

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-41526
(P2011-41526A)

(43) 公開日 平成23年3月3日(2011.3.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B O 6 3
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	4 C O 8 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-192615 (P2009-192615)	(71) 出願人	803000056 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 東京都中央区日本橋小伝馬町13-4
(22) 出願日	平成21年8月21日 (2009.8.21)	(71) 出願人	506218664 公立大学法人名古屋市立大学 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
		(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
		(74) 代理人	100124453 弁理士 資延 由利子
		(74) 代理人	100135208 弁理士 大杉 卓也
		(74) 代理人	100152319 弁理士 曾我 亜紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー及びC型肝炎の治療効果の予測を行う方法並びにC型肝炎の予防又は治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】「PEG化IFN/RBV併用療法」における、より精度の高いC型肝炎治療効果の予測方法等の提供。

【解決手段】ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって、特定の配列で表される遺伝子多型、又はこれらと連鎖不平衡状態(R²>0.8)にあるものから選択される1種又は2種以上を含むものである、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー、及びそれを用いたC型肝炎の治療効果予測方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって、下記に示す遺伝子多型、又はこれらと連鎖不平衡状態 ($R^2 > 0.8$)にあるものから選択される 1 種又は 2 種以上を含むものであることを特徴とする、C 型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

rs12043519, rs1986953, rs13392065, rs16987149, rs16987155, rs2374341, rs2374342, rs7566701, rs12713624, rs10208788, rs10208883, rs9876122, rs2036081, rs13122167, rs4488950, rs13150115, rs7663113, rs1379606, rs913500, rs6458003, rs6906840, rs2224068, rs9390164, rs4512312, rs757844, rs4876271, rs7942675, rs17787293, rs917334, rs6489019, rs6489020, rs6489021, rs11610391, rs9528038, rs341554, rs2325219, rs1353348, rs2076954, rs12907066, rs8075713, rs4795794, rs955155, rs12972991, rs12980275, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs8099917, rs7248668, rs10853728, rs4803223, rs12980602, rs4803224, 配列番号 59 で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型

【請求項 2】

オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドの長さが、40k 塩基長以下であることを特徴とする、請求項 1 記載の、C 型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

【請求項 3】

C 型肝炎の治療効果が、インターフェロン及び / 又は PEG 化インターフェロンを用いた治療による治療効果であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の、C 型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

【請求項 4】

C 型肝炎の治療効果が、PEG 化インターフェロン / RBV 併用療法による治療効果であることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の、C 型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

【請求項 5】

ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって請求項 1 記載の遺伝子多型から選択される 1 種又は 2 種以上を含むものに、ハイブリダイズするオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物。

【請求項 6】

請求項 5 記載のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるプローブ。

【請求項 7】

請求項 5 記載のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるプライマー。

【請求項 8】

請求項 6 記載のプローブ及び / 又は請求項 7 記載のプライマーを含むことを特徴とする、C 型肝炎の治療効果予測用キット。

【請求項 9】

下記 (1) 及び (2) の工程を有することを特徴とする、C 型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

(1) 患者から得たサンプルにより、下記 (X) の遺伝子型を決定する工程。

(X) 請求項 1 記載の遺伝子多型の少なくとも 1 種

(2) (1) で決定された遺伝子型から、C 型肝炎の治療効果の予測を行う工程。

【請求項 10】

C 型肝炎の治療効果が、インターフェロン及び / 又は PEG 化インターフェロンを用いた治療による治療効果であることを特徴とする、請求項 9 記載の、C 型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

C型肝炎の治療効果が、PEG化インターフェロン/RBV併用療法による治療効果であることを特徴とする、請求項10記載の、C型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

【請求項12】

下記の(A)又は(B)の配列を有することを特徴とする、C型肝炎の治療効果予測マーカーの探索用遺伝子。

(A)配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(B)(A)のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

【請求項13】

下記(A)乃至(C)の少なくとも1種を用いることを特徴とする、C型肝炎治療薬のスクリーニング方法。

(A)配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(B)(A)のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(C)ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであってrs8103142を含むもの

【請求項14】

IL28Bタンパク質及び/又はそれをコードする遺伝子を含むことを特徴とする、C型肝炎の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、宿主ゲノム全体に亘って網羅的に検証した、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー、及びそれを用いた、より精度の高い、C型肝炎の治療効果の予測を行う方法、並びに当該予測に用いるプローブ、プライマー、もしくはそれらを含むキット、並びにC型肝炎の予防又は治療剤等に関するものである。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎に対する治療効果を予測する方法は、従来、種々検討されてきたが、その多くは、患者が罹患した“ウイルス側因子”をもとに判断するものが主流であった。

具体的には、ウイルス遺伝子型や特定の領域(コア領域や非構造領域(NS5A))の変異によりインターフェロン(IFN)の治療効果を予測してきた。

【0003】

近年、“患者(宿主)自身の一塩基多型(SNP)”を利用する方法が報告されているが、いずれも「IFN単独療法」における治療効果を予測するものであって、現在主流となっている、「PEG化IFN/RBV併用療法」を基準としたものではなく、そのまま転用することは不可能であった(特許文献1,非特許文献1,2等)。

「IFN単独療法」と「PEG化IFN/RBV併用療法」では、SNPの判断基準となる治癒効率(著効率)自体が全く異なるため、「IFN単独療法」に対して導きだされたSNPを「PEG化IFN/RBV併用療法」を対象とするSNPに転用することはできないからである。

【0004】

また、これら従来の方法は、特定の遺伝子を候補として検討したに過ぎず、宿主ゲノム全体に亘る網羅的な検証では無かったため、精度の点で問題が残っていた。

薬物による治療効果には、複数の要因が関連していることが多く、ゲノム全体に亘る網羅的なSNP検証をしないと、正確な治療効果の予測とは言えないからである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

10

20

30

40

50

【特許文献1】特開2004-298011号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Matsuyama, N. et al. Hepatol Res 25, 221-225, 2003

【非特許文献2】Tsukada, H. et al. Gastroenterology 136, 1796-1805, 2009

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者等は、上記問題を解決すべく、日本人を中心とするアジア系集団において、「PEG化IFN/RBV併用療法」についてのSNP解析を、宿主ゲノム全体に亘って網羅的に実施(Genome-Wide Association Study: GWAS)した結果、危険率の高い(治療効果が得られ難い)SNPを多数発見するとともに、当該SNPの集中している遺伝子領域を見出し、本発明に到達したものであって、その目的とするところは、SNPやその他の遺伝子多型を利用した、より精度の高いC型肝炎治療効果予測用マーカー、当該予測に用いるプローブ、プライマー、又はキット、当該マーカーを用いたC型肝炎治療効果の予測方法、及びその治療効果予測マーカーの探索用遺伝子、更には本発明のSNPやその他の遺伝子多型の集中する領域がコードするタンパク質を用いたC型肝炎の予防又は治療剤を提供するにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の目的は、下記第一の発明乃至第十四の発明によって達成される。

20

【0009】

<第一の発明>

ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって、下記に示す遺伝子多型、又はこれらと連鎖不平衡状態($R^2 > 0.8$)にあるものから選択される1種又は2種以上を含むものであることを特徴とする、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

rs12043519, rs1986953, rs13392065, rs16987149, rs16987155, rs2374341, rs2374342, rs7566701, rs12713624, rs10208788, rs10208883, rs9876122, rs2036081, rs13122167, rs4488950, rs13150115, rs7663113, rs1379606, rs913500, rs6458003, rs6906840, rs2224068, rs9390164, rs4512312, rs757844, rs4876271, rs7942675, rs17787293, rs917334, rs6489019, rs6489020, rs6489021, rs11610391, rs9528038, rs341554, rs2325219, rs1353348, rs2076954, rs12907066, rs8075713, rs4795794, rs955155, rs12972991, rs12980275, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs8099917, rs7248668, rs10853728, rs4803223, rs12980602, rs4803224, 配列番号59で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型

30

【0010】

<第二の発明>

オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドの長さが、40k塩基長以下であることを特徴とする、第一の発明に記載の、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

【0011】

<第三の発明>

C型肝炎の治療効果が、インターフェロン及び/又はPEG化インターフェロンを用いた治療による治療効果であることを特徴とする、第一の発明又は第二の発明に記載の、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

40

【0012】

<第四の発明>

C型肝炎の治療効果が、PEG化インターフェロン/RBV併用療法による治療効果であることを特徴とする、第一の発明乃至第三の発明のいずれかに記載の、C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー。

【0013】

50

< 第五の発明 >

ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって第一の発明に記載の遺伝子多型から選択される1種又は2種以上を含むものに、ハイブリダイズするオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物。

【0014】

< 第六の発明 >

第五の発明に記載のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるプローブ。

【0015】

< 第七の発明 >

第五の発明に記載のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるプライマー。

【0016】

< 第八の発明 >

第六の発明に記載のプローブ及び/又は第七の発明に記載のプライマーを含むことを特徴とする、C型肝炎の治療効果予測用キット。

【0017】

< 第九の発明 >

下記(1)及び(2)の工程を有することを特徴とする、C型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

(1) 患者から得たサンプルにより、下記(X)の遺伝子型を決定する工程。

(X) 第一の発明に記載の遺伝子多型の少なくとも1種

(2) (1)で決定された遺伝子型から、C型肝炎の治療効果の予測を行う工程。

【0018】

< 第十の発明 >

C型肝炎の治療効果が、インターフェロン及び/又はPEG化インターフェロンを用いた治療による治療効果であることを特徴とする、第九の発明に記載の、C型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

【0019】

< 第十一の発明 >

C型肝炎の治療効果が、PEG化インターフェロン/RBV併用療法による治療効果であることを特徴とする、第十の発明に記載の、C型肝炎の治療効果の予測を行う方法。

【0020】

< 第十二の発明 >

下記の(A)又は(B)の配列を有することを特徴とする、C型肝炎の治療効果予測マーカーの探索用遺伝子。

(A) 配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(B) (A)のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

【0021】

< 第十三の発明 >

下記(A)乃至(C)の少なくとも1種を用いることを特徴とする、C型肝炎治療薬のスクリーニング方法。

(A) 配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(B) (A)のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(C) ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであってrs8103142を含むもの

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

< 第十四の発明 >

IL28Bタンパク質及び / 又はそれをコードする遺伝子を含むことを特徴とする、C型肝炎の予防又は治療剤。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 3 】

本発明の「C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー」は、宿主ゲノム全体に亘って網羅的に検証した結果に基づくため、C型肝炎の治療、特にインターフェロン療法、中でも、最新治療である「PEG化IFN/RBV併用療法」の治療効果をより正確に予測できる指標となる。

10

また、危険度の値が、従来のマーカーより明確で（P値がかなり小さい）、判断が容易である。

本発明の「プローブ」、「プライマー」、それらを用いた「C型肝炎の治療効果予測用キット」、及び「C型肝炎の治療効果の予測を行う方法」によって、C型肝炎の治療、特にインターフェロン療法、中でも、最新治療である「PEG化IFN/RBV併用療法」の治療効果をより正確に予測できる。

本発明の「C型肝炎の治療効果予測マーカーの探索用遺伝子」内を、更に綿密に調査することによって、より迅速に、C型肝炎治療効果予測用の、新たなマーカーを発見し得る。本発明の「C型肝炎治療薬のスクリーニング方法」によって、インターフェロンやRBV以外の、C型肝炎治療薬のスクリーニングも可能となる。

20

本発明の予防又は治療剤によって、C型肝炎の効果的な予防又は治療が期待できる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 4 】

【 図 1 】 PEG-IFN/RBV併用療法において治療が無効であった患者及び有効であった患者それぞれの末梢血単核球から抽出したRNA中の、IL28 mRNAレベルを比較した図である。

【 図 2 】 配列番号 59 で表されるポリヌクレオチドの一部であって、「TATAの繰り返し配列（IL28Bの開始コドンを中心とした、-595 ~ -568位）」の位置及びこの配列中にある2つのSNPの位置（メジャーアリル）を示した図である。

【 図 3 】 配列番号 59 で表されるポリヌクレオチド中の一部份であって、2つのSNPの位置（メジャーアリル）の位置を示した図（図2の続き）である。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 5 】

以下、本発明について詳細に説明する。

尚、本発明において、「遺伝子」、「オリゴヌクレオチド」、及び「ポリヌクレオチド」とは、アデニン（A）、グアニン（G）等のプリン塩基や、チミン（T）、ウラシル（U）、シトシン（C）等のピリミジン塩基やそれらの修飾塩基を構成要素として含むものであり、一本鎖又は二本鎖のDNA、一本鎖又は二本鎖のRNA、一本鎖DNAと一本鎖RNAからなるハイブリッド体、RNAとDNAが結合して一本鎖となったキメラ体のいずれか、又は複数を意味するものである。また、DNAには、cDNAも含まれる。

【 0 0 2 6 】

[本発明のC型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー]

《 マーカーの定義 》

本発明の「C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー」は、C型肝炎の治療効果を予測するための指標となるものであって、ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって、下記に示す遺伝子多型、又はこれらと連鎖不平衡状態（ $R^2 > 0.8$ ）にあるものから選択される1種又は2種以上を含むものである。

40

【 0 0 2 7 】

尚、特定の遺伝子多型と「連鎖不平衡状態（ $R^2 > 0.8$ ）にあるもの」は、当該特定の遺伝子多型と同様の治療効果予測が可能なるものであるが、例えばHaploviewソフトウェア等によって、公知の方法に従って検出できる。

50

【 0 0 2 8 】

具体的には、マーカーとは、C型肝炎の感染者又は感染が疑われる対象者の、血液等のサンプル中に存在している遺伝子又は遺伝子断片であって、後述するプローブ等によって検出され、その遺伝子型（SNP等の遺伝子多型）を調べることによってC型肝炎の治療効果を予測するための試料となるものである。

【 0 0 2 9 】

rs12043519, rs1986953, rs13392065, rs16987149, rs16987155, rs2374341, rs2374342, rs7566701, rs12713624, rs10208788, rs10208883, rs9876122, rs2036081, rs13122167, rs4488950, rs13150115, rs7663113, rs1379606, rs913500, rs6458003, rs6906840, rs2224068, rs9390164, rs4512312, rs757844, rs4876271, rs7942675, rs17787293, rs917334, rs6489019, rs6489020, rs6489021, rs11610391, rs9528038, rs341554, rs2325219, rs1353348, rs2076954, rs12907066, rs8075713, rs4795794, rs955155, rs12972991, rs12980275, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs8099917, rs7248668, rs10853728, rs4803223, rs12980602, rs4803224 : (SNP番号1 ~ 55 : 表 1 , 3 参照) , 配列番号 5 9 で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型

【 0 0 3 0 】

上記のrs番号で示されている遺伝子多型は、SNPを表す。
また、配列番号 5 9 とは、ヒトゲノムに存在するIL28Bをコードする遺伝子及びその周辺を含む配列の一例である。

【 0 0 3 1 】

尚、IL28Bは、2本の染色体中、いわゆるアンチセンス鎖に載っている遺伝子である。一方、表3においては、アリルは、染色体のセンス鎖で表現している。従って、配列番号 5 9 内に存在する4つのSNP (rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219) のメジャーアリルの記載 (図 2 , 3 の枠で囲った部位) は、表3で示したメジャーアリルと、相補的になっている。

【 0 0 3 2 】

上記の「遺伝子多型」とは、普通とは違った遺伝子型であって、その頻度が母集団の1%以上であるものを意味し、SNPのみならず、1乃至数個のヌクレオチドの欠失、置換、付加、及び/又は挿入等の変異の他、VNTR (variable number of tandem repeat : 反復配列多型) やSTRP (short tandem repeat polymorphism : マイクロサテライト多型) 等をも含むものであり、反復多型部分の一部が、欠失、置換、付加、及び/又は挿入等の変異を受けているものも含む。

【 0 0 3 3 】

このような、SNP以外の遺伝子多型をも本発明のマーカーに含めたのは、配列番号 5 9 で表されるポリヌクレオチドのプロモーター領域に、数個のヌクレオチドの欠失が存在する場合があります。この欠失は、上述のSNPのうちの一部のSNPのリスクアリルとの連鎖が見られ、C型肝炎治療への抵抗性に関連する遺伝子多型である可能性が高いと考えられるからである。

具体的には、配列番号 5 9 内に存在する、IL28B遺伝子の、開始コドン上流のプロモーター領域に存在する「TATAの繰り返し配列 (-595 ~ -568位)」 (図 2 の、枠で囲った300番目 ~ 327番目の配列) 中に、4個の欠失が見られる場合があります。しかも、この欠失は、上述のSNPのうちP値のかなり低い、rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219のマイナーアリル (リスクアリル) との連鎖が見られた。

【 0 0 3 4 】

尚、「配列番号 5 9 で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型」とは、「配列番号 5 9 で表されるポリヌクレオチド内に存在する各種の遺伝子多型のうち、上記で列挙したSNPを除くもの」であり、他の公知の又は未知の、SNPその他の遺伝子多型を意味する。

【 0 0 3 5 】

このような遺伝子多型を含めたのは、上記したSNPの多くが配列番号 5 9 のポリヌクレオ

チド領域内に存在していることから、配列番号59自体がC型肝炎の治療効果に関わっている可能性が高く、この領域内の遺伝子多型であれば、C型肝炎の治療効果予測に関与している可能性が高いと考えられるからである。

【0036】

また、「配列番号59で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型」を含む本発明のマーカ-には、当然ながら、配列番号59で表されるポリヌクレオチドのうち、(遺伝子多型を示す部分以外の)1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドも含まれる。

【0037】

配列番号59で表される遺伝子は、あくまでもヒトゲノムに存在するIL28Bをコードする遺伝子及びその周辺を含む配列の一例(染色体のアンチセンス鎖)であり、ヒトゲノム上では、これらの変異体(欠失、置換、付加、及び/又は挿入)が個人差として存在するからである。

10

【0038】

尚、上記SNPを表す数値(rs番号)や、配列表に記載の配列は、NCBIのデータベース(Build 35)に掲載されているヒトの遺伝子情報を参照したものである。

【0039】

上記の中でも、

rs955155, rs12972991, rs12980275, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs8099917, rs7248668, rs10853728 : (SNP番号42~52:表3参照)

20

の11SNPsが、治療効果の重要な指標であるいわゆるP値(P value)が小さく(=「-log P」が大)、C型肝炎の治療効果に差が出やすいと考えられるため、マーカ-としては好ましく、中でも

rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs8099917, rs7248668 : (SNP番号45~51:表3参照)

の7SNPsは、ゲノムワイド関連解析の有意水準(Bonferroni criterion $P < 8.05 \times 10^{-8}$ (0.05/621,220))を満たし、かつ同じハプロブロック内に存在することより、重要なマーカ-として特に好ましい。

【0040】

P値とは、有意確率と同一の意味であり、統計学的検定の有意性を示すための確率値である。

30

【0041】

この他、配列番号59で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドが、好ましいマーカ-の一例として挙げられる。

【0042】

配列番号59で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドを、好ましいマーカ-の一例として選んだのは、上述した通り、SNP番号1~55のSNPのうち多数(SNP番号42~55)が、配列59で表されるポリヌクレオチド、つまりIL28B領域内及びその近傍で見つかったからである。

【0043】

SNP等の遺伝子多型は連鎖することが多いため、1つのSNP等の遺伝子多型だけでなく近接し連鎖する複数のSNP等の遺伝子多型を組み合わせ、ハプロタイプを作った上で、検討することが重要である。例えば、このマーカ-(遺伝子)内のハプロタイプを表現するタグ(代表)SNP等の遺伝子多型を組み合わせることで、C型肝炎の治療効果の予測が、より一層、効率的かつ確実となる可能性が高いからである。

40

【0044】

これらのオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドを含むC型肝炎の治療効果予測マーカ-は、患者サンプルから抽出及び必要に応じて精製して得られるオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドを利用できるが、得られたサンプル中に存在している遺伝子又は遺伝子断片がmRNAである場合には、逆転写酵素でcDNAとして、C型肝炎の治療効果のマーカ-と

50

して用いることができる。

【0045】

《マーカ-の大きさ》

上記の本発明のマーカ-としてのオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドの大きさは、
~ 40 k 塩基長（又は塩基対（bp））が好ましく、より好ましくは、~ 16 k 塩基長（
又はbp），更に好ましくは1500 ~ 3000 塩基長（又はbp）である。

【0046】

《マーカ-の種類》

上記から選択される1種又は2種以上の遺伝子多型を含む、ヒトゲノム上に存在するオリ
ゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドは、遺伝子多型を少なくとも1種含むオリゴヌクレ
オチド又はポリヌクレオチドであれば良く、複数の遺伝子多型が、1つのオリゴヌクレオ
チド又はポリヌクレオチド中に存在していても、複数のオリゴヌクレオチド又はポリヌク
レオチド中に分かれて存在していても良い。

10

【0047】

《マーカ-によって治療効果を予測する対象となる治療方法》

本発明のC型肝炎の治療効果を予測するためのマーカ-を使用して、治療効果を予測する
対象となる、具体的な治療方法は、IFN単独療法、PEG化IFN単独療法、PEG化IFN/RBV（2
剤併用）療法、PEG化IFN/RBV/その他の薬剤（3剤、あるいは4剤併用）療法等の、IFN
又はPEG化IFNを用いた治療等が挙げられる。

【0048】

というのも、本発明のマーカ-は、2剤併用療法の実験の結果から見いだしたものである
が、これらのマーカ-のいくつかは、IL28B蛋白質の遺伝子領域にあり、このIL28Bは、IS
G（interferon-stimulated genes）誘導及びTLR（Toll-Like Receptor）を介した抗ウイ
ルス効果を発揮することが報告されていることから（Ank, N. et al. J Immunol 180, 24
74-2485 (2008); Marcello, T. et al. Gastroenterology 131, 1887-1898 (2006)）、IF
Nを基軸とする治療全般に影響を与える可能性が高く、IFNを用いた治療方法の効果確認に
有用である可能性が非常に高いからである。

20

【0049】

本発明のマーカ-に含まれる遺伝子多型の中でも、IL28B領域内及びその周辺に存在する
、SNP（SNP番号42~55）やその他の遺伝子多型の場合は特に、その可能性が高い。

30

【0050】

尚、「PEG化IFN/RBV/その他の薬剤1種又は2種」を用いた3剤併用療法や4剤併用療
法は、PEG化IFN/RBV 2剤併用療法が基盤となる治療法であり、その意味では、PEG化IFN
/RBV 2剤併用療法の一つである。

【0051】

但し、本発明のマーカ-が、上述するIL28B関連オリゴ（orポリ）ヌクレオチドその他の
、蛋白質をコードする領域を含むものである場合には、IFN以外の、他のC型肝炎治療薬
の効果の判定にも使用できる可能性がある。

これらの遺伝子多型のコードする蛋白質自体が、C型肝炎に関係している可能性があるか
らである。

40

【0052】

[本発明のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物]

本発明の「オリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物」とは、ヒト
ゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであって上述の遺伝子多型
から選択される1種又は2種以上を含むものに、ハイブリダイズするものである。

「上述の遺伝子多型」とは、本発明のマーカ-において含まれる各種の遺伝子多型を意味
する。

【0053】

これらのオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物とは、上記の遺
伝子多型を含む領域にハイブリダイズする性質を有することから、C型肝炎の治療効果を

50

予測する際に、患者サンプル中の遺伝子を増幅する際に用いるプライマーや、増幅された遺伝子から、本発明の予測マーカを釣り上げるためのプローブとして使用できる。

【0054】

標識物とは、プローブやプライマー等に結合させることによって、目的とするマーカ遺伝子の検出を容易にするものである。

標識物としては、ビオチン、ジゴキシゲニン、放射性標識、酵素標識、蛍光標識等が挙げられる。

【0055】

[本発明のプローブ]

本発明のプローブは、上記本発明のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるものである。

10

【0056】

オリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチドへの標識物の結合は、公知の方法に従って行うことができる。

【0057】

《プローブの定義》

プローブとは、特定のオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド（本件の場合、遺伝子多型を含むマーカに相当するもの）を釣り上げるのに用いられるものであって、検出の標的となるオリゴ（orポリ）ヌクレオチドと、特異的にハイブリダイズするものを言う。

プローブの配列は、標的の塩基配列と、完全に相補対を形成するものが好ましいが、ハイブリダイズする程度に、完全な相補対と同一性があれば良い。

20

【0058】

《プローブの役割》

本発明のプローブは、C型肝炎の治療効果を予測する際に、マーカに相当するオリゴ（orポリ）ヌクレオチドを検出するために用いることができる。

【0059】

《プローブの決定方法》

プローブは、検出の標的となるオリゴ（orポリ）ヌクレオチド（マーカ）の塩基配列に合わせて、それとハイブリダイズするように、適宜デザインすることができる。

【0060】

《プローブの大きさ》

プローブの大きさは、検出の標的となるオリゴ（orポリ）ヌクレオチドによって、様々で一概には言えないが、例えば、～1000塩基長、好ましくは5～500塩基長、より好ましくは10～40塩基長程度とすれば良い。

30

【0061】

尚、通常、プローブとしては、核酸分子の安定性の点等から、DNAが適しているが、リアルタイムPCR法のうち一種のサイクリングプローブ法を用いて標的を増幅する際には、キメラプローブが用いられる。

【0062】

《プローブの例》

具体的なプローブとしては、例えば、検出の標的であるオリゴ（orポリ）ヌクレオチドが、1L28B関連オリゴ（orポリ）ヌクレオチドである場合には、例えば、下記表3に示したようなものが挙げられる。

40

【0063】

[本発明のプライマー]

本発明のプライマーは、上記本発明のオリゴヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド、又はその標識物からなるものである。

【0064】

《プライマーの定義》

プライマーとは、特定のオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド（本件の場合、遺伝子

50

多型を含むマーカに相当するもの)を増幅する際に用いられるものであって、検出の標的となるオリゴ(orポリ)ヌクレオチドの、アンチセンス鎖及びセンス鎖の3'末端と、それぞれ特異的にハイブリダイズする、センス(フォワード)プライマーとアンチセンス(リバース)プライマーを言う。

プライマーの配列は、標的の塩基配列と、完全に相補対を形成するものが好ましいが、標的とハイブリダイズする程度に、完全な相補対と相同性があれば良い。

【0065】

《プライマーの役割》

本発明のプライマーは、C型肝炎の治療効果を予測する際に、サンプル中の、マーカに相当するオリゴ(orポリ)ヌクレオチドを増幅し、検出を容易にするために用いることができる。

10

【0066】

《プライマーの決定方法》

プライマーは、検出の標的となるオリゴ(orポリ)ヌクレオチド(マーカ)の末端の塩基配列に合わせて、適宜デザインすることができる。

【0067】

《プライマーの大きさ》

プライマーの大きさは、検出の標的となるオリゴ(orポリ)ヌクレオチドによって、様々で一概には言えないが、例えば、5~100塩基長、好ましくは10~70塩基長、より好ましくは15~50塩基長程度とすれば良い。

20

【0068】

尚、通常、プライマーとしては、核酸分子の安定性の点等から、DNAが適しているが、等温遺伝子増幅法(ICAN法)にはキメラプライマーが用いられる。

【0069】

《プライマーの例》

具体的なプライマーとしては、例えば、検出の標的であるオリゴ(orポリ)ヌクレオチドが、IL28B関連オリゴ(orポリ)ヌクレオチドである場合には、例えば、下記表3に示したようなものが挙げられる。

【0070】

[本発明のC型肝炎の治療効果予測用キット]

本発明のC型肝炎の治療効果予測用キットは、上記本発明のプローブ及び/又はプライマーを含むことを特徴とするものである。

30

【0071】

《キットの役割》

C型肝炎の治療効果予測用キットは、C型肝炎の治療効果を予測するのに用いるキットである。

【0072】

《キットの構成要素》

本発明のキットには、プローブ、プライマー、その他のPCRに必要な試薬(耐熱性DNAポリメラーゼ)、genotypingに一般に必要とされる、装置・試薬・ソフト・コンピュータ等が挙げられ、これらのうち、適宜、必要なものが選択される。

40

【0073】

[本発明のC型肝炎の治療効果の予測を行う方法]

本発明のC型肝炎の治療効果の予測を行う方法は、下記(1)及び(2)の工程を有することを特徴とするものである。

【0074】

(1)患者から得たサンプルにより、下記(X)の遺伝子型を決定する工程。

(X)上述の遺伝子多型の少なくとも1種

(2)(1)で決定された遺伝子型から、C型肝炎の治療効果の予測を行う工程。

【0075】

50

(X)において、「上述の遺伝子多型」とは、本発明のマーカ-において含まれる各種の遺伝子多型を意味する。

【0076】

尚、(X)に含まれる、「配列番号59で表されるポリヌクレオチド内に存在する遺伝子多型」とは、上述したSNP以外の、配列番号59のポリヌクレオチド内に存在する、他の公知の又は未知の、SNPその他の遺伝子多型(多型部分の欠失、置換、付加、及び/又は挿入を含む)を含むものとする。

【0077】

SNPの集中する配列番号59のポリヌクレオチド領域内の遺伝子多型であれば、C型肝炎の治療効果に關与している可能性が高いからである。

10

【0078】

《患者の定義》

患者とは、C型肝炎に感染している、あるいは感染の疑われる患者を意味し、ヒト以外にもチンパンジーやヒト肝細胞置換キメラマウス等を含むものであるが、本発明のマーカ-は、ヒトを対象としたGWASによって得られたものであるため、ヒトが最も好ましい。

【0079】

《患者からのサンプル収集方法》

上記の患者から、例えば下記に挙げたようなサンプルを採取する。

【0080】

《サンプルの定義》

20

サンプルとは、血液、血清、リンパ液、精液、尿、唾液(含:口内粘膜細胞)、その他の体液、及び生体組織等を意味するが、血液(リンパ球)が最も採取が容易で、侵襲性が低いという点で好ましい。

【0081】

《サンプルからのオリゴ(orポリ)ヌクレオチド又は蛋白質の調製》

上記サンプルから、オリゴ(orポリ)ヌクレオチドを調製する。オリゴ(orポリ)ヌクレオチドとしては、ゲノムDNA、又はmRNAを元に逆転写酵素によって調製したcDNA等が挙げられる。

【0082】

尚、遺伝子多型がアミノ酸置換を伴うものである場合には、上記の核酸をもとに得られた蛋白質を用いて遺伝子型の確認を行うことも可能である。

30

【0083】

オリゴ(orポリ)ヌクレオチドの調製は、公知の方法に従って行えば良いが、オリゴ(orポリ)ヌクレオチドがDNAの場合には、例えば、サンプルである血液中のリンパ球や顆粒球等の血球細胞から、塩析、PCI(フェノールクロロホルム抽出)法、市販のDNA抽出キット等を用いる方法、その他公知の方法によって行うことができる。

【0084】

尚、オリゴ(orポリ)ヌクレオチドがmRNAの場合には、PCI法において溶液を酸性にして水層から抽出する方法、オリゴdTカラム等を利用する方法、市販のRNA抽出キットを用いる方法、その他の公知の方法を使用することができる。

40

【0085】

《核酸の増幅》

サンプルから得られた核酸の量が少ない場合には、必要に応じて、公知の方法によって増幅することができる。

【0086】

核酸がDNAの場合には、PCR法等を用いることができる。

核酸がmRNAの場合には、RT-PCR法等を用いることができる。

尚、定量PCR法としては、TaqManプローブやSYBR Green(Power SYBR)を用いたリアルタイムPCR法等も使用することができる。

【0087】

50

《遺伝子型の決定方法》

得られた核酸を用いて、遺伝子多型部分の遺伝子型を決定する。

【0088】

遺伝子型の決定方法は、公知の配列決定法等を用いることができ、例えば、シーケンサー等を用いて直接塩基配列を決定するダイレクトシーケンス法（ジデオキシ法）の他、RELP（制限酵素断片長多型性）を利用するPCR-RELP法，TaqMan法，DigiTag2法，シングルヌクレオチドプライマー伸長法，SnaPshot法（ABI），ASP-PCR法，PCR-SSO（sequence specific oligonucleotide）法，PCR-SSP（specific sequence primer）法，PCR-SSCP（single-stranded conformational polymorphism analysis）法，電気泳動等による核酸の長さの確認，及びDNAチップ等の遺伝子多型検査用器具等を用いる方法等が挙げられるが、これらに限られるものではない。

10

【0089】

《遺伝子型による治療効果の予測方法》

上記で得られた遺伝子型の情報を元に、後述する表1～表3等を参照することで、C型肝炎の治療効果を予測することができる。

【0090】

即ち、患者から得たサンプルにおいて、各遺伝子多型のリスクアレルが検出された場合、治療効果が低い可能性が高く、特に、それが、P値の低い遺伝子多型のリスクアレルであればある程、治療効果が低い確率が高いと考えられる。

【0091】

《本発明の方法によって、治療効果の予測を行う対象となる治療方法》

本発明のC型肝炎の治療効果の予測を行う方法によって治療効果を予測する対象となる、具体的な治療方法は、IFN単独療法，PEG化IFN単独療法，PEG化IFN/RBV（2剤併用）療法，PEG化IFN/RBV/その他の薬剤（3剤，あるいは4剤併用）療法等の、IFN又はPEG化IFNを用いた治療等が挙げられる。

20

【0092】

但し、本発明のマーカが、上述するIL28B関連オリゴ（orポリ）ヌクレオチドその他の、蛋白質をコードする領域を含むものである場合には、IFN以外の他のC型肝炎治療薬の効果の判定にも使用できる可能性がある。

これらの遺伝子多型のコードする蛋白質自体が、C型肝炎に関係している可能性があるからである。

30

【0093】

〔本発明のC型肝炎の治療効果予測マーカの探索用遺伝子〕

本発明の「C型肝炎の治療効果予測マーカの探索用遺伝子」は、下記の（A）又は（B）の配列を有することを特徴とするものである。

【0094】

（A）配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

（B）（A）のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失，置換，付加，及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

40

【0095】

配列番号59で表される遺伝子は、L28Bをコードする遺伝子及びその周辺を含む配列（IL28B関連オリゴ（orポリ）ヌクレオチド）である。

【0096】

これをマーカ探索用遺伝子に選んだのは、上述のSNPのうち多数が、IL28Bを含む当該領域内で見つかったからである。SNPは連鎖することが多いため、C型肝炎の治療効果を左右する未発見の遺伝子多型がこの領域に集中している可能性が非常に高いと考えられるからである。

（B）の変異体をも含めたのは、患者によっては、IL28Bをコードする遺伝子及びその周辺を含む配列が、遺伝子多型やその他の変異等によって、配列番号59のものとは多少異なる

50

る場合があるからである。

【0097】

「本発明のC型肝炎治療薬のスクリーニング方法」

本発明のC型肝炎治療薬のスクリーニング方法は、下記(A)乃至(C)の少なくとも1種を用いることを特徴とするものである。

【0098】

(A) 配列番号59で表されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(B) (A)のうち、1乃至数個のヌクレオチドが、欠失、置換、付加、及び/又は挿入された、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド

(C) ヒトゲノム上に存在するオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドであってrs8103142を含むもの

【0099】

SNPであるrs8103142の存在している遺伝子のコードする蛋白質(IL28B)自体が、C型肝炎に関係している可能性があることから、IL28B等のrs8103142を含むオリゴ(orポリ)ヌクレオチドが、他のC型肝炎治療薬の効果の判定にも使用できる可能性があるからである。

【0100】

尚、スクリーニング方法としては、遺伝子や蛋白質の発現量や蛋白質の活性を増減する物質を選択する、各種公知の方法を用いることができ、「in vivo」、「ex vivo」、「cell-free-system」等のいずれの実験系で行っても良い。

【0101】

「本発明のC型肝炎の予防又は治療剤」

本発明のC型肝炎の予防又は治療剤は、IL28Bタンパク質及び/又はそれをコードする遺伝子を含むことを特徴とするものである。

【0102】

本発明のSNPマーカーのマイナーアリル(リスクアリル)をホモ又はヘテロで有する患者(治療効果の低い群)において、メジャーアリルをホモで有する患者(治療効果の高い群)に比べて、有意に、IL28のmRNA発現レベルが低下していることから、IL28Bの発現量も有意に低下している可能性が高く、また上述した通り、IL28B自体が、C型肝炎に関係している可能性が高いこと等から、IL28B又はそれをコードする遺伝子の投与が、C型肝炎の治療に役立つ可能性が高いと考えられるからである。

【実施例】

【0103】

[GWASによるC型肝炎の治療効果予測]

90万種以上のSNP解析用プローブが搭載されたAffymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0(以下、SNP Array 6.0)を用いて、C型慢性肝炎に対してPEG-IFN/RBV併用療法が施行された154人のSNPタイピングを行い、薬剤応答性に応じてサブグループ(GWAS Stage: 1stパネル: 無効(NVR)群82人 vs. 有効(VR)群72人)に分類してゲノムワイド関連解析(GWAS)を行った。

【0104】

P値が 10^{-5} レベルあるいはそれ以下のものを選択した結果を表1に示す。

【0105】

尚、P値は、主にカイ二乗検定によって算出した。

また、無効群とは、治療中ウイルスが一度も消失しなかった例を意味する。

【0106】

その結果、特に染色体19番目に位置するIL28B近傍のSNPs(rs12980275 and rs8099917)マイナーアリルが、P値が低く、治療無効に寄与することがわかった(表2)。

($P=1.93 \times 10^{-13}$; OR=20.3 and 3.11×10^{-15} ; OR=30.0, respectively)。

【0107】

10

20

30

40

50

そこで、別のサンプルセットを用いて、下記の14のSNP（配列番号42～55）に関して、検証を行った。

【0108】

(M) IL28遺伝子近傍のHapMapデータから得られた、上記の2つ（rs12980275 and rs8099917）のSNPsを含む11 SNPs

及び

(N) IL28Bを含む領域のシーケンスにより確認された3 SNPs

【0109】

上記のGWAS Stageの154人と、それとは別に、DigiTag2法を用いたReplication Stageとして172人（NVR：50人 vs. VR：122人）の2ndパネルを用い、それらを併せた314人の、combinedのP値を算出し、表3に示した。

合計が314人となっているのは、GWAS Stageの154人中、QCコールレートが95%未満であった12人（NVR：4人+VR：8人）は、GWAS Stageから除かれ、Replication Stageの172人に含まれたためである。

【0110】

QCコールレート（QC call rate）とは、解析可能SNPの割合を意味する。

【0111】

これらの結果を表3に示す。

表3に示す複数のSNPsが、 $P = 10^{-5}$ 以下で治療無効に関連していた。

【0112】

これらの14 SNPsの検証の結果、rs12980275（SNP44）、及びrs8099917（SNP50）に加えて、新たに、IL28Bに位置する9 SNPs（rs955155（SNP42）、rs12972991（SNP43）、rs8105790（SNP45）、rs11881222（SNP46）、rs8103142（SNP47）、rs28416813（SNP48）、rs480321（SNP49）、rs7248668（SNP51）、rs10853728（SNP52））が、C型肝炎の治療無効に、特に強く関連することが示された。

【0113】

尚、上記の検証では、GWASデータのValidationおよびReplicationを目的として、DigiTag2法を用いてSNPの遺伝子型を決定した。

【0114】

DigiTag2法は、解析対象となるSNP毎にSNP特異的なcommon probeと、アリル特異的なquery probeを用いて、一度に複数か所のSNPについて遺伝子型を決定することのできるマルチプレックスSNPタイピング法の一つである（Analytical Biochemistry vol.364, No.1, 2007, P.78-85等）。

【0115】

検出用プローブは、SNP位置と隣接して下流に存在する3'側プローブ（common probe）とSNPを3'末端に含む上流に存在する5'側プローブ（query probe）に分かれている。

【0116】

query probeはSNP毎にアリルに対応した2種類を用意する。query probeの3'末端に対応するSNPの遺伝子型に応じて、それと相補的な塩基を持つquery probeだけが、3'側に隣接して存在するcommon probeと結合することができる。

【0117】

アンチセンス鎖に設計したquery probeは、NCBIデータベースのFasta sequenceと相同な塩基配列となり、センス鎖に設計した場合には相補的な塩基配列となる。

【0118】

尚、検出のために各query probeの5'末端にはアリルに対応して2種類のquery tagが連結されており、またcommon probeの3'末端にはSNPごとに異なるcommon tagが連結されている。

【0119】

common probeに連結されたcommon tagと相補的な塩基配列を持つオリゴDNAを固定したDNAチップを用いて検出を行う。検体の遺伝子型に応じて生成されたquery probeとcommon pr

10

20

30

40

50

obeの結合産物は、DNAチップ上のcommon tagと相補的な塩基配列を持つオリゴDNAに捕獲される。アリルに対応するquery tagに対応して2種類の蛍光分子を導入することで、各SNPの遺伝子型が決定される。

【 0 1 2 0 】

【表 1】

SNP番号	NCBI rs番号	アリル		リスクアリル	P値	染色体上位置		SNP type
		A型	B型			Gene	annotation	
SNP01	rs12043519	A	G	A	8.84×10^{-5}	PRDM16	intron	iSNP
SNP02	rs1986953	A	G	G	7.75×10^{-5}	OSR1	upstream	gSNP
SNP03	rs13392065	A	C	A	5.69×10^{-5}	OSR1	upstream	gSNP
SNP04	rs16987149	C	T	T	5.69×10^{-5}	TTC32	downstream	gSNP
SNP05	rs16987155	A	G	A	6.67×10^{-5}	TTC32	downstream	gSNP
SNP06	rs2374341	C	T	C	3.65×10^{-5}	—	downstream	gSNP
SNP07	rs2374342	A	C	A	3.65×10^{-5}	—	downstream	gSNP
SNP08	rs7566701	C	T	C	6.39×10^{-5}	C1D	downstream	gSNP
SNP09	rs12713624	A	C	C	3.36×10^{-5}	C1D	downstream	gSNP
SNP10	rs10208788	A	G	A	3.36×10^{-5}	C1D	downstream	gSNP
SNP11	rs10208883	C	T	T	5.22×10^{-6}	ETAA1	downstream	gSNP
SNP12	rs9876122	A	G	G	9.71×10^{-5}	ERC2	intron	iSNP
SNP13	rs2036081	A	G	G	8.24×10^{-5}	SNCA	downstream	gSNP
SNP14	rs13122167	A	T	A	7.66×10^{-5}	PCDH10	upstream	gSNP
SNP15	rs4488950	C	T	C	4.94×10^{-5}	PCDH10	upstream	gSNP
SNP16	rs13150115	C	T	C	3.19×10^{-5}	—	downstream	gSNP
SNP17	rs7663113	A	G	A	7.56×10^{-5}	—	downstream	gSNP
SNP18	rs1379606	C	T	C	1.67×10^{-5}	—	upstream	gSNP
SNP19	rs913500	C	G	C	8.41×10^{-5}	—	downstream	gSNP
SNP20	rs6458003	C	T	C	4.19×10^{-5}	FLJ45825	downstream	gSNP
SNP21	rs6906840	A	G	G	4.19×10^{-5}	FLJ45825	downstream	gSNP
SNP22	rs2224068	C	T	T	6.83×10^{-5}	SIM1	downstream	gSNP
SNP23	rs9390164	A	G	G	1.18×10^{-5}	SIM1	downstream	gSNP
SNP24	rs4512312	A	G	G	7.14×10^{-5}	—	upstream	gSNP
SNP25	rs757844	A	G	G	7.14×10^{-5}	STEAP2	upstream	gSNP
SNP26	rs4876271	A	G	A	3.28×10^{-5}	ARHGEF10	intron	iSNP
SNP27	rs7942675	C	T	T	7.66×10^{-5}	C11orf39	downstream	gSNP
SNP28	rs17787293	C	G	G	4.80×10^{-5}	TMEM16B	downstream	gSNP
SNP29	rs917334	C	T	T	7.90×10^{-5}	TMEM132B	downstream	gSNP
SNP30	rs6489019	C	T	C	5.02×10^{-5}	TMEM132B	downstream	gSNP
SNP31	rs6489020	C	T	T	7.90×10^{-5}	TMEM132B	downstream	gSNP
SNP32	rs6489021	G	T	G	4.77×10^{-5}	TMEM132B	downstream	gSNP
SNP33	rs11610391	G	T	G	4.53×10^{-5}	TMEM132B	downstream	gSNP
SNP34	rs9528038	A	C	C	8.27×10^{-5}	DIAPH3	intron	iSNP
SNP35	rs341554	A	G	A	4.11×10^{-5}	DIAPH3	intron	iSNP
SNP36	rs2325219	C	T	T	8.30×10^{-5}	KLHL1	downstream	gSNP
SNP37	rs1353348	A	G	G	4.62×10^{-5}	RYR3	intron	iSNP
SNP38	rs2076954	A	G	A	3.86×10^{-5}	RYR3	intron	iSNP
SNP39	rs12907066	A	G	A	9.26×10^{-5}	RYR3	intron	iSNP
SNP40	rs8075713	G	T	G	1.79×10^{-5}	ACCN1	intron	iSNP
SNP41	rs4795794	A	G	G	1.79×10^{-5}	ACCN1	intron	iSNP

【 0 1 2 1 】

【表 2】

dbSNP rsID	Nearest gene	MAF ^a (allele)	Allele (1/2)	Stage	null responder (NVR)			responder (VR)			OR (95% CI) ^b	P-value ^c
					11	12	22	11	12	22		
rs12980275	IL28B	0.15 (G)	A/G	GWAS	20 (25.6)	54 (69.2)	4 (5.1)	56 (87.5)	8 (12.5)	0 (0.0)	20.3 (8.3-49.9)	1.93 × 10 ⁻¹³
				Replication	10 (20.0)	37 (74.0)	3 (6.0)	101 (82.8)	21 (17.2)	0 (0.0)	19.2 (8.3-44.4)	5.46 × 10 ⁻¹⁵
				Combined	30 (23.4)	91 (71.1)	7 (5.5)	157 (84.4)	29 (15.6)	0 (0.0)	17.7 (10.0-31.3)	2.84 × 10 ⁻²⁷
rs8099917	IL28B	0.12 (G)	T/G	GWAS	19 (24.4)	56 (71.8)	3 (3.8)	58 (90.6)	6 (9.4)	0 (0.0)	30.0 (11.2-80.5)	3.11 × 10 ⁻¹⁵
				Replication	11 (22.0)	37 (74.0)	2 (4.0)	108 (88.5)	14 (11.5)	0 (0.0)	27.4 (11.5-65.3)	9.47 × 10 ⁻¹⁸
				Combined	30 (23.4)	93 (72.7)	5 (3.9)	166 (89.2)	20 (10.8)	0 (0.0)	27.1 (14.6-50.3)	2.68 × 10 ⁻³²

10

【0 1 2 2】

尚、表 2 中の a は、Nishida, N. et al. Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals. BMC Genomics 9, 431 (2008). から引用した、日本人健常者 184 人における各 SNP のマイナーアレルの頻度 (MAF: Minor Allele Frequency) を意味する。

20

【0 1 2 3】

表 2 中の b は、優性モデルにおける 2 × 2 分割表から得たマイナーアレルの Odds ratio (オッズ比) を意味し、ある疾患が起こるリスクを X とするとオッズ比は次のように表される。

$$\text{Odds} = X(1 - X)$$

【0 1 2 4】

表 2 中の c は、優性効果モデルにおける、Pearson のカイ二乗検定によって算出した P 値を意味する。

30

【0 1 2 5】

【 表 3 】

SNP番号	NCBI rs番号	アリル		リスクアリル	P値	染色体上位置		SNP type	プライマー例			プローブ例		
		A型	B型			Gene	annotation		センスプライマー	アンチセンスプライマー	産物長 (bp)	query probe	common probe	プローブ設計鎖
SNP42	rs955155	C	T	T	2.35×10^{-11}	IL28B	downstream	gSNP	配列番号1	配列番号2	937	配列番号17, 18	配列番号45	アンチセンス
SNP43	rs12972991	A	C	C	5.48×10^{-11}	IL28B	downstream	gSNP	配列番号3	配列番号4	954	配列番号19, 20	配列番号46	アンチセンス
SNP44	rs12980275	A	G	G	2.84×10^{-27}	IL28B	downstream	gSNP	配列番号3	配列番号4	954	配列番号21, 22	配列番号47	アンチセンス
SNP45	rs8105790	T	C	C	1.98×10^{-31}	IL28B	downstream	gSNP	配列番号3	配列番号4	954	配列番号23, 24	配列番号48	センス
SNP46	rs11881222	A	G	G	2.84×10^{-31}	IL28B	intron	iSNP	配列番号5	配列番号6	970	配列番号25, 26	配列番号49	アンチセンス
SNP47	rs8103142	T	C	C	1.40×10^{-29}	IL28B	exon	rsSNP	配列番号7	配列番号8	1108	配列番号27, 28	配列番号50	センス
SNP48	rs28416813	C	G	G	5.52×10^{-28}	IL28B	intron	iSNP	配列番号7	配列番号8	1108	配列番号29, 30	配列番号51	センス
SNP49	rs4803219	C	T	T	2.45×10^{-29}	IL28B	intron	rSNP	配列番号7	配列番号8	1108	配列番号31, 32	配列番号52	センス
SNP50	rs8099917	T	G	G	2.68×10^{-32}	IL28B	promoter	gSNP	配列番号9	配列番号10	982	配列番号33, 34	配列番号53	センス
SNP51	rs7248668	G	A	A	1.84×10^{-30}	IL28B	upstream	gSNP	配列番号9	配列番号10	982	配列番号35, 36	配列番号54	センス
SNP52	rs10853728	C	G	G	1.23×10^{-16}	IL28B	upstream	gSNP	配列番号11	配列番号12	554	配列番号37, 38	配列番号55	センス
SNP53	rs4803223	A	G	G	5.04×10^{-6}	IL28B	upstream	gSNP	配列番号13	配列番号14	615	配列番号39, 40	配列番号56	アンチセンス
SNP54	rs12980602	T	C	C	8.00×10^{-7}	IL28B	upstream	gSNP	配列番号15	配列番号16	829	配列番号41, 42	配列番号57	センス
SNP55	rs4803224	G	C	C	7.00×10^{-4}	IL28B	upstream	gSNP	配列番号15	配列番号16	829	配列番号43, 44	配列番号58	アンチセンス

10

20

30

40

50

【 0 1 2 6 】

尚、この表 3 では、アリルは、染色体のセンス鎖で表現している。

そのため、実際に IL28B 遺伝子が載っているアンチセンス鎖で表した配列番号 59 と、この表 3 とでは、rs11881222, rs8103142, rs28416813, 及び rs4803219 の 4 SNPs のメジャーアリルが、相補的になっている (図 2, 3 の枠で囲った部位参照)。

【 0 1 2 7 】

表 3 中の「SNP type」は、下記を意味する。

gSNP : genomic SNP, 発現遺伝子領域以外の領域にある SNP

iSNP : intron SNP, インترون領域にある SNP

nsSNP : nonsynonymous SNP, 翻訳領域内にあり、アミノ酸置換を生じる SNP

rSNP : regulatory SNP, 発現遺伝子のプロモーター領域にある SNP

10

【 0 1 2 8 】

尚、表 3 に示す通り、具体的なプライマーやプローブの配列を、配列番号 1 ~ 58 として例示したが、本発明のプライマーやプローブはこれらに限られるものではなく、これらの配列のうち 1 乃至数個のヌクレオチドが、欠失, 置換, 付加, 及び / 又は挿入されたものであって、本発明のマーカ―とハイブリダイズ可能なものも、本発明のプライマーやプローブに含まれることは、言うまでも無い。

また、表 3 のプライマーやプローブは、配列表にも示した通り DNA であるが、同じ塩基を有する RNA や、DNA と RNA のキメラであっても良い。但し、安定性等の点から DNA が好ましい。

20

【 0 1 2 9 】

上述の表 1 ~ 3 等から明らかな通り、本発明のマーカ―は、従来 of C 型肝炎の治療効果予測マーカ―に比べても、P 値がかなり小さく、予測的中率が高いものであるとすることができる。

その中でも表 3 で示した SNP 番号 42 ~ 52 の 11 SNPs は特に P 値が小さく、中でも SNP 45 ~ 51 の 7 SNPs は格段に P 値が小さく、これらのものは、予測的中率が、極めて高いものである。

【 0 1 3 0 】

[C 型肝炎の予防又は治療剤]

SNP 番号 42 ~ 51 のマイナーアリル (リスクアリル) を、ホモあるいはヘテロで有する患者 10 人 (主に PEG-IFN/RBV 併用療法において治療が無効であった患者 : NVR) 及びメジャーアリルをホモで有する患者 10 人 (主に PEG-IFN/RBV 併用療法において治療が有効であった患者 : VR) の治療前の末梢血単核球から、それぞれ RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR 法により IL28 mRNA レベルを検討した結果を、図 1 に示す。

30

【 0 1 3 1 】

図 1 から分かる通り、マイナーアリルをホモあるいはヘテロで有する群 (主に NVR) では、メジャーアリルをホモで有する群 (主に VR) に比べて、有意に IL28 の mRNA 発現レベルが低下していたことから、IL28B の発現量も有意に低下している可能性が高い。

【 0 1 3 2 】

つまりこのことは、IL28B 又はその遺伝子等が、C 型肝炎の予防又は治療剤として役立つ可能性が高いことを意味している。

40

【産業上の利用可能性】

【 0 1 3 3 】

本発明は、より精度の高い、C 型肝炎の治療効果の予測を行うことが可能であり、特に「IFN 療法」, 中でも、昨今の主流となっている「PEG 化 IFN / RBV 併用療法」における、従来にはない正確な予測が可能となるため、臨床的な意義は大きい。

【配列表フリーテキスト】

【 0 1 3 4 】

(配列番号 59 においては、小文字は非翻訳領域, 大文字は、翻訳領域の DNA を表す。)

配列番号 1 : sense primer for SNP42: 5' TATAAAGAAAAGGACAGGCCACTTTGGTACGCCAA 3'

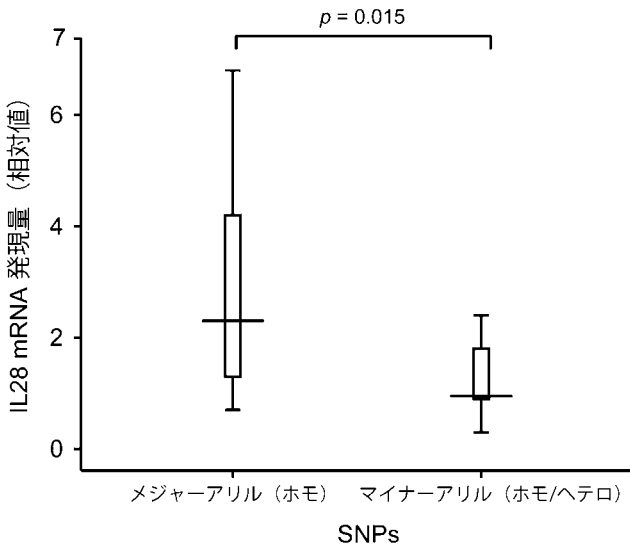
50

- 配列番号 2 : antisense primer for SNP42: 5' TAACCTCTCTGAGTACCAGCTTCTTCATTTTCAAGGT
AGAA 3'
- 配列番号 3 : sense primer for SNP43: 5' TGGGTTGTCCACCTGGACCCAATGTCATCACAAAA 3'
- 配列番号 4 : antisense primer for SNP43: 5' GGAGGGAAGGAAGTTCTGACACATGCTACAATAAAAA
TGAA 3'
- 配列番号 5 : sense primer for SNP44,45,46 : 5' GTCAGCCATCCTCCAATCCCATCAGAGTGGTCTAA
3'
- 配列番号 6 : antisense primer for SNP44,45,46 : 5' TCTCAGGTTGCATGACTGGCGGAAGGGTCAG
ACACA 3'
- 配列番号 7 : sense primer for SNP47,48,49 : 5' TCAGTTTCTCTTTCCCTCCAGCTGCTCATCTGGCT
CA 3' 10
- 配列番号 8 : antisense primer for SNP47,48,49 : 5' GAGGGACAATGGAGAAGGAGAAGGTGAAGGG
GCCA 3'
- 配列番号 9 : sense primer for SNP50,51 : 5' CCAACAAAGTGAGACTGCATCTCTGGGGAAAAAAA 3'
- 配列番号 10 : antisense primer for SNP50,51: 5' AGTAACACTTGTTCCTTGTA AAAAGATTCCATC
CATACAAAAA 3'
- 配列番号 11 : sense primer for SNP52 : 5' CGCAGCTCTGAACAAGATCTTGT TTTCTTGAAAAAGTCA
3'
- 配列番号 12 : antisense primer for SNP52 : 5' TGGGTAAAGTAATGAAGCAACAGCCGCTTTCTCTAA
3' 20
- 配列番号 13 : sense primer for SNP53 : 5' TGGCCAACGTGGTGAAACCCCATCTGTACTAAAAATA 3
,
- 配列番号 14 : antisense primer for SNP53 : 5' TTCTTACAATTGCACGTGAATCCACAATTATGTCA
AAGTA 3'
- 配列番号 15 : sense primer for SNP54,55 : 5' ATATCCTGTTTTACTTACATTGAGTGTGTGTGCAGA
TGAA 3'
- 配列番号 16 : antisense primer for SNP54,55 : 5' ATACACACACAAAACAGTAGTTGAGAAAAACA
TGTCTGTA 3'
- 配列番号 17 : query probe for SNP42 : 5' ATTTTGTGTATTTTGTCTCTGC 3'
- 配列番号 18 : query probe for SNP42 : 5' GAATTTTGTGTATTTTGTCTCTGT 3' 30
- 配列番号 19 : query probe for SNP43 : 5' ATGCTGTATGATTCCCCCTA 3'
- 配列番号 20 : query probe for SNP43 : 5' GCTGTATGATTCCCCCTC 3'
- 配列番号 21 : query probe for SNP44 : 5' GAGAAGTCAAATTCCTAGAAAACA 3'
- 配列番号 22 : query probe for SNP44 : 5' AGAAGTCAAATTCCTAGAAAACG 3'
- 配列番号 23 : query probe for SNP45 : 5' CGGAAGATGTAACCACAGAAG 3'
- 配列番号 24 : query probe for SNP45 : 5' CGGAAGATGTAACCACAGAAA 3'
- 配列番号 25 : query probe for SNP46 : 5' AGCCAGTGTGGTCAGGTA 3'
- 配列番号 26 : query probe for SNP46 : 5' CCAGTGTGGTCAGGTG 3'
- 配列番号 27 : query probe for SNP47 : 5' TCTGCTGAAGGACTGCAG 3'
- 配列番号 28 : query probe for SNP47 : 5' TCTGCTGAAGGACTGCAA 3' 40
- 配列番号 29 : query probe for SNP48 : 5' GTGGGCAGCCTCTG 3'
- 配列番号 30 : query probe for SNP48 : 5' GTGGGCAGCCTCTC 3'
- 配列番号 31 : query probe for SNP49 : 5' CTGCCCTTCTGTCAGG 3'
- 配列番号 32 : query probe for SNP49 : 5' ACTGCCCTTCTGTCAGA 3'
- 配列番号 33 : query probe for SNP50 : 5' GGTTC AATTTGGGTGAC 3'
- 配列番号 34 : query probe for SNP50 : 5' GGTTC AATTTGGGTGAA 3'
- 配列番号 35 : query probe for SNP51 : 5' TGTGCCACTACTATGCTCT 3'
- 配列番号 36 : query probe for SNP51 : 5' TGCCACTACTATGCTCC 3'
- 配列番号 37 : query probe for SNP52 : 5' CATCCTCACCAAAGCTTAG 3'
- 配列番号 38 : query probe for SNP52 : 5' CATCCTCACCAAAGCTTAC 3' 50

agccactgggagcccagaaccagacagccccgacccatccccctccctccctacagGAGTCCCCTGGCTGCCTCGAGGCC
TCTGTACCTTCAACCTCTTCCGCCTCTCACGCGAGACCTGAATTGTGTTGCCAGCGGGGACCTGTGTGTCTGAccctt
ccgccagtcatacaacctgagat t t t a t t a t a a a t a g c c a c t t g g c t a a t t a t t g t c a c c c a g t c g c t a t t a t g t
a t t t g t g t a t g t a a a t c c a a c t c a c c t c c a g g a a a a t g t t a t t t t c t a c t t t t g a a a t c c t g t t g a a a t a a a c a a t
g a g g a a a a g a c a c c c a t g a c g t g g g a c t g t g t g c g t t g g t g t a t t t c c t t t g c a t t g c t g c c a t a a c a a a t t a c c c
t a a a a g t a g c a t c t a g a a c a g c a g g t t c a t t g a g t c t g t g c t g t c c a c t g g g g t c c c c a g g t c a c a t g t c a c t a t c g a g c
a c c t g g a a t g t a g g t g g t g c a a c c t c a t t t t t c a g t g a g t g t a a a a c a t a c c c c a g a a t t t g a a g a t t t a c t g t g g a g a
a a a a a a a a a a a g t a a a a c a g c t t a a t t a t a a t t t a t a t a t t c a t t a g a t g t t g a a a t g a t a g c a c t t t g g a t g t a t t g g g
t g a a a t g a a g c a t c t t t a a a a t t a a t t t a g a g c c t g g a t g t g a t t g c t c a a g c c t g t a a t c a c a g c a c t t t g g g t g g c t g
a g t t g g g a g g a t c a c t t g a g c c c a g a c c a g c c t g g g c a a c a t a g c a a g a t c c t g t c t c t a t a a a a a a t a g a g a a t t g g c
t g g g t g t g g t g g c a a g c c c a t a a t c c c a g c t a c t g g t g g a a g c t g a g a t g g g a g g a c t g t t t g a g g t c a g g a g t t c a c
g a c c a g c c t g a g c a a c a g c a a g a t c c t g t c t c t t g c g t g a t c a c a t c t c a c t g t a g c c t c a a a c t c c t g g g c t c a a g t g a
t t c t c t c t c c t c g g c a c c a t c c t c c a c c c t c t c c a g c c c c t c c c c g a a c t g g g a t t a c a g g c t t g a g t c a c c g g g t c c a g
c c c a t t c t c t t t c c a a g a a g c c c t g a a t t g t a t a a g c a a a c a t g a g g t c t c a c t a a c c c t g g a t a a g c c c c t a c a g a t g
a g g a g g a c a a c t t g g a t c a g g g a c c c c t g c t g a g t 3'

10

【 図 1 】



【 図 2 】

IL28Bfullstream 1 attaagaatattggccctctgggatggtgctcacactgaatcccagcaatttggag 60
.....
IL28Bfullstream 61 gcttagacagagagatgacttgacatcaggantttgagaccagccttgccaacatggtg 120
.....
IL28Bfullstream 121 aacgcatctctactaanaatataaaaattgctgggaatggtgccaanaattgtaac 180
.....
IL28Bfullstream 181 tcagctacttgggaggtaaggcaagaatgcttgaaaccagaggcggaggttcag 240
.....
IL28Bfullstream 241 ttgccaagattttgcactgcaactcagcctgggtgaccgaacagacccctgtctcaag 300
.....
IL28Bfullstream 301 tatatatatatatatatatatatatccaggagtggtgctcaggcctgtaacttcag 360
.....
IL28Bfullstream 361 cacttcaataggctgggtgaggagatgcttgaccagagatttgaggctgcatggg 420
.....
IL28Bfullstream 421 ctgtgatcatgcccttgcactgagtgacagagtgagaccctgtcttaaacacaacaaa 480
.....
IL28Bfullstream 481 acagagcaggtggaatcctcttggnaacctaccctctgtaggtaccctgagctccc 540
.....
IL28Bfullstream 541 atcagtttctcttccctccagctgctcaactggtcaactgacctgacctgcttgggc 600
.....
IL28Bfullstream 601 tttcccagcctggggctccccctgggtggcggctgtcttaacctgaggtgtgtttcacttt 660
.....
IL28Bfullstream 661 tctacatcagctgggactgcccctctgtcagppataaaagctgccccatggagctcagg 720
.....
IL28Bfullstream 721 caggattacatcccagacagagctcaaaactgacagaagagtcgaagccagacacag 780
.....
IL28Bfullstream 781 tctgagatccagaaggggactgaaagaacagagactccagacaagcccaaacagac 840
.....
IL28Bfullstream 841 cctgggtgacagcctcagagtgcttctctgctgacaagaacagagatcaggatGAAA 900
.....
IL28Bfullstream 901 CTAGgtggtccacatctctgtcctgctcagctctgagccttgcctcagtgggc 960
.....
IL28Bfullstream 961 agcctctgattccccagctcccccttctctctgtgacacagACATGACCGGGACTGCA 1020
.....
IL28Bfullstream 1021 TGCCAGTGTGGTGTGATGGCCGAGTGTGACCGTGACTGGAGCAGTCTGTGCCCA 1080
.....
IL28Bfullstream 1081 GGCTCCGCGGGCTCTCCGGATGCAAGGGGCTGCCACATAGCCAGTTCAAGTCCCTGT 1140
.....

【 図 3 】

```

IL28Bfullstream 1141 CTCACAGGAGCTGCAGGCCTTAAGAGGGCCAAAGATGCCTTAgtaggtctccccctgc 1200
.....

IL28Bfullstream 1201 cctcctgcatggactagcctccaccgcactccoaaggtcaccatgcttcccaactcc 1260
.....

IL28Bfullstream 1261 agcttctctcaclgggttagcctccaccctccctgagtgagctctctcctcctact 1320
.....

IL28Bfullstream 1321 gcaggactgaactcatgttttctctgagaagagggtcctctaccatcctccagragtto 1380
.....

IL28Bfullstream 1381 acctccctctcctgttgcagccactctcaatccctcagagtgatcaacctcaacc 1440
.....

IL28Bfullstream 1441 cctcctgctggggttaacctgtgcctttgctctagGAAGATCGCTTCTGCTGAAGGA 1500
.....
rs8103142
IL28Bfullstream 1501 CTGCAATGCGCCGCTCCGCCTTCCCCAGGACCTGGGACCTGAGGCAGCTGCAggtgag 1560
.....
rs11381222
IL28Bfullstream 1561 aggggggtcaggccaccctgcctccagccctgctcactggctctgtagtgagccc 1620
.....

IL28Bfullstream 1621 cttaccctctcctctcctcctgtcctctctctctcccaacctgctaccctctcc 1680
.....
rs11381222
IL28Bfullstream 1681 tctgctctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcct 1740
.....

IL28Bfullstream 1741 tctctctctctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcct 1800
.....

IL28Bfullstream 1801 tcacctctcctcctgGTGAGGAGGGCCCCGGTGGCTTGGAGGCTGAGCTGGCCCTGACGC 1860
.....

IL28Bfullstream 1861 TGAAGGTTTGGAGGCCACCCTGCACTGACCCAGCCCTGGGGATCTCTGGACACGC 1920
.....

IL28Bfullstream 1921 CCCCTCACACCTGACCATATCCTCTCCAGCTCCGGGCTGTgtgagtcagagacc 1980
.....

IL28Bfullstream 1981 cgggcacccaggtctgtgagctctgagcagctcctccctggccaagpcccagctca 2040
.....

IL28Bfullstream 2041 cacaccgctcctctgccacagATCCAGCTCAGCCACGGGAGGCCAGGACCCGG 2100
.....

IL28Bfullstream 2101 GGCCGCTCCACCATTTGGCTGACCCGGCTCCAGGAGGCCCAAAAAGgtgagtgaccg 2160
.....

IL28Bfullstream 2161 ggaagagagggactgaggtctgggagccactggagcccagaaccagacagcccctga 2220
.....

IL28Bfullstream 2221 cccatccctctcctcctcagGAGTCCCTGGCTGCTCGAGGCTCTGTCACTTCAAC 2280
.....

IL28Bfullstream 2281 CTCTCCGCTCCTCACGGGAGACTGAATTGTGTGTCAGCGGGACCTGTGTCTGA 2340
.....

```

【 配 列 表 】

2011041526000001 . app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

(74)代理人 100163544

弁理士 平田 緑

(74)代理人 100113044

弁理士 木島 智子

(72)発明者 田中 靖人

愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 公立大学法人名古屋市立大学内

(72)発明者 溝上 雅史

千葉県市川市国府台1-7-1 国立国際医療センター国府台病院内

(72)発明者 徳永 勝士

東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人 東京大学内

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA02 CA09 CA11 EA04 GA11 HA17

4B063 QA05 QA17 QA18 QQ08 QQ43 QQ52 QR08 QR32 QR56 QR62

QS25 QS34 QX02

4C084 AA02 AA03 AA13 BA01 BA08 BA22 CA18 DA12 NA14 ZA752

ZB332

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB33