

【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 18 年 3 月 16 日 (2006.3.16)

【公表番号】特表 2005-535285 (P2005-535285A)

【公表日】平成 17 年 11 月 24 日 (2005.11.24)

【年通号数】公開・登録公報 2005-046

【出願番号】特願 2003-564220 (P2003-564220)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 6 F 17/30 (2006.01)

G 0 6 F 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 M 1/00 A

C 1 2 Q 1/02

G 0 6 F 17/30 1 7 0 F

G 0 6 F 19/00 6 0 0

C 1 2 N 15/00 F

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 24 日 (2006.1.24)

【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】

試験化合物の少なくとも 1 つの毒作用を予測する方法であって、

(a) 当該試験化合物に曝された肝組織又は肝細胞試料からの少なくとも 10 個の遺伝子の遺伝子発現プロファイルを作成すること、及び

(b) 前記遺伝子発現プロファイルからの前記少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを、少なくとも 1 つの毒に曝された肝組織又は肝細胞試料からの定量的な遺伝子発現情報を含むデータベースと比較し、ここで前記少なくとも 10 個の遺伝子が表 1 ~ 5 のいずれか 1 つの遺伝子から選択され、それにより当該試験化合物の少なくとも 1 つの毒作用を予測すること、

を含む方法。

【請求項 2】

前記肝組織又は肝細胞試料から作成された前記遺伝子発現プロファイルが少なくとも 100 個の遺伝子の発現レベルを含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記遺伝子発現プロファイルからの前記少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルが表 1 ~ 5 を含むデータベースの毒性平均及び / 又は非毒性平均の値と比較される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

各遺伝子についての前記発現レベルが比較の前に規格化される、請求項 3 に記載の方法

。

【請求項 5】

前記データベースが表 1 ～ 5 のいずれか 1 つのすべてのデータを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

試験化合物の少なくとも 1 つの毒作用を予測する方法であって、

(a) 当該試験化合物に曝された肝組織又は肝細胞試料において、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを検出することを含み、
ここで、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の遺伝子の差次的発現が少なくとも 1 つの毒作用を示唆している、方法。

【請求項 7】

試験化合物の毒作用の進行を予測する方法であって、

(a) 当該試験化合物に曝された肝組織又は肝細胞試料において、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを検出することを含み、
ここで、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の遺伝子の差次的発現が毒性の進行を示唆している、方法。

【請求項 8】

試験化合物の肝毒性を予測する方法であって、

(a) 当該試験化合物に曝された肝組織又は肝細胞試料において、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを検出することを含み、
ここで、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の遺伝子の差次的発現が肝毒性を示唆している、方法。

【請求項 9】

毒性反応の発症又は進行を調節する薬剤を同定する方法であって、

(a) 細胞を当該薬剤及び既知の毒に曝すこと、及び
(b) 表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを検出することを含み、
ここで、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の遺伝子の差次的発現が毒性を示唆している、方法。

【請求項 10】

細胞中で試験化合物が調節する細胞経路を予測する方法であって、

(a) 当該試験化合物に曝された肝組織又は肝細胞において、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを検出することを含み、
ここで、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の遺伝子の差次的発現が少なくとも 1 つの細胞経路の調節と関連している、方法。

【請求項 11】

少なくとも 20 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも 25 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

少なくとも 30 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

少なくとも 50 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

少なくとも 60 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

少なくとも 70 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

少なくとも 75 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

少なくとも 100 個の遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記作用が、発癌、胆汁鬱滞、肝炎、肝肥大、炎症、肝壊死、脂肪肝及びペルオキシソーム増殖からなる群から選択される、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 20】

前記肝毒性が、発癌、胆汁鬱滞、肝炎、肝肥大、炎症、肝壊死、脂肪肝及びペルオキシソーム増殖からなる群から選択される少なくとも 1 つの肝臓疾患の病理と関連している、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 21】

前記細胞経路が、アセトアミノフェン、2 - アセチルアミノフルオレン (2 - A A F)、アシクロビル、A N I T、A Y - 2 5 3 2 9、B I 肝毒素、クロロホルム、ピカルタミド、四塩化炭素、クロロホルム、C I - 1 0 0 0、クロフィブラート、コルヒチン、C P A、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジメチルニトロサミン (D M N)、ダイオキシン、1 7 - エチニルエストラジオール、ゲムフィブロジル、ヒドラジン、インドメタシン、L P S、メナジオン、フェノバルビタール、タクリン、チオアセタミド、バルプロ酸、W y - 1 4 6 4 3 及びジロートンからなる群から選択される毒によって調節される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 22】

各プローブが表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の遺伝子に特異的にハイブリダイズする配列を含む、少なくとも 2 個のプローブのセット。

【請求項 23】

前記セットが少なくとも 10 個の遺伝子にハイブリダイズするプローブを含む、請求項 22 に記載のプローブのセット。

【請求項 24】

前記セットが少なくとも 20 個の遺伝子にハイブリダイズするプローブを含む、請求項 22 に記載のプローブのセット。

【請求項 25】

前記セットが少なくとも 50 個の遺伝子にハイブリダイズするプローブを含む、請求項 22 に記載のプローブのセット。

【請求項 26】

前記セットが少なくとも 100 個の遺伝子にハイブリダイズするプローブを含む、請求項 22 に記載のプローブのセット。

【請求項 27】

前記プローブが固体支持体に取り付けられている、請求項 22 ~ 26 のいずれか 1 項に記載のプローブのセット。

【請求項 28】

前記固体支持体が、膜、ガラス支持体及びシリコン支持体からなる群から選択される、請求項 27 に記載のプローブのセット。

【請求項 29】

各プローブが表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の遺伝子に特異的にハイブリダイズする配列を含む、少なくとも 2 個のプローブを含む固体支持体。

【請求項 30】

前記固体支持体が、1 平方センチメートル当たり、少なくとも 10 個の異なるオリゴヌクレオチドを分離した位置に含むアレイである、請求項 29 記載の固体支持体。

【請求項 31】

前記固体支持体が、1 平方センチメートル当たり、少なくとも約 100 個の異なるオリゴヌクレオチドを分離した位置に含むアレイである、請求項 30 記載の固体支持体。

【請求項 32】

前記固体支持体が、1 平方センチメートル当たり、少なくとも約 1,000 個の異なるオリゴヌクレオチドを分離した位置に含むアレイである、請求項 30 記載の固体支持体。

【請求項 33】

前記固体支持体が、1 平方センチメートル当たり、少なくとも約 10,000 個の異なるオリゴヌクレオチドを分離した位置に含むアレイである、請求項 30 記載の固体支持体。

【請求項 34】

(a) 肝臓毒に曝された肝組織又は肝細胞試料において、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子を含む遺伝子セットの発現レベルを同定する情報を含むデータベース、及び

(b) 前記情報を見るためのユーザーインターフェースを含むコンピューターシステム。

【請求項 35】

前記データベースが前記遺伝子の配列情報をさらに含む、請求項 34 に記載のコンピューターシステム。

【請求項 36】

前記データベースが肝臓毒に曝される前の肝組織又は肝細胞試料における前記 少なくとも 10 個の 遺伝子セットの発現レベルを同定する情報をさらに含む、請求項 34 に記載のコンピューターシステム。

【請求項 37】

前記データベースが少なくとも第二の肝臓毒に曝された肝組織又は肝細胞試料における前記 少なくとも 10 個の 遺伝子セットの発現レベルを同定する情報をさらに含む、請求項 34 に記載のコンピューターシステム。

【請求項 38】

請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載のコンピューターシステムであって、外部デー

データベースからの記述的な情報を含む記録をさらに含み、当該情報は前記遺伝子を当該外部データベースの記録に関連する、コンピューターシステム。

【請求項 39】

前記外部データベースが GenBank である、請求項 38 に記載のコンピューターシステム。

【請求項 40】

組織又は細胞試料における表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを同定する情報を提示するために、請求項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載のコンピューターシステムを用いる方法であって、

(a) 試験薬剤に曝された肝組織又は肝細胞試料における、表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W のいずれか 1 つの中の少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを、データベース中の遺伝子の発現レベルと比較することを含む方法。

【請求項 41】

少なくとも 20 個の遺伝子の発現レベルが比較される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

少なくとも 50 個の遺伝子の発現レベルが比較される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

少なくとも 100 個の遺伝子の発現レベルが比較される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 44】

肝組織又は肝細胞試料における少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルを、毒に曝されたときの発現レベルと比較して表示するステップを更に含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 45】

前記既知の毒が肝臓毒である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 46】

前記肝臓毒が、アセトアミノフェン、2 - アセチルアミノフルオレン (2 - A A F)、アシクロビル、A N I T、A Y - 2 5 3 2 9、B I 肝毒素、クロロホルム、ピカルタミド、四塩化炭素、クロロホルム、C I - 1 0 0 0、クロフィブラート、コルヒチン、C P A、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジメチルニトロサミン (D M N)、ダイオキシン、17 - エチニルエストラジオール、ゲムフィブロジル、ヒドラジン、インドメタシン、L P S、メナジオン、フェノバルビタール、タクリン、チオアセタミド、バルプロ酸、W y - 1 4 6 4 3 及びジロートンからなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 47】

表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の遺伝子のほぼすべてが検出される、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の少なくとも 1 つの表の中のすべての遺伝子が検出される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記遺伝子の遺伝子発現情報と共にパッケージされた、請求項 29 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 個の固体支持体を含むキット。

【請求項 50】

前記遺伝子発現情報が、肝臓毒に曝された肝組織又は肝細胞試料における遺伝子発現情報を含む、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 51】

前記遺伝子発現情報が電子フォーマットである、請求項 5 0 のキット。

【請求項 5 2】

化合物への曝露がインビボ又はインビトロである、請求項 6 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記発現レベルが増幅アッセイ又はハイブリダイゼーションアッセイによって検出される、請求項 6 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記増幅アッセイが定量的又は半定量的 P C R である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記ハイブリダイゼーションアッセイが、ノーザンブロット、ドットブロット、スロットブロット、ヌクレアーゼ保護及びマイクロアレイアッセイからなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

表 5 B、5 H、5 J、5 P、5 R、5 Y、5 A A、5 C C、5 E E、5 K K、5 O O、5 Q Q、5 Y Y、5 A A A、5 C C C、5 J J J、5 Q Q Q 及び 5 W W W の中の遺伝子によってコードされるタンパク質の少なくとも 1 つの活性を調節する薬剤を同定する方法であって、

(a) 当該タンパク質を当該薬剤に曝すこと、及び

(b) 当該タンパク質の少なくとも 1 つの活性をアッセイすることを含む方法。

【請求項 5 7】

前記薬剤が前記タンパク質を発現している細胞に曝される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記細胞が既知の毒に曝される、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記毒が前記タンパク質の発現を調節する、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記遺伝子の発現レベルが表 5 A ~ 5 W W W の毒性平均及び / 又は非毒性平均の値と比較される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記発現レベルが比較の前に規格化される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記組織又は細胞試料が肝臓組織又は肝臓細胞試料である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

(a) 肝臓毒に曝された 肝組織又は肝細胞試料 において、表 5 A、5 C、5 D、5 E、5 F、5 G、5 I、5 K、5 L、5 M、5 N、5 O、5 Q、5 S、5 T、5 U、5 V、5 W、5 X、5 Z、5 B B、5 D D、5 F F、5 G G、5 H H、5 I I、5 J J、5 L L、5 M M、5 N N、5 P P、5 R R、5 S S、5 T T、5 U U、5 V V、5 W W、5 X X、5 Z Z、5 B B B、5 D D D、5 E E E、5 F F F、5 G G G、5 H H H、5 I I I、5 K K K、5 L L L、5 M M M、5 N N N、5 O O O、5 P P P、5 R R R、5 S S S、5 T T T、5 U U U 及び 5 V V V の いずれか 1 つの中の実質的にすべての遺伝子を含む少なくとも 1 0 個の遺伝子セット の発現レベルを同定する情報を含むデータベース、及び

(b) 前記情報を見るためのユーザーインターフェースを含むコンピューターシステム。

【請求項 6 4】

表 5 A、5 C、5 D、5 E、5 F、5 G、5 I、5 K、5 L、5 M、5 N、5 O、5 Q、5 S、5 T、5 U、5 V、5 W、5 X、5 Z、5 B B、5 D D、5 F F、5 G G、5 H H、5 I I、5 J J、5 L L、5 M M、5 N N、5 P P、5 R R、5 S S、5 T T、5 U U、5 V V、5 W W、5 X X、5 Z Z、5 B B B、5 D D D、5 E E E、5 F F F、5 G

G G、5 H H H、5 I I I、5 K K K、5 L L L、5 M M M、5 N N N、5 O O O、5 P P P、5 R R R、5 S S S、5 T T T、5 U U U及び5 V V Vのいずれか1つの中の実質的にすべての遺伝子に、個々に特異的にハイブリダイズするプローブを含むアレイ。