

【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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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、胆汁鬱帯、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、胆汁鬱帯、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-AAF)、アシクロビル、ANIT、AY-25329、B1肝毒素、クロロホルム、ビカルタミド、四塩化炭素、クロロホルム、CI-1000、クロフィブラーート、コルヒチン、CPA、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジメチルニトロサミン(DMN)、ダイオキシン、17-エチニルエストラジオール、ゲムフィプロジル、ヒドラジン、インドメタシン、LPS、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、WY-14643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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EEE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EEE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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

ター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 5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ 及び 5WWW 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 5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ 及び 5WWW 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-AAF)、アシクロビル、ANT、AY-25329、B1肝毒素、クロロホルム、ビカルタミド、四塩化炭素、クロロホルム、CI-1000、クロフィブラーート、コルヒチン、CPA、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジメチルニトロサミン(DMN)、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、LPS、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、Wy-14643 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 5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ 及び 5WWW 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 5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CCC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ 及び 5WWW 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 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PCR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、ノーザンプロット、ドットプロット、スロットプロット、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5B、5H、5J、5P、5R、5Y、5AA、5CC、5EE、5KK、5OO、5QQ、5YY、5AAA、5CCC、5JJJ、5QQQ及び5WWW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5A~5WWW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5A、5C、5D、5E、5F、5G、5I、5K、5L、5M、5N、5O、5Q、5S、5T、5U、5V、5W、5X、5Z、5BB、5DD、5FF、5GG、5HH、5II、5JJ、5LL、5MM、5NN、5PP、5RR、5SS、5TT、5UU、5VV、5WW、5XX、5ZZ、5 BBB、5 DDD、5 EEE、5FFF、5 GGG、5 HHH、5 III、5 KK、5 LLL、5 MMM、5 NNN、5 OOO、5 PPP、5 RRR、5 SSS、5 TTT、5 UUU及び5 VVV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10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5A、5C、5D、5E、5F、5G、5I、5K、5L、5M、5N、5O、5Q、5S、5T、5U、5V、5W、5X、5Z、5BB、5DD、5FF、5GG、5H、5II、5JJ、5LL、5MM、5NN、5PP、5RR、5SS、5TT、5UU、5VV、5WW、5XX、5ZZ、5 BBB、5 DDD、5 EEE、5FFF、5 GGG、5 HHH、5 III、5 KK、5 LLL、5 MMM、5 NNN、5 OOO、5 PPP、5 RRR、5 SSS、5 TTT、5 UUU及び5 VVVのいずれか1つの中の実質的にすべての遺伝子を含むデータベース、及び

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。