

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公表特許公報** (A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 539844

(P2002 - 539844A)

(43)公表日 平成14年11月26日(2002.11.26)

| (51) Int.Cl ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マコード* (参考) |
|--------------------------------|------|-----------------|--------------|
| C 1 2 N 15/09 | ZNA | A 6 1 K 31/7115 | 4 B 0 2 4 |
| A 6 1 K 31/7115 | | 39/00 | H 4 B 0 6 3 |
| 38/00 | | 39/395 | D 4 C 0 8 4 |
| 39/00 | | | N 4 C 0 8 5 |
| 39/395 | | 48/00 | 4 C 0 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 (全 35数) 最終頁に続く | | | |

(21)出願番号 特願2000 - 608784(P2000 - 608784)

(86)(22)出願日 平成12年3月27日(2000.3.27)

(85)翻訳文提出日 平成12年11月27日(2000.11.27)

(86)国際出願番号 PCT/GB00/01152

(87)国際公開番号 W000/58506

(87)国際公開日 平成12年10月5日(2000.10.5)

(31)優先権主張番号 9906993.2

(32)優先日 平成11年3月26日(1999.3.26)

(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 ユニヴァ-シティ オブ レイセスター
イギリス国 レイセスター エルイー1 7
アールエイチ ユニヴァ-シティ ロード
(番地なし)

(71)出願人 キングス カレッジ ロンドン
イギリス グレイター ロンドン ダヴリ
ユシー2アール 2エルエス ロンドン ザ
ストランド (番地なし)

(74)代理人 弁理士 鈴木 弘男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乾癬に対する感受性

(57)【要約】

【課題】 乾癬に対する感受性の診断試験、ならびに乾癬を治療するための薬剤および方法を提供する。

【解決手段】 コルネオデスモシンをコードするS遺伝子を使用する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒトまたは動物の身体の治療法または診断法に用いられるS遺伝子。

【請求項2】 乾癬に対する患者の感受性を判定する診断試験方法であって、

i) 前記患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記患者のS遺伝子の配列を、乾癬に対する所定の感受性を引き起こす遺伝子の配列と比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者の乾癬に対する感受性を判定する工程を含む方法。

【請求項3】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にTヌクレオチド、1240位にGヌクレオチドおよび1243位にCヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2に従う診断方法。

【請求項4】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にCヌクレオチド、1240位にGヌクレオチドおよび1243位にCヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2または3のいずれかに従う診断方法。

【請求項5】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にCヌクレオチド、1240位にCヌクレオチドおよび1243位にTヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～5のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項6】 比較工程(ii)が、618位にCヌクレオチド、1240位にTヌクレオチドおよび1243位にCヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～5のいずれかに従う診断方法。

【請求項7】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にCヌクレオチド、1240位にTヌクレオチドおよび1243位にTヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～6のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項8】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にTヌクレオチド、1240位にGヌクレオチドおよび1243位にTヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～7のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項9】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にTヌクレオチド

、1240位にTヌクレオチドおよび1243位にCヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～8のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項10】 比較工程(ii)が、S遺伝子が619位にTヌクレオチド、1240位にTヌクレオチドおよび1243位にTヌクレオチドを有しているか否かを判定することから成る請求項2～9のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項11】 比較工程(ii)が、619位、1240位および1243位のヌクレオチド置換に対する識別プライマーを用いてPCRを行い、その結果を乾癬に対する所定の感受性を引き起こすS遺伝子について得られた結果と比較することから成る請求項2～10のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項12】 比較工程(ii)が、1236位および/または1215位におけるS遺伝子の配列を判定することから成る請求項2～11のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項13】 比較工程(ii)が、9位、66位、614位、619位、722位、767位、971位、1118位、1215位、1236位、1243位、1331位および1358位の1つ以上におけるS遺伝子の配列を判定することから成る請求項2～12のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項14】 配列番号1と5、1と6、2と5、2と6、1と7、1と8、3と5、3と6、4と5、4と6、3と7、3と8、4と7、4と8、1と9、2と9、1と10、2と10、3と9、4と9、3と10、4と10から成る群のいずれかの配列を有する1対のPCRプライマー。

【請求項15】 請求項12に従うPCRプライマー対の少なくとも1つを含むことを特徴とする、乾癬に対する患者の感受性を判定するための診断試験キット。

【請求項16】 乾癬に対する感受性の診断試験キットの製造における、請求項14に従うPCRプライマー対の使用。

【請求項17】 乾癬の診断試験キットの製造における、S遺伝子の使用。

【請求項18】 乾癬の治療用薬剤の製造における、S遺伝子の使用。

【請求項19】 S遺伝子を使用することを特徴とする、乾癬の治療用薬剤の製造方法。

【請求項20】 ヒトまたは動物の身体の治療法または診断法に使用されるコルネオデスモシンタンパク質またはその免疫原性フラグメント。

【請求項21】 乾癬に対する診断試験方法であって、

i) 患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記サンプルにおけるコルネオデスモシンタンパク質の発現パターンを対照サンプルのそれと比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者の乾癬の存否を判定する工程を含む方法。

【請求項22】 乾癬に対する患者の感受性を判定する診断試験方法であって、

i) 患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記サンプルにおけるコルネオデスモシンタンパク質の発現パターンを対照サンプルのそれと比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者の乾癬に対する感受性を判定する工程を含む方法。

【請求項23】 前記患者サンプルにおけるコルネオデスモシンタンパク質の発現パターンを対照サンプルのそれと比較する工程が、変異S遺伝子の発現産物によって示されるが非変異S遺伝子の発現産物によっては示されないエピトープが前記患者サンプルに存在するか否かを判定することから成る請求項21または22のいずれかに従う診断試験方法。

【請求項24】 コルネオデスモシンに特異的な抗体から成ることを特徴とする、乾癬または乾癬感受性の診断試験キット。

【請求項25】 乾癬または乾癬に対する感受性の診断試験キットの製造における、コルネオデスモシンまたはコルネオデスモシンに特異的な抗体の使用。

【請求項26】 乾癬治療用薬剤の製造における、コルネオデスモシンまたはコルネオデスモシンに特異的な抗体の使用。

【請求項27】 コルネオデスモシンまたはコルネオデスモシンに特異的な抗体を使用することを特徴とする、乾癬治療用薬剤の治療方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、乾癬に対する感受性の診断試験、ならびに乾癬を治療するための薬剤および方法に関する。

【0002】**【従来の技術と課題】**

乾癬は、重要な遺伝成分が関連するよく知られた慢性的皮膚疾患である。最近、特定のHLAアレル、特にHLA-B57、CW6およびHLA-DR7との関連が学術誌に報告され、この知見は分子遺伝学的研究によっても裏付けられ染色体6p21.3との連鎖（リンケージ）が示された〔Trembath, R. C.他、1997, Hum. Mol. Genet., 6 (5) : 813-820〕。__

【0003】

事実、HLA-CW6自身は、乾癬の原因遺伝子であることが示唆されている。しかし、本発明者は、コルネオデスモシン（corneodesmosin）をコードし、S遺伝子として知られている非HLA遺伝子（例えば、Zhou, YおよびChaplin, D. D., 1993, PNAS USA, 90 (20) ; 9470-9474 ; GenBankアクセション番号L20815 ; Guerrin, M.他、1998, J. Biol. Chem., 273 (35) : 22640-7およびそれらに含まれている引用例参照）が、乾癬に対する感受性と深く関連していることを見出した。実験（下記）によれば、この関連性は、HLA-Cとは独立している。このことに関する他の文献としては、「Ahnini R. T.他、June 1999, Human Molecular Genetics, 8 (6) : 1135-1140」が挙げられる。

【0004】

S遺伝子（すなわち、コルネオデスモシンをコードする遺伝子）の他の寄託の例としては、NM001264、AJ238467、AJ238466、AJ238465、AJ238464、AJ238463、AJ238462、AJ238461、AI768204、AF030130およびAI582314が挙げられる。

【0005】**【課題を解決するための手段】**

かくして、本発明に従えば、ヒトまたは動物の身体の治療法または診断法に用いられるS遺伝子が提供される。

【0006】

本発明において用いられる「治療」という語は、広い意味で用いられ、ヒトまたは動物の身体の不調または不全（すなわち、本発明においては、乾癬）の症候を治療し、緩和し、除去もしくは軽減し、またはそれに罹患する可能性を防止もしくは減少されるように意図されるあらゆる治療を意味する。

【0007】

S遺伝子は多型性であり（したがって、本発明は、各種の多型形態のS遺伝子に関するものである）、そして、該遺伝子のアレル（対立遺伝子）形態の相違が、乾癬に対する感受性のレベルの相違に関連していることが実験によって示された。

【0008】

かくして、本発明に従えば、さらに、乾癬に対する患者の感受性を判定する診断試験方法であって、

i) 前記患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記患者のS遺伝子の配列を、乾癬に対する所定の感受性を引き起こす遺伝子の配列と比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者の乾癬に対する感受性を判定する工程を含む方法が提供される。

【0009】

比較工程(ii)は、例えば、当該S遺伝子が、619位にTヌクレオチド、1240位にGヌクレオチド、および1243位にCヌクレオチドを有するか否かを判定することから成る。前述したように、本発明は、各種の多型状態のS遺伝子を使用することに関する。但し、ヌクレオチドの位置の特定に関しては、GenBankアクセション番号L20815（上述）に定義されたヌクレオチド位置によるものとする。

【0010】

上述の位置における多型性と同様に診断に有用な多型性は、1236位（T

G変異)および1215位(A G変異)に見出されている。更なる多型性(診断に有用でもある)は、9位(tからc)、66位(aからg)、461-463位(3bp欠失)、614位(aからg)、619位(cからt)、722位(tからc)、767位(gからaまたはc)、971位(tからc)、1118位(gからa)、1215位(aからg)、1236位(tからg)、1243位(cからt)、1331位(gからaまたはc)および1358位(tからc)に見出されている。

【0011】

実験(下記)によれば、多型性S遺伝子は、乾癬に対する感受性と特に強く関連しているアレル形態(ここではアレル5と呼ぶ)を有していることが示された。このことは、患者のS遺伝子の全配列を所定の感受性を与える対照S遺伝子と比較する単純な試験を実施することを加えて、S遺伝子内の特定位置におけるヌクレオチドの存否を判定し、S遺伝子の特定のアレル形態の存否からも感染に対する感受性を判定できることを意味する。勿論、試験に際して全遺伝子のシーケンシング(配列分析)や比較を必要とせずに、単に特定の位置、例えば、619位、1240位および1243位の配列を判定すればよいようにすることもできる。

【0012】

表2は、619位、1240位および1243位におけるヌクレオチドによって検出される8種類の異なるアレルを示す。アレル5は、これまでの研究で明かにされたことはなかった。

【0013】

かくして、本発明に従えば、ヌクレオチドT619、T1240およびT1243を有する単離されたS遺伝子も提供される。

【0014】

以上のような核酸またはそのフラグメント(断片)は、ヒトまたは動物の身体の治療法および診断法に使用することができ、特に、乾癬に対する患者の感受性を判定するのに用いることができる。さらに本発明は、乾癬に対する感受性の診断方法において、ヌクレオチドT619、T1240およびT1243を有する

S 遺伝子、または少なくともヌクレオチド 6 1 9、1 2 4 0 および 1 2 4 3 を含むそのフラグメントを使用することに関する。さらに、乾癬治療用薬剤の製造方法において、ヌクレオチド T 6 1 9、T 1 2 4 0 および T 1 2 4 3 を有する S 遺伝子、または少なくともヌクレオチド 6 1 9、1 2 4 0 および 1 2 4 3 を含むそのフラグメントを使用することに関する。

【0015】

以上のようなアレルは、PCRによって容易に識別することができ、したがって、診断試験の比較工程は、6 1 9 位、1 2 4 0 位および 1 2 4 3 位におけるヌクレオチド置換用の識別プライマーを用いてPCRを行い、得られた結果を乾癬に対して所定の感受性を引き起こす S 遺伝子について得られた結果を比較することから成るようにすることができる。識別プライマーは、例えば、次の教示に従って当業者によって容易に調製することができる：「PCR (Volume 1) : A practical approach. M. J. McPherson, P. Quirke および G. R. Taylor 編、Oxford University Press 発行、1991」。1 2 3 6 位、1 2 1 5 位、9 位、6 6 位、6 1 4 位、6 1 9 位、7 2 2 位、7 6 7 位、9 7 1 位、1 1 1 8 位、1 2 1 5 位、1 2 3 6 位、1 2 4 3 位、1 3 3 1 位および 1 3 5 8 位のうちの1ヶ所またはそれ以上のヌクレオチド置換に対する識別プライマーを用いることもでき、さらに、4 6 1 - 4 6 3 位における欠失 (3 6 p の欠失) に対する識別プライマーを用いることもできる。

【0016】

本発明は、さらに、特定の S 遺伝子の存否を判定し、したがって、乾癬に対する感受性を判定するのに用いることができる対を成す PCR プライマーを提供する。そのような PCR プライマー対には、配列番号 1 と 5、1 と 6、2 と 5、2 と 6、1 と 7、1 と 8、3 と 5、3 と 6、4 と 5、4 と 6、3 と 7、3 と 8、4 と 7、4 と 8、1 と 9、2 と 9、1 と 10、2 と 10、3 と 9、4 と 9、3 と 10、および 4 と 10 から成る群のいずれかの配列を有するものが含まれる。

【0017】

勿論、PCRに代わるものとして他のシーケンシングおよび比較手法を用いることもできる。例えば、サンプル遺伝子を単に配列分析した後、得られた配列を

調べて（前述したような）特定のヌクレオチド配列置換の有無を調べてもよい。別の手法として、S遺伝子の多型形態のフラグメントを用いるハイブリダイゼーションを行うこともできる。あるいは、ウエスタンブロット分析、mRNAノーザンブロット分析、およびRFLP分析のような手法を用いることもできる。同様にして、TaqManのようなリアルタイムPCR（RT-PCR）法を使用することもできる。そのような比較手法等は当該技術分野において周知であり、例えば、「Sambrook, J., Fritsch, E. F.およびManiatis, T., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Press, New York, 1989」に記述されている。

【0018】

コルネオデスモシンの各種のS遺伝子配列（特にコード配列）は、各個人のシーケンシングを行ってS遺伝子の変異型（バリエーション）を明かにして診断目的に用いられるようにし且つ各個人の遺伝子型を明かにするためのDNAプライマーの設計にも有用な材料を提供する。採用される方法としては、制限酵素分解分析（単一のヌクレオチドDNA変異を検出する）ための特定のPCR S遺伝子産物の設計、またはラベルされた固定化プローブに対するハイブリダイゼーション法を用いるそれらの検出、およびミニケーシング用のマイクロアレイハイブリダイゼーションが挙げられる。

【0019】

S遺伝子の大規模変異型および特定部位変異型は、患者および被検個人由来のゲノムDNAに対するサザンブロット分析（前述したようなゲノムおよびcDNAクローン）によって検出することができる。RNA検出法としては、S遺伝子産物の局在化のインサイチュー（in-situ）検出、半定量的PCRによるS遺伝子レベルの定量およびウエスタンブロットティングによるタンパク質の分析が挙げられる。

【0020】

患者のS遺伝子の配列を乾癬に対する所定の感受性を引き起こすS遺伝子の配列と比較する工程は、患者の実際のS遺伝子を用いて実施することを必要としない。例えば、該遺伝子由来のmRNAを用いて比較を行ってもよい。同様に、多

型性により、コルネオデスモシン（S遺伝子によってコードされている）によって発現されるエピトープが異なることがある。そのようなエピトープの存在や内容は、エピトープマッピングやミモトープデザインのような手法を用いて容易に確認することができる（例えば、「Geysen, H. M.他、1987, Journal of Immunological Methods, 102 : 259-274 ; Geysen, H. M.他、1988, J. Mol. Recognit., 1 (1) : 32-41 ; Jung, G.およびBeck-Sickinger, A. G., 1992, Angew, Chem. Int. Ed. Eng., 31 : 367-486参照」。そのようなエピトープが同定され単離されると、抗体およびその抗原結合性フラグメントを用いて分析を行い該エピトープの存在（または不在）を明らかにすることができる。抗体、その抗原結合性フラグメント、およびそれらの使用法は当該分野で周知であり、例えば、「Harlow, E.およびLane, D., "Using Antibodies : A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1998」に記述されている。

【0021】

本発明は、さらに、本発明に従うPCRプライマー対の少なくとも1つを含むことを特徴とする、乾癬に対する患者の感受性を判定するための診断試験キットを提供する。

【0022】

さらに、本発明は、乾癬に対する感受性の診断試験キットの製造において、本発明に従う上述のPCRプライマー対の少なくとも1つを使用することに関する。

【0023】

本発明は、さらに、乾癬の診断試験キットの製造においてS遺伝子を使用することに関する。

【0024】

S遺伝子は、乾癬と深く関連してはいるが、唯一の決定因子ではない。S遺伝子のアレル5を有するが乾癬の家族歴が無い人は、S遺伝子のアレル5を有し乾癬の家族歴のある人よりも乾癬に罹患する可能性が少ないようである。したがって、S遺伝子に基づく診断は、他の情報、例えば、乾癬の家族歴に関する情報によって補充されて、各個人の乾癬に対する感受性についてより確実な所見が得ら

れるようにする。

【0025】

S 遺伝子の使用は診断のみに限られるものではなく、治療、例えば遺伝子治療の基礎として使用することもできる (Wolf, J. A. および Crow, J. F. (1994) Gene Therapeutics : Methods and Application of Direct Gene Transfer, Springer Verlag, London)。すなわち、本発明は、乾癬治療用薬剤の製造において S 遺伝子を使用することにも関する。さらに、本発明は、S 遺伝子を使用することを特徴とする、乾癬治療用薬剤の製造方法も提供する。

【0026】

コルネオデスモシンは、タンパク質分解酵素によって代謝される。したがって、治療は、これらの酵素を調整することにより、皮膚中のコルネオデスモシンの割合を変化させることを標的とする。そのような酵素活性は、例えば、基質としてコルネオデスモシンと競合するような薬剤によって調整され得ると考えられる。そのような薬剤に基づくインビトロスクリーニング法は、薬剤を発見する手法として有用であろう。

【0027】

本発明に従う薬剤は、他の成分、例えば、薬剤として許容される担体 (キャリアー)、稀釈剤または賦形剤を追有することができる (例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences and US Pharmacopeia, 1984, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA」参照)。薬剤の正確な薬用量および治療法は、例えば、用量 - 応答分析により容易に決定することができる。

【0028】

本発明は、S 遺伝子自体に限定されるものではない。該遺伝子の発現産物 (コルネオデスモシン) も治療および診断に使用することができる。

【0029】

すなわち、本発明は、ヒトまたは動物の身体の治療法または診断法において、コルネオデスモシンタンパク質またはその免疫原性フラグメントを使用することも提供する。

【0030】

実験（下記）によれば、乾癬患者内のコルネオデスモシンの染色の強さと分布は平常な皮膚を有する患者とは相違していることが示された。これらの発現試験にはコルネオデスモシンに対する抗体を用いる（Huerrin, M.他、1998上述）。本明細書で用いる「抗体」という語は、その抗原結合性フラグメントも含むものとする（Harlow, E.およびLane, D., 1988, Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York ; Harlow, E.および Lane, D., 1998, Using Antibodies : A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）。本発明に従う抗体は、1つまたはそれ以上のエピトープに特異的な、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれでもよい。

【0031】

かくして、本発明に従えば、さらに、乾癬に対する診断試験方法であって、

i) 患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記サンプルにおけるコルネオデスモシンタンパク質の発現パターンを対照サンプルのそれと比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者の乾癬の存否を判定する工程を含む方法が提供される。

【0032】

このような試験は、乾癬に対する患者の感受性を判定するのにも利用することができる。すなわち、そのような試験は、実際に乾癬に罹っていない患者についても実験することができる。

【0033】

かくして、本発明に従えば、乾癬に対する患者の感受性を判定する診断試験方法であって、

i) 患者からサンプルを採取する工程；

ii) 前記サンプルにおけるコルネオデスモシンタンパク質の発現パターンを対照サンプルのそれと比較する工程；および

iii) 比較工程(ii)の結果を相関づけて前記患者における乾癬に対する感受性を判定する工程を含む方法も提供される。

【0034】

対照サンプルは、例えば、乾癬に罹っている患者由来または乾癬に罹っていない患者由来のサンプルである。診断試験が乾癬に対する感受性を調べるためのものである場合には、対照サンプルとして乾癬に対して所定の感受性を有する患者由来のサンプルを用いることができる。

【0035】

S 遺伝子アレル5（これは乾癬に対する感受性と深く関連している）またはその他の関連するS 遺伝子アレルによって発現されるコルネオデスモシンタンパク質に特異的な抗体を産生させることもできる。そのような抗体は、例えば、上述したような特定のS 遺伝子アレルによって示現されるエピトープに対して特異的なものであり、本発明のいろいろな態様において用いることができる。

【0036】

本発明は、さらに、乾癬の存否または乾癬の感受性の診断試験キットの製造においてコルネオデスモシンに特異的な抗体を使用することに関する。

【0037】

また、本発明は、コルネオデスモシンまたはそれに特異的な抗体を使用することを特徴とする、乾癬治療用薬剤の製造方法を提供する。

【0038】

【発明の実施の形態】

以下に乾癬の感受性試験の実施例に沿って本発明をさらに明かにするが、これは単なる例示である。

実施例

多型性S 遺伝子は、HLA - Cの160 kb テロマーに存在し、その発現は分化中の表皮ケラチノサイトに限定されている。親子3代（parent-offspring trio）による試験によって、S 遺伝子のアレル5に遺伝子連鎖（リンケージ）と疾病が相関していることが示された。リンケージ試験によれば、S 遺伝子は乾癬に関与しているが、HLA - Cとは無関係であった。乾癬患者におけるコルネオデスモシンの発現試験によれば、発現パターンは非乾癬患者のものとは異なっていた。

【0039】

親子試験

乾癬に罹っている互いに独立した99のコカソイド系血縁集団由来の全部で152組の親子3代について、PCR法を用いて遺伝子型を明かにし、cisにあるS遺伝子の多型を同定した。母集団の層別効果を最少にするため、或るアレルが罹患者に遺伝された場合の数を、遺伝がない対照頻度と比較した（遺伝平衡失調テスト（transmission disequilibrium test : TDT））（Lazzeroni, L. C. およびLange, K., 1998, Hum. Hered., 48 (2) : 67-81）。アレル5として明らかにされたS遺伝子については、リンケージと疾病との相関が有意に認められた（ $p < 0.000003$ ）（表3）が、個々の多型形態との関係はきわめて低い（1243（c） $p < 0.0005$ ）。

【0040】

619位、1240位および1243位が置換しているS遺伝子アレルの存在を分析するために、619位、1240位および1243位における置換に特異的なプライマーを用いるPCR増幅を行った。

【0041】

センスプライマー

614位には同義多型が存在し（A G置換）、これがプライマーの結合を妨げるおそれがあるので、各プライマーについて2種類を作製し等モル量で用いた。最初の2つのプライマー〔配列番号（SEQ ID NO）：1および2〕は、600 - 619位のヌクレオチドに相当する「標準（normal）」（GenBankアクセス番号L20815）配列のためのものであり、619プライマーと呼ぶ。第二番目の2つのプライマー（配列番号：3および4）は、619位におけるC T置換用であり、619 Tプライマーと呼ぶ。

【0042】

アンチセンスプライマー

2セットのプライマー、すなわち、1つは1240位における置換用、もう1つは1243位における置換用のプライマーを作製した。

【0043】

1240位の置換用のプライマーセットは、1243位における置換によって影響されないようにしなければならず、このために2対のプライマーの合成を必要とした。最終のプライマー対(1240Gプライマーと呼ぶ)は、配列番号:5および6を有し1240位が標準としてGヌクレオチドであるものに相当する。第二番目のプライマー対(1240Tプライマーと呼ぶ)は、1240位のG T置換に相当する配列番号:7および8を有するものである。

【0044】

1243位の置換用プライマーセットは、1243位の標準ヌクレオチドCに相当する配列番号:9のプライマー(1243Cプライマーと呼ぶ)、および、1243位におけるC T置換に相当する配列番号:10のプライマー(1243Tプライマーと呼ぶ)の2つから構成した。

【0045】

センスプライマー対の1つ(すなわち、619Cプライマー対もしくは619Tプライマー対)および1240プライマー対の1つ(すなわち、1240Gプライマー対もしくは1240Tプライマー対)または1243プライマーの1つ(すなわち、1243Cプライマーもしくは1243Tプライマー)を用いてPCRを実施した。すなわち、8種類の異なるPCRプライマーの組み合わせを用いた(表1)。各被検サンプルについて、各セットのPCRプライマーを用い、PCR増幅の結果(すなわち、その成否)を分析して619位、1240位および1243位の各位置におけるヌクレオチドを決定した。これによって、S遺伝子の8つのアレルを同定することができた(表2)。この試験結果から、乾癬の発生がS遺伝子の特定のアレルと相関していることが示され、アレル5が乾癬と深く関連していることが明らかにされた。親子試験の最終結果は表3に示されている。

【0046】

リンケージ試験

MHC内の遺伝子座間には大きなリンケージ(連鎖)平衡失調が認められ、この領域内の遺伝子マッピングする遺伝学的試みを困難にしている。「D6S276」から「D6S291」の間をカバーし(この間にHLA-CとS遺伝子が含ま

まれている) 8個の遺伝子マーカーを含む500kbの領域について染色体6p21.3ハプロタイプを構築した。親(ヘテロ接合体)からのデータでは、S遺伝子のアレル5が遺伝したもののうち38%は、疾病相関性のHLA-Cw6を保有するハプロタイプと無関係であった。このように、これらの新しいデータは、S遺伝子が乾癬感受性と関連しHLA-Cとは独立していることを遺伝学的に裏付けるものである。さらに、これらの調査から、疾病に関連する特定のS遺伝子アレルのあることが明かにされた。

【0047】

乾癬におけるコルネオデスモシンの発現

コルネオデスモシンに対する抗体(Guerrin, M.他、1998, 上述)を多数作製し、ヒトの皮膚内での該タンパク質の所在分析に用いた。

【0048】

以下のようにペルオキシダーゼ/抗ペルオキシダーゼ法を用い、2種類のモノクローナル抗体(G36-19およびF28-27)で、乾癬および平常な皮膚の5mmクリオスタット断片を免疫染色した。すなわち、該断片を空気乾燥し、アセトン中に固定し、標準ブタ血清を用いて組織を予備処理することにより非特異的抗体結合をブロックした。室温下に60分間、100倍希釈したコルネオデスモシン特異的抗体を添加した。ペルオキシダーゼ結合ウサギ抗マウスイムノグロブリンおよびマウスペルオキシダーゼ抗ペルオキシダーゼコンプレックスを、室温下に各30分間、逐次添加した。次に、過酸化水素および3,3'-ジアミノベンジジンを含有する基質溶液とともにインキュベーションシメーヤーのヘムミョウバンで断片を軽く対比染色することにより、結合した抗体を可視化した。

【0049】

平常な皮膚内では、顆粒層の圧縮細胞内に、角質層の全厚にわたり且つ基底層にも、コルネオデスモシンの細胞表面染色が認められた(図1a)。乾癬においては、基底細胞の発現は少なくなっており、そして、表皮の上部層では発現は核の周囲となり、細胞表面には存在しない(図1b)。また、錯覚化した角質層内での発現も少なくなっていた。このように、乾癬におけるコルネオデスモシンの染色の強さおよび分布のいずれも平常な皮膚と比較すると相違している。

【0050】

ヒトにおいてコルネオデスモシンは、下流層におけるデスモソームおよび角質層におけるコルネオデスモソームの後期分化成分である。コルネオデスモシンは、角質層での細胞凝集に働きタンパク質を劣化させて表皮落屑をもたらすと考えられる。落屑は、乾癬の病因の基本的過程の1つである。乾癬において発現が変化していることは発病の主因となることを裏付ける。

【0051】

TaqManアッセイ

1215位におけるA G変異および1236位におけるT G変異も、乾癬に対する患者の感受性を判定する診断に有用であることが見出された。これらの2つの変異について患者をスクリーニングするために、次のプローブおよびプライマー (Perkin Elmer and EuroGenTecより入手) を用いてTaqManアッセイを行った。

【0052】

S 遺伝子 SNP 1215Aプローブ CGA GTC CCC AGC AGT TCT AGC ATT TC (配列番号 : 21)。

VIC (プローブラベル)

S 遺伝子SNP 1215Gプローブ CGA GTC CCC AGC GGT TCT AGC A (配列番号 : 22)。

FAM (プローブラベル)

S 遺伝子SNP 1215フォワードプライマー ACC CTG CTC TCC CTC CAG TT (配列番号 : 23)。

S 遺伝子SNP 1215リバースプライマー ACT GCC GCA GGG ATG GTA (配列番号 : 24)。

S 遺伝子SNP 1236Tプローブ TCT AGC ATT TCC AGC AGC TCC GGT T (配列番号 : 25)。

[5']TET (プローブラベル)

[3']TAMRA (プローブラベル)

S 遺伝子SNP 1236Gプローブ CAT TTC CAG CAG CGC CGG TT [5']-6-FAM (配列番

号：26)。

S SNP 1236フォワードプライマー ACC CTG CTC TCC CTC CAG TT (配列番号：27)。

S 遺伝子SNP 1236リバースプライマー ACT GCC GCA GGG ATG GTA (配列番号：28)。

【0053】

TaqManアッセイは、リアルタイムPCR (RT-PCR) であり、1対のプロープ (例えば、S 遺伝子SNP 1236 TプロープとS 遺伝子SNP 1236 Gプロープ) を患者由来のアンプルと混合することによって行われる。これらのプロープは、発蛍光団 - 消色物質 (クエンチャー) を有し、3' 末端から伸びないようにする。PCR (例えば、S 遺伝子SNP 1236 フォワードプライマーおよびリバースプライマーを用いる) 中、プロープはPCR 標的内の相補的一本鎖DNA配列にハイブリダイズする。特定の標的が存在しないとハイブリダイゼーションは起こらない。増幅が起こる場合には、ハイブリダイズされたプロープはTaq DNAポリメラーゼの5' → 3' エクソヌクレアーゼ活性により分解される。ハイブリダイズされたプロープがこのように分解されると、発蛍光団とクエンチャーの分離が起こり、発蛍光団から蛍光が検出される。このようにして、蛍光によって、プロープが特異的な配列の存在が示される。励起スペクトルと発光スペクトルの異なるいろいろな発蛍光団を有する多数のプロープを用いて、当該プロープ対によってカバーされる範囲から1種またはそれ以上の特定の配列の存在を検出することができる。

【0054】

実際のアッセイにおいては、ゲノムDNA (40ng/マイクロリットル) の1マイクロリットルアリコートに96ウェルのオプティカルプレートに投入し、標準PCR 試薬、2対のフォワードプライマーとリバースプライマー (300~900nM) のうちの一方、該プライマーによって増幅される配列用プロープ (100~200nM) の両方を含有するTaqMan (RTM) Universal マスターミックスを各ウェルに添加した。オプティカルキャップでウェルを密封し、プレートを7700シーケンスディテクター (Perkin Elmer ABI) (TaqMan装置) に装填した。50 °C で2分間、95

で10秒間、95 で15秒間および62 で1分間から成る熱サイクリングを40サイクル行った。1時間56秒後に増幅を終了し、各ウエルからの蛍光シグナルを自動的に読み取った。

【0055】

各DNAは、遺伝子型に応じてアレル1もしくはアレル2ホモ接合体または1/2ヘテロ接合体に分類した。これらの遺伝子型は、各プレートに含まれる内部コントロールDNA(DNAシーケンシングにより予め遺伝子型が明かにされたもの)と対比することによってチェックすることができる。さらに、必要に応じて、PCR増幅期間中に各ウエルについてそれぞれ測定された蛍光強度のリアルタイムプロットを読み取ることによって遺伝子型を確認することもできる。

【0056】

タンパク質検出による診断

例1：以下の工程に従って、各種の多型形態から成るコルネオデスモシンの免疫蛍光検出(すなわち、直接検出)を行うことができる。

【0057】

i) S遺伝子配列から予測された野生型および(突然)変異型のコルネオデスモシンからモノクローナル抗体を作製し発蛍光体を付ける(Harlow, E.およびLane, D., "Using Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1998)。

【0058】

ii) 皮膚バイオプシーの組織断片をマイクロトームで切断しガラススライド上に配置する。

【0059】

iii) 発蛍光体を付けた一次抗体を組織断片に加える。

【0060】

iv) インキュベーション後、抗体を洗う。

【0061】

v) ガラスカバースリップを組織断片/スライドに当てる。

【0062】

v i) 紫外線下に光学顕微鏡でスライドを観察する。野生型のコルネオデスモシンに対する抗体は異なる発現を示し、変異型に対する抗体は乾癬の場合のみ発現を示す。

【0063】

例2：以下の工程に従って、各種の多型形態から成るコルネオデスモシンの酵素結合免疫アッセイ（ELISA）を行うことができる。

【0064】

i) 患者から、末梢血（血清 / 血漿）または病変皮膚の角質層水性抽出物（鱗屑）のサンプルを採取する。

【0065】

i i) 例1（上述）と同様に抗体を36ウエルプレートのウエル内に固定化する。

【0066】

i i i) 例1（上述）と同様にウエルに基質を加える。

【0067】

i v) インキュベーションおよび洗浄後、固定化抗体にコルネオデスモシンを付着させる。

【0068】

v) 発色性器質が結合された抗コルネオデスモシンをウエルに添加する。

【0069】

v i) 酵素基質を添加するとコルネオデスモシンが存在する場合には発色生成物が生成され、この結果を自動発色測定装置で読み取る。

【0070】

その他のS遺伝子配列変異型

コルネオデスモシンのゲノム配列（アクセション番号AC006163）を用いて、S遺伝子をコードする配列の別の配列変異型を同定した。AC006163ゲノム配列から設計したプライマー対は下記のとおりである。

エクソン1：フォワード - 配列番号：11

リバース - 配列番号：12

エクソン2：

パート1 フォワード - 配列番号：13

リバース - 配列番号：14

パート2 フォワード - 配列番号：15

リバース - 配列番号：16

パート3 フォワード - 配列番号：17

リバース - 配列番号：18

パート4 フォワード - 配列番号：19

リバース - 配列番号：20

【0071】

これらのプライマーによって次の変異を検出することができた：9 (tからc)、66 (aからg)、461-463 (3bp欠失)、614 (aからg)、619 (cからt)、722 (tからc)、767 (gからaまたはc)、971 (tからc)、1118 (gからa)、1215 (aからg)、1236 (tからg)、1243 (cからt)、1331 (gからaまたはc) および1358 (tからc)。

【0072】

【表1】

プライマーミックス

| | |
|------|--------------|
| i | 619C + 1240G |
| ii | 619C + 1240T |
| iii | 619T + 1240G |
| iv | 619T + 1240T |
| v | 619C + 1243C |
| vi | 619C + 1243T |
| vii | 619T + 1243C |
| viii | 619T + 1243T |

【0073】

【表2】

| アレル | +vePCR 反応 | ヌクレオチド位置 | | |
|-----|-----------|----------|------|------|
| | | 619 | 1240 | 1243 |
| 001 | i+v | C | G | C |
| 002 | i+vi | C | G | T |
| 003 | ii+v | C | T | C |
| 004 | ii+vi | C | T | T |
| 005 | iii+vii | T | G | C |
| 006 | iii+viii | T | G | T |
| 007 | vi+vii | T | T | C |
| 008 | vi+viii | T | T | T |

【0074】

【表3】

乾癬家系におけるS遺伝子多型性に関するTDT

| S遺伝子多型 | 遺伝 | 非遺伝 | TDT - 2 (L) 差 | p-値 |
|---------|----|-----|------------------|-----------|
| 619(t) | 48 | 33 | 2.37 | 0.06 |
| 1243(c) | 68 | 33 | 11.63 | 0.0003 |
| アレル5 | 81 | 32 | 20.66 | 0.0000028 |

【0075】

S遺伝子のアレル5（頻度0.43）は、cDNA配列の619位（t：頻度0.81、異質性0.3）、1240位（g：頻度0.98、異質性0.04）および1243位（c：頻度0.58、異質性0.46）における遺伝子内二重アレル多型性による。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> University of Leicester
Kings College London

<120> Psoriasis

<130> M99/0163/PCT

<140>

<141>

<150> GB9906993.2

<151> 1999-03-26

<160> 28

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

tcttcctctt cccaaacctc

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tcttcctctt ccagacctc

20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

tcttcctctt cccaaacctt

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

tcttcctctt ccagacctt

20

<210> 5

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| <400> 5 cagggatggt agggtgaac | 19 |
| <210> 6 <211> 19 <212> DNA <213> Homo sapiens | |
| <400> 6 cagggatggt agggtaaac | 19 |
| <210> 7 <211> 19 <212> DNA <213> Homo sapiens | |
| <400> 7 cagggatggt agggtgaaa | 19 |
| <210> 8 <211> 20 <212> DNA <213> Homo sapiens | |
| <400> 8 gcagggatgg taggtaaaa | 20 |
| <210> 9 <211> 18 <212> DNA <213> Homo sapiens | |
| <400> 9 cgcagggatg gtagggtg | 18 |
| <210> 10 <211> 18 <212> DNA <213> Homo sapiens | |
| <400> 10 cgcagggatg gtagggta | 18 |
| <210> 11 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence | |
| <220> <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer | |
| <400> 11 cccacagtga ctctgc | 17 |

<210> 12
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 12
 agattccaga gccctg 17

<210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 13
 gtgagggagg aagccaag 18

<210> 14
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 14
 ggtttagtat tccgcgtaa g 21

<210> 15
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 15
 cagctttcag ttcagcagc 19

<210> 16
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 16
 aagggacccc tggagag 17

<210> 17
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 17
 aagggacccc tggagag 17

<210> 18
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 18
 tttccagcac tgctggag 18

<210> 19
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 19
 gcatgtctgt ctctctct 18

<210> 20
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 20
 tggaccattt caacacagt 19

<210> 21
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: TaqMan probe

 <400> 21
 cgagtcccca gcagttctag catttc 26

<210> 22
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: TaqMan probe

 <400> 22
 cgagtcccca gcggttctag ca 22

<210> 23
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 23
 accctgctct cctccagtt 20

<210> 24
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

 <400> 24
 actgccgcag ggatggta 18

<210> 25
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: TaqMan probe

 <400> 25
 tctagcattt ccagcagctc cggt 24

<210> 26
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: TaqMan probe

 <400> 26
 catttcagc agcgccggtt 20

```
<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

<400> 27
acctgctct ccctccagtt                20

<210> 28
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer

<400> 28
actgccgcag ggatggta                18
```

【図面の簡単な説明】

【図1 a】

平常は患者におけるコルネオデスモシンの細胞表面染色を示す。

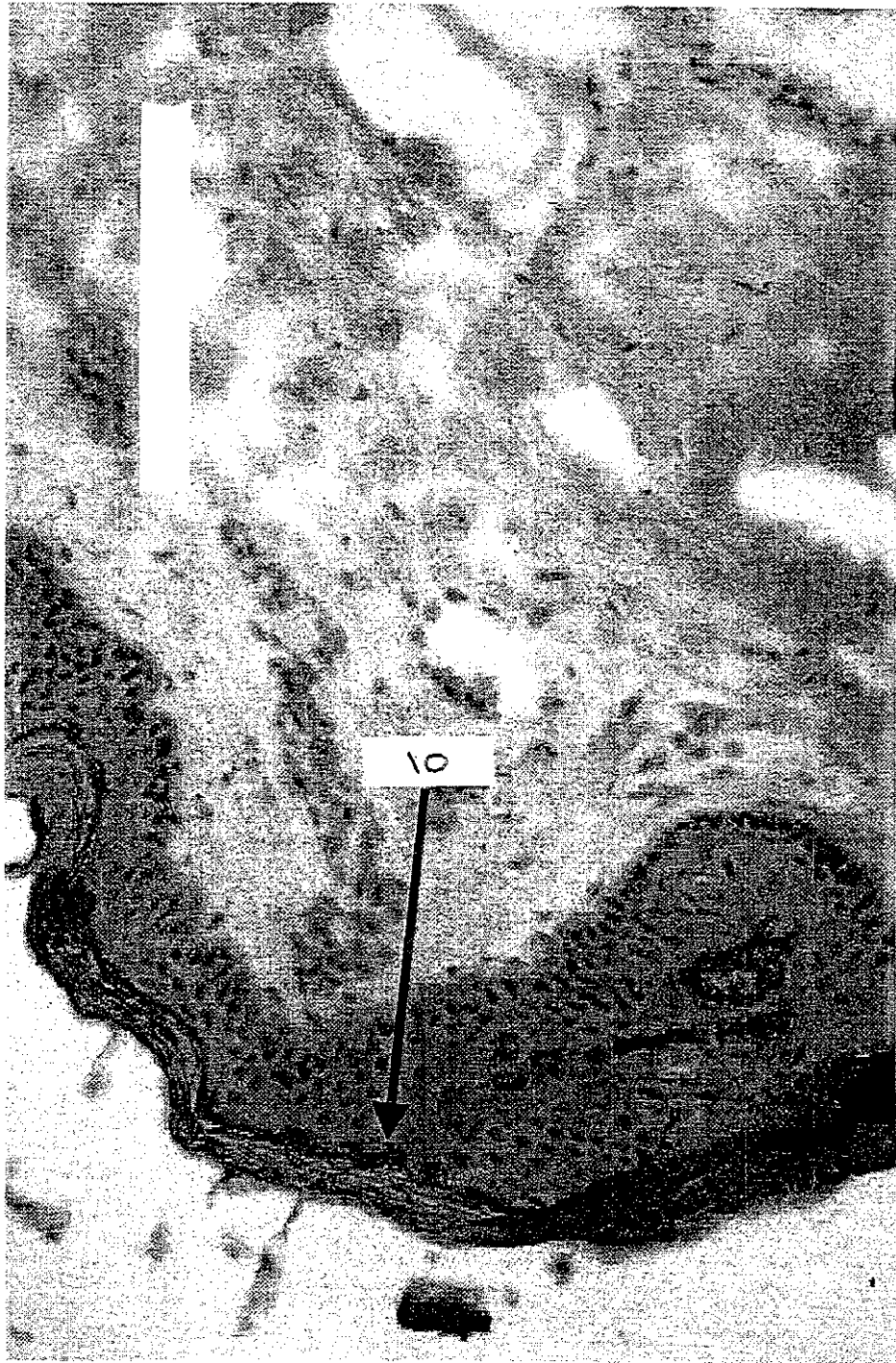
【図1 b】

乾癬患者におけるコルネオデスモシンの細胞表面染色を示す。

染色は抗コルネオデスモシン抗体を用いて行った。図1 aは、平常な患者内でコルネオデスモシンが存在すべき領域で濃く染色した不連続な薄層10を示している。図1 b（乾癬患者）では、コルネオデスモシンによる厚い帯状の染色20が見られる。

【図1a】

Figure 1a



【図1b】

Figure 1b



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | International Application No PCT/GB 00/01152 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12Q1/68 A61K38/17 A61P17/06 C07K14/435 A61K39/395 G01N33/53 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12Q A61K C07K G01N | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, STRAND, BIOSIS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category ^o | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | FR 2 761 362 A (OREAL) 2 October 1998 (1998-10-02) page 2, line 11 - line 20; claims 1-18,21-32,34 --- | 18-20, 24-27 |
| X | FR 2 761 363 A (OREAL) 2 October 1998 (1998-10-02) claims 1-32 --- | 18-20, 24-27 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 16 February 2001 | | Date of mailing of the international search report 02/03/2001 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-8016 | | Authorized officer OSBORNE, H |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|-------------------------------------------|
| Int. l. Application No PCT/GB 00/01152 |
|-------------------------------------------|

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | GUERRIN M ET AL: "Expression cloning of human corneodesmosin proves its identity with the product of the S gene and allows improved characterization of its processing during keratinocyte differentiation" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 35, August 1998 (1998-08), pages 22640-647, XP002160632 cited in the application | 20,24 |
| A | see whole article, especially page 22647 of "Discussion" | 1 |
| A | --- ISHIHARA M ET AL: "Genetic polymorphisms in the keratin-like S gene within the human major histocompatibility complex and association analysis on the susceptibility to psoriasis vulgaris" TISSUE ANTIGENS, vol. 48, 1996, pages 182-86, XP000982321 see abstract and discussion. | 1-13 |
| A | --- ZHOU Y ET AL: "IDENTIFICATION IN THE HLA CLASS I REGION OF A GENE EXPRESSED LATE IN KERATINOCYTE DIFFERENTIATION" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA,US.NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, vol. 90, 1 October 1993 (1993-10-01), pages 9470-9474, XP002049396 ISSN: 0027-8424 page 9473 | 1-13 |
| P,X | --- TAZI A ET AL: "Novel genetic association between corneodesmosin (MHC S) gene and susceptibility to psoriasis" HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 8, no. 6, June 1999 (1999-06), pages 1135-40, XP002160633 the whole document ----- | 1-13 |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 00/01152

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| FR 2761362 A | 02-10-1998 | AU 7337998 A | 22-10-1998 |
| | | EP 0972042 A | 19-01-2000 |
| | | FR 2761363 A | 02-10-1998 |
| | | WO 9844105 A | 08-10-1998 |
| FR 2761363 A | 02-10-1998 | FR 2761362 A | 02-10-1998 |
| | | AU 7337998 A | 22-10-1998 |
| | | EP 0972042 A | 19-01-2000 |
| | | WO 9844105 A | 08-10-1998 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マコ-ト [*] (参考) | |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------|-----------|
| A 6 1 K | 39/395 | A 6 1 P | 17/06 | 4 H 0 4 5 |
| | 48/00 | C 0 7 K | 14/47 | |
| A 6 1 P | 17/06 | | 16/18 | |
| C 0 7 K | 14/47 | C 1 2 Q | 1/68 | A |
| | 16/18 | G 0 1 N | 33/53 | D |
| C 1 2 Q | 1/68 | | 33/566 | |
| G 0 1 N | 33/53 | C 1 2 N | 15/00 | Z N A A |
| | 33/566 | A 6 1 K | 37/02 | |
| (81)指定国 | E P (A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E) , O A (B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K E , L S , M W , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , C A , C H , C N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W | | | |
| (72)発明者 | トレンバス・リチャード・チャールズ イギリス レイセスターシャ エルイー15 8ディーエイチ レイセスター ニア オーカム メイン ストリート ヒル ク ローズ ファーム (番地なし) | | | |
| (72)発明者 | バーカー・ジョナサン・ニコラス・ウィリ アム・ノエル イギリス グレイター ロンドン エスダ ヴリユ13 9ピージー ロンドン バーン ズ マドリッド ロード 53 | | | |

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA01 CA20 GA25
HA11
4B063 QA08 QA13 QA17 QA19 QQ42
QR08 QR32 QR40 QR42 QR62
QS16 QS25 QS36 QX02
4C084 AA02 AA03 AA13 BA44 CA62
NA14 ZA892 ZC542
4C085 AA02 AA14 CC03 CC21 DD62
EE01
4C086 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14
ZA89 ZC54
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40
DA75 DA86 EA20 EA50 FA71

| | | | |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译) | 对牛皮癣的易感性 | | |
| 公开(公告)号 | JP2002539844A | 公开(公告)日 | 2002-11-26 |
| 申请号 | JP2000608784 | 申请日 | 2000-03-27 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 盐湖城obrey赛伦塞斯特 伦敦国王学院 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 盐湖城莱斯特 伦敦大学国王学院 | | |
| [标]发明人 | トレンバスリチャードチャールズ バーカージョナサンニコラスウィリアムノエル | | |
| 发明人 | トレンバス・リチャード・チャールズ バーカー・ジョナサン・ニコラス・ウィリアム・ノエル | | |
| IPC分类号 | G01N33/53 A61K31/7115 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P17/06 C07K14/47 C07K16/18 C12N15/09 C12Q1/68 C12Q1/6883 G01N33/566 G01N33/68 | | |
| CPC分类号 | A61P17/06 C12Q1/6883 C12Q2600/118 C12Q2600/156 G01N33/6881 G01N2800/205 | | |
| FI分类号 | A61K31/7115 A61K39/00.H A61K39/395.D A61K39/395.N A61K48/00 A61P17/06 C07K14/47 C07K16 /18 C12Q1/68.A G01N33/53.D G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A A61K37/02 | | |
| F-TERM分类号 | 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA20 4B024/GA25 4B024/HA11 4B063/QA08 4B063 /QA13 4B063/QA17 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063/QR62 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS36 4B063/QX02 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084 /AA13 4C084/BA44 4C084/CA62 4C084/NA14 4C084/ZA892 4C084/ZC542 4C085/AA02 4C085/AA14 4C085/CC03 4C085/CC21 4C085/DD62 4C085/EE01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086 /MA04 4C086/NA14 4C086/ZA89 4C086/ZC54 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA71 | | |
| 代理人(译) | 铃木 弘男 | | |
| 优先权 | 1999006993 1999-03-26 GB | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

要解决的问题：提供对牛皮癣易感性的诊断测试，以及治疗牛皮癣的药物和方法。 SOLUTION：使用了编码角鲨烯糖苷的S基因。

| | |
|------|----------------|
| i | 619 C + 1240 G |
| ii | 619 C + 1240 T |
| iii | 619 T + 1240 G |
| iv | 619 T + 1240 T |
| v | 619 C + 1243 C |
| vi | 619 C + 1243 T |
| vii | 619 T + 1243 C |
| viii | 619 T + 1243 T |