

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6266347号
(P6266347)

(45) 発行日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(24) 登録日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(51) Int.Cl.		F I	
C07K 16/20	(2006.01)	C O 7 K 16/20	Z N A
C07K 16/28	(2006.01)	C O 7 K 16/28	
C07K 14/47	(2006.01)	C O 7 K 14/47	
C07K 14/705	(2006.01)	C O 7 K 14/705	
C12M 1/34	(2006.01)	C 1 2 M 1/34	F

請求項の数 11 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-554222 (P2013-554222)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月27日(2012.12.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2012/083889
 (87) 国際公開番号 W02013/108561
 (87) 国際公開日 平成25年7月25日(2013.7.25)
 審査請求日 平成27年6月5日(2015.6.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2012-6354 (P2012-6354)
 (32) 優先日 平成24年1月16日(2012.1.16)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000006769
 ライオン株式会社
 東京都墨田区本所1丁目3番7号
 (74) 代理人 100089118
 弁理士 酒井 宏明
 (72) 発明者 内山 千代子
 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
 (72) 発明者 栗田 啓
 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
 (72) 発明者 福島 絵里子
 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドおよびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の(A-7)、(A-13)、(A-19)、(A-25)、(A-31)、(B-7)、(B-13)、(B-19)、(B-25)、(B-31)、(C-7)、(C-13)、(C-19)、(C-25)、(C-31)、(F-7)、(G-7)、(H-7)からなる群から選択されるペプチドであるメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーに特異的に結合する抗体またはアプタマー。

(A-7) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位~54位からなるポリペプチド;

(A-13) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~54位からなるポリペプチド;

(A-19) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号55位~79位からなるポリペプチド;

(A-25) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位からなるポリペプチド;

(A-31) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位からなるポリペプチド;

(B-7) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位~54位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド;

10

20

(B - 1 3) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 1 9) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 2 5) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 7 9 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 3 1) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 3 5 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 1 3) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 1 9) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 2 5) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 7 9 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 3 1) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 3 5 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(F - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位からなるポリペプチド；

(G - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド

【請求項 2】

下記の (A - 7)、(A - 1 3)、(A - 1 9)、(A - 2 5)、(A - 3 1)、(B - 7)、(B - 1 3)、(B - 1 9)、(B - 2 5)、(B - 3 1)、(C - 7)、(C - 1 3)、(C - 1 9)、(C - 2 5)、(C - 3 1)、(F - 7)、(G - 7)、(H - 7) からなる群から選択されるペプチドであるメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーに特異的に結合する抗体またはアプタマーが担体に固相化された、マイクロアレイ。

(A - 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位からなるポリペプチド；

(A - 1 3) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位からなるポリペプチド；

(A - 1 9) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位からなるポリペプチド；

(A - 2 5) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 7 9 位からなるポリペプチド；

10

20

30

40

50

(A - 31) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～35位からなるポリペプチド；

(B - 7) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位～54位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 13) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～54位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 19) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位～79位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(B - 25) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～79位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 31) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～35位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 7) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位～54位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(C - 13) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～54位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 19) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位～79位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 25) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～79位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 31) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～35位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

30

(F - 7) 配列番号2のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号264位～275位からなるポリペプチド；

(G - 7) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位～275位のアミノ酸配列において、1個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H - 7) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位～275位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド

40

【請求項3】

被験者から採取された生体試料における、下記の(A - 7)、(A - 13)、(A - 19)、(A - 25)、(A - 31)、(B - 7)、(B - 13)、(B - 19)、(B - 25)、(B - 31)、(C - 7)、(C - 13)、(C - 19)、(C - 25)、(C - 31)、(F - 7)、(G - 7)、(H - 7)からなる群から選択されるペプチドであるメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーの量または有無を測定する、メタボリックシンドローム罹患リスクの判定方法。

(A - 7) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位～54位からなるポリペプチド；

(A - 13) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～54位からな

50

るポリペプチド；

(A - 19) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 55 位～79 位からなるポリペプチド；

(A - 25) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 23 位～79 位からなるポリペプチド；

(A - 31) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 23 位～35 位からなるポリペプチド；

(B - 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 27 位～54 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(B - 13) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～54 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 19) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 55 位～79 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 25) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～79 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 31) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～35 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(C - 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 27 位～54 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 13) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～54 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 19) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 55 位～79 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患

30

リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 25) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～79 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患

リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C - 31) 配列番号 1 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 23 位～35 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患

リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(F - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 264 位～275 位からなるポリペプチド；

(G - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 264 位～275 位のアミノ酸配列において、1 個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(H - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号 264 位～275 位のアミノ酸配列と 90% 以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド

【請求項 4】

被験者から採取された生体試料における、前記メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーの量が、健常者から採取された生体試料における当該量に比べて高い場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定する請求項 3 に記載の判定方法。

【請求項 5】

50

被験者から採取された生体試料における、前記メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーの量が、メタボリックシンドローム患者から採取された生体試料における当該量に比べて同一または高い場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定する請求項3に記載の判定方法。

【請求項6】

前記メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーの量の測定を、質量分析法と、請求項1に記載の抗体またはアプタマーを用いる免疫測定法と、請求項2に記載のマイクロアレイを用いる免疫測定法との中から選ばれる方法により行う、請求項3～5のいずれか一項に記載の判定方法。

【請求項7】

2つ以上のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーの組み合わせを変数とする多変量解析を行う請求項3に記載の判定方法。

【請求項8】

多変量解析が、ロジスティック回帰分析である請求項7に記載の判定方法。

【請求項9】

生体試料が、唾液である請求項3～8のいずれか一項に記載の判定方法。

【請求項10】

請求項1の抗体またはアプタマー、もしくは、請求項2のマイクロアレイを含む、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用キット。

【請求項11】

更にガムを含む、請求項10に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドおよびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、日本ではメタボリックシンドローム有病者が増加しており、メタボリックシンドローム予備軍をあわせると該当者数が2000万人にのぼるとされている。メタボリックシンドロームは重篤の場合には動脈硬化を引き起こし、心筋梗塞または脳梗塞を招くため、早期発見と予防が重要である。早期発見を目的として2008年4月から特定検診（メタボ検診）が義務化された。メタボリックシンドローム予防策としては食品の摂取が挙げられ、肥満および/またはメタボリックシンドローム予防をうたう特定保健用食品を含む機能性食品が市場に出ている。

【0003】

一方、生体中に含まれ、疾病診断の指標となるマーカー物質が種々報告されている。例えば、非特許文献1には小児1型糖尿病患者において唾液中のプロリンリッチペプチドであるP-Bペプチドが優位に減少することが記載されている。非特許文献2にはGIPR遺伝子の多型が糖負荷試験における2時間後の血糖値と相関関係を有することが記載されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Mol Cell Proteomics . 2010 Oct : 9 (10) : 2099 - 108

【非特許文献2】Nature Genet . 2010 Feb : 42 (2) : 142 - 148

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

しかしながら、機能性食品のメタボリックシンドローム予防効果は実感がみえにくく、消費者が使用継続のモチベーションを維持しにくいという問題があった。メタボリックシンドロームの指標となり得るマーカー物質は今のところ見出されていなかった。

【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、生体内のメタボリックシンドロームの罹患リスクを精度良く判定可能なマーカー物質を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、P - BペプチドおよびG I P Rのアミノ酸配列の一部が、メタボリックシンドロームの罹患リスクを判定するためのマーカーペプチドとして有用であること、および唾液などの生体試料中における、該マーカーペプチドの量を判定することにより、メタボリックシンドロームの罹患リスクを判定できることを見出した。本発明に係る知見に基づくものである。

【 0 0 0 8 】

本発明は、以下の〔 1 〕～〔 1 2 〕を提供する。

〔 1 〕下記の（ A ）～（ J ）からなる群から選択される、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチド。

（ A ）配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド；

（ B ）配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基において、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

（ C ）配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

（ D ）配列番号 1 のアミノ酸配列中、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

（ E ）配列番号 1 のアミノ酸配列と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの、連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

（ F ）配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド；

（ G ）配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基において、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

（ H ）配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド；

（ I ）配列番号 2 のアミノ酸配列中、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；および

（ J ）配列番号 2 のアミノ酸配列と、9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド

〔 2 〕上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドに結合する抗体またはアプタマー。

〔 3 〕上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドに結合する抗体またはアプタマーが担体に固相化された、マイクロアレイ。

〔 4 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンド

10

20

30

40

50

ローム罹患リスク判定用マーカペプチドの量または有無を測定する、メタボリックシンドローム罹患リスクの判定方法。

〔 5 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカペプチドの量が、健常者から採取された生体試料における当該量に比べて高い場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定する上記〔 4 〕に記載の判定方法。

〔 6 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカペプチドの量が、メタボリックシンドローム患者から採取された生体試料における当該量に比べて同一または高い場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定する上記〔 4 〕に記載の判定方法。

〔 7 〕上記〔 1 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカペプチドの量の測定を、質量分析法と、〔 2 〕に記載の抗体またはアプタマーを用いる免疫測定法と、〔 3 〕に記載のマイクロアレイを用いる免疫測定法との中から選ばれる方法により行う、上記〔 4 〕～〔 6 〕のいずれか一項に記載の判定方法。

〔 8 〕2つ以上のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカペプチドの組み合わせを変数とする多変量解析を行う上記〔 4 〕に記載の判定方法。

〔 9 〕多変量解析が、ロジスティック回帰分析である上記〔 8 〕に記載の判定方法。

〔 10 〕生体試料が、唾液である上記〔 4 〕～〔 9 〕のいずれか一項に記載の判定方法。

〔 11 〕上記〔 2 〕の抗体またはアプタマー、もしくは、上記〔 3 〕のマイクロアレイを含む、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用キット。

〔 12 〕更にガムを含む、上記〔 11 〕に記載のキット。

【 0 0 0 9 】

本発明は、メタボリックシンドロームの診断にも応用することができる。メタボリックシンドロームの診断方法としては、例えば以下の態様が挙げられる。

〔 13 〕上記〔 A 〕～〔 J 〕からなる群から選択される、メタボリックシンドローム診断用マーカペプチド。

〔 14 〕上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドに結合する抗体またはアプタマー。

〔 15 〕上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドに結合する抗体またはアプタマーが担体に固相化された、マイクロアレイ。

〔 16 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム罹患診断用マーカペプチドの量または有無を測定する、メタボリックシンドロームの診断方法。

〔 17 〕被験者がヒトである上記〔 16 〕に記載の診断方法。

〔 18 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドの量が、健常者から採取された生体試料における当該量に比べて高い場合に、メタボリックシンドロームに罹患していると判定する上記〔 16 〕または〔 17 〕に記載の診断方法。

〔 19 〕被験者から採取された生体試料における、上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドの量が、メタボリックシンドローム患者から採取された生体試料における当該量に比べて同一または高い場合に、メタボリックシンドロームに罹患していると判定する上記〔 16 〕または〔 17 〕に記載の診断方法。

〔 20 〕上記〔 13 〕に記載のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドの量の測定を、質量分析法と、〔 14 〕に記載の抗体またはアプタマーを用いる免疫測定法と、〔 15 〕に記載のマイクロアレイを用いる免疫測定法との中から選ばれる方法により行う、上記〔 16 〕～〔 19 〕のいずれか一項に記載の診断方法。

〔 21 〕2つ以上のメタボリックシンドローム診断用マーカペプチドの組み合わせを変数とする多変量解析を行う上記〔 16 〕または〔 17 〕に記載の診断方法。

〔 22 〕多変量解析が、ロジスティック回帰分析である上記〔 21 〕に記載の診断方法。

〔 23 〕生体試料が、唾液である上記〔 16 〕～〔 22 〕のいずれか一項に記載の診断方

10

20

30

40

50

法。

〔24〕上記〔14〕の抗体またはアプタマー、もしくは、上記〔15〕のマイクロアレイを含む、メタボリックシンドローム診断用キット。

〔25〕更にガムを含む、上記〔24〕に記載のキット。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、メタボリックシンドロームの罹患リスクを精度良く判定できる。本発明を利用して医師の診断に先立ってメタボリックシンドロームの罹患リスクの判定を行えば、メタボリックシンドロームの予防策を早期に講じることができ、メタボリックシンドロームへの罹患を未然に防ぐことができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1は、各被験者群のP-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴のピーク強度を示す図である。

【図2】図2は、各被験者群のGI PRペプチド断片のピーク強度を示す図である。

【図3】図3は、各被験者群のP-Bペプチド断片(2)²³⁻⁵⁴のピーク強度を示す図である。

【図4】図4は、各被験者群のP-Bペプチド断片(3)⁵⁵⁻⁷⁹のピーク強度を示す図である。

【図5】図5は、各被験者群のP-Bペプチド断片(4)²³⁻⁷⁹のピーク強度を示す図である。

20

【図6】図6は、各被験者群のP-Bペプチド断片(5)²³⁻³⁵のピーク強度を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、メタボリックシンドロームの罹患リスク判定に関する。本発明においてメタボリックシンドロームの罹患リスクの判定とは、被験者がメタボリックシンドロームに罹患しているかどうか、既に治癒したかどうか、または今後罹患する可能性があるかどうかの判定(評価、判別、鑑別、推定)を行うこと、もしくは、被験者がメタボリックシンドロームの罹患リスクを有するか有しないかの区別(分類)を行うことを意味する。罹患リスクの判定は、被験者がメタボリックシンドロームを発症しているかどうか、既に治癒したかどうか、および今後発症する可能性があるかどうかの判定を意味する。罹患リスクの判定の精度は、被験者のうち、通常、統計学的に有意な割合の被験者において、メタボリックシンドロームの罹患リスクを正しく判定できる程度であり、例えば50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、85%以上、90%以上の被験者においてメタボリックシンドロームの罹患リスクを正しく判定できる程度である。本発明の判定方法は、医師の診断前の予備的な判定方法として有用である。

30

【0013】

本発明においてメタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満が原因で、高血糖、高血圧または高脂血が引き起こされる状態を言う。日本肥満学会が日本人を対象として規定した基準(2005年)によれば、実施例に示す項目a)~d)のいずれか1つ以上に該当することを意味する。

40

【0014】

本発明における被験者は、通常は動物であり、好ましくは、ヒト、実験動物(マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギなど)であり、より好ましくはヒトである。

【0015】

(1)本発明のマーカーペプチド

本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドは、上記の(A)~(J)からなる群から選択される1以上である。

【0016】

50

本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドを用いてメタボリックシンドローム罹患リスクを判定する場合、(A)～(J)から選ばれる1種類を用いればよいが、2種類以上を組み合わせるとより高精度な判定が可能である。2種類以上の組み合わせの場合、(A)～(E)からなる群より選ばれる1種以上のペプチドと、(F)～(J)からなる群より選ばれる1種以上のペプチドとの組み合わせであることが好ましい。2種類以上の組み合わせの好ましい例は、項目(4)にて列記する。

【0017】

(1-1)(A)～(C)について

(A)～(C)において、配列番号1のアミノ酸配列は、ヒトP-Bペプチド(Submaxillary gland androgen-regulated protein 3B, Proline-rich peptide P-B, Proline-rich protein 3)をコードするアミノ酸配列である(全長79アミノ酸)。P-Bペプチドは、プロリン(P)が多く含まれるプロリンリッチプロテイン(PRP)ファミリーに属するペプチドである。

10

【0018】

(A)～(C)において、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基は、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する11個以上のアミノ酸残基であることが好ましく、連続する12個以上のアミノ酸残基であることがより好ましく、連続する13個以上のアミノ酸残基であることが更に好ましい。上限の規定は特にはなく、配列番号1のアミノ酸配列の全長(79残基)またはこれを超えていてもよいが、例えば、100個以下、90個以下、80個以下、70個以下、60個以下である。

20

【0019】

(A)～(C)において、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基において、10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号27位～54位の少なくとも一部、23位～54位の少なくとも一部、55位～79位の少なくとも一部、23位～79位の少なくとも一部、または23位～35位の少なくとも一部が含まれることが好ましい。10個以上のアミノ酸残基が、配列番号1のアミノ酸残基番号27位～54位の中の連続する10個以上のアミノ酸残基、23位～54位の中の連続する10個以上のアミノ酸残基、55位～79位の中の連続する10個以上のアミノ酸残基、23位～79位の中の連続する10個以上のアミノ酸残基、または23位～35位の連続する10個以上のアミノ酸残基を含むことがより好ましい。10個以上のアミノ酸残基が、配列番号1のアミノ酸残基番号27位～54位のアミノ酸配列、23位～54位のアミノ酸配列、55位～79位のアミノ酸配列、23位～79位のアミノ酸配列、23位～35位のアミノ酸配列または配列番号1のアミノ酸配列であることが更に好ましい。

30

【0020】

(A)は、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチドであればよく、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチドであることが好ましい。

【0021】

(B)は、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

40

【0022】

(C)は、配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号1のアミノ酸配列のう

50

ちの連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなる、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【0023】

(B)において、1または数個のアミノ酸残基の変異は、アミノ酸配列中の1つの領域に存在していてもよいが、複数の異なる領域に存在していてもよい。用語「1または数個」は、マーカーペプチドの機能または特性を大きく損なわない範囲を示すものである。「1個または数個」とは、例えば、「1個または3個」、「1個または2個」または「1個」をいう。

【0024】

アミノ酸配列において変異(欠失、付加、置換または挿入)が許容されるアミノ酸残基の位置は、当業者に自明である。具体的には、当業者は、1)同種の活性を有する複数のタンパク質のアミノ酸配列(例、配列番号1により表されるアミノ酸配列、および他のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドのアミノ酸配列)を比較し、2)相対的に保存されている領域、および相対的に保存されていない領域を明らかにし、次いで、3)相対的に保存されている領域および相対的に保存されていない領域から、それぞれ、機能に重要な役割を果たし得る領域および機能に重要な役割を果たし得ない領域を予測できるので、構造および機能の相関性を認識できる。したがって、当業者は、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーのアミノ酸配列において変異が許容されるアミノ酸残基の位置を推定できる。

【0025】

アミノ酸残基の置換による変異を含む場合、アミノ酸残基の置換は、保存的置換であってもよい。本明細書中で用いられる場合、用語「保存的置換」とは、所定のアミノ酸残基を、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換することをいう。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野で周知であり、例えば、塩基性側鎖を有するアミノ酸(例、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸(例、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電性極性側鎖を有するアミノ酸(例、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖を有するアミノ酸(例、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、位分岐側鎖を有するアミノ酸(例、スレオニン、バリン、イソロイシン)、芳香族側鎖を有するアミノ酸(例、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)、ヒドロキシル基(例、アルコール性、フェノール性)含有側鎖を有するアミノ酸(例、セリン、スレオニン、チロシン)、および硫黄含有側鎖を有するアミノ酸(例、システイン、メチオニン)が挙げられる。好ましくは、アミノ酸の保存的置換は、アスパラギン酸とグルタミン酸との間での置換、アルギニンとリジンとヒスチジンとの間での置換、トリプトファンとフェニルアラニンとの間での置換、フェニルアラニンとバリンとの間での置換、ロイシンとイソロイシンとアラニンとの間での置換、およびグリシンとアラニンとの間での置換であってもよい。

【0026】

(C)において、アミノ酸配列に対する相同性(例えば、同一性、類似性)は90%以上であるが、好ましくは95%、より好ましくは98%以上、更に好ましくは99%以上である。

【0027】

アミノ酸配列の相同性(例えば、同一性、類似性)は、例えばKarlinおよびAltschulによるアルゴリズムBLAST(Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 5873(1993))またはPearsonによるFASTA(Methods Enzymol., 183, 63(1990))を用いて決定することができる。アルゴリズムBLASTに基づいて、BLASTP、BLASTNとよばれるプログラムが開発されているので(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>参照)、これらのプログラムをデフォルト設定で用いて、アミノ酸配列の相同性を計算しても

10

20

30

40

50

よい。

【 0 0 2 8 】

(A) としては、例えば (A - 1) ~ (A - 3 3) が挙げられる :

(A - 1) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド ;

(A - 2) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

(A - 3) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

10

(A - 4) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド ;

(A - 5) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド ;

(A - 6) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位を含むポリペプチド ;

(A - 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 位 ~ 5 4 位からなるポリペプチド ;

(A - 8) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

20

(A - 9) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

(A - 1 0) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド ;

(A - 1 1) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド ;

(A - 1 2) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位を含むポリペプチド ;

30

(A - 1 3) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 5 4 位からなるポリペプチド ;

(A - 1 4) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

(A - 1 5) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

(A - 1 6) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド ;

40

(A - 1 7) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド ;

(A - 1 8) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位を含むポリペプチド ;

(A - 1 9) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 5 5 位 ~ 7 9 位からなるポリペプチド ;

(A - 2 0) 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 3 位 ~ 7 9 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド ;

50

(A - 21) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~79位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド；

(A - 22) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド；

(A - 23) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド；

(A - 24) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位を含むポリペプチド；

(A - 25) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位からなるポリペプチド；

10

(A - 26) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド；

(A - 27) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド；

(A - 28) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド；

(A - 29) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド；

20

(A - 30) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位を含むポリペプチド；

(A - 31) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位からなるポリペプチド；

(A - 32) 配列番号1のアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

(A - 33) 配列番号1のアミノ酸配列からなるポリペプチド。

【0029】

(B)としては、例えば(B - 1)~(B - 33)が挙げられる：

(B - 1) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

30

(B - 2) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号27位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 3) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号27位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(B - 4) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B - 5) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

50

(B-6) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位~54位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-7) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位~54位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-8) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(B-9) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-10) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(B-11) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-12) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~54位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-13) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~54位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

30

(B-14) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号55位~79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-15) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号55位~79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(B-16) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号55位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-17) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号55位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判

50

定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-18) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位~79位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-19) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位~79位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-20) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(B-21) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-22) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(B-23) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-24) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~79位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

30

(B-25) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~79位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-26) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(B-27) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-28) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-29) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選

50

ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-30) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~35位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-31) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~35位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(B-32) 配列番号1のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；および

(B-33) 配列番号1のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド。

【0030】

(C)としては、例えば(C-1)~(C-33)が挙げられる；

(C-1) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなる、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-2) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号27位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-3) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号27位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-4) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-5) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号27位~54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-6) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位~54位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-7) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号27位~54位のアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-8) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-9) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~54位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、メ

10

20

30

40

50

タボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-10) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-11) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～54位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-12) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～54位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(C-13) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位～54位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-14) 配列番号1のアミノ酸配列のうち連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号55位～79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-15) 配列番号1のアミノ酸配列のうち連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号55位～79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(C-16) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号55位～79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-17) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号55位～79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

30

(C-18) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位～79位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-19) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号55位～79位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-20) 配列番号1のアミノ酸配列のうち連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位～79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(C-21) 配列番号1のアミノ酸配列のうち連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位～79位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-22) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～79位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-23) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位～79位から選

50

ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-24) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~79位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-25) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~79位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-26) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-27) 配列番号1のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号23位~35位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-28) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-29) 配列番号1のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号23位~35位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-30) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~35位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-31) 配列番号1のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号23位~35位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(C-32) 配列番号1のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；および

(C-33) 配列番号1のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド。

【0031】

(1-2)(D)~(E)について

(D)~(E)において、配列番号1のアミノ酸配列については、上記項目(1-1)にて説明したとおりである。

【0032】

(D)~(E)において、配列番号1のアミノ酸配列中にそれぞれの変異を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基は、連続する11個以上のアミノ酸残基であることが好ましく、連続する12個以上のアミノ酸残基であることがより好ましく、連続する13個以上のアミノ酸残基であることが更に好ましい。上限の規定は特にはなく、配列番号1のアミノ酸配列中にそれぞれの変異を有するアミノ酸配列の全長(79残基)またはこれを超えていてもよいが、例えば、100個以下、90個以下、80個以下、70個以下、60個以下である。

【0033】

10

20

30

40

50

(D)において、配列番号1のアミノ酸配列中、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号1のアミノ酸配列中、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【0034】

(E)は、配列番号1のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号1のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【0035】

(D)における1または数個のアミノ酸残基の変異は、上記項目(1-1)において(B)に関し説明したのと同様である。

【0036】

(E)における相同性は、上記項目(1-1)において(C)に関し説明したのと同様である。

【0037】

(A)~(E)からなる群より選ばれるペプチドとしては、(A-2)~(A-31)、(B-2)~(B-31)および(C-2)~(C-31)からなる群より選ばれるペプチドが好ましく、(A-6)、(A-7)、(A-12)、(A-13)、(A-18)、(A-19)、(A-24)、(A-25)、(A-30)および(A-31)からなる群より選ばれるペプチドがより好ましく、(A-7)、(A-13)、(A-19)、(A-25)および(A-31)からなる群より選ばれるペプチドが更に好ましい。

【0038】

(1-3)(F)~(H)について

(F)~(H)において、配列番号2のアミノ酸配列は、ヒトGIPR(胃機能抑制ポリペプチド受容体、グルコース依存性インスリン分泌刺激ホルモン受容体、Gastric inhibitory polypeptide receptor、Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor)をコードするアミノ酸配列である(全長466アミノ酸)。

【0039】

(F)~(H)において、配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基は、配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する11個以上のアミノ酸残基であることが好ましく、連続する12個以上のアミノ酸残基であることがより好ましい。上限の規定は特にはなく、配列番号1のアミノ酸配列の全長(466残基)またはこれを超えていてもよいが、例えば、500個以下、400個以下、300個以下、200個以下、100個以下、90個以下、80個以下、70個以下、60個以下、50個以下、40個以下、30個以下、25個以下、20個以下、15個以下である。

【0040】

(F)~(H)において、配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基において、10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号264位~275位の少なくとも一部が含まれることが好ましく、10個以上のアミノ酸残基が配列番号2のアミノ酸残基番号264位~275位の中の連続する10個以上のアミノ酸残基であることがより好ましい。10個以上のアミノ酸残基が配列番号2のアミノ酸残基番号264位~275位のアミノ酸配列であること、または配列番号2のアミノ酸配列であることが更に好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

(F) は、配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチドであればよく、配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチドであることが好ましい。

【 0 0 4 2 】

(G) は、配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基において、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基において、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

10

【 0 0 4 3 】

(H) は、配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号 1 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基と 9 0 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列からなる、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【 0 0 4 4 】

(G) における 1 または数個のアミノ酸残基の変異は、上記項目 (1 - 1) において (B) に関し説明したのと同様である。

20

【 0 0 4 5 】

(H) における相同性は、上記項目 (1 - 1) において (C) に関し説明したのと同様である。

【 0 0 4 6 】

(F) としては、例えば (F - 1) ~ (F - 9) が挙げられる：
 (F - 1) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド；
 (F - 2) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含み、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド；
 (F - 3) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなり、かつ、前記 1 0 個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位の少なくとも一部が含まれる、ポリペプチド；
 (F - 4) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基を含むポリペプチド；
 (F - 5) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位から選ばれる連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基からなるポリペプチド；
 (F - 6) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位を含むポリペプチド；
 (F - 7) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 位 ~ 2 7 5 位からなるポリペプチド；
 (F - 8) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチド；および
 (F - 9) 配列番号 2 のアミノ酸配列からなるポリペプチド。

30

40

【 0 0 4 7 】

(G) としては、例えば (G - 1) ~ (G - 9) が挙げられる：
 (G - 1) 配列番号 2 のアミノ酸配列のうちの連続する 1 0 個以上のアミノ酸残基において、1 または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

50

(G-2) 配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号264位~275位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(G-3) 配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号264位~275位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

10

(G-4) 配列番号2のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号264位~275位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(G-5) 配列番号2のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号264位~275位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(G-6) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位~275位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

20

(G-7) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位~275位のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(G-8) 配列番号2のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；および

(G-9) 配列番号2のアミノ酸配列において、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド。

30

【0048】

(H)としては、例えば(H-1)~(H-9)が挙げられる：

(H-1) 配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなる、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-2) 配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号264位~275位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

40

(H-3) 配列番号2のアミノ酸配列のうちの連続する10個以上のアミノ酸残基であり、かつ、前記10個以上のアミノ酸残基にはアミノ酸残基番号264位~275位の少なくとも一部が含まれるアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-4) 配列番号2のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号264位~275位から選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-5) 配列番号2のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号264位~275位から

50

選ばれる連続する10個以上のアミノ酸残基と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-6) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位~275位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-7) 配列番号2のアミノ酸配列のアミノ酸残基番号264位~275位のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；

(H-8) 配列番号2のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド；および

(H-9) 配列番号2のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチド。

【0049】

(1-4) (I)~(J)について

(I)~(J)において、配列番号2のアミノ酸配列については、上記項目(1-3)にて説明したとおりである。

【0050】

(I)~(J)において、配列番号2のアミノ酸配列中にそれぞれの変異を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基は、連続する11個以上のアミノ酸残基であることが好ましく、連続する12個以上のアミノ酸残基であることがより好ましい。上限の規定は特にはなく、配列番号1のアミノ酸配列中にそれぞれの変異を有するアミノ酸配列の全長(466残基)またはこれを超えていてもよいが、例えば500個以下、400個以下、300個以下、200個以下、100個以下、90個以下、80個以下、70個以下、60個以下、50個以下、40個以下、30個以下、25個以下、20個以下、15個以下である。

【0051】

(I)において、配列番号2のアミノ酸配列中、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号2のアミノ酸配列中、1または数個のアミノ酸が欠失、付加、置換または挿入したアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【0052】

(J)は、配列番号2のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基を含み、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであればよく、配列番号2のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列のうちの、連続する10個以上のアミノ酸残基からなり、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーとして用い得るポリペプチドであることが好ましい。

【0053】

(I)における1または数個のアミノ酸残基の変異は、上記項目(1-1)において(B)に関し説明したのと同様である。

【0054】

(J)における相同性は、上記項目(1-1)において(C)に関し説明したのと同様である。

【0055】

(F)~(J)からなる群より選ばれるペプチドとしては、(F-2)~(F-7)、

10

20

30

40

50

(G - 2) ~ (G - 7) および (H - 2) ~ (H - 7) からなる群より選ばれるペプチドが好ましく、(F - 6) または (F - 7) のペプチドがより好ましく、(F - 7) のペプチドが更に好ましい。

【 0 0 5 6 】

(2) 本発明の抗体またはアプタマー

本発明の抗体またはアプタマーは、上記本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドに結合する抗体またはアプタマーである。

【 0 0 5 7 】

本発明の抗体またはアプタマーを用いることにより、上記本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量または有無を測定することができ、メタボリックシンドローム罹患リスクの判定が可能である。すなわち、被験者から採取された生体試料を本発明の抗体またはアプタマーに作用させた際に、抗体またはアプタマーに結合した上記マーカーペプチドの量が、健常者から採取された生体試料を本発明の抗体またはアプタマーに作用させた際に、抗体またはアプタマーに結合した上記マーカーペプチドの量が高い場合には、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定される。

【 0 0 5 8 】

抗体またはアプタマーは、常法により作製することができる。

【 0 0 5 9 】

本発明の抗体またはアプタマーを用いてマーカーペプチドの量または有無を測定する際の例を以下に示す。まず抗体またはアプタマーをマイクロタイタープレート等の担体に、物理的吸着、官能基を利用した共有結合等、公知の方法により吸着させた後、生体試料を必要に応じて希釈後に添加してインキュベーションする。次に蛍光発光物質、化学発光物質または酵素を結合させた2次抗体を加えインキュベーションする。検出はそれぞれの基質を加えた後、蛍光もしくは化学発光物質または酵素反応による可視光を計測することによって評価判定を行う。

【 0 0 6 0 】

本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドは、メタボリックシンドロームに罹患するリスクを有する被験者から採取された生体試料において検出可能なレベルで存在するペプチドである。よって、本発明のマーカーペプチドの存在を指標に、メタボリックシンドロームに罹患するリスクを判定することができる。

【 0 0 6 1 】

(3) 本発明のマイクロアレイ

本発明のマイクロアレイは、上記本発明の記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドに結合する抗体またはアプタマーが固相化されているマイクロアレイである。

【 0 0 6 2 】

マイクロアレイとは、担体(基材)上に測定しようとする物質に結合し得る物質を整理し固定化させたデバイスを総称していう。マイクロアレイの担体の材料としては、ガラスなどの無機材料、ニトロセルロースなどの有機材料のいずれであってもよい。マイクロアレイの担体の形状としては、膜、ビーズ、プレートのいずれであってもよい。

【 0 0 6 3 】

本発明のマイクロアレイは、上記項目(2)にて説明した抗体またはアプタマーを担体に固定化して製造することができる。固定化の際には、マイクロアレイヤー、スポットター等の機器を用いることができる。

【 0 0 6 4 】

本発明マイクロアレイを用いることにより、上記本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量または有無を測定することができ、メタボリックシンドローム罹患リスクの判定が可能である。すなわち、被験者から採取された生体試料を本発明のマイクロアレイに作用させた際に、マイクロアレイ上の抗体またはアプタマーに結合した上記マーカーペプチドの量が、健常者から採取された生体試料を本発明のマイク

10

20

30

40

50

ロアレイに作用させた際に、マイクロアレイ上の抗体またはアプタマーに結合した上記マーカーペプチドの量が高い場合には、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定される。

【0065】

本発明のマイクロアレイを用いるマーカーペプチドの量の測定例を以下に示す。まず、マイクロアレイ上に、固相化された抗体またはアプタマーに、生体試料を添加し、生体試料中のマーカーペプチドを結合させ、次に蛍光発光物質、化学発光物質、または酵素を結合させた2次抗体を加えインキュベーションする。検出はそれぞれの基質を加えた後、蛍光もしくは化学発光物質または酵素反応による可視光を計測すればよい。

【0066】

(4) 本発明の判定方法

本発明のメタボリックシンドローム罹患リスクの判定方法は、被験者から採取された生体試料における、請求項1に記載のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量または有無を測定する方法である。

【0067】

メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量からメタボリックシンドロームの罹患リスクを判定するに当たっては、通常は、参照値との比較を行う。参照値としては、例えば、健常者（本発明の判定方法以外の手段で確実に健常者であることが予め確認されていることが好ましい）から採取された生体試料における当該マーカーペプチドの量、メタボリックシンドローム患者（本発明の判定方法以外の手段で確実にメタボリックシンドローム患者であることが予め確認されていることが好ましい）から採取された生体試料における当該マーカーペプチドの量が挙げられるが、このうち、前者が好ましい。

【0068】

参照値が健常者の値である場合、被験者から採取された生体試料におけるメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量が、健常者から採取された生体試料における当該マーカーペプチドの量と比べて高い場合にメタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定される。

【0069】

参照値がメタボリックシンドローム患者の値である場合、被験者から採取された生体試料におけるメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量が、メタボリックシンドローム患者から採取された生体試料における当該マーカーペプチドの量と比べて同一または高い場合にメタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定される。

【0070】

本発明の判定方法においては、被験者から採取された生体試料における、上記メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量が、健常者から採取された生体試料における当該量に比べて高い場合には、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定する。一方、被験者から採取された生体試料における、上記メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量が、健常者から採取された生体試料における当該量に比べて同一または低い場合には、メタボリックシンドローム罹患リスクが低いと判定する。

【0071】

生体試料としては、例えば、唾液、血液（全血、血漿、血清など）、尿、涙等の体液が挙げられる。このうち非侵襲的かつ常時採取可能な生体試料が好ましく、唾液がより好ましい。唾液は、家庭での判断に用いる検体としても好適である。唾液は、非刺激唾液と刺激唾液とがあるが、刺激唾液が好ましい。刺激唾液は、パラフィンガムを咀嚼することにより容易に採取することができる。

【0072】

本発明の判定方法において、メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量の測定は、例えば、上記抗体またはアプタマーを用いる免疫測定法、上記マイク

10

20

30

40

50

ロアレイを用いる免疫測定法、質量分析法、RIA（ラジオイムノアッセイ）、ELISA（酵素結合免疫吸着法）、ECLIA（電気化学発光免疫測定法）などによっても可能である。抗体またはアプタマーを用いる免疫測定法については項目（2）において既に述べたとおりである。マイクロアレイを用いる免疫測定法については項目（3）において既に述べたとおりである。

【0073】

質量分析法による測定の際には各種の質量分析装置を利用することができる。質量分析装置としては、例えば、GC-MS、LC-MS、FAB-MS、EI-MS、CI-MS、FD-MS、MALDI-MS、ESI-MS、HPLC-MS、FT-ICR-MS、CE-MS、ICP-MS、Py-MS、TOF-MSなどが挙げられ、これらのい

10

【0074】

判定においては、2つ以上のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドの量を変数とする多変量解析を行ってもよい。多変量解析としては例えば、ロジスティック回帰分析、重回帰分析、主成分分析、独立成分分析、因子分析、判別分析、数量化理論、クラスター分析、コンジョイント分析および多次元尺度構成法（MDS）が挙げられるが、中でもロジスティック回帰分析が好ましい。

【0075】

本発明の判定方法において用いるマーカーペプチドは、1つ以上であればよく2つ以上の組み合わせであってもよい。上述の通り多変量解析を行う場合には2つ以上の組み合わせを用いる。2つ以上の場合、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つであってもよい。

20

【0076】

マーカーペプチドの好ましい組み合わせの例としては以下の組み合わせ（1）～（3）が挙げられる。

組み合わせ（1）：（A）～（E）からなる群より選ばれる1つ以上のペプチドと（F）～（J）からなる群より選ばれる1つ以上のペプチド；

組み合わせ（2）：（A）～（E）からなる群より選ばれる2つ以上のペプチド；および

組み合わせ（3）：（F）～（J）からなる群より選ばれる2つ以上のペプチド。

30

【0077】

（A）～（E）からなる群より選ばれるペプチド、（F）～（J）からなる群より選ばれるペプチドについては、項目（1）において説明したとおりである。

【0078】

組み合わせ（1）の好ましい例としては、例えば、以下の組み合わせが挙げられる：

組み合わせ（1-1）：（A-2）～（A-7）、（B-2）～（B-7）および（C-2）～（C-7）よりなる群より選ばれる1以上のペプチドと、（F-2）～（F-7）、（G-2）～（G-7）および（H-2）～（H-7）よりなる群より選ばれる1以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ（1-2）：（A-6）および/または（A-7）と、（F-6）および/または（F-7）との組み合わせ

40

組み合わせ（1-3）；（A-7）と（F-7）との組み合わせ

組み合わせ（1-4）：（A-20）～（A-25）、（B-20）～（B-25）および（C-20）～（C-25）よりなる群より選ばれる1以上のペプチドと、（F-2）～（F-7）、（G-2）～（G-7）および（H-2）～（H-7）よりなる群より選ばれる1以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ（1-5）：（A-24）および/または（A-25）と（F-6）および/または（F-7）との組み合わせ；

組み合わせ（1-6）：（A-25）と（F-7）との組み合わせ

組み合わせ（1-7）：（A-2）～（A-7）、（B-2）～（B-7）および（C

50

- 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 14) ~ (A - 19)、(B - 14) ~ (B - 19) および (C - 14) ~ (C - 19) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(F - 2) ~ (F - 7)、(G - 2) ~ (G - 7) および (H - 2) ~ (H - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ (1 - 8) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 18) および / または (A - 19) と、(F - 6) および / または (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 9) : (A - 7) と (A - 19) と (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 10) : (A - 2) ~ (A - 7)、(B - 2) ~ (B - 7) および (C - 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 20) ~ (A - 25)、(B - 20) ~ (B - 25) および (C - 20) ~ (C - 25) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(F - 2) ~ (F - 7)、(G - 2) ~ (G - 7) および (H - 2) ~ (H - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ (1 - 11) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 24) および / または (A - 25) と、(F - 6) および / または (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 12) : (A - 7) と (A - 25) と (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 13) : (A - 2) ~ (A - 7)、(B - 2) ~ (B - 7) および (C - 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 14) ~ (A - 19)、(B - 14) ~ (B - 19) および (C - 14) ~ (C - 19) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 20) ~ (A - 25)、(B - 20) ~ (B - 25) および (C - 20) ~ (C - 25) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(F - 2) ~ (F - 7)、(G - 2) ~ (G - 7) および (H - 2) ~ (H - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ (1 - 14) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 18) および / または (A - 19) と、(A - 24) および / または (A - 25) と、(F - 6) および / または (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 15) : (A - 7) と (A - 19) と (A - 25) と (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 16) : (A - 2) ~ (A - 7)、(B - 2) ~ (B - 7) および (C - 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 8) ~ (A - 13)、(B - 8) ~ (B - 13) および (C - 8) ~ (C - 13) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 14) ~ (A - 19)、(B - 14) ~ (B - 19) および (C - 14) ~ (C - 19) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 20) ~ (A - 25)、(B - 20) ~ (B - 25) および (C - 20) ~ (C - 25) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 26) ~ (A - 31)、(B - 26) ~ (B - 31) および (C - 26) ~ (C - 31) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(F - 2) ~ (F - 7)、(G - 2) ~ (G - 7) および (H - 2) ~ (H - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドの組み合わせ；

組み合わせ (1 - 17) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 12) および / または (A - 13) と、(A - 18) および / または (A - 19) と、(A - 24) および / または (A - 25) と、(A - 30) および / または (A - 31) と、(F - 6) および / または (F - 7) との組み合わせ；

組み合わせ (1 - 18) : (A - 7) と (A - 13) と (A - 19) と (A - 25) と (A - 31) と (F - 7) との組み合わせ。

【0079】

組み合わせ (2) としては例えば、以下の組み合わせが挙げられる：

組み合わせ (2 - 1) : (A - 2) ~ (A - 7)、(B - 2) ~ (B - 7) および (C - 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 26) ~ (A - 31)、(B - 26) ~ (B - 31) および (C - 26) ~ (C - 31) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドとの組み合わせ；

組み合わせ (2 - 2) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 30) および

10

20

30

40

50

/または (A - 31) との組み合わせ ;

組み合わせ (2 - 3) : (A - 7) と (A - 31) との組み合わせ。

組み合わせ (2 - 4) : (A - 2) ~ (A - 7)、(B - 2) ~ (B - 7) および (C - 2) ~ (C - 7) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 14) ~ (A - 19)、(B - 14) ~ (B - 19) および (C - 14) ~ (C - 19) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 20) ~ (A - 25)、(B - 20) ~ (B - 25) および (C - 20) ~ (C - 25) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドと、(A - 26) ~ (A - 31)、(B - 26) ~ (B - 31) および (C - 26) ~ (C - 31) よりなる群より選ばれる 1 以上のペプチドとの組み合わせ ;

組み合わせ (2 - 5) : (A - 6) および / または (A - 7) と、(A - 18) および / または (A - 19) と、(A - 24) および / または (A - 25) と、(A - 30) および / または (A - 31) との組み合わせ ;

組み合わせ (2 - 6) : (A - 7) と (A - 19) と (A - 25) と (A - 31) との組み合わせ。

【0080】

組み合わせ (1 - 1) ~ (1 - 18) および (2 - 1) ~ (2 - 6) のうち、組み合わせ (1 - 2)、(1 - 3)、(1 - 5)、(1 - 6)、(1 - 8)、(1 - 9)、(1 - 11)、(1 - 12)、(1 - 14)、(1 - 15)、(1 - 17)、(1 - 18)、(2 - 2)、(2 - 3)、(2 - 5)、(2 - 6) が好ましく、組み合わせ (1 - 3)、(1 - 6)、(1 - 9)、(1 - 12)、(1 - 15)、(1 - 18)、(2 - 3)、(2 - 6) がより好ましい。

【0081】

本発明の判定方法は、被験者のメタボリックシンドローム罹患性に関する体質を評価するのに好適である。本発明の判定方法は、被験者のメタボリックシンドロームに罹患するリスクの有無を評価できるので、予防医学的な利用も可能である。メタボリックシンドロームに罹患するリスクのある被験者にメタボリックシンドロームの治療または予防措置を行った場合、メタボリックシンドロームへの罹患リスクは低下する方向に進み、それに伴ってマーカーペプチドの量も低下する。従って、治療または予防措置を進めると共にマーカーペプチドの量または有無を測定することにより、治療または予防措置の評価判定を行うこともできる。従って、本発明のバイオマーカーは、薬剤の投与効果などの治療または予防効果を判定するためのバイオマーカーともなり得る。同様に、本発明の判定方法は、メタボリックシンドロームの薬剤の投与効果などの治療または予防効果を判定する方法としても有用である。

【0082】

(5) 本発明のキット

本発明のメタボリックシンドローム罹患リスク判定用キットは、上記抗体またはアプタマー、もしくは、上記マイクロアレイを含む。

【0083】

本発明のキットは、更にガムを含むことが好ましい。これにより、生体試料としての刺激唾液の採取が容易となる。ガムは、刺激唾液採取用に通常用いられているガム (パラフィンガムなど) であればよい。

【実施例】

【0084】

実施例 1

唾液中の P - B ペプチド断片および G I P R ペプチド断片の発現量比較

< 評価方法 >

(1) 唾液検体採取

以下の特徴を持つ被験者より、刺激唾液 (パラフィンガムを噛むことにより唾液分泌促進を行った唾液) を採取した。

A (健常者群) : 男性、腹囲 85 cm 未満、BMI 25 未満、下記の項目 a) ~ d)

10

20

30

40

50

のいずれにも該当しない (n = 1 0)

B (肥満者群) : 男性、腹囲 8 5 c m 以上、または B M I 2 5 以上であり、下記の項目 a) ~ d) のいずれにも該当しない (n = 1 0)

C (メタボリックシンドローム群) : 男性、腹囲 8 5 c m 以上または B M I 2 5 以上であり、かつ、血液検査において、下記の項目 a) ~ d) のいずれか一つ以上に該当する (n = 1 0)

【 0 0 8 5 】

項目

a) 中性脂肪 : 1 5 0 m g / d L 以上、または H D L - コレステロール : 4 0 m g / d L 以下

10

b) L D L - コレステロール : 1 4 0 m g / d L 以上

c) 空腹時血糖 : 1 1 0 m g / d L 以上、またはヘモグロビン A 1 c : 5 . 8 % 以上

d) 尿酸 : 7 . 0 m g / d L 以上

【 0 0 8 6 】

なお、肥満者群に属する被験者は、メタボリックシンドロームではないものの、メタボリックシンドロームに罹患する可能性が高いものと推測される。

【 0 0 8 7 】

(2) メタボローム解析による唾液中成分の網羅的解析

採取した唾液を遠心分離にかけて夾雑物を除き、上清を L C - M S (P o s i t i v e / N e g a t i v e)、C E - M S (A n i o n / C a t i o n) に供した。R t 値、M s 値から唾液成分を同定した。

20

【 0 0 8 8 】

< 評価結果 >

唾液メタボローム解析の結果、配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 7 ~ 5 4 のアミノ酸配列からなるペプチド (P - B ペプチド断片 (1) ²⁷⁻⁵⁴) のピーク、および配列番号 2 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 2 6 4 ~ 2 7 5 のアミノ酸配列からなるペプチドのピークが、メタボリックシンドローム群において有意に増加することが認められた。タンパク質データベース検索の結果、配列番号 1 のアミノ酸配列は P - B p e p t i d e のアミノ酸配列であり、配列番号 2 のアミノ酸配列は G I P R のアミノ酸配列であり、上記の各ペプチドはそれぞれの断片であることが判明した。各被験者群のピーク強度を図 1、図 2 および表 1 に示す。各群の有意差検定結果を表 2 に示す。

30

【 0 0 8 9 】

【表 1】

表 1 各被験者群の P - B ペプチド断片 (1) ²⁷⁻⁵⁴ および G I P R 断片のピーク強度

被験者群	P - B ペプチド断片 (1) ²⁷⁻⁵⁴ のピーク強度	G I P R 断片のピーク強度
A (健常者群)	4.4	98.7
B (肥満者群)	52.0	328.1
C (メタボリックシンドローム群)	46.9	516.8

40

【 0 0 9 0 】

【表 2】

表 2 P-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴およびGIPR断片の各ピーク強度に関する健常者群との有意差検定結果(Tukey-Kramer検定)

	P-Bペプチド断片(1) ²⁷⁻⁵⁴ のピーク強度	GIPR断片のピーク強度
B(肥満者)	p<0.05	有意差無し
C(メタボリックシンドローム群)	p<0.05	p<0.05

10

【0091】

図1、表1および表2に示すとおり、P-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴のピーク強度は、健常者群と比較して、肥満者群およびメタボリックシンドローム群で有意に増加することが示された。このことは、被験者のP-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴のピーク強度が、健常者群のピーク強度である4.4を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

【0092】

一方、図2、表1および表2に示すとおり、GIPRペプチド断片のピーク強度は、健常者群と比較して、肥満者群では有意差が認められなかったが、メタボリックシンドローム群では有意差をもって増加することが示された。このことは、被験者のGIPRペプチド断片のピーク強度が、健常者群のピーク強度である98.7を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

20

【0093】

実施例2

唾液中のP-Bペプチド断片の量測定によるメタボリックシンドローム判定

実施例1と同様の基準にてメタボリックシンドローム群に該当する被験者10名より、実施例1と同様の手法にて唾液を採取し、P-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴のピーク強度を測定した。その結果、10名中7名の唾液で、P-Bペプチド断片(1)²⁷⁻⁵⁴のピーク強度が4.4を上回り、メタボリックシンドローム判定の感度は70%と算出された。この結果は、本発明がメタボリックシンドロームの予備的な判定方法として有用であることを示すものである。

30

【0094】

実施例3

唾液中のGIPRペプチド断片の量測定によるメタボリックシンドローム判定

実施例1と同様の基準にてメタボリックシンドローム群に該当する被験者10名より、実施例1と同様の手法にて唾液を採取し、GIPR断片のピーク強度を測定した。その結果、10名中9名の唾液で、配列番号2のペプチドのピーク強度が98.7を上回り、メタボリックシンドローム判定の感度は90%と算出された。この結果は、本発明がメタボリックシンドロームの予備的な判定方法として有用であることを示すものである。

【0095】

40

以上示したとおり、健常者10名、肥満者10名、メタボリックシンドローム傾向者20名(実施例1の被験者10名および実施例2および3の被験者10名)からなる唾液40検体についてメタボローム解析を行ったところ、P-B peptide断片(1)²⁷⁻⁵⁴およびGIPR断片量がメタボリックシンドローム傾向者群において有意に増加していた。

【0096】

以上の結果は、本発明によればメタボリックシンドローム罹患リスクを容易にかつある程度の精度で判定することができ、メタボリックシンドローム罹患リスクの予備的な判定方法として有用であることを示している。

【0097】

50

実施例 4

唾液中の P - B ペプチド断片の量測定によるメタボリックシンドローム判定

< 評価方法 >

実施例 1 と同様の基準にて健常者群に該当する被験者 10 名、肥満者群に該当する 10 名、およびメタボリックシンドローム者群に該当する 20 名（実施例 1 ~ 3 の被験者 20 名と共通）から実施例 1 と同様にして唾液 40 検体を採取した。これらの唾液検体について、実施例 1 と同様に唾液メタボローム解析を行った。

【 0 0 9 8 】

< 評価結果 >

唾液メタボローム解析の結果、以下の 4 つのペプチド断片のピークが、メタボリックシンドローム群において有意に増加することが認められた。各被験者群のピーク強度を図 3 ~ 6 および表 3 に示す。

【 0 0 9 9 】

・ P - B ペプチド断片 (2) ²³⁻⁵⁴ : 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 23 ~ 54 のアミノ酸配列からなるペプチド

・ P - B ペプチド断片 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹ : 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 55 ~ 79 のアミノ酸配列からなるペプチド

・ P - B ペプチド断片 (4) ²³⁻⁷⁹ : 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 23 ~ 79 のアミノ酸配列からなるペプチド

・ P - B ペプチド断片 (5) ²³⁻³⁵ : 配列番号 1 のアミノ酸配列のうちのアミノ酸残基番号 23 ~ 35 のアミノ酸配列からなるペプチド

【 0 1 0 0 】

【表 3】

表3 各被験者群の各P-Bペプチド断片のピーク強度

	P-Bペプチド断片(2) ²³⁻⁵⁴ の ピーク強度	P-Bペプチド断片(3) ⁵⁵⁻⁷⁹ の ピーク強度	P-Bペプチド断片(4) ²³⁻⁷⁹ の ピーク強度	P-Bペプチド断片(5) ²³⁻³⁵ の ピーク強度
A(健常者群)	0.0	228.2	85.9	28.8
B(肥満者群)	8.9	431.5	128.5	85.3
C(メタボリックシンドローム群)	24.35	421.05	431.75	180.75

【 0 1 0 1 】

図 3 および表 3 に示すとおり、P - B ペプチド断片 (2) ²³⁻⁵⁴ のピーク強度は、健常者群と比較して増加することが示された。このことは、被験者の P - B ペプチド断片 (2) ²³⁻⁵⁴ のピーク強度が、健常者群のピーク強度である 0 . 0 を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

【 0 1 0 2 】

図 4 および表 3 に示すとおり、P - B ペプチド断片 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹ のピーク強度は、健常者群と比較して増加することが示された。このことは、被験者の P - B ペプチド断片 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹ のピーク強度が、健常者群のピーク強度である 2 2 8 . 2 を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

【 0 1 0 3 】

図 5 および表 3 に示すとおり、P - B ペプチド断片 (4) ²³⁻⁷⁹ のピーク強度は、健常者群と比較して増加することが示された。このことは、被験者の P - B ペプチド断片 (4) ²³⁻⁷⁹ のピーク強度が、健常者群のピーク強度である 8 5 . 9 を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

【 0 1 0 4 】

図 6 および表 3 に示すとおり、P - B ペプチド断片 (5) ²³⁻³⁵ のピーク強度は、健常者群と比較して増加することが示された。このことは、被験者の P - B ペプチド断片 (5)

10

20

30

40

50

)²³⁻³⁵のピーク強度が、健常者群のピーク強度である28.8を上回った場合に、メタボリックシンドローム罹患リスクが高いと判定され得ることを示すものである。

【0105】

実施例5

唾液成分の多変量解析（ロジスティック回帰分析）による診断精度の向上

実施例1～4で挙げた5種のP-Bペプチド断片とGIPR断片について、メタボリックシンドロームを精度良く判定することを目的に、多変量解析手法のひとつであるロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析は、複数の目的変数（本願では、唾液成分）を用いて、質的変数（本願ではメタボリックシンドロームか否か）を予測する場合に、一般的に用いられる解析手法である。

10

【0106】

実施例1～4で採取した健常者群10名、メタボリックシンドローム群20名の各ピーク強度を用いて、表4に示される唾液成分の組み合わせにてロジスティック回帰分析を行った。得られたパラメータ推定値（表5）を式1にあてはめ、回帰式を求めた。この回帰式に、再び実施例1～3で採取した健常者群10名、メタボリックシンドローム群20名の各ピーク強度を当てはめた場合の、健常である確率 p を算出した。 $p > 0.5$ ならば健常、 $p < 0.5$ ならばメタボリックシンドロームと判定し、実際の判定結果と一致した割合を正診率として求めた（表6）。その結果、表4に示される唾液成分の組み合わせを用いることで、精度高く診断できることが示唆された。

20

【0107】

【表4】

表4 ロジスティック回帰分析に用いる唾液成分の組み合わせ

組み合わせ	P-B ペプチド 断片 (1) ²⁷⁻⁵⁴	P-B ペプチド 断片 (2) ²³⁻⁵⁴	P-B ペプチド 断片 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹	P-B ペプチド 断片 (4) ²³⁻⁷⁹	P-B ペプチド 断片 (5) ²³⁻³⁵	GIPR 断片
1	○	—	—	—	—	○
2	—	—	—	○	—	○
3	○	—	—	—	○	—
4	○	—	○	—	—	○
5	○	—	—	○	—	○
6	○	—	○	○	—	○
7	○	—	○	○	○	—
8	○	○	○	○	○	○

30

【0108】

【表5】

表5 ロジスティック回帰分析におけるパラメータ推定値

組み合わせ	b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	b_6
1	1.95779	-0.07427	—	—	—	—	-0.00611
2	1.18868	—	—	—	0.00405	—	-0.01178
3	1.30377	-0.07372	—	—	—	-0.00945	—
4	1.34752	-0.12465	—	0.00523	—	—	-0.00750
5	2.46830	-0.07615	—	—	0.00571	—	-0.01186
6	1.66504	-0.26988	—	0.01437	0.00971	—	-0.01958
7	0.70607	-0.15464	—	0.00610	0.00437	-0.02409	—
8	1.16891	-0.26249	-4.36836	0.01724	0.11165	-0.01282	-0.02278

40

【0109】

50

【数 1】

<式 1>

$$p = \frac{1}{1 + \exp [-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6)]}$$

【0 1 1 0】

式 1 の説明

× 1 : P - B ペプチド断片 (1) ²⁷⁻⁵⁴ のピーク強度× 2 : P - B ペプチド断片 (2) ²³⁻⁵⁴ のピーク強度× 3 : P - B ペプチド断片 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹ のピーク強度× 4 : P - B ペプチド断片 (4) ²³⁻⁷⁹ のピーク強度× 5 : P - B ペプチド断片 (5) ²³⁻³⁵ のピーク強度

× 6 : G I P R 断片のピーク強度

10

【0 1 1 1】

【表 6】

表 6 各唾液成分の組み合わせによる正診率(ロジスティック回帰分析)

組み合わせ	正診率
1	86.7%
2	83.3%
3	83.3%
4	90.0%
5	86.7%
6	93.3%
7	86.7%
8	96.7%

20

【0 1 1 2】

これら唾液成分の組み合わせを用いる場合と、実施例 1 ~ 3 で挙げた単一唾液成分による場合の診断能を比較するべく、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線の曲線下面積を算出することとした。健常者とメタボリックシンドローム者を分類するカットオフ値を複数設定し、それぞれの感度と特異度を算出した。縦軸に感度、横軸に 1 - 特異度をプロットし、ROC 曲線を描いた。この ROC 曲線の下面積が大きいほど、診断能が高いと判断される (森實敏夫著、「わかりやすい医学統計学」、株式会社メディカルトリビューン、p 2 5 4)。その結果、表 7 に示すとおり、単一唾液成分による場合と比較して、唾液成分の組み合わせによって診断能が高まること示唆された。

30

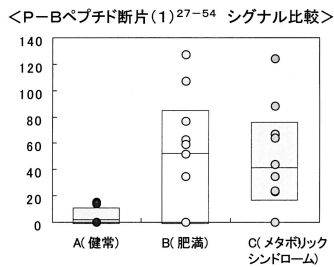
【0 1 1 3】

【表 7】

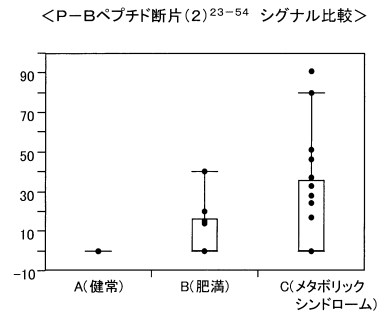
表7 各唾液成分(単一・組み合わせ)によるROC曲線下面積

唾液成分・組み合わせ		ROC曲線下面積
P-Bペプチド断片(1) ²⁷⁻⁵⁴		0.8375
P-Bペプチド断片(2) ²³⁻⁵⁴		0.7250
P-Bペプチド断片(3) ⁵⁵⁻⁷⁹		0.7150
P-Bペプチド断片(4) ²³⁻⁷⁹		0.6500
P-Bペプチド断片(5) ²³⁻³⁵		0.7800
GIPR断片		0.8475
組み合わせ	1	0.9275
	2	0.8675
	3	0.8875
	4	0.9450
	5	0.9425
	6	0.9700
	7	0.9050
	8	0.9800

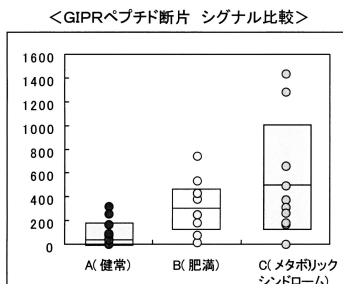
【図 1】



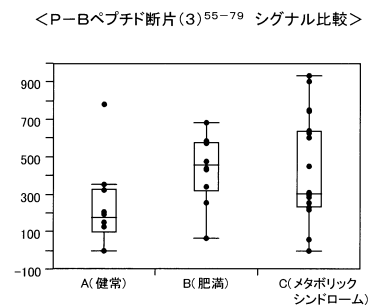
【図 3】



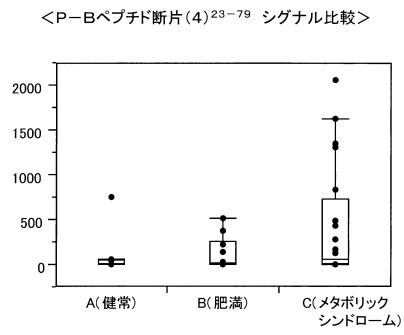
【図 2】



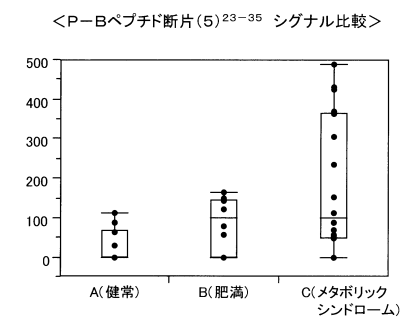
【図 4】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 配列表 】

0006266347000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	G 0 1 N 33/53		D
G 0 1 N 37/00	(2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2	

(72)発明者 牧 利一
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 特開2004-194534(JP,A)
特開2005-137202(JP,A)
国際公開第2010/011860(WO,A1)
HELMERHORST, Eva J., et al., Identification of Lys-Pro-Gln as a Novel Cleavage Site Specificity of Saliva-associated Proteases, JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2008年7月18日, Vol.283, No.29, 19957-19966
Satoko Isemura, Nucleotide Sequence of Gene PBII Encoding Salivary Proline-Rich Protein P-B, J Biochem, 2000年, vol. 127, No. 3, 393-398
Rosanna Inzitari et al., Detection in human saliva of different statherin and P-B fragments and derivatives, Proteomics, 2006年, Vol.6, 6370-6379
伊藤正毅、外7名, だ液ペプチドP-Cの研究(V報) すいB-細胞内局在, 日本内分泌学会雑誌, 1984年9月, Vol.60, 1080-1090

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 K	1 6 / 0 0
C 0 7 K	1 4 / 0 0
C 1 2 M	1 / 3 4
G 0 1 N	3 3 / 5 3
G 0 1 N	3 7 / 0 0
G 0 1 N	2 7 / 6 2

专利名称(译)	用于评估代谢综合征发病风险的标记肽及其用途		
公开(公告)号	JP6266347B2	公开(公告)日	2018-01-24
申请号	JP2013554222	申请日	2012-12-27
[标]申请(专利权)人(译)	狮王株式会社		
申请(专利权)人(译)	狮公司		
当前申请(专利权)人(译)	狮公司		
[标]发明人	内山千代子 栗田啓 福島絵里子 牧利一		
发明人	内山 千代子 栗田 啓 福島 絵里子 牧 利一		
IPC分类号	C07K16/20 C07K16/28 C07K14/47 C07K14/705 C12M1/34 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	C07K14/47 C07K14/72 C07K14/723 C07K16/2869 C12N15/115 G01N33/54366 G01N33/6872 G01N33/6893 G01N2333/72 G01N2800/04 C07K14/435 G01N2333/435 G01N2800/50		
FI分类号	C07K16/20.ZNA C07K16/28 C07K14/47 C07K14/705 C12M1/34.F G01N33/53.D G01N37/00.102		
代理人(译)	酒井宏明		
优先权	2012006354 2012-01-16 JP		
其他公开文献	JPWO2013108561A1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明的一个目的是提供一种能够准确地确定体内发生代谢综合征的风险的标记物质。即，本发明提供以下内容：用于确定代谢综合征发展风险的标记肽；与标记肽结合的抗体或适体，用于确定发生代谢综合征的风险；一种微阵列，其中与标记肽结合的抗体或适体用于确定发生代谢综合征的风险已被固定在载体上；用于确定发生代谢综合征的风险的方法，包括测量标记肽的量或存在或不存在，用于确定从受试者收集的生物样品中发生代谢综合征的风险；以及用于确定发展代谢综合征的风险的试剂盒，其包含抗体或适体或包含微阵列。

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 特許公報 (B2)	(11) 特許番号 特許第6266347号 (P6266347)
(45) 発行日 平成30年1月24日 (2018.1.24)	(24) 登録日 平成30年1月5日 (2018.1.5)	
(51) Int. Cl. C07K 16/20 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01) C07K 14/47 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01) C12M 1/34 (2006.01)	F 1 C07K 16/20 ZNA C07K 16/28 C07K 14/47 C07K 14/705 C12M 1/34	F 請求項の数 11 (全 34 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号 特願2013-554222 (P2013-554222)	(73) 特許権者 000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号	
(86) (22) 出願日 平成24年12月27日 (2012.12.27)	(74) 代理人 100089118 弁理士 酒井 宏明 内山 千代子 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内	
(86) 国際出願番号 PCT/JP2012/083889	(72) 発明者 栗田 啓 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内	
(87) 国際公開番号 W02013/108561	(72) 発明者 福島 絵里子 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内	
(87) 国際公開日 平成25年7月25日 (2013.7.25)		
審査請求日 平成27年6月5日 (2015.6.5)		
(31) 優先権主張番号 特願2012-6354 (P2012-6354)		
(32) 優先日 平成24年1月16日 (2012.1.16)		
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)		

(54) 【発明の名称】メタボリックシンドローム罹患リスク判定用マーカーペプチドおよびその用途

最終頁に続く