추정할 수 있다. 특정 피부 질환의 발생 및 진행률(rate) 또는 가능성(likelihood)은 질환-관련 다형성의 발생을 측정함으로써 추정될 수 있다.

이러한 방법을 이용하여 측정될 수 있는 개인 피부 질환에 대한 민감성은 상기 기술에 한정되는 것은 아니다. 상기 방법들은 분명히 어떠한 피부 질환에 대한 민감성을 측정하는데 이용될 수 있다. 그러나, 태어나 유아기 동안 피부 변이의 발생을 야기하는 선천적인 피부 결함은 상술한 질환-관련 다형성과는 연관되어 있지 않은 것 같다.

피부 건강을 측정하기 위한 키트(Kits for Assessing Skin Health)

본 발명은 인간의 피부건강 또는 피부 질환에 대한 인간의 민감성을 측정하기 위한 장비를 포함한다. 상기 장비는 상술한 방법 중 하나 이상을 수행하는 시약들을 포함한다. 상기 시약은 상술한 방법들 중 일 실시예에 의해 이용된다. 다양한 대체 가능한 샘플 시료와 다형성 검출 방법 또는 화학약품을 이용한 상기 방법들의 수행에 유용한 상기 시약들은 본 발명의 기술 분야에서는 명백한 것이다.

개인 유전인자의 다형성을 검출하는 장비는 관련 분야에 알려졌으며, 본 발명에 따른 장비와 유사한 구성을 가질 수 있다. 그러나, 장비의 중요한 형상은 장비 사용자가 질환-관련 다형성을 적어도 두 개의 유전인자(또는 적어도 3, 4, 6, 8, 10, 15 또는 그 이상)에서 검출할 수 있도록 하는 시약을 포함하는 것이다.

일 실시예에서, 장비는 엄밀한 조건 하에서 비질환-관련 다형성과 결합(anneal)되는 것이 아니라 유전자들 중의 하나(예를 들면, 피부건강에 특히 적합한 유전자 중 하나)의 질환-관련 다형성과 결합(anneal)될 수 있는 복수의 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 포함한다. 상기 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 각각은 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)의 조작용 촉진시키기 위해 표면에 결합될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)는 복수의 표면들(예를 들면 다른 다형성의 올리고뉴클레오타이드가 결합된 분자로부터 격리된 분자에 결합하는 특별한 다형성의 올리고뉴클레오타이드)과 연결될 수 있거나 단일 표면(예를 들면 GENECHIP(TM) device of Affymetrix, Inc.에서처럼 세밀한 영역에 결합되는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 포함하는 유리나 실리콘 표면)의 분리된 영역에 결합될 수 있다. 개개의 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)와 그에 상응하는 다형성 간의 결합(annealing)은 표준방법을 이용하여 검출될 수 있다. 장비는 또한 분자 표지 프로브(molecular beacon probes)나 연장형 프라이머(extendable primers)로 유용한 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 장비는 현재 등록된 U.S. Pat. No. 6,291,171에 기술되어 있는 것과 같은 DNA 수집 장비(장치)를 더욱 포함한다. 유익하게는, 이전에 알려지지 않은 질환-연관 다형성이 본 명세서에서 개시된 유전자 내에서 발견되거나 또는 이전에 평가되지 않은 다형성의 중요성이 실현됨에 따라 상기 키트 및 장치를 사용하여 수집된 DNA는 저장되거나 보관되거나 또는 추가적인 테스트에 사용될 수 있다.

본 발명은 또한 인간이 상술한 바와 같은 피부보호제(skin protective agent)를 포함하는 영양분을 소비하거나 공급해야 하는 적당량을 측정할 수 있는 방법과 관련된다. 상기 방법은 인간의 피부건강을 측정함에 있어 수행된다. 측정받는 인간의 피부건강이 나빠질수록(즉, 상술된 유전인자의 질환-관련 다형성을 갖지 않는 사람에 비해서) 인간은 피부보호제를 함유하는 영양분을 소비하거나 공급하는 것이 더욱 합당하다. 피부건강점수가 높다는 것은(나쁜 피부건강에 대응하여) 인간이 섭취해야하는 위와 같은 영양분의 적당량은 증가함을 말하고, 또한 피부시약의 더 많은 복용량도 영양분속에 포함되어야 함을 나타낸다.

본 발명의 넓은 발명의 개념을 훼손하지 않으면서 상기 기술된 실시예에 대한 변형이 행해질 수 있음은 당업자에게 자명하다.

본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허출원 및 공개문헌들의 개시는 전적으로 본 명세서에서 참고를 위하여 통합된 것이다. 본 발명은 개시된 특정 실시예로 제한되지 않으며, 첨부한 청구의 범위에 의하여 정해진 것과 같이 본 발명의 정신과 범위 내에서 많은 변형을 포함한다.

산업상 이용 가능성

본 발명에 따라 피부 질환과 연관이 없는 것으로 알려진 유전적 다형성의 숫자 및 정도를 측정함으로써, 개인의 피부 질환 가능성, 피부 질환 진행 여부 등을 측정할 수 있고, 이에 따라 개인의 피부 건강 정도를 확인할 수 있다.

이에 따라, 개인의 상대적인 피부 건강 정도를 측정하여 그 개인이 피부 보호 제제를 필요로 하는지의 여부, 또한 어떤 제제를 사용하여야 효율적인지, 또한 어느 정도의 복용량으로 어느 정도의 기간 동안 사용하여야 하는지를 경제적인 방법으로 측정할 수 있었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- 인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 망간 수퍼옥사이드 디스뮤테이스(MnSOD)를 암호화하는 유전자;
- b) 세포질 구리/아연 수퍼옥사이드 디스뮤테이스(CZSOD)를 암호화하는 유전자;
- c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;
- d) 인간 글루타티온 퍼옥시데이스 (hGPX1)를 암호화하는 유전자;
- e) 글루타티온 S transferase P1 (GSTP1)을 암호화하는 유전자;
- f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;
- g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;
- h) tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)를 암호화하는 유전자;
- i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit을 암호화하는 유전자(phox 유전자);
- j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;
- k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;
- l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및
- m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법으로서,
- 임의의 상기 질환-연관 다형성의 존재는 상기 인간이 그 게놈이 상기 임의의 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 인간보다 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미하고,
- 상기 질환-연관 다형성의 다수 존재는 상기 인간이 그게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 인간보다 보다 열악한 피부 건강을 가지고 있음을 의미하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 질환-연관 다형성의 존재는 상기 유전자의 적어도 3개에서 평가되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서,

상기 질환-연관 다형성의 존재는 상기 유전자의 적어도 4개에서 평가되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서,

상기 질환-연관 다형성의 존재는 상기 유전자의 적어도 5개에서 평가되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서,

A) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 열린해독틀(open reading frame) 내의 질환-연관 다형성; B) 세포질 CZSOD를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; C) 카탈레이스를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성 D) hGPX1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; E) GSTP1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; F) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; G) epoxide hydrolase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; H) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성; I) phox 유전자를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; J) nitric oxide synthase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; K) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자의 5' 인근 영역(5' flanking region) 내의 질환-연관 다형성; 및 L) MMP-1을 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

i) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence) 내) 알라닌(alanine)을 암호화하는 코돈(codon)의 존재로 명시화되는(manifested) 다형성; ii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열에서) 발린(valine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신(isoleucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iv) MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 티민(thymine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; v) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로서 명시화되는 다형성; vi) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 8에서 글루탐산(glutamic acid)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vii) CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인(cysteine)을 암호화하는 코돈의 존재로서 명시화되는 다형성; viii) 세포질 CZSOD에서 아미노산 잔기 6에서 페닐알라닌(phenylalanine)을 암호화하는 코돈의 존재로서 명시화되는 다형성; ix) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 에서 (즉 프로모터 영역 내의) 사이토신 잔기(cytosine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 에서 (즉 프로모터 영역 내의) 티민 잔기(thymine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x i) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 프롤린(proline)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자 내의 다형성; x ii) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 류신(leucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자의 다형성; x iii) 글루타티온 S-transferase P1의 아미노산 잔기 105에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x iv) 글루타티온 S-transferase P1 (GSTP1)의 아미노산 잔기 105에서 이소류신을 암호화하는 코돈의 존재로서 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x v) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내의) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vi) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내의) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기 (즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기를 형성함)의 존재로서 명시화되는 다형성; x viii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3에서 뉴클레오타이드 잔기 113에서 사이토신 잔기 (즉, epoxy hydrolase에서 히스티딘 잔기(histidine residue)를 형성함)의 존재로서 명시화되는 다형성; x ix) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기(adenine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉 TNF-2로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); x x) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); x x i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x ii) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x iii) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27 개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; x x iv) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)의 부존재로서 명시화되는 다형성; x x v) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region)에 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vi) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region)에서 구아닌 잔기(guanine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 단일 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; 및 x x viii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 2개의 연속하는 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 7.

제 6항에 있어서,

상기 인간 게놈 내에서 상기 i) 내지 x x viii) 중 적어도 4개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 8.

제 6항에 있어서,

상기 인간의 게놈 내에서 상기 i) 내지 x x viii) 중 적어도 6개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 9.

제 6항에 있어서,

상기 인간의 게놈 내에서 상기 i) 내지 x x viii) 중 적어도 10개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 10.

제 6항에 있어서,

상기 인간의 게놈 내에서 상기 i) 내지 x x viii) 중 적어도 15개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 11.

제 6항에 있어서,

상기 인간의 게놈 내에서 상기 i) 내지 x x viii) 각각의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 12.

제 1항에 있어서,

개개의 질환-연관 다형성의 존재는 상기 인간 게놈으로부터 유래된 핵산을 상기 질환-연관 다형성에 상응하는 비-질환-연관 다형성에 비하여 상기 질환-연관 다형성에 보다 엄밀하게 결합(anneal)하는 제 1 올리고뉴클레오타이드와 접촉시키고,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 질환-연관 및 비-질환-연관 다형성과의 결합(annealing)을 구별하기에 충분한 혼성화 조건에서 상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 결합을 평가하여,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 결합은 상기 인간 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하는 것을 의미하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드는 지지체(support)에 부착되어 있는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 14.

제 13항에 있어서,

상기 지지체는 그곳에 부착된 다수의 다른 제 1 올리고뉴클레오타이드를 가지며, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 상기 군으로부터 선택된 유전자의 비질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 질환-관련 다형성과 결합(anneal)되어 있는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서,

상기 지지체는 상기 지지체에 결합되고, 상기 상응하는 비질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 질환-연관 다형성에 결합(anneal)하는 적어도 5개의 제 1 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 16.

제 14항에 있어서,

상기 지지체는 상기 지지체에 결합되고, 상기 상응하는 비질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 질환-연관 다형성과 결합하는 적어도 10개의 제 1 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 17.

제 14항에 있어서,

상기 지지체는 상기 지지체에 결합되고, 상기 상응하는 비질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 질환-연관 다형성과 결합하는 적어도 15개의 제 1 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 18.

제 12항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드는 분자 표지 올리고뉴클레오타이드(molecular beacon oligonucleotide)인 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 19.

제 12항에 있어서,

각각의 질환-연관 다형성의 존재는 상기 핵산을 상기 질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 상응하는 비질환-연관 다형성과 결합하는 제 2 올리고뉴클레오타이드와 접촉시키고,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드와 상기 질환-관련 다형성 및 비질환-관련 다형성과의 결합(annealing)을 구별지을 수 있을 정도로 충분한 혼성화 조건 하에서 상기 제 2 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 결합을 평가하여,

상기 제 2 올리고뉴클레오타이드와 상기 핵산의 결합은 상기 인간의 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않음을 의미하는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 20.

제 19항에 있어서,

상기 제 2 올리고뉴클레오타이드는 지지체에 부착되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 21.

제 20항에 있어서,

상기 제 1, 제 2 올리고뉴클레오타이드는 동일한 지지체에 부착되어 있는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 22.

제 19항에 있어서,

상기 제 2 올리고뉴클레오타이드는 분자 표지 올리고뉴클레오타이드인 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 23.

제 22항에 있어서,

상기 제 1, 제 2 올리고뉴클레오타이드는 분광적으로 구별되는 분자 표지 올리고뉴클레오타이드인 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 24.

제 1항에 있어서,

상기 인간의 게놈 내에서 질환-연관 다형성이 일어나는 상기 선택된 유전자 각각에 대하여 상수와 관련 인자의 곱을 합함으로써, 피부 건강 점수를 측정하는 단계를 더욱 포함하며, 상기 관련 인자는 상기 상응하는 질환을 보이는 상기 질환-연관 다형성에 대하여 이형접합자 또는 동형접합자인 인간의 비율을 나타내며, 이에 따라 피부 건강 점수는 피부 질환에 대한 상기 인간의 상대적인 민감성을 나타내는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 25.

제 24항에 있어서,

상기 동일한 상수는 각각의 선택된 유전자에 대하여 사용되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 26.

제 1항에 있어서,

존재가 평가되기 위한 상기 각각의 질환-연관 다형성은 단일 염기 다형성(SNP)인 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 27.

제 1항에 있어서,

SNP의 존재는 인간 게놈으로부터 유래된 핵산을 3' 측면에서 상기 SNP의 인근 영역에 상보적인 프라이머와 결합하고, 상기 프라이머에 상기 SNP에 상보적인 뉴클레오타이드 잔기를 첨가할 수 있도록 폴리머레이스를 사용하여 상기 프라이머를 연장시키고, 상기 SNP에 상보적인 상기 핵산 잔기의 확인을 검출함으로써 평가되는 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서,

상기 뉴클레오타이드 잔기는 비-연장성 잔기인 인간의 피부 건강을 평가하는 방법.

청구항 29.

인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 유전자;

b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자;

c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;

d) hGPX1를 암호화하는 유전자;

e) GSTP1을 암호화하는 유전자;

f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;

g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;

h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자;

i) phox 유전자);

j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;

k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;

l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및

m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 질환 진행 가능성을 평가하는 방법으로서,

상기 임의의 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간이 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 개인보다 상기 피부 질환에 보다 민감하다는 것을 의미하고,

다수의 상기 질환-연관 다형성의 존재는 그 인간이 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 개인보다 상기 피부 질환에 보다 더 민감하다는 것을 의미하는 인간의 피부 질환 진행 가능성을 평가하는 방법.

청구항 30.

제 29항에 있어서,

A) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 열린해독틀(open reading frame) 내의 질환-연관 다형성; B) 세포질 CZSOD를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; C) 카탈레이스를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성; D) hGPX1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; E) GSTP1을 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; F) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; G) epoxide hydrolase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; H) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성; I) phox 유전자를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; J) nitric oxide synthase를 암호화하는 열린해독틀 내의 질환-연관 다형성; K) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자의 5' 인근 영역(5' flanking region) 내의 질환-연관 다형성; 및 L) MMP-1을 암호화하는 유전자의 프로모터 영역 내의 질환-연관 다형성으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 질환 진행 가능성을 평가하는 방법.

청구항 31.

제 29항에 있어서,

i) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence) 내) 알라닌(alanine)을 암호화하는 코돈(codon)의 존재로 명시화되는 다형성; ii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열에서) 발린(valine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iii) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신(isoleucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; iv) MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 티민(thymine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; v) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vi) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 8에서 글루탐산(glutamic acid)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; vii) CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인(cysteine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; viii) 세포질 CZSOD에서 아미노산 잔기 6에서 페닐알라닌(phenylalanine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 다형성; ix) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 에서 (즉 프로모터 영역 내의) 사이토신 잔기(cytosine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 에서 (즉 프로모터 영역 내의) 티민 잔기(thymine residue)의 존재로 명시화되는 다형성; x i) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 프롤린(proline)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자 내의 다형성; x ii) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 류신(leucine)을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 hGPX1 유전자의 다형성; x iii) 글루타티온 S-transferase P1의 아미노산 잔기 105에서 발린을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x iv) 글루타티온 S-transferase P1 (GSTP1)의 아미노산 잔기 105에서 이소류신을 암호화하는 코돈의 존재로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; x v) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내의) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vi) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내의) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x vii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기 (즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x viii) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3에서 뉴클레오타이드 잔기 113에서 사이토신 잔기 (즉, epoxy hydrolase에서 히스티딘 잔기(histidine residue)를 형성함)의 존재로 명시화되는 다형성; x ix) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기(adenine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉 TNF-2로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); x x) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); x x i) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내) 사이토신 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x ii) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 에서 (즉 코딩 영역 내) 티민 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; x x iii) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27 개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; x x iv) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)의 부존재로 명시화되는 다형성; x x v) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region)) 아데닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vi) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 에서 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region))에서 구아닌 잔기(guanine residue)의 존재로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); x x vii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 단일 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성; 및 x x viii) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607에서 2개의 연속하는 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간의 피부 질환 진행 가능성을 평가하는 방법.

청구항 32.

인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 유전자;

b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자;

c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;

d) hGPX1를 암호화하는 유전자;

e) GSTP1을 암호화하는 유전자;

f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;

g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;

h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자;

i) phox 유전자;

j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;

k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;

l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및

m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계로서,

상기 임의의 질환-연관 다형성의 존재는 상기 조성물의 보다 많은 양이 상기 인간에게 투여되어야 한다는 점을 의미하는 단계와;

상기 질환-연관 다형성의 존재에 기초하여 상기 조성물의 복용량을 선택하는

단계를 포함하는 인간에게 투여하기 위한 피부 보호 조성물의 복용량을 선택하는 방법.

청구항 33.

인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 유전자;

b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자;

c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;

d) hGPX1를 암호화하는 유전자;

e) GSTP1을 암호화하는 유전자;

f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;

g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;

h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자;

i) phox 유전자);

j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;

k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;

l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및

m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하기 위한 시약(reagent)을 포함하는 피부 질환에 대한 인간의 상대적인 민감성을 평가하기 위한 키트.

청구항 34.

제 33항에 있어서,

상기 시약은 상기 질환-연관 다형성에 대응하는 비질환-연관 다형성보다 엄밀하게 상기 질환-연관 다형성에 결합 (anneal)하는 제 1 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 키트.

청구항 35.

제 34항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드 각각은 지지체에 부착되는 키트.

청구항 36.

제 35항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드 각각은 동일한 지지체에 부착되는 키트.

청구항 37.

제 35항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드 각각은 다른 지지체에 부착되는 키트.

청구항 38.

제 34항에 있어서,

상기 제 1 올리고뉴클레오타이드는 문자 표지 올리고뉴클레오타이드인 키트.

청구항 39.

제 34항에 있어서,

상기 키트는 상기 질환-연관 다형성보다 상기 상응하는 비질환-연관 다형성에 엄밀하게 결합하는 제 2 올리고뉴클레오타이드를 더욱 포함하는 키트.

청구항 40.

제 39항에 있어서,

상기 제 1, 제 2 올리고뉴클레오타이드는 분광적으로 구별되는 문자 표지 올리고뉴클레오타이드 쌍인 키트.

청구항 41.

제 33항에 있어서,

상기 시약은 적어도 특징적인 잔기를 증폭시키기 위하여 상기 질환-연관 다형성의 특징적인 잔기에 인접한 영역에 상보적인 프라이머를 포함하는 키트.

청구항 42.

제 41항에 있어서,

상기 특징적인 잔기에 상보적인 뉴클레오타이드 잔기를 첨가함으로써 상기 프라이머를 연장시킬 수 있는 폴리머레이스를 더욱 포함하는 키트.

청구항 43.

제 42항에 있어서,

비연장성 뉴클레오타이드 잔기를 더욱 포함하는 키트.

청구항 44.

제 33항에 있어서,

상수와 관련 인자의 값을 나타내는 수치(numerical value)를 포함하는 지시물질을 더욱 포함하며, 상기 관련 인자는 상기 상응하는 질환을 보이는 상기 질환-연관 다형성에 대하여 이형접합자 또는 동형접합자인 인간의 비율을 나타내는 키트.

청구항 45.

제 44항에 있어서,

각각 선택된 유전자에 대하여 동일한 상수가 사용되는 키트.

청구항 46.

제 33항에 있어서,

상기 키트는 인간 게놈 내에서 I) 미토콘드리아의 MnSOD의 아미노산 잔기 9에서 (즉 신호 서열(signal sequence) 내의) 알라닌 잔기로부터 발린 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; II) 미토콘드리아 MnSOD의 아미노산 잔기 58에서 이소류신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; III) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 7에서 발린 잔기로부터 글루탐산 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; IV) 세포질 CZSOD의 아미노산 잔기 6에서 시스테인 잔기로부터 페닐알라닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; V) 카탈레이스 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -262 (즉 프로모터 영역 내의)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; VI) 글루타티온 peroxidase의 아미노산 잔기 198에서 프롤린 잔기로부터 류신 잔기로의 변화로 명시화되는 hGPX1 유전자에서 다형성; VII) 글루타티온 S-transferase P1의 아미노산 잔기 105에서 발린 잔기로부터 이소류신 잔기로의 변화로 명시화되는 GSTP1 유전자 내의 다형성; VIII) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내의)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; IX) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자의 exon 3 내의 뉴클레오타이드 잔기 113에서의 티민 잔기로부터 사이토신 잔기로의 변화 (즉, epoxide hydrolase에서 티로신 잔기로부터 히스티딘 잔기로의 변화에 영향을 미침)로 명시화되는 다형성; X) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -238 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성(즉 TNF-2로 지시되는 TNF-alpha 프로모터 변이체(promoter variant)); X I) TNF-alpha를 암호화하는 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -308 (즉 프로모터 영역 내)에서 아데닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성(즉, TNF-3로 의미되는 TNF-alpha 프로모터 변이체); X II) NADH/NADPH oxidase p22 subunit를 암호화하는 phox 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 242 (즉 코딩 영역 내)에서 사이토신 잔기로부터 티민 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성; X III) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자의 intron 4 내의 27 개의 뉴클레오타이드 잔기 반복 (즉 뉴클레오타이드 잔기 5130 내지 5551 사이)으로 명시화되는 다형성; X IV) 사이토크롬 P450을 암호화하는 뉴클레오타이드 잔기 -290 (즉 5'-인근 영역 (5'-flanking region) 내)에서 아데닌 잔기로부터 구아닌 잔기로의 변화로 명시화되는 다형성 (즉, 본 다형성은 CYP3A4 cytochrome P450 variant로 의미됨); 및 X V) MMP-1을 암호화하는 인간 유전자의 뉴클레오타이드 잔기 -1607을 포함하는 위치에서 2개의 연속적인 구아닌 잔기의 존재로 명시화되는 다형성을 구성하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 다형성의 존재를 평가하기 위한 시약을 포함하는 키트.

청구항 47.

인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 유전자;

b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자;

c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;

d) hGPX1를 암호화하는 유전자;

e) GSTP1을 암호화하는 유전자;

f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;

g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;

h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자;

i) phox 유전자);

j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;

k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;

l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및

m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계를 포함하는 인간이 피부 보호 제제를 포함하는 영양 산물을 채택하여야 하는지의 타당성을 평가하는 방법으로서,

상기 임의의 질환-연관 다형성의 존재는 그 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 인간보다 그 인간이 상기 영양 산물을 채택하는 데 보다 타당하다는 것을 의미하고,

다수의 상기 질환-연관 다형성의 존재는 그 게놈이 상기 질환-연관 다형성을 포함하지 않는 인간보다 그 인간이 상기 영양 산물을 채택하는 데 보다 더 타당하다는 것을 의미하는 타당성을 평가하는 방법.

청구항 48.

인간의 게놈 내에서 a) 미토콘드리아 MnSOD를 암호화하는 유전자;

b) 세포질 CZSOD를 암호화하는 유전자;

c) 카탈레이스를 암호화하는 유전자;

d) hGPX1를 암호화하는 유전자;

e) GSTP1을 암호화하는 유전자;

f) NAD(P)H:quinone oxidoreductase를 암호화하는 유전자;

g) epoxide hydrolase를 암호화하는 유전자;

h) TNF-alpha를 암호화하는 유전자;

i) phox 유전자);

j) nitric oxide synthase를 암호화하는 유전자;

k) 사이토크롬 P450을 암호화하는 유전자;

l) matrix metalloproteinase 1 (MMP-1)을 암호화하는 유전자; 및

m) profilagrin을 암호화하는 유전자를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 유전자에서 질환-연관 다형성의 존재를 평가하는 단계로서,

상기 임의의 질환-연관 다형성의 존재는 상기 제제의 보다 많은 복용량이 상기 영양 산물 내에서 그 인간에게 투여되어야 한다는 점을 의미하는 단계와;

상기 질환-연관 다형성의 존재에 기초하여 상기 영양 산물에 대한 상기 제제의 복용량을 선택하는 단계를

포함하는 영양 산물에서 인간에게 투여하기 위한 피부 보호 제제의 복용량을 선택하는 방법.

요약

본 발명은 인간을 위한 피부 건강 및 피부 질병에 대한 인간의 민감성을 평가하기 위한 키트 및 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 본 명세서에서 개시된 관련된 하나 이상의 유전자에서 일어나며 인간의 질병과 관련된 하나 이상의 다형성(polymorphism, 예컨대 단일 염기 다형성)의 인간 게놈의 존재(occurrence)를 평가하는 것을 포함한다. 바람직한 평가 및 계산(scoring) 방법이 그 방법을 수행하기 위한 키트와 함께 개시된다.

대표도

도 1a

도면

도면1a

Gene

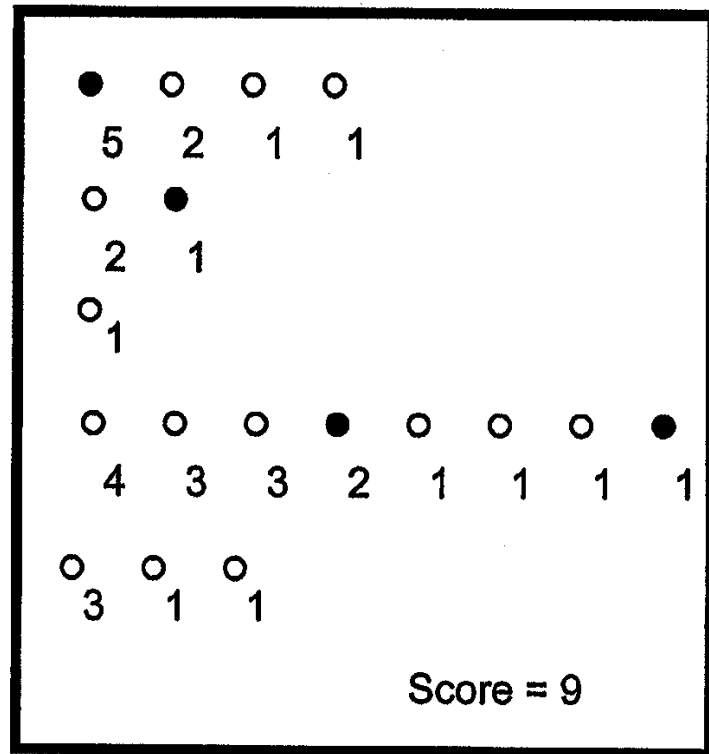
#1

#2

#3

#4

#5



도면1b

Gene

#1

#2

#3

#4

#5

