(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-513885
(P2022-513885A)
(43)公表日　令和4年2月9日(2022.2.9)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｇ０１Ｎ　33/92　(2006.01)		Ｇ０１Ｎ	33/92	Ｚ	２Ｇ０４５
Ｃ１２Ｑ　1/60　(2006.01)		Ｃ１２Ｑ	1/60	ＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｎ　15/113 (2010.01)		Ｃ１２Ｎ	15/113	１３０Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全21頁）

(21)出願番号　特願2021-534267(P2021-534267)
(86)(22)出願日　令和1年12月12日(2019.12.12)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月15日(2021.6.15)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/084791
(87)国際公開番号　WO2020/126780
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
(31)優先権主張番号　62/781,904
(32)優先日　平成30年12月19日(2018.12.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５　セーデルテイエ
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　リリェブラード，マティアス
スウェーデン４３１　８３メルンダル、ペッパレーズレーデン１、アストラゼネカ
(72)発明者　ニルソン，ラルフ ゲー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＮＰＬＡ３発現のバイオマーカー

(57)【要約】
本開示は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子発現を測定するための新規のバイオマーカー、及びＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置、予防、又は改善のために新規のバイオマーカーを使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置を必要とする患者においてＣＥ　１６：１／１６：０比を測定することを含む、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患のスクリーニング及び／又は診断のための方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、電子形式の配列表と共に出願されている。配列表は、２０１８年１２月１９日に作成された１ｋｂサイズの２００８３４－ＵＳ－ＰＳＰ－ＳＥＱＵＥＮＣＥ　ＬＩＳＴＩＮＧ＿ＳＴ２５．ｔｘｔという名称のファイルとして提供される。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
説明
本開示は、遺伝子発現を測定するための新規のバイオマーカー及びこの新規のバイオマーカーを使用する方法に関する。本開示の少なくとも１つの実施形態は、ＰＮＰＬＡ３（仮想タンパク質ｄＪ７９６Ｉ１７．１；アジポヌトリン；ＤＪ７９６Ｉ１７．１の３つを含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン）の発現を測定するための新規のバイオマーカー及びバイオマーカーを使用する方法を含み、これは、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置、予防、又は改善に有用であり得る。
【背景技術】
【０００３】
ＰＮＰＬＡ３は、ＥＲ中及び脂質液滴上に発現するパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有ファミリーの４８１アミノ酸メンバーである。ヒトでは、ＰＮＰＬＡ３は、肝臓の肝細胞では高度に発現するが、脂肪組織の発現は５分の１である（非特許文献１）。ＰＮＰＬＡ３は、循環タンパク質ではなく、肝細胞を標的とし、標的の関与をモニタリングするための適切な代理組織が存在しないため、タンパク質の発現及び有効性を決定するのに適した機構的に誘導される標的関与バイオマーカーが存在しない。従って、標的関与を測定するバイオマーカー、及びＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物による処置に対する応答のモニタリングが明らかに必要とされている。
【０００４】
本出願人は、患者の血漿又は肝臓におけるパルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリル（ＣＥ　１６：１／１６：０）の比（「ＣＥ　１６：１／１６：０比」）が、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の予測、診断、及び／又は予後判定に使用できる新規のバイオマーカーを表すことを見出した。ＣＥ　１６：１／１６：０比は、ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ－１（「ＳＣＤ１」）活性によって調節される。ＳＣＤ１は、デノボ脂質生成、ＰＡＲα活性、多価不飽和脂肪酸、及びコレステロールレベルを能動的に調節する酵素である（非特許文献２、非特許文献３、非特許文献４、非特許文献５、非特許文献６）。特に、ＳＣＤ１は、脂肪酸パルミチン酸コレステリル１６：０を脂肪酸１６：１パルミチン酸コレステリルに変換する酵素であるため、ＣＥ　１６：１／１６：０比の変化は、ＳＣＤ１活性の変化による可能性が高い。さらに、ＰＮＰＬＡ３の減少は、ＳＣＤ１活性を減少させ、その後、コレステリルエステルに取り込まれているＣＥ　１６：１／１６：０比の減少をもたらす。従って、ＰＮＰＬＡ３肝臓レベルが、これらの経路の１つ又はいくつかを介してＳＣＤ１活性を調節している可能性が高い。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　２０１０．１０７：７８９２－７

【非特許文献２】Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ，Ａｍ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｎｕｔｒ．２０１５，１０１（１）：３４－４３
【非特許文献３】Ｃｈｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ，Ａｍ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｎｕｔｒ．２００８，８７（４）：８１７－２３
【非特許文献４】Ｍｉｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ，ＰＮＡＳ　１９９６，９３（１８）９４４３－４８
【非特許文献５】Ｏｏｓｔｅｒｖｅｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００９；２８４：３４０３６－４４；Ｎｔａｍｂｉ，Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．１９９９．４０：１５４９－５８
【非特許文献６】Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．２００２，４３，１７５０－５７

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
従って、本開示は、ＰＮＰＬＡ３の発現を測定するためのバイオマーカーＣＥ　１６：１／１６：０比、及びＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置においてＣＥ　１６：１／１６：０比を使用する方法に関する。さらに、新規のバイオマーカーは、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に使用されるＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物の用量調整を可能にし、これにより、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置を受けている患者の最適な処置が可能になる。
【０００７】
バイオマーカーは、「治療的介入に対する正常な生物学的プロセス、発病プロセス、又は薬理学的応答の指標として客観的に測定され、評価される特徴」と説明することができる（Ｗａｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１５；９８（１）：２－５）。バイオマーカーは、特定の状態又は疾患に関連する任意の識別可能且つ測定可能な指標であり、バイオマーカーの存在又はレベルと、状態又は疾患のいくつかの側面（状態若しくは疾患に対する感受性又は状態若しくは疾患の処置に使用される薬物に対する応答の存在、そのレベル若しくはレベルの変化、そのタイプ、その段階を含む）との間に相関が存在する。この相関は、定性的、定量的、又は定性的及び定量的の両方であり得る。場合によっては、バイオマーカーを使用して、状態若しくは疾患の存在、レベル、タイプ、若しくは段階、状態若しくは疾患に対する感受性、又は処置に対する応答を予測又は検出することができる。バイオマーカーは、研究及び開発プログラムの効率を改善することによって将来の薬物の発見及び開発において一層重要な役割を担うことになると考えられる。バイオマーカーは、診断剤、疾患進行のモニター、処置のモニター、及び臨床転帰の予測因子として使用することができる。例えば、様々なバイオマーカーの研究プロジェクトが、特定の癌のマーカー、並びに特定の循環器疾患及び免疫疾患のマーカーを同定しようとしている。新たな有効なバイオマーカーの開発は、医療及び薬物開発コストの有意な低減と、広範な疾患及び状態の処置における顕著な改善との両方をもたらすと考えられる。
【０００８】
本開示の少なくとも１つの実施形態では、ＣＥ　１６：１／１６：０比は、ＰＮＰＬＡ３の発現についてのバイオマーカーとして患者の血漿で測定される。例えば、２型糖尿病とＮＡＦＬＤに罹患している個人の集団は、０．３の平均ＣＥ　１６：１／１６：０比を有すると確認されている（Ｅｒｉｋｓｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ　２０１８；６１：１９２３－１９３４）。少なくとも１つの実施形態では、平均ＣＥ　１６：１／１６：０比の０．３未満への低下は、ＰＮＰＬＡ３発現の対応する低下を示す。
【０００９】
他の実施形態では、パルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリルの比（ＣＥ　１６：１／１６：０）を、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患のスクリーニング及び／又は診断に使用することができる。例えば、０．３を超える平均ＣＥ　１６：１／１６：０比

の測定値は、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に関連する化合物による治療を患者が必要としていることを示す。さらに別の例では、平均ＣＥ　１６：１／１６：０比の０．３未満への低下は、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に関連する化合物に患者が反応したことを示す。少なくとも１つの実施形態では、疾患は、肝損傷、脂肪症、肝線維症、肝炎症、肝瘢痕若しくは肝硬変、肝不全、肝腫大、トランスアミナーゼの上昇、又はＰＮＰＬＡ３に関連する肝疾患を有するかそのリスクのある患者の肝脂肪蓄積から選択される。特定の実施形態では、疾患は、ＮＡＦＬＤ、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、肝細胞癌、アルコール性肝疾患、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、ＨＣＶ肝炎、慢性肝炎、遺伝性ヘモクロマトーシス、又は原発性硬化性胆管炎である。

【００１０】

他の実施形態では、パルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリルの比（ＣＥ　１６：１／１６：０）を使用して、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の活性及び／又は進行をモニタリングすることができる。例えば、０．３を超える平均ＣＥ　１６：１／１６：０比の測定値は、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に関連する化合物によるさらなる治療を患者が必要としていることを示す。さらに別の例では、平均ＣＥ　１６：１／１６：０比の０．３未満への低下は、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に関連する化合物に患者が反応したことを示す。少なくとも１つの実施形態では、疾患は、肝損傷、脂肪症、肝線維症、肝炎症、肝瘢痕若しくは肝硬変、肝不全、肝腫大、トランスアミナーゼの上昇、又はＰＮＰＬＡ３に関連する肝疾患を有するかそのリスクのある患者の肝脂肪蓄積から選択される。特定の実施形態では、疾患は、ＮＡＦＬＤ、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、肝細胞癌、アルコール性肝疾患、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、ＨＣＶ肝炎、慢性肝炎、遺伝性ヘモクロマトーシス、又は原発性硬化性胆管炎である。

【００１１】

他の実施形態では、この比を使用して、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置のための方法における化合物の有効性を予測することができる。少なくとも１つの実施形態では、疾患は、肝損傷、脂肪症、肝線維症、肝炎症、肝瘢痕若しくは肝硬変、肝不全、肝腫大、トランスアミナーゼの上昇、又はＰＮＰＬＡ３に関連する肝疾患を有するかそのリスクのある患者の肝脂肪蓄積から選択される。特定の実施形態では、疾患は、ＮＡＦＬＤ、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、肝細胞癌、アルコール性肝疾患、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、ＨＣＶ肝炎、慢性肝炎、遺伝性ヘモクロマトーシス、又は原発性硬化性胆管炎である。少なくとも１つの実施形態では、平均ＣＥ　１６：１／１６：０比の０．３未満への低下は、ＰＮＰＬＡ３発現の対応する低下を示す。

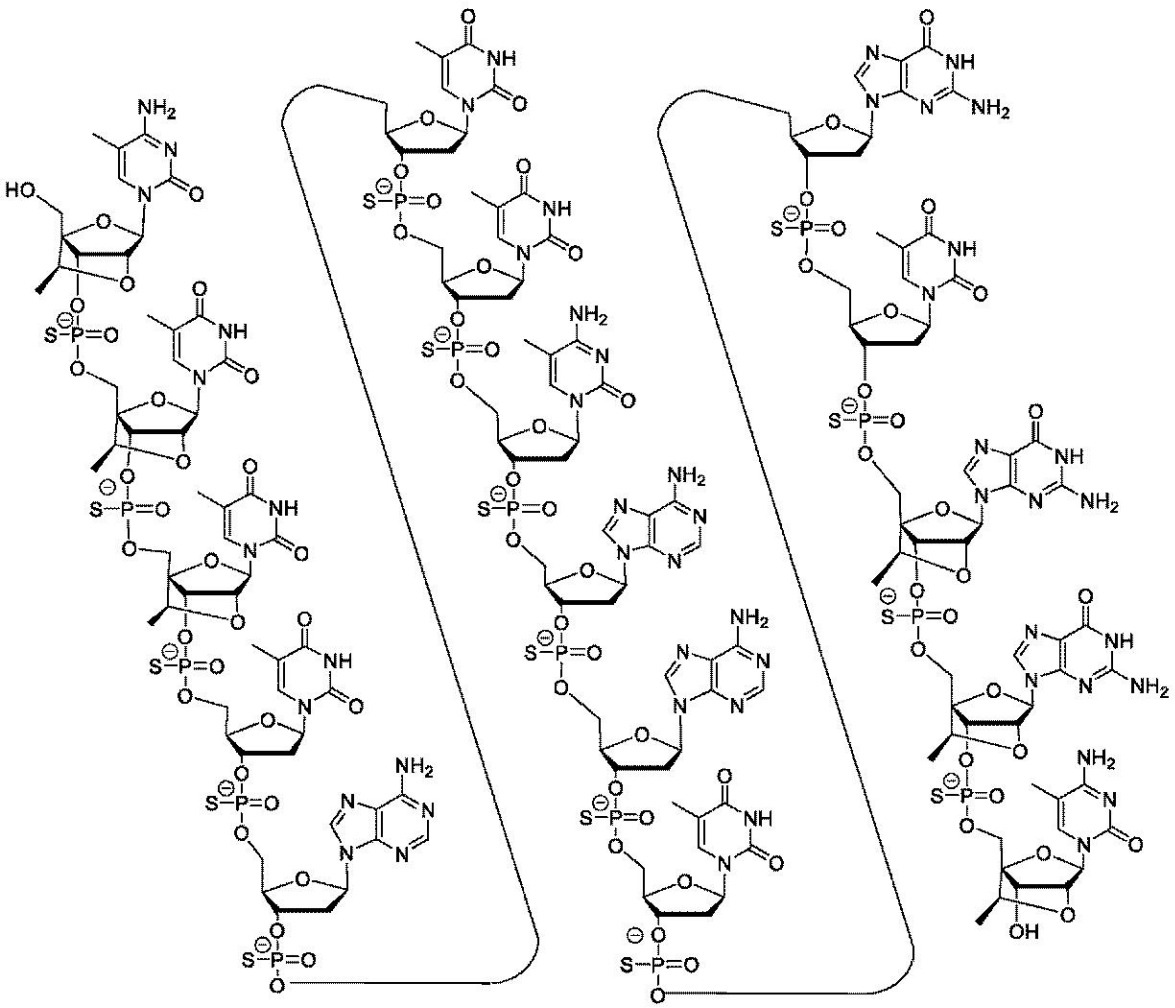
【００１２】

さらに別の実施形態では、パルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリルの比（ＣＥ　１６：１／１６：０）を使用して、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の処置に使用されるＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物の用量を調整することができる。少なくとも１つの実施形態では、疾患は、肝損傷、脂肪症、肝線維症、肝炎症、肝瘢痕若しくは肝硬変、肝不全、肝腫大、トランスアミナーゼの上昇、又はＰＮＰＬＡ３に関連する肝疾患を有するかそのリスクのある患者の肝脂肪蓄積から選択される。特定の実施形態では、疾患は、ＮＡＦＬＤ、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、肝細胞癌、アルコール性肝疾患、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、ＨＣＶ肝炎、慢性肝炎、遺伝性ヘモクロマトーシス、又は原発性硬化性胆管炎である。本開示の少なくとも１つの実施形態では、ＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物の用量は増加される。別の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物の用量は低減される。

【００１３】

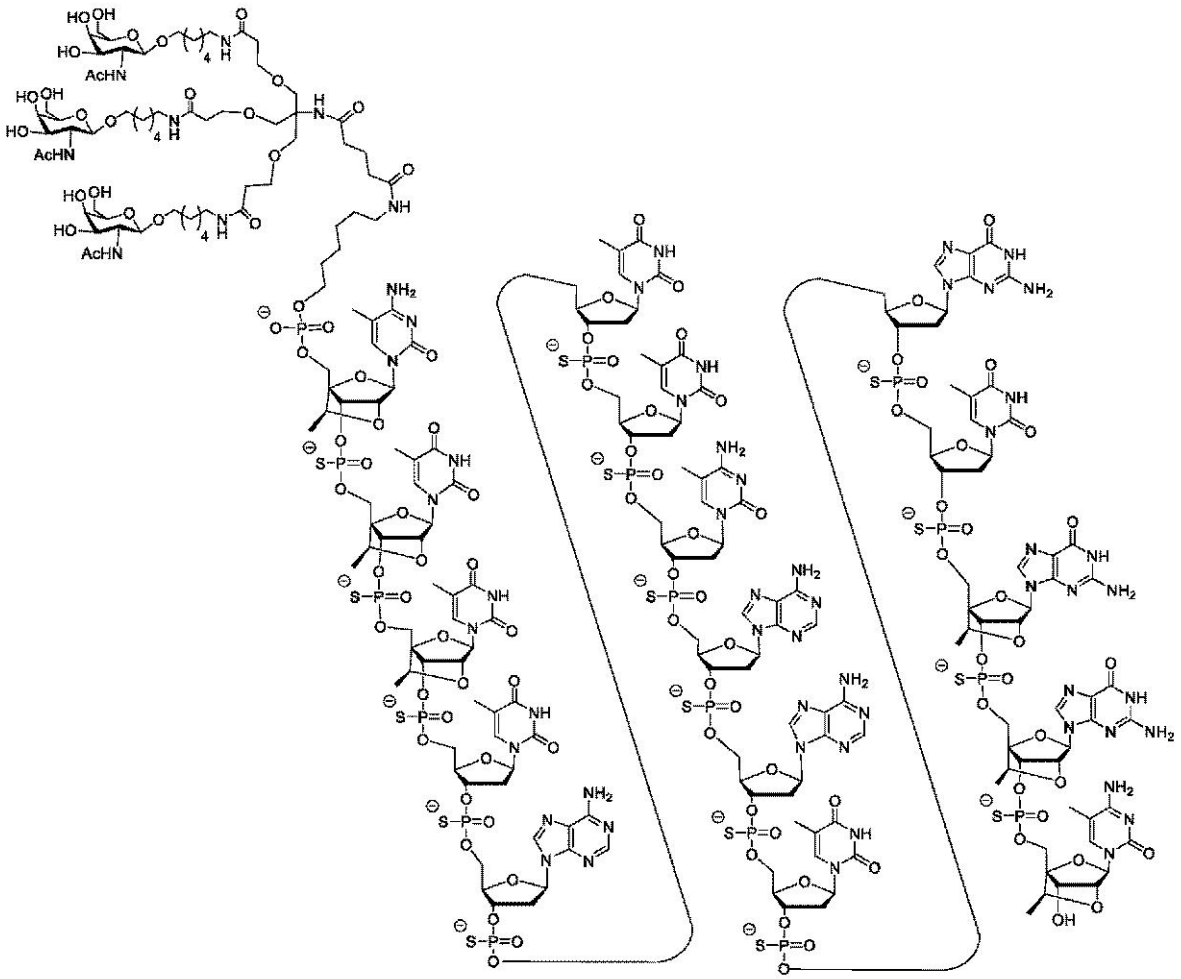
本明細書の診断方法は、１人又は複数の患者から事前に採取された試料を使用して行うことができる。このような試料は、冷凍により保存するか、又はホルマリン－パラフィン若しくは他の媒体中で固定して包埋することができる。或いは、新鮮な試料を含む試料を得て使用することができる。

【００１４】
特定の実施形態は、患者がＰＮＰＬＡ３核酸を標的とする化合物で処置されている、ＰＮＰＬＡ３に関連する疾患の活性及び／又は進行をモニタリングする方法を提供する。特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９１６３３３又はその塩を含むか又はそれからなる。
【化１】



【００１５】
特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９７５６１６又はその塩を含むか又はそれからなる。

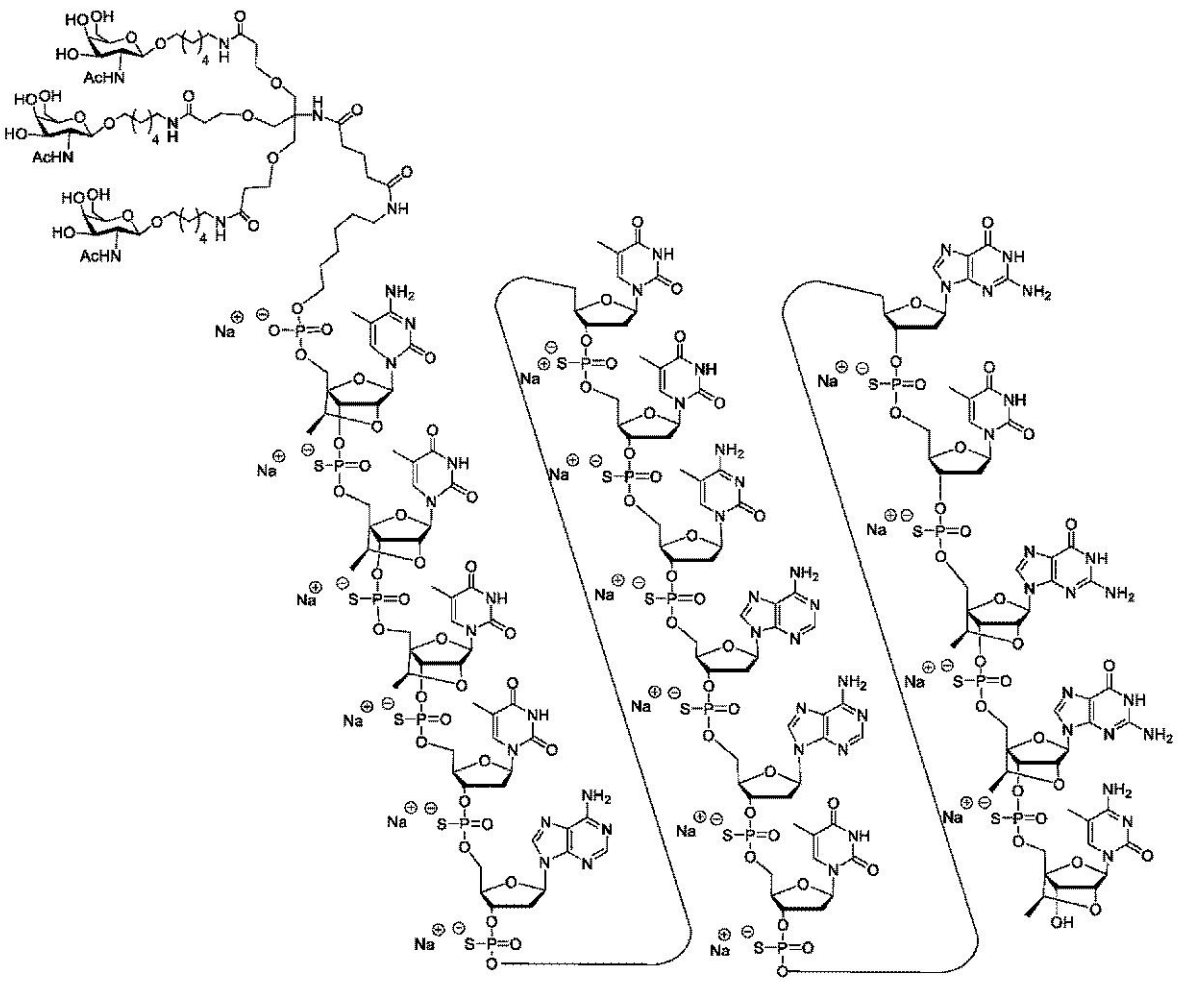
【化２】



【００１６】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有する９７５６１６のナトリウム塩を含むか又はそれからなる。

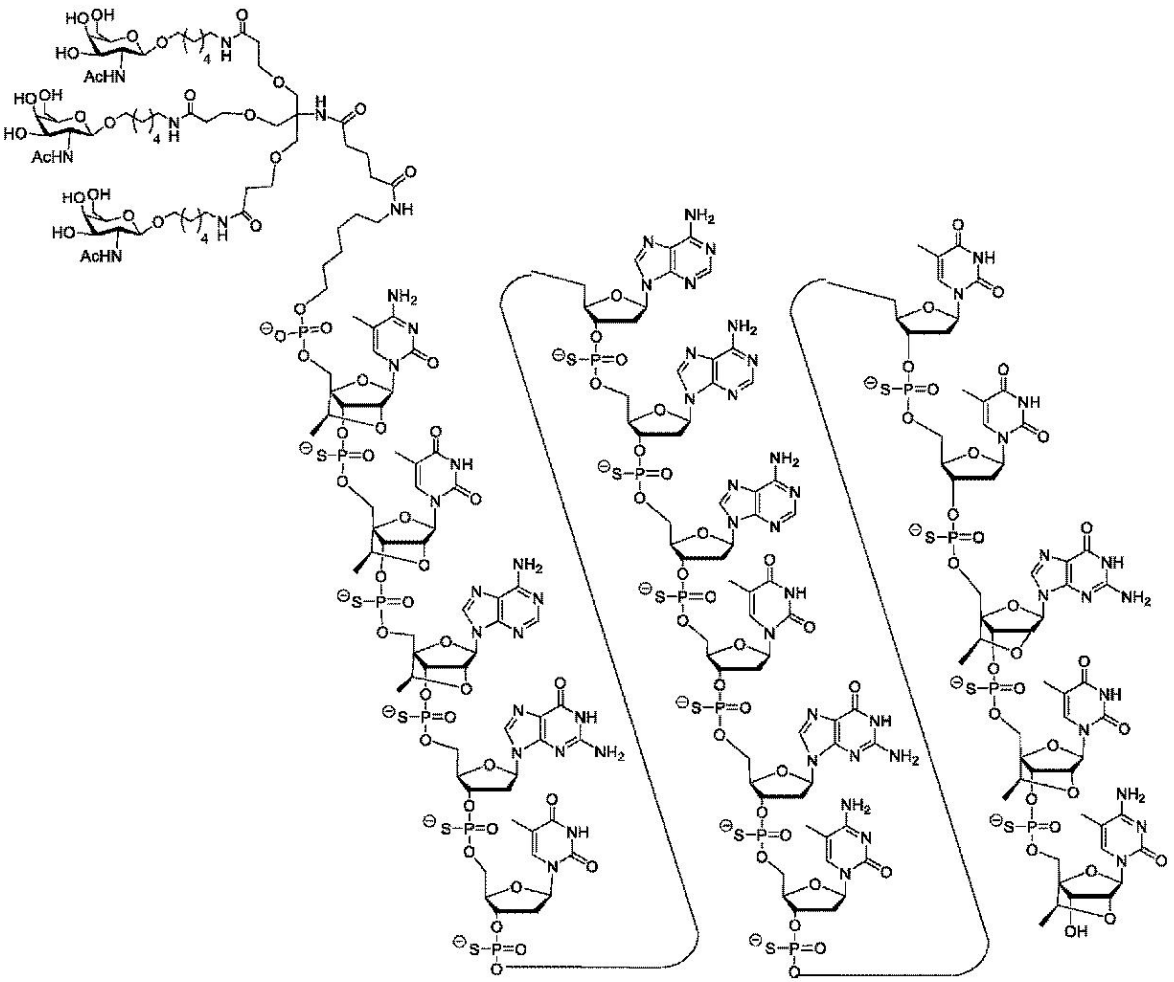
【化３】



【００１７】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９７５６１３又はその塩を含むか又はそれからなる。

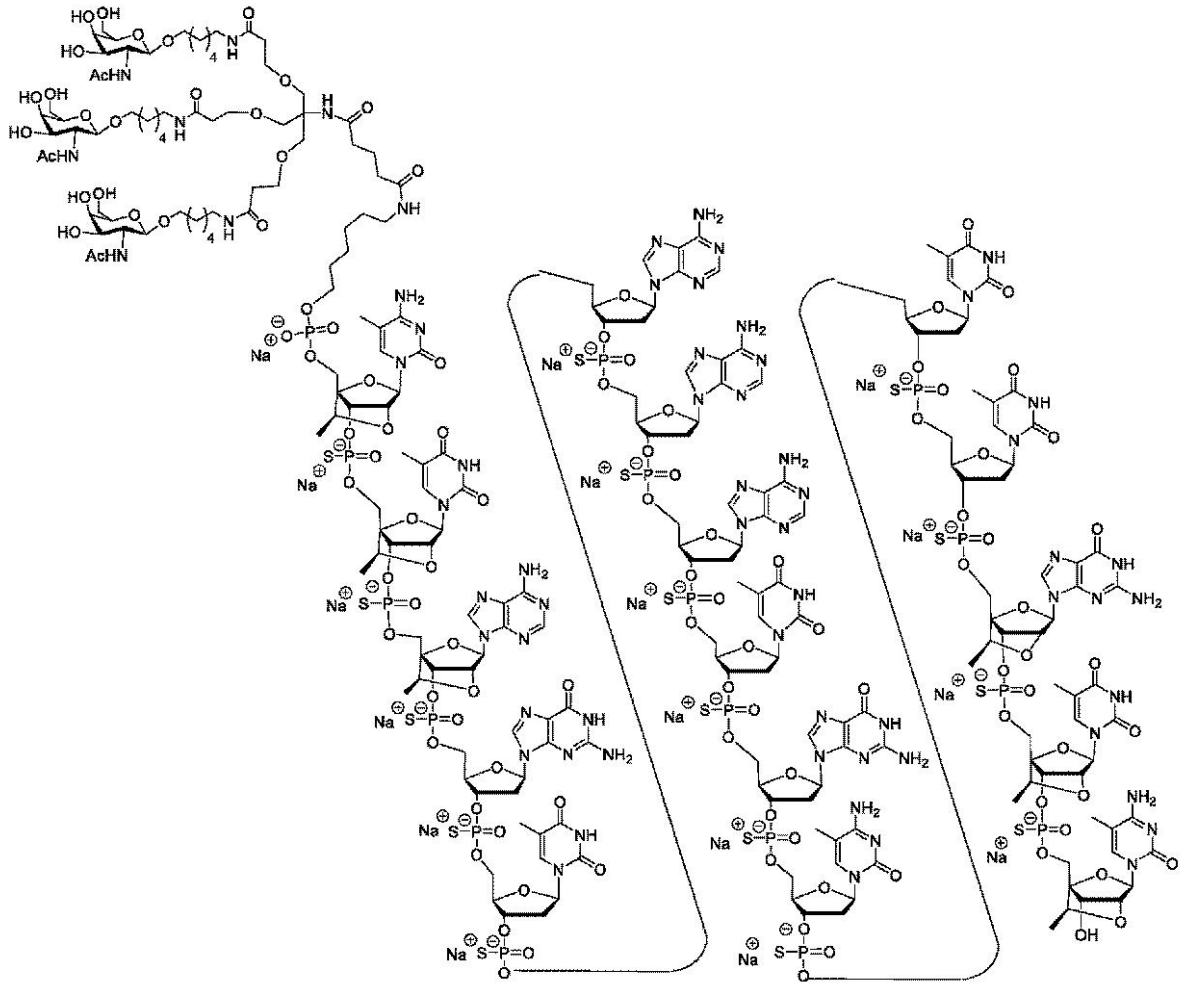
【化４】



【００１８】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有する９７５６１３のナトリウム塩を含むか又はそれからなる。

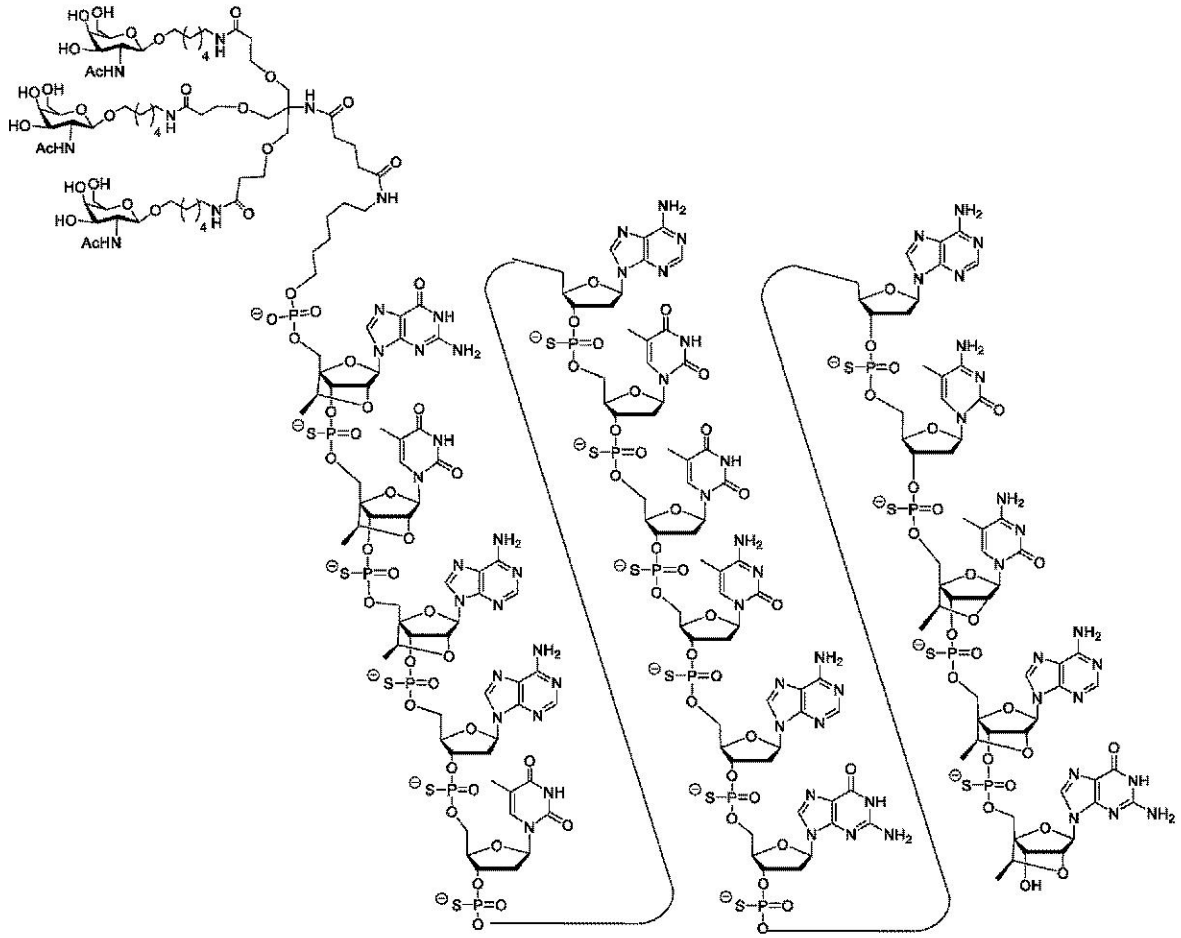
【化５】



【００１９】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９７５６１２又はその塩を含むか又はそれからなる。

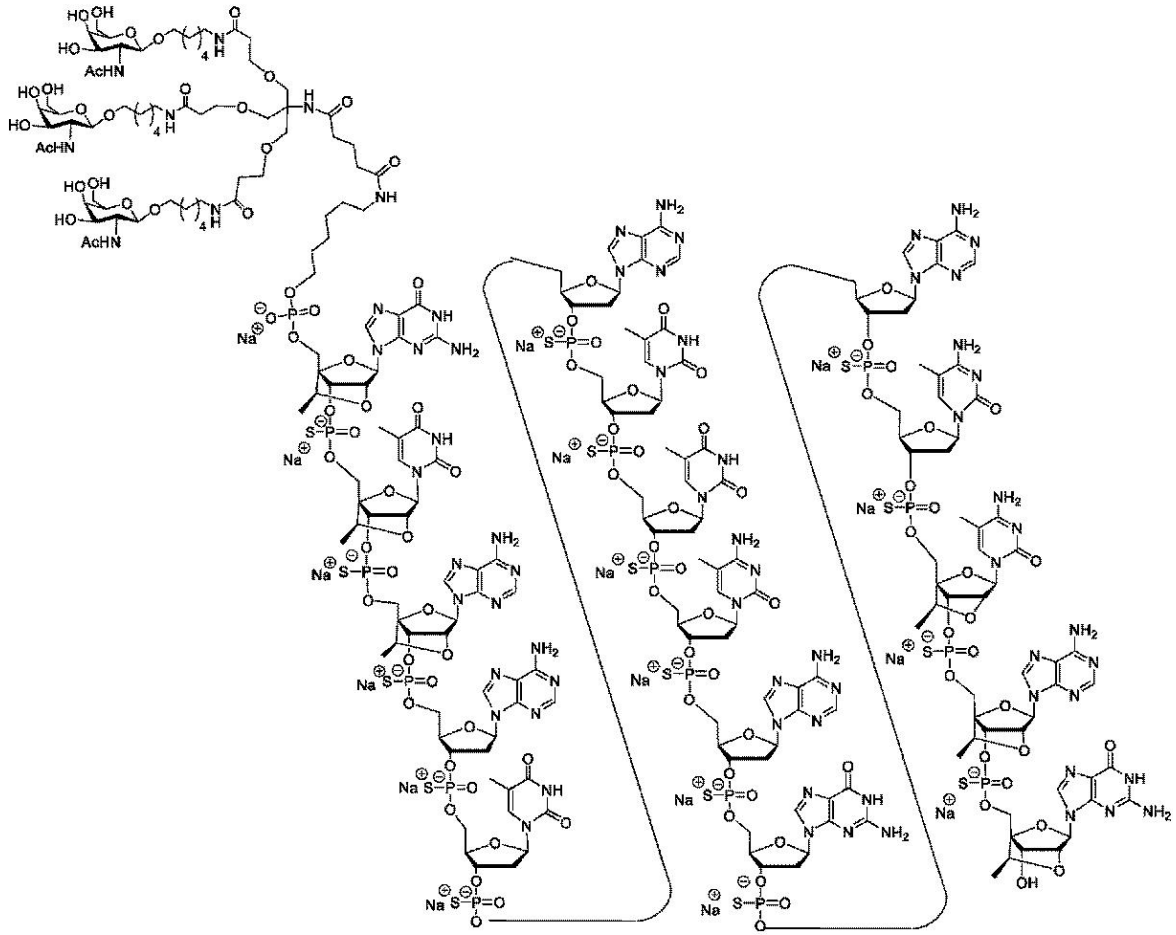
【化６】



【００２０】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有する９７５６１２のナトリウム塩を含むか又はそれからなる。

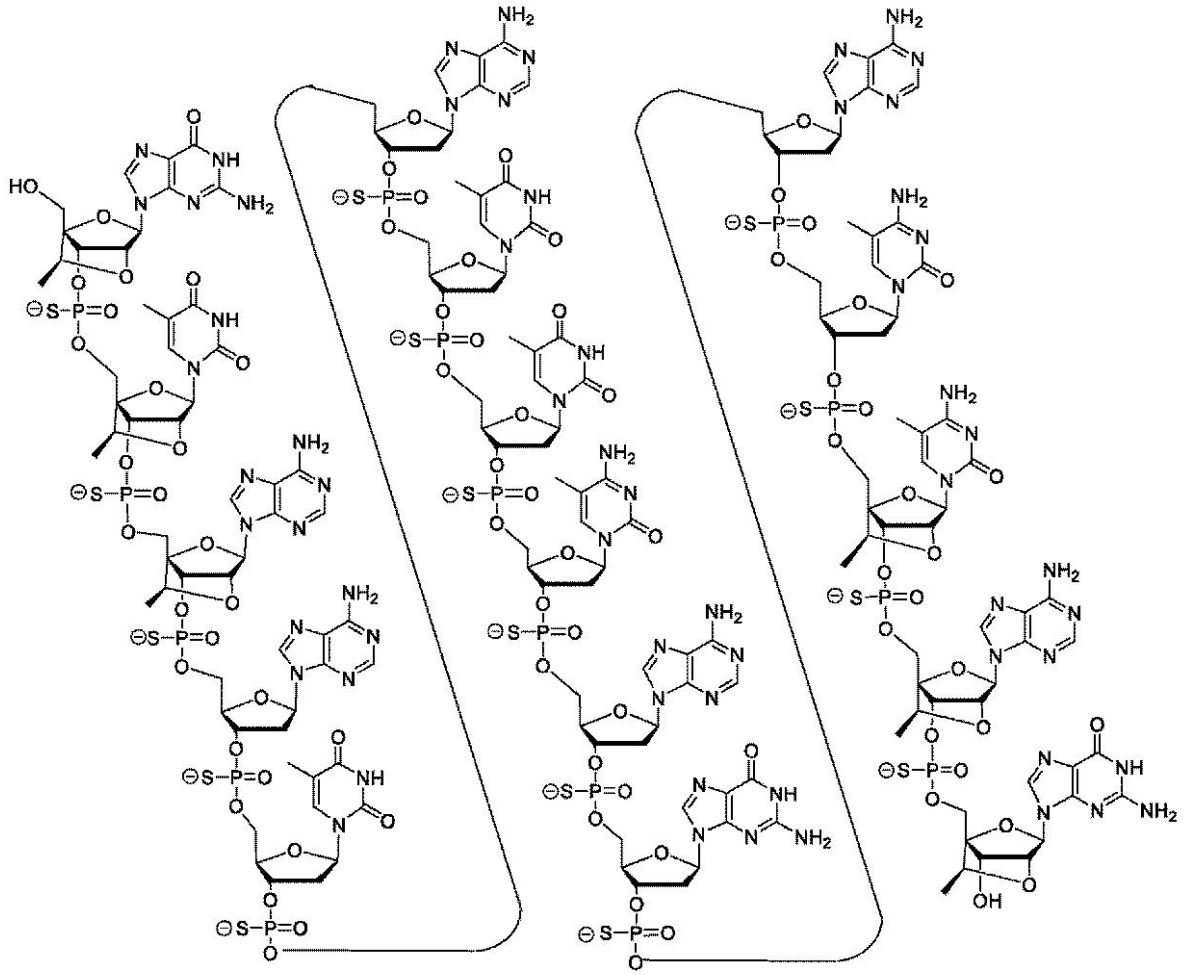
【化７】



【００２１】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９１６７８９又はその塩を含むか又はそれからなる。

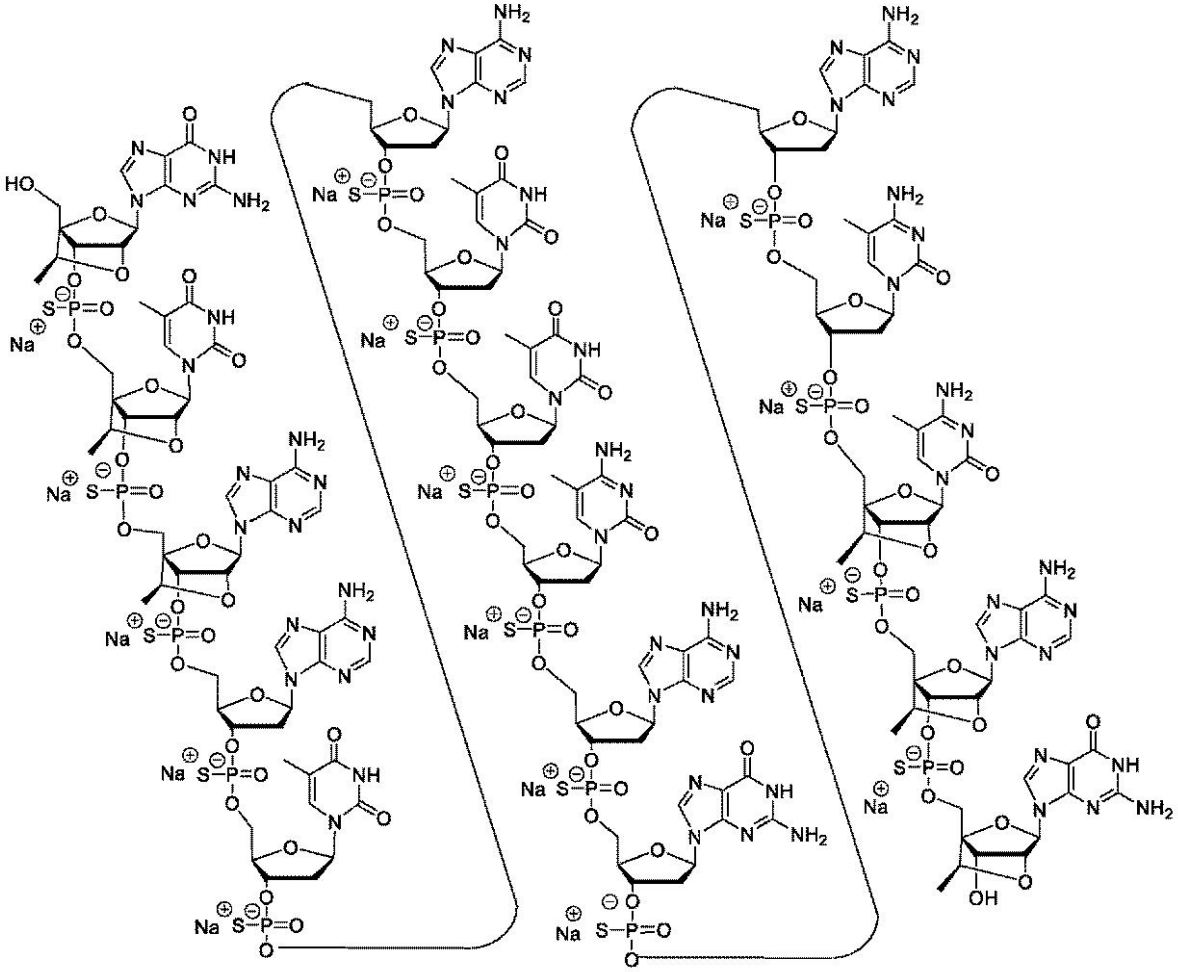
【化８】



【００２２】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有する９１６７８９のナトリウム塩を含むか又はそれからなる。

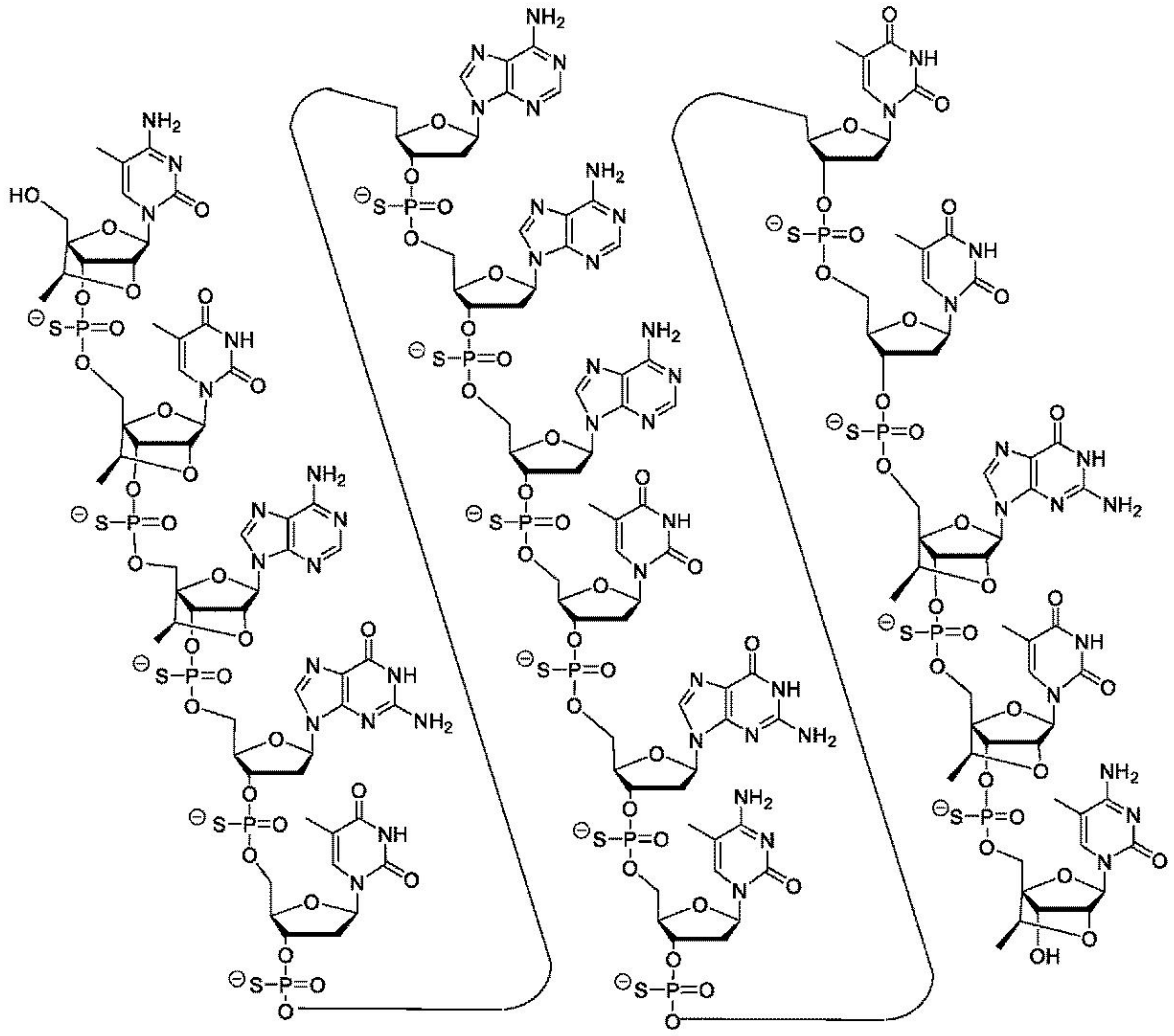
【化９】



【００２３】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有するＩＯＮ　９１６６０２又はその塩を含むか又はそれからなる。

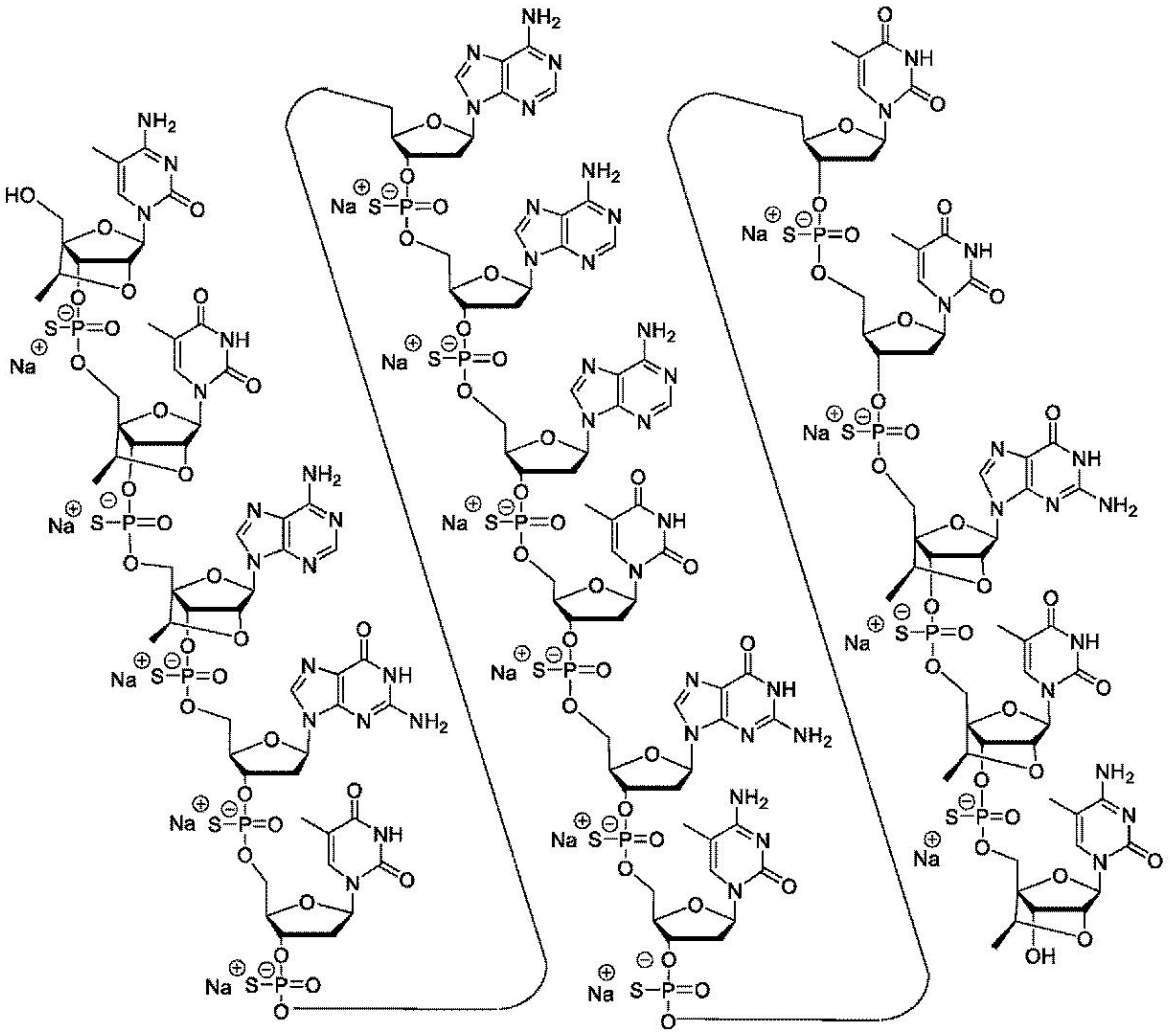
【化１０】



【００２４】

特定の実施形態では、化合物は、以下の化学構造を有する９１６６０２のナトリウム塩を含むか又はそれからなる。

【化１１】



【００２５】
前述のいずれの実施形態でも、化合物又はオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３をコードする核酸に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は１００％相補的であり得る。
【００２６】
特定の実施形態では、化合物は、本明細書に記載される修飾オリゴヌクレオチド及びコンジュゲート基を含む。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドの５’末端において修飾オリゴヌクレオチドに結合されている。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドの３’末端において修飾オリゴヌクレオチドに結合されている。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、少なくとも１つのＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、少なくとも２つのＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、又は少なくとも３つのＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）を含む。
【００２７】
特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物又は組成物は、修飾オリゴヌクレオチドの薬学的に許容され得る塩を含む。特定の実施形態では、この塩は、ナトリウム塩である。特定の実施形態では、この塩は、カリウム塩である。
【００２８】
以下の実施例及び図面は、当業者に本発明の様々な態様を作成及び使用する方法の完全な開示及び説明を提供するために提示されており、発明者らが発明と見なす発明の範囲を限

定することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

【図１】ＰＮＰＬＡ３サイレンシング後の野生型及び１４８Ｍノックインマウスの血漿と肝臓の両方で測定されたＣＥ　１６：１／１６：０比を示す。

【図２】ＰＮＰＬＡ３　ＡＳＯの単回投与後の血漿ＣＥ　１６：１／１６：０と肝臓ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡとの相関を示す。

【発明を実施するための形態】

【００３０】

実施例

強い肝臓を標的としたＧａｌＮＡｃ共役アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、ＩＯＮ　９７５６１６を用いたＰＮＰＬＡ３サイレンシングが、野生型及び１４８Ｍノックインマウスの両方で、血漿及び肝臓のリピドミクスに及ぼす影響を調べた。脂肪合成高ショ糖食、又はフルクトース、トランス脂肪酸、及びコレステロールを多く含むＮＡＳＨ食をマウスのコホートに与えて、著しい肝臓の脂肪症、炎症、及び線維症を誘発させた。血漿及び肝臓の脂質組成を、ＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳと直接注入（ショットガン）の組み合わせを使用して調べた。パルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリルの比（ＣＥ　１６：１／１６：０）は、ＰＮＰＬＡ３サイレンシング後に血漿及び肝臓の両方で低下した（図１）。この効果は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子型にも食事にも無関係であった。加えて、ＰＮＰＬＡ３　ＡＳＯの単回投与後、血漿ＣＥ　１６：１／１６：０と肝臓ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡとの間に相関が存在した（図２）。ヒト血漿又は血清中のパルミトレイン酸コレステリルとパルミチン酸コレステリルの比（ＣＥ　１６：１／１６：０）は、液体又はガスクロマトグラフィーを使用した分離後の質量分析検出によって測定することができる。

【図面】

【図１】

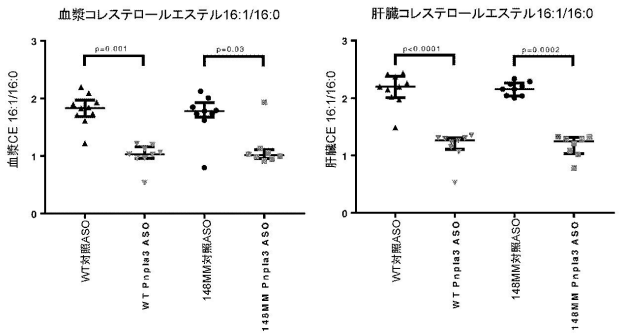


図1

【図２】

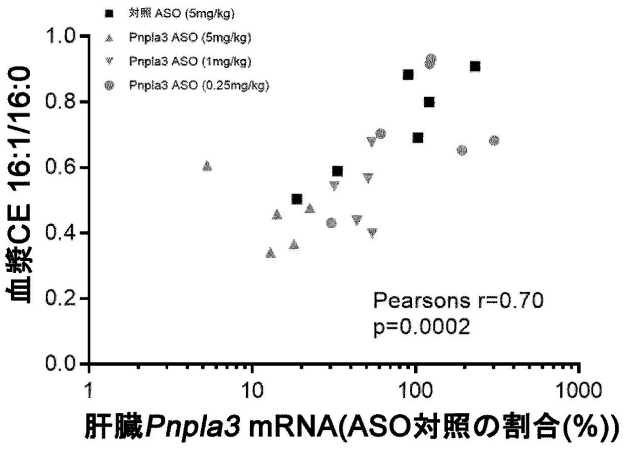


図2

【配列表】
20225138850000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/084791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/60 G01N33/68 G01N33/92 C12Q1/44
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/028110 A2 (UNIV TEXAS [US]; HOBBS HELEN H [US]; COHEN JONATHAN C [US]) 11 March 2010 (2010-03-11) the whole document ----- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 March 2020	30/03/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stricker, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/084791

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOEKSTRA M ET AL: "The expression level of non-alcoholic fatty liver disease-related gene PNPLA3 in hepatocytes is highly influenced by hepatic lipid status", JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 244-251, XP026885417, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/J.JHEP.2009.11.004 [retrieved on 2009-11-24] the whole document -----	1
A	JOSEPH J LEE ET AL: "Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis", THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, vol. 101, no. 1, 19 November 2014 (2014-11-19), pages 34-43, XP055677129, US ISSN: 0002-9165, DOI: 10.3945/ajcn.114.092262 cited in the application abstract -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/084791

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010028110 A2	11-03-2010	US 2010056384 A1	04-03-2010
		US 2014179536 A1	26-06-2014
		WO 2010028110 A2	11-03-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

スウェーデン１５１　８５セーデルテイエ

Ｆターム（参考）　2G045　AA25 CA25 CA26 CB01 DA80

4B063　QA19 QQ03 QQ70 QR45 QR47 QR72