(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-524408
(P2007-524408A)
(43)公表日　平成19年8月30日(2007.8.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA	2G045
C12Q 1/02	(2006.01)	C12Q	1/02		4B024
C12Q 1/25	(2006.01)	C12Q	1/25		4B029
C12Q 1/28	(2006.01)	C12Q	1/28		4B063
C12Q 1/48	(2006.01)	C12Q	1/48	A	4C084

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 90 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-548276 (P2006-548276)
(86)(22)出願日　平成17年1月14日 (2005.1.14)
(85)翻訳文提出日　平成18年9月13日 (2006.9.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/000337
(87)国際公開番号　WO2005/068649
(87)国際公開日　平成17年7月28日 (2005.7.28)
(31)優先権主張番号　60/536,624
(32)優先日　平成16年1月15日 (2004.1.15)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/613,012
(32)優先日　平成16年9月23日 (2004.9.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　506242946
ノバルティス・フォルシュングスシュティフトゥング
ＮＯＶＡＲＴＩＳ　ＦＯＲＳＣＨＵＮＧＳ　ＳＴＩＦＴＵＮＧ
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５、ノバルティス　インターナショナル　アクチエンゲゼルシャフト内
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】精神障害の診断および処置

(57)【要約】
本発明は一般に、統合失調症などの精神障害に関連する神経学的、生理学的および精神病的機能障害、またはその疾病素因の分野に関する。本発明はさらに、それらの正常な発現、それらの核酸配列またはそれらの活性が変化した場合に精神障害に関連する遺伝子およびタンパク質に関する。よって、本発明は、精神障害の診断方法ならびに予防および／または処置方法に関する。本発明はその上に、精神障害の診断に用いるための組成物および診断用キットに関する。本発明はまた、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的としたタンパク質またはポリヌクレオチドの使用、および精神障害の予防および／または処置に用いるための医薬組成物に関する。さらに本発明は、精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法に関する。より詳しくは、本発明は、ヒトにおいて、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定するための方法、組成物およびキット、マイクロアレイならびに試薬に関する。さらに本発明は、精神障害の処置および／または予防に用いるための医薬組成物、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する遺伝子に特定の多型を有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした、タンパク質またはポリヌクレオチドなどの有効成分の使用に関する。本発明はまた、該多型を有する患者に薬剤を投与することを含む精神障害の予防および／または処置方法、ならびに精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。
【請求項２】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がグルタミン酸システインリガーゼ（ＧＣＬ）、グルタチオンシンセターゼ（ＧＳＳ）、グルタチオンペルオキシダーゼ（ＧＰＸ）および／またはグルタミン酸／システイン交換輸送体（Ｘｃ⁻系）遺伝子を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ＧＣＬがグルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
ある対象に関して判定された発現レベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団の相当する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルと比較することをさらに含み、２０％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記発現レベルがその少なくとも１個の遺伝子の転写レベルを測定することのより判定される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記転写レベルがその少なくとも１個の遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドにより判定される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記転写レベルがノーザンブロット分析、逆転写酵素ＰＣＲ、リアルタイムＰＣＲ、ＲＮアーゼ保護およびマイクロアレイ分析からなる群から選択される技術により判定される、請求項６または７に記載の方法。
【請求項９】
前記発現レベルがその少なくとも１個の遺伝子によって発現されるタンパク質のレベルを測定することにより判定される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記タンパク質レベルが抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントにより判定される、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記タンパク質レベルが、抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを用いるウエスタンブロット法、ＦＡＣＳ、免疫組織化学、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＳＰＯＴにより判定される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。
【請求項１３】
前記少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）および／またはＸｃ⁻系を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
ＧＣＬがグルタミン酸システインリガーゼ触媒サブユニット（ＧＣＬＣ）を含む、請求項１２または１３に記載の方法。
【請求項１５】

ある対象に関して判定された活性レベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団の相当する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルと比較することをさらに含み、１０％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

Ｘｃ－系の活性レベルが［^{35}Ｓ］シスチン取り込みを測定することにより判定される、請求項１２、１３または１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること、および細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。

【請求項１８】

細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がＧＣＬ、ＧＣＬＭ、ＧＰＸ、ＧＰＸ１、ＧＳＳおよび／またはＸｃ－系遺伝子を含み、前記少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ－系を含む、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

細胞内ＧＳＨレベルのレベルを判定することをさらに含む、請求項１７または１８に記載の方法。

【請求項２０】

ＧＣＬＭの発現レベル、ＧＣＬの活性レベル、およびＧＳＨの細胞内レベルが判定される、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１】

ＧＣＬＭの発現の低下およびＧＣＬ活性とＧＳＨレベルの間の負の相関が、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

ＧＣＬの活性レベルが^{14}Ｃ－γ－グルタミル－アミノ酪酸の量を測定することにより判定される、請求項１２～１５または１９～２０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２３】

少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。

【請求項２４】

シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベルが判定される、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

ある対象のシステインおよび／またはホモシステインの血漿レベルを精神障害に罹患していない対象または対象集団のレベルと比較することをさらに含み、５％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項２３または２４に記載の方法。

【請求項２６】

細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること、および少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。

【請求項２７】

細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がＧＣＬ、ＧＣＬＭ、ＧＰＸ、ＧＰＸ１、ＧＳＳおよび／またはＸｃ－系遺伝子を含み、少なくとも１個のアミノ酸がシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

ＧＣＬＭの発現レベルが判定され、シスチンおよびグルタミン酸の血漿レベルが判定さ

れる、請求項２６または２７に記載の方法。
【請求項２９】
ＧＣＬＭの発現の低下およびシスチンレベルとグルタミン酸レベルの間に相関がないことが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること、および少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。
【請求項３１】
少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系を含み、少なくとも１個のアミノ酸がシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
ＧＧＴの活性レベルが判定され、システイニル－グリシンの血漿レベルが判定される、請求項３０または３１に記載の方法。
【請求項３３】
ＧＧＴ活性とシステイニル－グリシンレベルの間に相関がないことが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
ＧＧＴの活性レベルが５－アミノ－２－ニトロベンゾエートの形成を測定することにより判定される、請求項１２、１３、１５または３０～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
アミノ酸のレベルがアミノ酸アナライザーにより判定される、請求項２３～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
少なくとも１個のアミノ酸のレベルがＨＰＬＣにより判定される、請求項２３～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること、および血中ＧＳＨレベルを判定することを含む、精神障害の診断方法。
【請求項３８】
ＧＣＬＭの発現レベルが判定される、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
ＧＣＬＭの発現の低下およびＧＳＨレベルの低下が、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
ex vivoで行われる、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記精神障害が統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病からなる群から選択される、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記精神障害が統合失調症である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む、精神障害の診断に用いるための組成物。

【請求項４４】
少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドがＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよび／またはＸｃ⁻系遺伝子の転写産物と結合し得る、請求項４３に記載の組成物。
【請求項４５】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項４４に記載の組成物。
【請求項４６】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項４４に記載の組成物。
【請求項４７】
前記オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドが、配列番号１～９からなる群から選択される少なくとも１個の配列を含む、請求項４４に記載の組成物。
【請求項４８】
ＧＳＳ転写物と結合し得る、配列番号３および／または配列番号４、および場合によっては配列番号２のオリゴヌクレオチドを含む、請求項４４に記載の組成物。
【請求項４９】
ＧＰＸ転写物と結合し得る、配列番号６および／または配列番号７、および場合によっては配列番号５のオリゴヌクレオチドを含む、請求項４４または４６に記載の組成物。
【請求項５０】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質と結合し得る少なくとも１個の抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む、精神障害の診断に用いるための組成物。
【請求項５１】
前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項５０に記載の組成物。
【請求項５２】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性を判定できる少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断に用いるための組成物。
【請求項５３】
前記少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系を含む、請求項５１に記載の組成物。
【請求項５４】
少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定できる少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断に用いるための組成物。
【請求項５５】
前記少なくとも１個のアミノ酸がシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む、請求項５４に記載の組成物。
【請求項５６】
前記手段がアミノ酸アナライザーを含む、請求項５４または５５に記載の組成物。
【請求項５７】
統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、または躁鬱病もしくは精神病性鬱病の診断に用いるための請求項４３～５６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５８】
統合失調症の診断に用いるための請求項４３～５７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５９】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写レベルを判定するための手段を含む、精神障害の診断用キット。
【請求項６０】
転写レベルを判定するための手段が、ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよび／またはＸｃ⁻系遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む、請求項５９に記載のキット。

【請求項６１】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項６０に記載のキット。
【請求項６２】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項６０に記載のキット。
【請求項６３】
前記オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドが配列番号１～９からなる群から選択される少なくとも１個の配列を含む、請求項６０に記載のキット。
【請求項６４】
ＤＮＡサンプル回収手段をさらに含む、請求項５９～６３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項６５】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質のレベルを判定するための手段を含む、精神障害の診断用キット。
【請求項６６】
前記タンパク質レベルを判定するための手段が、ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよび／またはＸｃ⁻系と結合し得る少なくとも１個の抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む、請求項６５に記載のキット。
【請求項６７】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質の活性レベルを判定するための手段を含む、精神障害の診断用キット。
【請求項６８】
前記タンパク質がＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系を含む、請求項６７に記載のキット。
【請求項６９】
タンパク質サンプル回収手段をさらに含む、請求項６５～６８のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７０】
少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定するための少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断用キット。
【請求項７１】
少なくとも１個のアミノ酸がシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む、請求項７０に記載のキット。
【請求項７２】
前記手段がアミノ酸アナライザーを含む、請求項７０または７１に記載のキット。
【請求項７３】
生体サンプルを回収するための手段をさらに含む、請求項５９～７２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７４】
キットの使用説明書および判定された発現および／または活性レベルの解説書をさらに含む、請求項５９～７３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７５】
統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、または躁鬱病もしくは精神病性鬱病の診断のための、請求項５９～７４のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７６】
統合失調症の診断のための請求項５９～７５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７７】
少なくとも１個の遺伝子および／またはタンパク質の発現レベルおよび／または活性レベルを測定するための判定ステップが、請求項５９～７６のいずれか一項に記載のキット

の使用を含む、請求項１～２２および２６～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１以上のタンパク質の使用であって、その１以上のタンパク質が、
ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ－系またはそのフラグメント；
ｂ）（ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；
ｃ）（ａ）または（ｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体
からなる群から選択される、使用。
【請求項７９】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項７８に記載の使用。
【請求項８０】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項７８に記載の使用。
【請求項８１】
精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１以上のポリヌクレオチドの使用であって、その１以上のポリヌクレオチドが請求項７８～８０のいずれか一項で定義されたタンパク質をコードする配列を含み、その配列が組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結されている、使用。
【請求項８２】
精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした請求項７８～８０のいずれか一項に記載の１以上のタンパク質または請求項８１に記載の１以上のポリヌクレオチドの使用であって、その精神障害が統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病からなる群から選択される、使用。
【請求項８３】
精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした請求項７８～８０のいずれか一項に記載の１以上のタンパク質および／または請求項８１に記載の１以上のポリヌクレオチドの使用であって、その精神障害が統合失調症である、使用。
【請求項８４】
請求項７８～８０のいずれか一項で定義された１以上のタンパク質および／または請求項８１で定義された１以上のポリヌクレオチドと医薬上許容される担体とを含む、精神障害の予防および／または処置に用いる医薬組成物。
【請求項８５】
有効量の１以上のタンパク質を、ヒトをはじめとする哺乳類に投与することを含む精神障害の予防および／または処置のための方法であって、その１以上のタンパク質が、
ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ－系またはそのフラグメント；
ｂ）（ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；
ｃ）（ａ）または（ｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体
からなる群から選択される、方法。
【請求項８６】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項８５に記載の方法。
【請求項８７】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項８５に記載の方法。
【請求項８８】
有効量の１以上のポリヌクレオチドを、ヒトをはじめとする哺乳類に投与することを含む精神障害の予防および／または処置のための方法であって、その１以上のポリヌクレオチドが請求項８５～８７のいずれか一項で定義されたタンパク質をコードする配列を含み、その配列が組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結

されている、方法。
【請求項８９】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現を変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置のための方法。
【請求項９０】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよび／またはＸｃ⁻系遺伝子を含む、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項９０に記載の方法。
【請求項９２】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項９０に記載の方法。
【請求項９３】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性を変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置のための方法。
【請求項９４】
前記細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系を含む、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
ＧＣＬがＧＣＬＣを含む、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項に記載の方法。
【請求項９７】
少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置のための方法。
【請求項９８】
前記少なくとも１個のアミノ酸がシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
前記有効量のタンパク質および／またはポリヌクレオチドおよび／または薬剤が経口、舌下、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、眼内、くも膜下腔内、小脳内、頭蓋内、呼吸器系、気管内、鼻咽頭、経皮、皮内、皮下、腹膜内、鼻腔内、腸内、もしくは局所、または直腸手段、注入もしくはインプラントを介して投与される、請求項８５～９８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１００】
前記精神障害が統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病からなる群から選択される、請求項８５～９９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０１】
前記精神障害が統合失調症である、請求項８５～１０２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０２】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること；
（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させること；
（ｃ）（ｂ）の細胞サンプルに関して、（ａ）の少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること；
（ｄ）（ａ）と（ｃ）で判定された発現レベルを比較すること
を含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤がその精神障

害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１０３】
前記細胞サンプルが精神障害に罹患している対象由来の生体サンプルを含む、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の発現レベルを比較すること
を含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１０５】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよび／またはＸｃ⁻系遺伝子を含む、請求項１０２～１０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０６】
ＧＣＬがＧＣＬＭを含む、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
ＧＰＸがＧＰＸ１を含む、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０８】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること；
（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させること；
（ｃ）（ｂ）の細胞サンプルに関して、（ａ）の少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること；
（ｄ）（ａ）と（ｃ）で判定された活性を比較すること
を含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性の変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１０９】
前記細胞サンプルが精神障害に罹患している対象に由来する生体サンプルを含む、請求項１０８に記載の方法。
【請求項１１０】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の活性レベルを比較すること
を含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性レベルの変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１１１】

精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質、タンパク質結合相手、および候補薬剤を合わせて反応混合物を形成すること；および
（ｂ）候補薬剤の存在下および不在下でタンパク質とタンパク質結合相手の相互作用を判定すること
を含む、方法。
【請求項１１２】
細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質がＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ－系タンパク質を含む、請求項１０８～１１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１３】
ＧＣＬがＧＣＬＣを含む、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿サンプルにおいて、少なくとも１個のアミノ酸のレベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の少なくとも１個のアミノ酸のレベルを比較すること
を含み、その少なくとも１個のアミノ酸のレベルの変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１１５】
ステップ（ｃ）におけるシステインおよび／またはホモシステインのレベルが判定される、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１６】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血液細胞において、ＧＣＬ活性のレベルおよびＧＳＨのレベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の血液細胞におけるＧＣＬ活性のレベルとＧＳＨのレベルを比較すること
を含み、血液細胞におけるＧＣＬ活性とＧＳＨレベルの間に相関がないことが、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１１７】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿において、ＧＧＴ活性のレベルおよびシステイニル－グリシンのレベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の血漿におけるＧＧＴ活性のレベルおよびシステイニル－グリシンのレベルを比較すること
を含み、血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシンのレベルの間の正の相関が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。

【請求項１１８】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、
（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤に投与すること；
（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与すること；
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿において、グルタミン酸およびシスチンのレベルを判定すること；
（ｄ）ステップ（ｃ）の血漿におけるグルタミン酸およびシスチンのレベルを比較すること
を含み、血漿におけるグルタミン酸とシスチンの間の正の相関が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、方法。
【請求項１１９】
前記精神障害が統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病からなる群から選択される、請求項１０２～１１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２０】
前記精神障害が統合失調症である、請求項１０２～１１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２１】
哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断方法であって、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定することを含み、その少なくとも１個の多型がその精神障害またはその疾病素因と関連している、方法。
【請求項１２２】
細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子が、グルタミン酸システインリガーゼ、調節サブユニット遺伝子（ＧＣＬＭ）および／またはグルタチオンシンセターゼ遺伝子（ＧＳＳ）から選択される、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
前記多型が、細胞内グルタチオンレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の低発現レベルと関連している、請求項１２１および１２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２４】
前記多型が前記少なくとも１個の遺伝子のイントロン、３’領域および／または５’領域内に存在している、請求項１２１～１２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２５】
遺伝子の１個の染色体コピーにおける単一多型を判定することを含み、その多型が前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１２１～１２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２６】
遺伝子の２個の染色体コピーにおける単一多型を判定することを含み、その多型が前記精神障害またはその疾病素因に関連している、請求項１２１～１２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２７】
遺伝子の１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定することを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因に関連している、請求項１２１～１２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２８】

遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定することを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１２１～１２７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２９】

遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定することを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１２１～１２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３０】

ＧＣＬＭ遺伝子の多型が

（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ２０６４７６４、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ７１８８７３、ｒｓ７１８８７５、ｒｓ２３０１０２２、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ

からなる群から選択される、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載に記載の方法。

【請求項１３１】

前記多型が、

（ａ）ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１およびまたはｒｓ２３０１０２２である、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある、および、

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、

請求項１３０に記載の方法。

【請求項１３２】

前記多型が、

（ａ）ｒｓ３１７０６３３である、

（ｂ）（ａ）の多型と連鎖不平衡にある、および、

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、

請求項１３１に記載の方法。

【請求項１３３】

多型ｒｓ３１７０６３３の遺伝子型がヌクレオチドＡＡ、ＡＧおよび／またはＧＧからなる群から選択される、請求項１２１～１２９および１３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３４】

前記遺伝子型がＧＧである、請求項１３３に記載の方法。

【請求項１３５】

ＧＣＬＭ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、

（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１およびｒｓ２３０１０２２、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ

からなる群から選択される、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３６】

ＧＳＳ遺伝子の多型が、

ａ）多型ｒｓ３７４６４５０、ｒｓ７２５５２１、ｒｓ１８０１３１０、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２３６２７１、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６、ｒｓ３７６１１４４、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ

からなる群から選択される、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３７】

前記多型が、

（ａ）ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６および／またはｒｓ３７６１１４４である、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある、および、
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、
請求項１３６に記載の方法。
【請求項１３８】
前記多型が、
（ａ）ｒｓ３７６１１４４である、
（ｂ）（ａ）の多型と連鎖不平衡にある、および、
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、
請求項１３７に記載の方法。
【請求項１３９】
ＧＳＳ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、
（ａ）多型ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６およびｒｓ３７６１１４４、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４０】
ＧＳＳ遺伝子とＧＣＬＭ遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、
（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ２３０１０２２、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６および／または３７６１１４４、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４１】
ＧＣＬＭ遺伝子またはＧＳＳ遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せが同型接合性である、請求項１２１～１２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４２】
多型が遺伝子型分析により判定される、請求項１２１～１４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４３】
遺伝子型分析が多型特異的プライマーの使用を含む、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１４４】
遺伝子型分析が質量分析を含む、請求項１４２または１４３に記載の方法。
【請求項１４５】
遺伝子型分析がマイクロアレイ分析を含む、請求項１４２または１４３に記載の方法。
【請求項１４６】
前記精神障害が統合失調症、情動障害、精神作用物質(psychoaffective substance)使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病からなる群から選択される、請求項１２１～１４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４７】
前記精神障害が統合失調症である、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１４８】
細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定するための少なくとも１

個のプライマーおよび／またはプローブを含み、その少なくとも１個の多型が精神障害またはその疾病素因と関連している、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断組成物または診断用キット。

【請求項１４９】

細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子がＧＣＬＭ遺伝子および／またはＧＳＳ遺伝子から選択される、請求項１４８に記載の組成物またはキット。

【請求項１５０】

ＧＣＬＭおよび／またはＧＳＳ遺伝子とハイブリダイズし、かつ、前記多型または多型の組合せの特異的判定を可能とする少なくとも１個のプライマーおよび／またはプローブを含む、請求項１４８に記載の組成物またはキット。

【請求項１５１】

遺伝子の１個の染色体コピーにおける単一多型を判定するための少なくとも１個のプライマーおよび／またはプローブを含み、その多型が前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１４８～１５０のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５２】

遺伝子の２個の染色体コピーにおける単一多型を判定するための少なくとも１個のプライマーおよび／またはプローブを含み、その多型が前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１４８～１５１のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５３】

遺伝子の１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定するためのプライマーおよび／またはプローブの組合せを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１４８～１５２のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５４】

遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定するためのプライマーおよび／またはプローブの組合せを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１４８～１５３のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５５】

遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定するためのプライマーおよび／またはプローブの組合せを含み、その多型の組合せが前記精神障害またはその疾病素因と関連している、請求項１４８～１５４のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５６】

ＧＣＬＭ遺伝子の多型が、

（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ２０６４７６４、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ７１８８７３、ｒｓ７１８８７５および／またはｒｓ２３０１０２２、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ

からなる群から選択される、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１５７】

多型が、

（ａ）ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ２３０１０２２および／またはｒｓ７６９２１１である、

（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある、および、

（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、

請求項１５６に記載の組成物またはキット。

【請求項１５８】

多型が、

（ａ）ｒｓ３１７０６３３である、

（ｂ）（ａ）の多型と連鎖不平衡である、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、
請求項１５７に記載の組成物またはキット。
【請求項１５９】
多型ｒｓ３１７０６３３の遺伝子型がヌクレオチドＡＡ、ＡＧおよび／またはＧＧからなる群から選択される、請求項１４８～１５５および１５８のいずれか一項に記載の組成物またはキット。
【請求項１６０】
遺伝子型がＧＧである、請求項１５９に記載の組成物またはキット。
【請求項１６１】
ＧＣＬＭ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、
（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１およびｒｓ２３０１０２２、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。
【請求項１６２】
ＧＳＳ遺伝子の多型が、
（ａ）多型ｒｓ３７４６４５０、ｒｓ７２５５２１、ｒｓ１８０１３１０、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２３６２７１、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６、ｒｓ３７６１１４４、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。
【請求項１６３】
多型が、
（ａ）ｒｓ２２３６２７１、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６およびｒｓ３７６１１４４である、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、
請求項１６２に記載の組成物またはキット。
【請求項１６４】
多型が、
（ａ）ｒｓ３７６１１４４である、
（ｂ）（ａ）の多型と連鎖不平衡にある、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せから選択される、
請求項１６３に記載の組成物またはキット。
【請求項１６５】
ＧＳＳ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、
（ａ）多型ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６およびｒｓ３７６１１４４、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。
【請求項１６６】
ＧＳＳ遺伝子およびＧＣＬＭ遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せが、

（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ２３０１０２２、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６および／またはｒｓ３７６１１４４、
（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および
（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せ
からなる群から選択される、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１６７】
ＧＣＬＭ遺伝子またはＧＳＳ遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せが同型接合性である、請求項１４８～１５５のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１６８】
プライマー伸張のための酵素、ヌクレオチドおよび／または標識基をさらに含む、請求項１４８～１６７のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１６９】
統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病の診断のための、請求項１４８～１６８のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項１７０】
前記精神障害が統合失調症である、請求項１６９に記載の組成物またはキット。

【請求項１７１】
哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断のためのマイクロアレイであって、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定するための少なくとも１個のプローブがそれに固定されている担体を含み、その少なくとも１個の多型、多型の組合せおよび／または遺伝子型が精神障害またはその疾病素因と関連している、マイクロアレイ。

【請求項１７２】
細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定することを目的とし、その少なくとも１個の多型、多型の組合せおよび／または遺伝子型が精神障害またはその疾病素因と関連している、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断のためのプライマーおよび／もしくはプローブまたはプライマーおよび／もしくはプローブの組合せ。

【請求項１７３】
細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める１以上の有効成分と、所望により、医薬上許容される担体、希釈剤および／またはアジュバントとを含む、医薬組成物。

【請求項１７４】
有効成分が、
ａ）ＧＣＬＭおよび／もしくはＧＳＳまたはそのフラグメント、
ｂ）ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質、および
ｃ）ａ）またはｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体
からなる群から選択されるタンパク質である、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１７５】
有効成分が請求項１７４で定義されたタンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチドである、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１７６】
有効成分がＧＳＨ、または細胞内ＧＳＨレベルを高める化合物である、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１７７】
患者が、請求項１３０～１３２および１３６～１３８のいずれか一項で定義された少なくとも１個の多型、請求項１３３、１３４および１４１のいずれか一項で定義された少なくとも１個の遺伝子型および／または請求項１３５、１３９および１４０のいずれか一項で定義された少なくとも１個の多型の組合せを有する、請求項１７３～１７６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１７８】
細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤の製造を目的とした、請求項１７３～１７６のいずれか一項で定義された１以上の有効成分の使用。
【請求項１７９】
有効成分が、
ａ）ＧＣＬＭおよび／もしくはＧＳＳまたはそのフラグメント、
ｂ）ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質、および
ｃ）ａ）またはｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体
からなる群から選択されるタンパク質である、請求項１７８に記載の使用。
【請求項１８０】
有効成分が請求項１７９で定義されたタンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチドである、請求項１７８に記載の使用。
【請求項１８１】
有効成分がＧＳＨ、または細胞内ＧＳＨレベルを高める化合物である、請求項１７８に記載の使用。
【請求項１８２】
患者が、請求項１３０～１３２および１３６～１３８のいずれか一項で定義された少なくとも１個の多型、請求項１３３、１３４および１４１のいずれか一項で定義された少なくとも１個の遺伝子型および／または請求項１３５、１３９および１４０のいずれか一項で定義された少なくとも１個の多型の組合せを有する、請求項１７８～１８１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項１８３】
細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与するための薬剤の製造を目的とした、精神障害に対して有効な化合物の使用。
【請求項１８４】
精神障害に対して有効であり、かつ／または細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤を、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与することを含む精神障害の予防および／または処置方法。
【請求項１８５】
精神障害に対して有効な薬剤を、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法。

【請求項１８６】
薬剤が、同時、個別または逐次使用のために、
（ａ）バルビタール酸塩およびその誘導体、ベンゾジアゼピン、カルボキサミド、ヒダントイン、スクシンイミド、バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体から選択される抗癲癇薬、ならびに他の抗癲癇薬、
（ｂ）通常の抗精神病薬、および
（ｃ）非定型抗精神病薬
からなる群から選択される少なくとも１個の化合物（各場合において、有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩の形態で存在する）と所望により少なくとも１個の医薬上許容される担体とを含む、請求項１８４または１８５に記載の方法。
【請求項１８７】
精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法であって、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の活性に対する試験物質の効果を判定することを含み、その少なくとも１コピーの遺伝子が、その精神障害またはその疾病素因と関連している少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する、方法。
【請求項１８８】
少なくとも１個の多型が請求項１３０～１３２および１３６～１３８のいずれか一項で定義され、少なくとも１個の遺伝子型が請求項１３３、１３４および１４１のいずれか一項で定義され、かつ／または少なくとも１個の多型の組合せが請求項１３５、１３９および１４０のいずれか一項で定義されている、請求項１８６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は一般に、統合失調症などの精神障害に関連する神経学的、生理学的および精神病的機能障害、またはその疾病素因の分野に関する。本発明はさらに、それらの正常な発現または活性が変化した場合に精神障害に関連する遺伝子およびタンパク質に関する。本発明はさらに、それらの核酸配列が変化した場合に前記精神障害に関連する遺伝子に関する。よって、本発明は、精神障害の診断方法ならびに予防および／または処置方法に関する。本発明はその上に、精神障害の診断に用いるための組成物および診断用キットに関する。本発明はまた、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的としたタンパク質またはポリヌクレオチドの使用、および精神障害の予防および／または処置に用いるための医薬組成物に関する。さらに本発明は、精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法に関する。
【０００２】
より詳しくは、本発明は、ヒトにおいて、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定するための方法、組成物およびキット、マイクロアレイならびに試薬に関する。さらに本発明は、精神障害の処置および／または予防に用いるための医薬組成物、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する遺伝子に特定の多型を有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした、タンパク質またはポリヌクレオチドなどの有効成分の使用に関する。本発明はまた、該多型を有する患者に薬剤を投与することを含む精神障害の予防および／または処置方法、ならびに精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
精神障害は患者、その家族、ひいては社会全体に多大な感情的および経済的被害をもたらす。統合失調症、情動障害、パニック障害もしくは人格障害、または躁鬱病もしくは精神病性鬱病などの精神障害は、世界の大きな割合のあらゆる人々を苦しめる、病因がはっ

きりしていない複雑で一様でない疾病である。

【０００４】

例えば、統合失調症は、「陽性症状」（妄想、幻覚、思考障害、言動の錯乱）と「陰性症状」（引きこもり、会話貧困、感情鈍麻などのような認識力および社会適応力の欠如）に分類上二分される一連の症状を特徴とする内因性の精神障害である。生涯罹患率は、一般集団において０．８５％である。

【０００５】

神経伝達物質ドーパミンの異常な活性が統合失調症の１個の顕著な特徴である。長年にわたって、統合失調症は、古典的抗精神病薬、すなわち、例えばフェノチアジン類、ブチロフェノン類およびチオキサンテン類を含む神経抑制薬で処置されてきた。これらの薬物の、ドーパミン受容体に拮抗する能力は、それらの抗精神病薬効力と相関している。これらの神経抑制薬は統合失調症の陽性症状の処置には有効であるが、陰性症状に対してはほとんど、または全く効果はない。

【０００６】

精神障害の処置の進展は、新たな非定型抗精神病薬の導入によって達成された。非定型抗精神病薬は、受容体結合特性が異なり、統合失調症の症状に対して有効性を有する異なるクラスの抗精神病薬である。非定型抗精神病薬は、Ｄ２ドーパミン受容体の他、中枢セロトニン２（５－ＨＴ２）受容体と結合する。神経抑制薬とは異なり、それらはまた、陽性症状だけでなく陰性症状もそこそこ改善する。それらが引き起こす錐体外路系症状は最小限であり、遅発性運動障害、静座不能、または急性筋失調反応を引き起こすこともまれである。統合失調症の処置に認可された最初の非定型抗精神病薬はクロザピンであった。クロザピンは、特に従来の神経抑制薬療法には応答しない対象に対する統合失調症の処置に有効である。

【０００７】

抗精神病薬による精神障害の処置は何年にもわたって着々と改善されたが、統合失調症の原因はまだ理解されていない。最近、統合失調症における抗酸化物質防御の傷害と酸化損傷の増加を裏付ける証拠が増えてきている。グルタチオン（ＧＳＨ）は主要な細胞内非タンパク質性チオールであり、求核性スカベンジャーおよび酵素により触媒される抗酸化剤として知られている。統合失調症ではグルタチオンが枯渇しているという報告が見られる。

【０００８】

精神障害の基礎にある分子機構を確認することで、臨床上重要な多くの適用が生み出される疾病過程についての基礎的理解が得られる。従って、統合失調症の素因、発症および／または進行に関与する、またはその原因となる遺伝子および／またはタンパク質を同定する必要がある。このような遺伝子および／またはタンパク質が同定されれば、副作用が最小限の新たな治療法、診断法、および／または精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法の開発につながるであろう。

【０００９】

本発明者らは、今般、統合失調症に罹患している患者では、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する遺伝子の発現およびタンパク質の活性、ならびにアミノ酸の血漿レベルが摂動するということを初めて示す。統合失調症患者および対照群の皮膚生検から得られた繊維芽細胞培養物を用いた、グルタチオン代謝に関与する１２個の遺伝子に関する遺伝子発現研究で、ＧＳＨ合成に直接関与する２個の遺伝子、すなわち、グルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）とグルタチオンシンセターゼ（ＧＳＳ）に有意な低下が示された。この知見から、これら２個の遺伝子に対応するｍＲＮＡのレベルの低下がこれらの遺伝子自体の違いによるものか、あるいは後成的因子によるものかという疑問が生じる。このような疑問に答えるのに有力なアプローチは、グルタチオン関連遺伝子および統合失調症における多型の間に存在し得る関係を検出すべく関連解析を行うことである。

【００１０】

しかしながら今日までに、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する遺伝子における多型で、統合失調症に明白かつ有意な関連を持つものは同定レス関連遺伝子発現の調節に関与する、従って、統合失調症の素因および／または進行に関与する、またはその原因となる遺伝子の同定を確認する必要もある。このように同定が確認されれば、副作用が最小限の新たな治療法、診断法、および／または精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法の開発につながるであろう。

【００１１】

さらに、本研究では上述の発現研究で用いた対象の全てに対して遺伝子型分析を行い、細胞内グルタチオンレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する遺伝子の多型に関する関連研究を行った。驚くことに、統合失調症と明確で統計学的に有意な関連を有するグルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）遺伝子およびグルタチオン合成（ＧＳＳ）遺伝子の特定の対立遺伝子／ハプロタイプが同定された。

【発明の開示】

【００１２】

発明の概要

第１の態様において、本発明は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法を提供する。細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子は、グルタミン酸システインリガーゼ（ＧＣＬ）、好ましくは、グルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）、グルタチオンシンセターゼ（ＧＳＳ）、グルタチオンペルオキシダーゼ（ＧＰＸ）、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはグルタミン酸／システイン交換輸送体（Ｘｃ⁻系）をコードする遺伝子を含む。もう１つの態様では、本発明は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定することを含む精神障害の診断方法を提供する。本発明によれば、該タンパク質はＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬ触媒サブユニット（ＧＣＬＣ）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）および／またはＸｃ⁻系を含む。本発明のもう１個の態様は、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法に関する。本発明の別の態様は、細胞内ＧＳＨレベルの判定を含む、精神障害の診断方法に関する。本発明のなおさらなる態様は、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断方法に関し、その方法は、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定することを含み、その少なくとも１個の多型はその精神障害またはその疾病素因と関連している。

【００１３】

本発明のさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む、精神障害の診断に用いるための組成物を包含する。本発明の別の態様によれば、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質と結合し得る少なくとも１個の抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む、精神障害の診断に用いるための組成物が提供される。本発明のなおさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性を判定できる少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断に用いるための組成物である。本発明の別の態様は、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定できる少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断に用いるための組成物を提供する。

【００１４】

本発明の他の態様は、精神障害の診断用キットを提供する。本発明の一態様では、このようなキットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写レベルを判定するための手段を含む。さらなる態様では、このようなキットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質のレベル

を判定するための手段を含む。さらに別の態様では、精神障害の診断用キットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質の活性レベルを判定するための手段を含む。さらなる態様では、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定できる少なくとも１個の手段を含むキットが提供される。

【００１５】

本発明のなおさらなる態様は、細胞内グルタチオンレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定するための少なくとも１個のプライマーまたはプローブを含み、その少なくとも１個の多型が精神障害またはその疾病素因と関連している、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断組成物または診断用キットに関する。

【００１６】

さらなる態様において、本発明は、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１個以上のタンパク質の使用を対象とし、ここで、その１個以上のタンパク質は、ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ－系またはそのフラグメント；ｂ）（ａ）群のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；またはｃ）（ａ）または（ｂ）群のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択される。本発明のもう１個の態様は、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１以上のポリヌクレオチドの使用を包含する。本発明によれば、この１以上のポリヌクレオチドは、上記で定義される１以上のタンパク質をコードする配列を含み、その配列は組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結されている。

【００１７】

本発明のもう１つの態様は、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤の製造を目的とした、上記で定義される１以上の有効成分の使用を包含する。

【００１８】

本発明のなおさらなる態様では、この有効成分は、（ａ）ＧＣＬＭおよび／もしくはＧＳＳまたはそのフラグメント、（ｂ）ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質、および（ｃ）ａ）またはｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択されるタンパク質である。本発明のもう１個の態様では、この有効成分は、上記で定義されるタンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチドである。さらなる態様では、この有効成分はＧＳＨ、または細胞内ＧＳＨレベルを高める化合物である。

【００１９】

本発明のさらなる態様は、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルの調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与するための薬剤の製造を目的とした、精神障害に対して有効な化合物の使用に関する。

【００２０】

本発明のさらにもう１つの態様は、上記で定義される１以上のタンパク質または１以上のポリヌクレオチドと医薬上許容される担体とを含む、精神障害の予防および／または処置に用いるための医薬組成物である。

【００２１】

本発明のさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者における精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める１以上の有効成分と、所望により、医薬上許容される担体、希釈剤および／またはアジュバントとを含む医薬組成物を包

含する。

【００２２】

本発明のなおさらなる態様は、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断のためのマイクロアレイに関し、そのマイクロアレイは、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定するための少なくとも１個のプローブがそれに固定されている担体を含み、その少なくとも１個の多型は精神障害またはその疾病素因と関連している。

【００２３】

本発明のなおさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定することを目的とし、その少なくとも１個の多型が精神障害またはその疾病素因と関連している、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断のためのプライマーおよび／もしくはプローブまたはプライマーおよび／もしくはプローブの組合せである。

【００２４】

本発明のなおさらなる態様は、有効量の１以上のタンパク質または１以上のポリヌクレオチドを、ヒトをはじめとする哺乳類に投与することを含む精神障害の予防および／または処置方法を提供する。一態様は、その１以上のタンパク質が、ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ⁻系またはそのフラグメント；ｂ）（ａ）群のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；またはｃ）（ａ）または（ｂ）群のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択される、このような方法を提供する。さらにもう１個の態様では、該有効量の１以上のポリヌクレオチドは、上記で定義されたタンパク質をコードし、組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結されている配列を含む。さらなる態様において、本発明は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現を変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法を対象とする。本発明のなおさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性を変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法である。本発明のさらにもう１つの態様は、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを変化させ得る有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法である。

【００２５】

本発明のさらなる態様は、精神障害に対して有効であり、かつ／または細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤を、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与することを含む、統合失調症などの精神障害の予防および／または処置方法を提供する。

【００２６】

さらに他の態様において、本発明は、精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法を包含する。本発明の一態様によれば、このような方法は、（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること；（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させること；（ｃ）ステップ（ｂ）の細胞サンプルに関して、ステップ（ａ）の少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること；および（ｄ）ステップ（ａ）と（ｃ）で判定された発現レベルを比較することを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す。別の態様によれば、このような精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の候補薬剤を投与

するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の発現レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す。なおさらなる態様によれば、このような精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法は、（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定するステップ；（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させるステップ；および（ｃ）ステップ（ｂ）の細胞サンプルに関して、ステップ（ａ）の少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ａ）と（ｃ）で判定された活性を比較するステップを含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性の変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す。さらにもう１個の態様では、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法は、次のステップ：（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与すること；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の候補薬剤を投与すること；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること；および（ｄ）ステップ（ｃ）の活性レベルを比較することを含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性レベルの変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す。なおさらなる態様は、（ａ）細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質、タンパク質結合相手、および候補薬剤を合わせて反応混合物を形成するステップ；および（ｂ）候補薬剤の存在下および不在下でタンパク質とタンパク質結合相手の相互作用を判定するステップを含む、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法を提供する。本発明のなおさらなる態様は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿サンプルにおいて、少なくとも１個のアミノ酸のレベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の少なくとも１個のアミノ酸のレベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個のアミノ酸のレベルの変化が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法を提供する。最後に、本発明のさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の活性に対する試験物質の効果を判定することを含み、その少なくとも１コピーの遺伝子が、前記精神障害またはその疾病素因と関連している少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法に関する。

【００２７】

本発明の他の目的、特徴、利点および態様は、当業者には下記の説明から明らかとなる。しかし、下記の説明および具体例は本発明の好ましい実施形態を示すものであって、単に例として示されるものであると理解すべきである。下記の説明を読み、また、本開示の他の部分を読めば、当業者には、開示されている発明の精神および範囲内の種々の変更および改変が容易に分かるであろう。

【００２８】

図面の簡単な説明

図１　ＧＣＬＭ（ＮＰ＿００２０５２．１；配列番号１０）、ＧＳＳ（ＮＰ＿０００１６９．１；配列番号１１）、ＧＰＸ１（配列番号１２）およびＸｃ－系（ｘＣＴ）（配列番号１３）のアミノ酸配列を示す。

図２　ＧＣＬＭの核酸配列（配列番号１４）を示す。

図３　ＧＳＳの核酸配列（配列番号１５）を示す。

図４　ＧＰＸ１の核酸配列（配列番号１６）を示す。
図５　Ｘｃ⁻系（ｘＣＴ）の核酸配列（配列番号１７）を示す。
図６　ＧＣＬＭ：ＮＴ＿０２８０５０、９３８０５９７～９４０３９５０番の核酸配列（配列番号１８）を示す。
図７　ＧＳＳ：ＮＴ＿０２８３９２、１３５２０３８～１３８１８０２番の核酸配列（配列番号１９）を示す。
図８　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者から単離された繊維芽細胞におけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルとＧＳＳ　ｍＲＮＡレベルの間の正の相関を示す図である。示されているｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の相対的転写レベルを表す。
図９　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陽性症状の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の相対的転写レベルを表す。陽性症状スコアは、Kay et al. (Kay SR, Opler LA, Fiszbein A, 1986, Positive and negative syndrome sycale (PANSS) manual Multi-Health Systems, Inc, New York)に従って評価したものである。
図１０　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陰性症状ＳＮ５の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。陰性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
図１１　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陰性症状ＳＮ７の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。陰性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
図１２　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと一般精神病理の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。一般精神病理スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
図１３　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおける血液細胞の［ＧＳＨ］レベルと陽性症状の負の相関を示す図である。［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌで示す。陽性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
図１４　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループから単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の負の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定したＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定した［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
図１５　対照対象から単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定されたＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定された［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
図１６　ＧＣＬＭ遺伝子発現の高い患者のサブグループから単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定されたＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定された［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
図１７　対照対象から単離された血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシン（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ）レベルの間の正の相関を示す図である。測定されたＧＧＴ活性は単位／リットルで示し、Ｃｙｓ－Ｇｌｙレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。
図１８　患者から単離された血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシン（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ）レベルの間に相関がないことを示す図である。測定されたＧＧＴ活性は単位／リットルで示し、Ｃｙｓ－Ｇｌｙレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。
図１９　対照対象から単離された血漿におけるグルタミン酸レベルとシスチンレベル

の間の正の相関を示す図である。グルタミン酸レベルおよびシスチンレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。

図２０　ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループから単離された血漿におけるグルタミン酸レベルとシスチンレベルの間に相関がないことを示す図である。グルタミン酸レベルおよびシスチンレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。

【００２９】

発明の説明

本明細書に挙げられている特許出願、特許および参照文献は全て、出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる。

【００３０】

本発明の実施においては、分子生物学、微生物学、および組換えＤＮＡにおける多くの常法が用いられる。これらの技術は周知のものであり、例えば、Current Protocols in Molecular Biology, Volumes I, II, and III, 1997 (F. M. Ausubel ed.); Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II, 1985 (D. N. Glover ed.); Oligonucleotide Synthesis, 1984 (M. L. Gait ed.); Nucleic Acid Hybridization, 1985, (Hames and Higgins); Transcription and Translation, 1984 (Hames and Higgins eds.); Animal Cell Culture, 1986 (R. I. Freshney ed.); Immobilized Cells and Enzymes, 1986 (IRL Press); Perbal, 1984, A Practical Guide to Molecular Cloning; the series, Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, 1987 (J. H. Miller and M. P. Calos eds., Cold Spring Harbor Laboratory);およびMethods in Enzymology Vol. 154 and Vol. 155 (それぞれWu and Grossman, and Wu, eds.)に解説されている。

【００３１】

本発明は、統合失調症などの精神障害に罹患している対象において低レベルで発現される遺伝子の同定に関する。本発明はまた、健常な対象または対象集団と比較した場合に、精神障害に罹患している患者において活性が変化しているタンパク質の同定に関する。

【００３２】

それらの低い発現および／または活性の変化によって、これらの遺伝子またはタンパク質は、診断、疾病の予防および処置、疾病または障害のモジュレーターのスクリーニング、すなわち、本発明の遺伝子またはタンパク質のアゴニストおよびアンタゴニストのスクリーニング、および／または、限定されるものではないが、統合失調症（統合失調症様障害または分裂情動障害など）、情動障害（大鬱病、双極性障害、気分障害、行為障害、トゥーレット障害またはチック障害など）、精神作用物質使用による障害（アルコール禁断症候群など）、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害；および衝動制御障害、精神病（薬剤性または認知症性精神病）、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、ならびに躁鬱病または精神病性鬱病を含む精神障害に罹患している、または罹患するリスクのある対象の処置後追跡調査に利用可能である。

【００３３】

発現パターンに変化がある本発明の遺伝子としては、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルの調節に関与する遺伝子が挙げられ、グルタミン酸システインリガーゼ（ＧＣＬ）、好ましくは、ＧＣＬ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）、グルタチオンシンセターゼ（ＧＳＳ）、グルタチオンペルオキシダーゼ（ＧＰＸ）、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはグルタミン酸／システイン交換輸送体（Ｘｃ$^{-}$系）をコードする遺伝子を含む。活性に変化がある本発明のタンパク質としては、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬ触媒サブユニット（ＧＣＬＣ）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）および／またはＸｃ$^{-}$系が挙げられる。

【００３４】

少なくとも１個の遺伝子またはタンパク質のいずれの選択を精神障害のマーカー／診断

薬、治療薬および／または治療標的として用いてもよい。特に有用な実施形態では、これらの遺伝子および／またはタンパク質の少なくとも２個、３個、４個または５個を選択することができ、それらの発現および／または活性を逐次または同時にモニタリングして、種々の態様に用いるための発現および／または活性プロフィールを得ることができる。例えば、これら遺伝子の発現プロフィールおよび／またはタンパク質の活性プロフィールは、精神障害の素因、重篤度および／または進行を迅速に診断およびモニタリングするための有用な分子ツールを提供する。基準プロフィールからの発現および／または活性プロフィールの変化はさらに、薬物効力を評価するための指標としても使用できる。

【００３５】

さらに、本発明はまた、精神障害に罹患している患者において、ＧＳＨレベルの摂動および／またはアミノ酸および／またはアミノ酸誘導体の血漿レベルの変化の同定に関する。本明細書において「アミノ酸」とは、限定されるものではないが、天然アミノ酸、アミノ酸誘導体、その同族体、類似体、またはその化学等価体、例えば、ホスホトレオニン、ホスホセリン、ホモシステイン(homocsysteine)、ホモシスチン、ホモセリン、グリシルグリシン、ジメチルグリシン、Ｎ－アセチル－グルタミン酸、セレノシステイン、シスチン、アロレオニンを含み、また、２個、または３個のアミノ酸からなる分子、例えば、システイニルグリシンまたはγ－グルタミルシステイニルグリシンも含む。本発明は特に、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベルの変化および／または相関の同定に関する。

【００３６】

好ましくは血中のＧＳＨレベルの判定は、単独で、あるいは、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンなどの少なくとも１個のアミノ酸またはアミノ酸誘導体の血漿レベルの各々単独の判定と組み合わせて、上記のような遺伝子発現および／またはタンパク質活性のモニタリングの逐次もしくは同時実施とともに、本発明の種々の態様において使用可能である。

【００３７】

よって、本発明は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法を提供する。このような方法は、対象の疾病素因、すなわち、統合失調症などの精神障害に罹患する対象のリスクを推定することを含む。それはまた、対象において精神障害の進行をモニタリングする方法も含む。さらに、統合失調症などの精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクのある対象を予防または処置する方法も含む。さらにまた、統合失調症などの精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクのある対象の処置に有用な薬剤の同定方法、および統合失調症などの精神障害に対する特定の薬物処置の有効性をモニタリングする方法も含まれる。

【００３８】

この精神障害の診断方法は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定することを含む。ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはＸｃ⁻系、好ましくは、ｘＣＴをコードする遺伝子から選択される少なくとも１個の遺伝子のいずれの選択を精神障害のマーカーとして用いてもよい。特に有用な実施形態では、これら遺伝子の少なくとも２個、または３個を選択し、それらの発現を逐次または同時に測定またはモニタリングすればよい。好ましくは、ＧＣＬＭとＧＳＳ、ＧＳＳとＧＰＸ１、またはＧＣＬＭとＧＰＸ１の発現レベルが判定される。最も好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳおよびＧＰＸ１の発現が判定される。

【００３９】

本発明の好ましい実施形態によれば、この方法は、ある対象に関して判定された発現レベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団の相当する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルと比較することをさらに含み、２０％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。好ましくは、発現レベルにおける少なくとも約２２、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０％の違いが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。最も好

ましくは、発現の低下が、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。

【００４０】

本発明の別の態様によれば、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質またはそのフラグメントの活性レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法が提供される。ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよびＸｃ⁻系、好ましくは、ｘＣＴから選択される少なくとも１個のタンパク質またはタンパク質フラグメントのいずれの選択を、精神障害のマーカーとして用いてもよい。特に有用な実施形態では、ＧＣＬとＧＧＴ、またはＧＣＬとＸｃ⁻系、またはＧＧＴとＸｃ⁻系の活性が測定できる。最も好ましくは、ＧＣＬ、ＧＧＴおよびＸｃ⁻系の活性が測定される。好ましい一実施形態では、この方法は、ある対象に関して判定されたタンパク質またはそのフラグメントの活性レベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団の相当するタンパク質の活性レベルと比較することをさらに含み、１０％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。好ましくは、活性レベルにおける少なくとも約１２、１５、２０、２２、２５、３０、３５、４０、４５、または５０％の違いが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。

【００４１】

本発明の別の態様は、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む、精神障害の診断方法に関する。シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベルの判定が特に好ましい。もう１個の好ましい実施形態では、この方法は、ある対象のシステインおよび／またはホモシステインなどのアミノ酸の血漿レベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団のレベルと比較することをさらに含み、５％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。好ましくは、システインおよび／またはホモシステインの量における少なくとも約６、８、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％、あるいはそれ以上の違いが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。最も好ましくは、システインおよび／またはホモシステインの血漿レベルにおける増加が、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。

【００４２】

本発明のもう１個の態様は、細胞内ＧＳＨレベルの判定を含む精神障害の診断方法に関する。脳細胞または血液細胞におけるＧＳＨレベルの判定が特に好ましい。もう１個の好ましい実施形態では、この方法は、ある対象のＧＳＨレベルを、精神障害に罹患していない対象または対象集団のＧＳＨレベルと比較することをさらに含み、５％を超える違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。好ましくは、ＧＳＨレベルにおける少なくとも約６、８、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％、あるいはそれ以上の違いが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。

【００４３】

本発明の方法はin vivo、in vitroまたはex vivoで実施可能である。細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する遺伝子の発現レベルおよび／またはタンパク質の活性レベルおよび／または少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルおよび／またはＧＳＨのレベル、および／または細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を、診断しようとする対象から採取した生体サンプルにおいて判定することができる。このような生体サンプルとしては、血液サンプルまたは組織サンプルが挙げられる。好適な組織サンプルとしては、全血、精液、唾液、涙、尿、糞便、汗、頬側塗抹、皮膚、ならびに筋肉、脳または神経組織などの特定臓器の組織、および毛髪が挙げられる。最も好ましくは、好適な組織サンプルは血液を含む。組織サンプルはまた、このような生体サンプルから単離された細胞および細胞種を含む。最も好ましくは、好適

な組織サンプルは繊維芽細胞またはニューロンを含む。本発明の最も好ましい実施形態によれば、本発明に従う遺伝子またはタンパク質の発現レベルまたは活性レベルを判定するための生体サンプルは、単離された、または好ましくは培養単離された繊維芽細胞を含み；ＧＣＬの活性など、本発明に従うタンパク質の活性を判定するため、またはＧＳＨレベルを判定するための生体サンプルは血液細胞を含み；シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンなどのアミノ酸のレベルを判定するための、またはＧＧＴの活性などのタンパク質の活性レベルを判定するための生体サンプルは血漿を含む。

【００４４】

生体サンプルは、対象、ヒトまたは動物から、既知の外科的方法、例えば、外科的切除または穿刺生検によって得ることができる。精神障害に罹患していない対象または対象集団から得られたサンプルは、その対象から得られたサンプルに対して用いるものと同じアプローチを用いて判定され、診断しようとする対象から得たサンプルと同時に得てもよいし、あるいは、予め確立した対照であってもよい。

【００４５】

本発明の方法においては、精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがある対象から得られた遺伝子の発現レベル、タンパク質の活性、アミノ酸の血漿レベルおよび／またはＧＳＨのレベルを判定した値は、精神障害に罹患していない対象または対象集団から得られた遺伝子の発現レベル、タンパク質の活性、アミノ酸の血漿レベルおよび／またはＧＳＨのレベルと統計学的に有意な量で異なっていることが好ましい。好ましい実施形態では、遺伝子の発現レベル、タンパク質の活性、アミノ酸の血漿レベルおよび／またはＧＳＨのレベルにおける少なくとも約５％の違いが、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。好ましくは、この違いは、少なくとも約６、８、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％である。

【００４６】

細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルは、その遺伝子の転写レベルを測定することで検出することができる。遺伝子の転写レベルを測定する方法は、ｍＲＮＡのレベルを測定することを含む。ＲＮＡは例えば、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, pp.4.1.1-4.2.9 and 4.5.1-4.5.3, John Wiley & Sons, Inc. (1996)に記載されているような、当業者に周知の方法によりサンプルから単離することができる。転写レベルを測定する方法は当技術分野で周知のものであり、通常、少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドと転写産物であるｍＲＮＡとのハイブリダイゼーションを含む。このような方法としては、限定されるものではないが、ノーザンブロット分析、逆転写酵素ＰＣＲ、リアルタイムＰＣＲ、ＲＮアーゼ保護およびマイクロアレイ分析、ならびに他のハイブリダイゼーション法が挙げられる。

【００４７】

このオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、本発明の上記遺伝子の相補的転写物とのみ特異的にハイブリダイズするに十分な長さであることが好ましい。本明細書において「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」とは、一本鎖核酸をさす。一般に、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは少なくとも１６～２０ヌクレオチド長であるが、少なくとも２０～２５ヌクレオチド長といったより長いプローブが望ましい場合もある。このオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、ハイブリダイズしたプローブ／標的ポリヌクレオチド複合体の検出を可能とするため、１以上の標識部分で標識することができる。標識部分は、分光的手段、生化学的手段、光化学的手段、生体電子工学的手段、免疫化学的手段、電気光学的手段、または化学的手段によって検出可能な組成物を含み得る。標識部分の例としては、限定されるものではないが、放射性同位元素、例えば、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、化学発光化合物、標識結合タンパク質、重金属原子、蛍光マーカーや色素などの分光マーカー、結合酵素、質量分析タグ、および磁気標識が挙げられる。

【００４８】

複数の遺伝子から得られたｍＲＮＡ転写物のレベルを検出するために特に有用な方法は、標識ｍＲＮＡとオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの規則正しいアレイとのハイブリダイゼーションを含む。一般に、このハイブリダイゼーション法で用いるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは固相支持体に結合されている。固相支持体の例としては、限定されるものではないが、メンブラン、フィルター、スライド、ペーパー、ナイロン、ウエハー、ファイバー、磁性または非磁性ビーズ、ゲル、チューブ、ポリマー、ポリ塩化ビニルディッシュなどが挙げられる。オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを、直接的または間接的のいずれか、また、共有結合的または非共有結合的のいずれかで結合させることができる固相表面はいずれのものでも使用可能である。発現のモニタリングのためのこのようなプローブアレイは、例えば、Lockhart et al., Nature Biotechnology, Vol. 14, pp. 1675-1680 (1996); McGall et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 13555-13460 (1996)；および米国特許第６，０４０，１３８号に記載されているような当業者に周知の技術に従って作製および使用できる。このような方法により、複数の遺伝子の転写レベルを同時に測定して遺伝子発現プロフィールまたはパターンを作製することができる。この対象から得られた生体サンプルから導き出された遺伝子発現プロフィールを、精神障害に罹患していない対象または対象集団から得られたサンプルから導き出された遺伝子発現プロフィールと比較することができる。それにより、その対象が統合失調症などの精神障害に罹患しているかどうか、または罹患するリスクがあるかどうかを判定することができる。本発明の好ましい実施形態によれば、この発現レベルは、表１に記載されているような少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを用いることで判定される。ＧＣＬＭ転写物のレベルは、プライマー対＃Ｈｓ００１５７６９４＿ｍ１(Applied Biosystems)の使用により、および所望により、さらに配列番号１のプローブの使用により判定され、ＧＳＳ転写物のレベルは、配列番号３および／または４のプライマーの使用により、および所望により、配列番号２のプローブの使用により判定され、ＧＰＸ１転写物のレベルは、配列番号６および／または７のプライマーの使用により、および所望により、配列番号５のプローブの使用により判定され、Ｘｃ－系４Ｆ２転写物のレベルは、プライマー対＃Ｈｓ００３７４２４３(Applied Biosystems)の使用により、および所望により、さらに配列番号８のプローブの使用により判定され、そして、Ｘｃ－系ｘＣＴ転写物のレベルは、プライマー対＃Ｈｓ００２０４９２８(Applied Biosystems)、および所望により、さらに配列番号９のプローブの使用により判定されることが好ましい。

【表１】
表１：ＰＣＲ分析のためのオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドプローブおよびプライマー

遺伝子	配列番号	配列	プライマー/プローブ
GCLM	1	5’ CACAGCGAGGAGCTTCATGATTGTA 3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00157694_m1	プライマー対
GSS	2	5’ TGATGGTGCTGGAAAG 3’	プローブ
	3	5’ CTGCCTTCCTGGAGCAAACT 3’	フォワードプライマー
	4	5’ CGAGCGGTAAAGTCATCCTGTT 3’	リバースプライマー
GPX1	5	5’ TCTTGGCGTTGTGGTGATGC 3’	プローブ
	6	5’ CCCGTGCAACCAGTTTGG 3’	フォワードプライマー
	7	5’ GACGTACTTGAGGGAATTCTGAAT 3’	リバースプライマー
Xc⁻系4F2 Xc⁻系xCT	8	5’ CAGCTGCCCTTCCTGGACAGCCTAT 3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00374243	プライマー対
	9	5’ TATGCTGGCTGGTTTTACCTCAACT3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00204928	プライマー対

【００４９】
本発明のもう１つの好ましい実施形態によれば、発現レベルは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子によるタンパク質レベルを測定することにより判定することができる。少なくとも１個のタンパク質またはタンパク質のフラグメント、例えば触媒ドメインの発現は、検出できるように標識されているか、またはその後に標識可能なプローブによって検出することができる。一般にこのプローブは、発現したタンパク質を認識できる抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントであってもよい。本明細書において、「抗体」とは、限定されるものではないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化またはキメラ抗体、およびその抗体フラグメントとタンパク質またはタンパク質フラグメントとの結合に十分なフラグメントである、生物機能のある抗体フラグメントが挙げられる。好ましくは、本発明の実施形態においては、Biodesign International (# K90097C)からのＧＰＸ１抗体およびSanta Cruz Biotechnology (# sc-15092)からのＧＳＳ抗体が使用される。
【００５０】
開示されている遺伝子の１個によりコードされているタンパク質またはそのタンパク質のフラグメントに対する抗体を作製するためには、ポリペプチドまたはその一部を注射することにより種々の宿主動物を免疫化すればよい。このような宿主動物としては、限定されるものではないが、いくつか挙げれば、ウサギ、マウスおよびラットがある。限定されるものではないが、フロイント（完全および不完全）アジュバント、鉱物ゲル（例えば、水酸化アルミニウム）、界面活性物質（例えば、リソレシチン）、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性エマルジョン、キーホール・リンペット・ヘモシアニン、ジニトロフェノール、および有用な可能性のあるヒトアジュバント（例えば、ＢＣＧ（カルメット－ゲラン菌、bacille Calmette-Guerin）およびコリネバクテリウム・パルブム（Corynebacterium parvum））をはじめ、宿主の種に応じて免疫応答を高めるために種々のアジュバントを使用することができる。ポリクローナル抗体は、標的遺伝子産物などの抗原または抗原機能のあるその誘導体で免疫化した動物の血清に由来する抗体分子の異種集団である。ポリクローナル抗体を製造するためには、上記のものなどの宿主動物を、同じく上記のようなアジュバントを補ったコードタンパク質またはその一部を注射する

ことで、免疫化すればよい。

【００５１】

特定抗原に対する抗体の均質集団であるモノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、連続的な培養細胞系統による抗体分子の生産をもたらす技術により得ることができる。これらの例としては、限定されるものではないが、KohlerおよびMilsteinのハイブリドーマ技術(Nature, Vol. 256, pp. 495-497 (1975)；および米国特許第４，３７６，１１０号)、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術(Kosbor et al., Immunology Today, Vol. 4, p. 72 (1983); Cole et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 80, pp. 2026-2030 (1983))、およびＥＢＶ－ハイブリドーマ技術(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96 (1985))が挙げられる。このような抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、ＩｇＤおよびそのサブクラスを含むいずれかの免疫グロブリンクラスに属し得る。本発明のｍＡｂを生産するハイブリドーマは、in vitroまたはin vivoで培養することができる。in vivoで高力価のｍＡｂを生産できることから、これは現在のところ好ましい生産方法となっている。さらに、適当な生物活性のヒト抗体分子由来の遺伝子と一緒に適当な抗原特異性のマウス抗体分子由来の遺伝子をスプライシングすることによる「キメラ抗体」の作製のために開発された技術(Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 81, pp. 6851-6855 (1984); Neuberger et al., Nature, Vol. 312, pp. 604-608 (1984); Takeda et al., Nature, Vol. 314, pp. 452-454 (1985))も使用できる。キメラ抗体は、マウスｍＡｂ由来の可変または超可変領域とヒト免疫グロブリン定常領域を有するものといったように、種々の部分が異なる動物種に由来する分子である。あるいは、単鎖抗体の作製に関して記載されている技術（米国特許第４，９４６，７７８号；Bird, Science, Vol. 242, pp. 423-426 (1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 85, pp. 5879-5883 (1988)；およびWard et al., Nature, Vol. 334, pp. 544-546 (1989)）を、示差的発現遺伝子単鎖抗体の生産に応用することができる。単鎖抗体は、Ｆｖ領域の重鎖フラグメントと軽鎖フラグメントをアミノ酸架橋で連結して単鎖ポリペプチドとすることにより形成される。最も好ましくは、「ヒト化抗体」の作製に有用な技術を、タンパク質、そのフラグメントまたは誘導体に対する抗体の作製に応用することができる。このような技術は、米国特許第５，９３２，４４８号；同第５，６９３，７６２号；同第５，６９３，７６１号；同第５，５８５，０８９号；同第５，５３０，１０１号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，７８９，６５０号；同第５，６６１，０１６号；および同第５，７７０，４２９号に開示されている。特定のエピトープを認識する抗体フラグメントは公知の技術により作製することができる。例えば、このようなフラグメントとしては、限定されるものではないが、抗体分子のペプシン消化によって作製できるＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント、およびＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントのジスルフィド架橋を還元することによって作製できるＦａｂフラグメントが挙げられる。あるいは、所望の特異性を有するモノクローナルＦａｂフラグメントの迅速かつ容易な同定を可能とするため、Ｆａｂ発現ライブラリーを構築してもよい(Huse et al., Science, Vol. 246, pp. 1275-1281 (1989))。

【００５２】

次に、生体サンプルにおいて発現されたタンパク質（フラグメント）のレベルを、上記の抗体、抗体誘導体、または抗体フラグメントを用いるイムノアッセイ法によって判定することができる。このようなイムノアッセイ法としては、限定されるものではないが、ウエスタンブロット法、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）、免疫組織化学、酵素結合免疫検定法（ＥＬＩＳＡ）、酵素結合免疫スポット検定法（ＥＬＩＳＰＯＴ）、ドットブロット法、競合的および非競合的タンパク質結合検定法、ならびに化学文献および特許文献で一般的に用いられ、広く記載されている他の方法が挙げられ、多くのものが商業的に使用できる。

【００５３】

検出の容易さに関して特に好ましいのはサンドイッチＥＬＩＳＡであり、その多くのバリエーションが存在し、その全てが本発明に含まれるものとする。例えば、典型的な前者

のアッセイでは、標識されていない抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを固相支持体上に固定化し、試験サンプルをその結合分子と接触させ、抗体－抗原の二元複合体の形成を可能とするに十分な時間インキュベートする。この時点で、次に、検出可能なシグナルを誘導し得る分子で標識した第二の抗体、抗体誘導体、または抗体フラグメントを加えてインキュベートし、抗体－抗原－標識抗体の三元複合体の形成に十分な時間を置く。反応していない材料を洗い流し、抗原の存在をシグナルの観測によって判定するか、または、既知量の抗原を含む対照サンプルと比較することにより定量することもできる。前者のアッセイのバリエーションとしては、結合抗体にサンプルと抗体の双方を同時に加える同時アッセイ、またはまず標識抗体と試験サンプルを合わせてインキュベートし、標識されていない表面結合抗体に加える逆アッセイがある。これらの技術は当業者に周知のものであり、軽微な変更が可能なことは容易に分かるであろう。本明細書において「サンドイッチアッセイ」は、基本となる２部位技術のあらゆるバリエーションを含むものとする。

【００５４】

このタイプのアッセイにおいて抗体、抗体フラグメントまたは誘導体を標識するために最もよく用いられるリポーター分子は、酵素、蛍光団または放射性核種含有分子のいずれかである。酵素免疫検定（ＥＩＡ）の場合では、酵素を、通常、グルタルアルデヒドまたは過ヨウ素酸塩の手段により、第二の抗体に結合させる。しかしながら、容易に分かるように、当業者に周知の多種多様な連結技術が存在する。一般に用いられる酵素としては、中でも、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼおよびアルカリ性ホスファターゼが挙げられる。特定の酵素とともに用いる基質は一般に、対応する酵素によって加水分解された際に検出可能な変色を生じるように選択する。例えば、ｐ－ニトロフェニルホスフェートはアルカリ性ホスファターゼコンジュゲートとの併用に適しており、ペルオキシダーゼコンジュゲートには、１，２－フェニレンジアミンまたはトルイジンが一般に用いられる。また、上記の発色基質の代わりに蛍光生成物を生じる蛍光基質を使用することもできる。次に、この三元複合体に適当な基質を含有する溶液を加える。この基質は、第二の抗体に結合された酵素と反応して質的に目に見えるシグナルを生じ、これをさらに、通常には分光光度的に定量して、タンパク質またはそのフラグメントの量を評価することができる。あるいは、フルオレセインおよびローダミンなどの蛍光化合物を、それらの結合能を変化させずに抗体に化学的に結合させることもできる。特定波長の光を照射することで活性化すると、この蛍光色素標識抗体は光エネルギーを吸収し、分子の励起状態を誘導した後、特徴的なより長い波長で光を放射する。この放射は光学顕微鏡で視覚的に検出可能な特徴的な色として現れる。免疫蛍光およびＥＩＡ技術は両者とも当技術分野で極めてよく確立されたものであり、本方法に特に好ましい。しかし、放射性同位元素、化学発光分子または生物発光分子などの他のリポーター分子も使用可能である。当業者ならば、これらの手法を必要な用途に適合させるためにどのように変更すればよいかが容易に分かるであろう。

【００５５】

本発明のもう１つの態様は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１つのタンパク質の活性レベルを判定する、精神障害の診断方法を提供する。本発明の好ましい実施形態では、ＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ$^-$系の活性レベルが判定される。ＧＣＬ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ$^-$系の活性を測定する方法は当業者に周知である。例えば、ＧＣＬ活性は、Gegg et al. (Analytical Biochemistry, 304, 26-32, 2002)により記載されているように判定することができ、ＧＧＴ活性は、例えば、ＧＧＴによって触媒されるγ－グルタミル－３－カルボキシ－４－ニトロアニリドからの５－アミノ－２－ニトロベンゾエートの形成を測定することにより測定することができる。酵素活性は４０５ｎｍの吸光度で測定される。Ｘｃ$^-$系の活性は、例えば、参照文献：Bannai S and Kitamura E (Journal of Biological Chemistry 255, 2372-2376, 1980)によって記載されているように、［^{35}Ｓ］シスチンの取り込みの測定によって判定することができる。

【００５６】

本発明の他の好ましい実施形態では、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも

１個の遺伝子の発現レベルが、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルとともに判定される。この発現レベルおよび／または活性レベルは、本発明に従って判定される。これらの遺伝子および／またはタンパク質のうち２、３、４または５個の発現および／または活性のレベルを判定することが望ましい場合がある。好ましくは、この発現レベルは、ＧＣＬ、最も好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＰＸ、最も好ましくは、ＧＰＸ１、ＧＳＳおよび／またはＸｃ⁻系、最も好ましくは、ｘＣＴをコードする遺伝子に関して判定され、活性レベルは、好ましくは、ＧＣＬ、最も好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系、最も好ましくは、ｘＣＴに関して判定される。

【００５７】

本発明のさらなる態様は、精神障害の診断方法を提供し、その方法は、少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定すること、または細胞内ＧＳＨレベルを判定することを含む。本発明の好ましい実施形態では、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベルが判定される。血漿中のアミノ酸レベルを測定する方法は当業者に周知であり、例えば、次の遊離アミノ酸は、Slocum et al. (In “Techniques in diagnostic human Biochemical Genetics”. Hommes Edt. 1991, pp87-126)に記載のようにして血漿中で定量することができる：タウリン（Ｔａｕ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、ヒドロキシプロリン（Ｈｙｐ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、セリン（Ｓｅｒ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グリシン（Ｇｌｙ）、アラニン（Ａｌａ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、アミノ酪酸（Ａｂｕ）、バリン（Ｖａｌ）、シスチン（Ｃｙｔ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、チロシン（Ｔｙｒ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、オルニチン（Ｏｒｎ）、リシン（Ｌｙｓ）、１－CH_3－ヒスチジン（１－CH_3－Ｈｉｓ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、３－CH_3－ヒスチジン（３－CH_3－Ｈｉｓ）、アルギニン（Ａｒｇ）。チオール含有アミノ酸およびペプチドは、Jacobsen et al. (Gen Clin Chim, 873-881, 1994)に記載のようにして血漿中で定量することができる。

【００５８】

本発明の方法のもう１つの好ましい実施形態は、細胞内ＧＳＨレベルの判定をさらに提供する。最も好ましくは、ＧＣＬＭ遺伝子の発現レベル、ＧＣＬの活性レベルおよびＧＳＨの細胞内レベルが判定され、ＧＣＬＭ遺伝子の発現の低下、およびＧＣＬ活性とＧＳＨレベルの間の負の相関が、その対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す方法が提供される。最も好ましくは、このＧＣＬＭ遺伝子発現は、培養繊維芽細胞をはじめとする繊維芽細胞に関して測定され、ＧＣＬ活性とＧＳＨレベルは、対象から単離された血液細胞に関して測定される。本発明のもう１個の好ましい方法によれば、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子、好ましくは、ＧＣＬＭの発現レベルと、好ましくは血液細胞におけるＧＳＨの細胞内レベルが測定される。このＧＣＬＭの発現レベルは、最も好ましくは、対象から単離された繊維芽細胞で判定される。最も好ましくは、ＧＣＬＭの発現の低下およびＧＳＨレベルの低下が、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す。

【００５９】

本発明の方法のさらなる実施形態は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定すること、および少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む。好ましくは、この少なくとも１個の遺伝子はＧＣＬ、最も好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＰＸ、最も好ましくは、ＧＰＸ１、ＧＳＳおよび／またはＸｃ⁻系遺伝子、最も好ましくは、ｘＣＴを含み、少なくとも１個のアミノ酸は、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む。最も好ましくは、その発現レベルが、好ましくは対象から単離され、その後、培養された繊維芽細胞におけるＧＣＬＭに関して判定され、シスチンおよびグルタミン酸の血漿レベルが判定され、シスチンレベルとグルタミン酸レベルの間に相関がないことが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す方法が提供される。

【００６０】
本発明の方法のなおさらなる実施形態は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定すること、および少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルを判定することを含む。好ましくは、この少なくとも１個のタンパク質はＧＣＬ、最も好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ－系、最も好ましくは、ｘＣＴを含み、少なくとも１個のアミノ酸はシスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンを含む。最も好ましくは、その活性レベルが、好ましくは血漿におけるＧＧＴに関して判定され、システイニル－グリシンの血漿レベルが判定され、ＧＧＴ活性とシステイニル－グリシンのレベルの間に相関がないことが、対象が精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクがあることを示す方法が提供される。

【００６１】
上記のような本発明の方法は、対象の疾病素因を推定するため、すなわち、統合失調症などの精神障害に罹患する対象のリスクを判定するために使用できる。また、これらの方法は、対象において精神障害の進行をモニタリングするためにも使用できる。あるいは、これらの方法は、統合失調症などの精神障害の処置において、対象に対する治療薬の有効性をモニタリングするために用いてもよい。好ましくは、本発明の遺伝子および／またはタンパク質の発現レベルおよび／または活性レベルが、本発明の１個を超える遺伝子またはタンパク質に関して判定される。最も好ましくは、本発明の２個、もしくは３つの異なる遺伝子の発現および／または２個、もしくは３個の異なるタンパク質の活性レベルが判定される。このような測定は同時に行っても逐次に行ってもよい。その代わりに、またはそれに加えて、本発明の方法に従って遺伝子発現および／またはタンパク質活性をモニタリングするために、少なくとも１個のアミノ酸、特に、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベル、および／またはＧＳＨの細胞内レベルを同時または逐次に判定することもできる。

【００６２】
本発明のもう１つの態様は、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断方法に関し、その方法は細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定することを含み、その少なくとも１個の多型は前記精神障害またはその疾病素因と関連している。本発明のもう１つの実施形態では、この方法は、上記のように、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する遺伝子の発現レベルおよび／またはタンパク質の活性レベルおよび／または少なくとも１個のアミノ酸の血漿レベルおよび／またはＧＳＨのレベルの判定をさらに含む。

【００６３】
本発明は、統合失調症と統計学的に有意な関連を有するグルタチオン関連遺伝子における多型／ハプロタイプを初めて開示するものである。統計学的に有意な関連は好ましくは、その障害の発生率が好ましくはｐ＜０．０５、より好ましくはｐ＜０．０１、さらにより好ましくはｐ＜０．００１、最も好ましくはｐ＜０．０００１であり、かつ／またはオッズ比（ＯＲ）が好ましくは＞１．０、より好ましくは＞１．５、さらにより好ましくは＞３．０、最も好ましくは＞８．０である多型／ハプロタイプの関連である。この有意性の判定は、十分な数、例えば、少なくとも４０人、好ましくは４０～６０人の統合失調症患者と、少なくとも８０人、好ましくは８０～１２０人の正常な対照の多型／ハプロタイプ分析によって行うことができる。より好ましくは、この有意性の判定は、実施例の節に記載されているようにして行うことができる。これらの多型は好ましくは一塩基多型（ＳＮＰ）である。

【００６４】
好ましくは、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子は、グルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット遺伝子（ＧＣＬＭ）および／またはグルタチオンシンセターゼ遺伝子（ＧＳＳ）か

ら選択される。本発明の好ましい実施形態によれば、統合失調症患者で上記遺伝子の低レベルのｍＲＮＡが見られたことから、この多型は細胞内グルタチオンレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の低い発現レベルと関連している。

【００６５】

驚くことに、統合失調症に関連する多型は、ＧＣＬＭおよび／またはＧＳＳ遺伝子のイントロン、３’領域および／または５’領域、例えば、ＧＣＬＭ遺伝子のイントロン１および／または６および／または３’領域、および／またはＧＳＳ遺伝子のイントロン１、３、５、８、９および／または１２、３’領域および／または５’領域に見られる得る。

【００６６】

本発明の好ましい実施形態では、精神障害またはその疾病素因の診断方法は、該遺伝子の１個の染色体コピーおよび／または該遺伝子の２個の染色体コピーにおける単一多型、該遺伝子の１個の染色体コピーおよび／または該遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せ、および／またはＧＣＬＭ遺伝子とＧＳＳ遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定することを含み、この多型および／または多型の組合せは前記精神障害またはその疾病素因と関連している。

【００６７】

好ましくは、ＧＬＣＭ遺伝子の多型は、（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ２０６４７６４、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ７１８８７３、ｒｓ７１８８７５、ｒｓ２３０１０２２、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択される。より好ましくは、この多型はｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１および／またはｒｓ２３０１０２２である。最も好ましくは、この多型はｒｓ３１７０６３３である。好ましい実施形態では、多型ｒｓ３１７０６３３の遺伝子型は、ヌクレオチドＡＡ、ＡＧおよび／またはＧＧからなる群から選択される。より好ましくは、この遺伝子型はＧＧであり、それはＧＧ遺伝子型を有する個体が他の個体より、およそ３倍罹患のリスクが高いためである。

【００６８】

好ましくは、ＧＣＬＭ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せは、（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１およびｒｓ２３０１０２２、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択される。

【００６９】

好ましくは、この組合せは、（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１およびｒｓ２３０１０２２、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択される少なくとも１個の多型、より好ましくは、少なくとも２個の多型、最も好ましくは、４個の多型を含む。

【００７０】

好ましくは、ｒｓ２２３５９７１に対するヌクレオチドＧ、ｒｓ３１７０６３３に対するＧ、ｒｓ７６９２１１に対するＧ、およびｒｓ２３０１０２２に対するＡの存在は前記精神障害またはその疾病素因と関連している。

【００７１】

好ましくは、ＧＳＳ遺伝子の多型は、（ａ）多型ｒｓ３７４６４５０、ｒｓ７２５５２１、ｒｓ１８０１３１０、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２３６２７１、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６、ｒｓ３７６１１４４、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択される。より好ましくは、この多型はｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６および／またはｒｓ３７６１１４４である。最も好ましくは、この多型はｒｓ３７６１１４４である。

【００７２】
好ましい実施形態では、ＧＳＳ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せは、（ａ）多型ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６およびｒｓ３７６１１４４、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択される。
【００７３】
好ましくは、この組合せは、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６およびｒｓ３７６１１４４からなる群から選択される少なくとも１個の多型、より好ましくは、少なくとも３個の多型、最も好ましくは、５個の多型を含む。好ましくは、ｒｓ２２３６２７０に対するヌクレオチドＣ、ｒｓ２２７３６８４に対するＴ、ｒｓ７３４１１１に対するＣ、ｒｓ２０２５０９６に対するＧおよびｒｓ３７６１１４４に対するＣの存在、および／またはｒｓ２２３６２７０に対するヌクレオチドＴ、ｒｓ２２７３６８４に対するＧ、ｒｓ７３４１１１に対するＡ、ｒｓ２０２５０９６に対するＧおよびｒｓ３７６１１４４に対するＧの存在は前記精神障害またはその疾病素因と関連している。
【００７４】
好ましい実施形態では、ＧＳＳ遺伝子およびＧＣＬＭ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せは、（ａ）多型ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１、ｒｓ２３０１０２２、ｒｓ２２３６２７０、ｒｓ２２７３６８４、ｒｓ７３４１１１、ｒｓ２０２５０９６および／または３７６１１４４、（ｂ）（ａ）の多型の少なくとも１個と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せからなる群から選択されるが、これは、遺伝子ＧＣＬＭおよびＧＳＳを一緒にしてこれら９個の多型に関して、患者と対照の間でハプロタイプ頻度が有意に異なったためである（ｐ＝０．００００６２）。最大の効果を有するハプロタイプは、ハプロタイプＧＧＧＡ（ＧＣＬＭ遺伝子）とＣＴＣＧＣ（ＧＳＳ遺伝子）との組合せで見られた。
【００７５】
もう１つの好ましい実施形態では、ＧＣＬＭ遺伝子またはＧＳＳ遺伝子の２つの染色体コピーにおける多型の組合せ、いわゆるハプロタイプは同型接合性である。より好ましくは、この同型接合状態にあるハプロタイプは、ＧＣＬＭ遺伝子のＧＧＧＡとＧＳＳ遺伝子のＴＧＡＧＧのハプロタイプである。
【００７６】
上記遺伝子に関する情報は全て、http://www.ncbi.nlm.govおよび／またはhttp://www-dsi-univ-paris5.fr/genatlas/databasesでアクセスできる。多型の命名法に関しては、ＧＣＬＭについては、Ｃｈｒ　１ｐ２２．１：ＮＴ＿０２８０５０　９３８０５９７～９４０３９５０番　グルタミン酸－システインリガーゼ調節サブユニット（配列番号１８）、ＮＴ＃＝参照配列番号、また、ＧＳＳについては、Ｃｈｒ　２０ｑ１１．１：ＮＴ＿０２８３９２　１３５２０３８～１３８１８０２番、グルタチオンシンターゼ（配列番号１９）を参照。
【００７７】
上記の一塩基多型（ＳＮＰ）は全て、公開データベースSNP Consortium (http:/snp.cshl.org)およびNCBI(http:/ww.ncbi.nlm.nih.gov)から選択されたものである。ＮＣＢＩにより注釈されたＳＮＰ番号、それらの選択的対立遺伝子ならびにそれらの位置および遺伝子開始点からの距離を表２に示す。ＳＮＰの位置は適当なコンティグのＮＣＢＩ図示に見られる情報に基づくものである。

【表２】
表２

遺伝子	位置	SNP#	対立遺伝子	遺伝子内のSNPの位置	SNPの位置
GCLM	1p22.1	rs2235971	G/A	30250	3'領域
		rs3170633	A/G	23638	3'領域
		rs2064764	A/G	16623	イントロン6
		rs769211	T/G	14859	イントロン6
		rs718873	T/C	3057	イントロン1
		rs718875	T/C	2946	イントロン1
		rs2301022	A/G	2088	イントロン1
GSS	20q11.2	rs3746450	C/A	35013	3'領域
		rs725521	T/C	27590	3'領域
		rs1801310	A/G	26587	イントロン12
		rs2236270	T/G	20446	イントロン9
		rs3746450	C/A	35013	3'領域
		rs2236271	A/C	19761	イントロン8
		rs2273684	T/G	13835	イントロン5
		rs734111	C/A	9865	イントロン3
GSS	20q11.2	rs2025096	A/G	3601	イントロン1
		rs3761144	C/G	-474	5'領域

【００７８】
統合失調症に関連する少なくとも１個の多型の存在は好ましくは、上記に示したような遺伝子型分析により判定される。例えば、判定は、１コピーもしくは２コピーの単一遺伝子または２コピーの異なる遺伝子における単一多型または複数の多型の分析を含み得る。
【００７９】
この判定は、個々の遺伝子とハイブリダイズし、多型、特に所定の位置のＳＮＰの間の識別を可能とする多型特異的プライマーの使用を含み得る。例えば、この遺伝子型分析は、実施例に記載するような多型特異的プライマーを用いたプライマー伸張反応を含み得る。個々の多型の判定は、実施例に記載するような質量分析によって行える。
【００８０】
さらなる好ましい実施形態は、いくつかの多型の並行判定に特に好適なマイクロアレイ分析を含む。好適なマイクロアレイ装置が市販されている。
【００８１】
対象は、限定されるものではないが、統合失調症（統合失調症様障害または分裂情動障害など）、情動障害（大鬱病、双極性障害、気分障害、行為障害、トゥーレット障害またはチック障害など）、精神作用物質(psychoaffective substance)使用による障害（アルコール禁断症候群など）、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病（薬剤性または認知症性精神病）、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、ならびに躁鬱病または精神病性鬱病を含む精神障害に罹患していると疑われる哺乳類、好ましくはヒトである。
【００８２】
本明細書において「精神障害」とは、病的な心理学的症状のいずれもを意味し、限定されるものではないが、次のものを含む（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disordes 4th Edition (DSM-IV) Francis A editor, American Psychiatric Press, Wash, DC, 1994も参照）。
【００８３】

統合失調症

亜慢性緊張型統合失調症（２９５．２１）；慢性緊張型統合失調症（２９５．２２）；急性増悪のある亜慢性緊張型統合失調症（２９５．２３）；急性増悪のある慢性緊張型統合失調症（２９５．２４）；緩解中の緊張型統合失調症（２９５．５５）；特定不能型緊張型統合失調症（２９５．２０）；亜慢性解体型統合失調症（２９５．１１）；慢性解体型統合失調症（２９５．１２）；急性増悪のある亜慢性解体型統合失調症（２９５．１３）；急性増悪のある慢性解体型統合失調症（２９５．１４）；緩解中の解体型統合失調症（２９５．１５）；特定不能型解体型統合失調症（２９５．１０）；亜慢性妄想型統合失調症（２９５．３１）；慢性妄想型統合失調症（２９５．３２）；急性増悪のある亜慢性妄想型統合失調症（２９５．３３）；急性増悪のある慢性妄想型統合失調症（２９５．３４）；緩解中の妄想型統合失調症（２９５．３５）；特定不能型妄想型統合失調症（２９５．３０）；亜慢性鑑別不能型統合失調症（２９５．９１）；慢性鑑別不能型統合失調症（２９５．９２）；急性増悪のある亜慢性鑑別不能型統合失調症（２９５．９３）；急性増悪のある慢性鑑別不能型統合失調症（２９５．９４）；緩解中の鑑別不能型統合失調症（２９５．９５）；特定不能型鑑別不能型統合失調症（２９５．９０）；亜慢性残遺型統合失調症（２９５．６１）；慢性残遺型統合失調症（２９５．６２）；急性増悪のある亜慢性残遺型統合失調症（２９５．６３）；急性増悪のある慢性残遺型統合失調症（２９５．９４）；緩解中の残遺型統合失調症（２９５．６５）；特定不能型残遺型統合失調症（２９５．６０）；妄想障害（２９７．１０）；短期持続型精神障害（２９８．８０）；統合失調症様障害（２９５．４０）；分裂情動障害（２９５．７０）；誘導型精神病（２９７．３０）；精神病ＮＯＳ（非定型精神病）（２９８．９０）。

【００８４】

情動障害

精神病的特徴を伴う重度の大鬱病（２９６．３３）；単一躁病エピソードを有する、精神病的特徴を伴う重度の双極Ｉ型障害（２９６．２３）；最も新しいエピソードが軽躁病である双極Ｉ型障害（２９６．４３）；最も新しいエピソード躁病である、精神病的特徴を伴う重度の双極Ｉ型障害（２９６．４３）；最も新しいエピソードが混合型である、精神病的特徴を伴う重度の双極Ｉ型障害（２９６．６３）；最も新しいエピソードが鬱病である、精神病的特徴を伴う重度の双極Ｉ型障害（２９６．５３）；最も新しいエピソードが特定不能型である双極Ｉ型障害（２９６．８９）；双極II型障害（２９６．８９）；気分循環性障害（３０１．１３）；双極性障害ＮＯＳ（３６６）；健康状態による気分障害（２９３．８３）；気分障害ＮＯＳ（２９６．９０）；単独攻撃型行為障害（３１２．００）；鑑別不能型行為障害（３１２．９０）；トゥーレット障害（３０７．２３）、慢性運動性または音声チック障害（３０７．２２）；一過性チック障害（３０７．２１）；チック障害ＮＯＳ（３０７．２０）。

【００８５】

精神作用物質使用による障害

アルコール離脱せん妄（２９１．００）；アルコール幻覚症（２９１．３０）；アルコール依存症に伴うアルコール性認知症（２９１．２０）；アンフェタミンまたは同様の働きをする交感神経作用薬中毒（３０５．７０）；アンフェタミンまたは同様の働きをする交感神経作用薬せん妄（２９２．８１）；アンフェタミンまたは同様の働きをする交感神経作用薬妄想障害（２９２．１１）；大麻妄想障害（２９２．１１）；コカイン中毒（３０５．６０）；コカインせん妄（２９２．８１）；コカイン妄想障害（２９２．１１）；幻覚発現物質幻覚症（３０５．３０）；幻覚発現物質妄想障害（２９２．１１）；幻覚発現物質気分障害（２９２．８４）；幻覚発現物質後認知障害（２９２．８９）；フェンシクリジン（ＰＣＰ）または同様の働きをするアリールシクロヘキシルアミン中毒（３０５．９０）；フェンシクリジン（ＰＣＰ）または同様の働きをするアリールシクロヘキシルアミンせん妄（２９２．８１）；フェンシクリジン（ＰＣＰ）または同様の働きをするアリールシクロヘキシルアミン妄想障害（２９２．１１）；フェンシクリジン（ＰＣＰ）または同様の働きをするアリールシクロヘキシルアミン気分障害（２９２．８４）；フェン

シクリジン（ＰＣＰ）または同様の働きをするアリールシクロヘキシルアミン器質性精神障害ＮＯＳ（２９２．９０）；その他の、または特定不能型の精神活性物質中毒（３０５．９０）；その他の、または特定不能型の精神活性物質せん妄（２９２．８１）；その他の、または特定不能型の精神活性物質認知症（２９２．８２）；その他の、または特定不能型の精神活性物質妄想障害（２９２．１１）；その他、または特定不能型の精神活性物質幻覚症（２９２．１２）；その他の、または特定不能型の精神活性物質気分障害（２９２．８４）；その他の、または特定不能型の精神活性物質不安障害（２９２．８９）；その他の、または特定不能型の精神活性物質人格障害（２９２．８９）；その他の、または特定不能型の精神活性物質器質性精神障害ＮＯＳ（２９２．９０）。

【００８６】

人格障害

妄想型人格障害（３０１．００）；分裂性人格障害（３０１．２０）；精神分裂症型人格障害（３０１．２２）；反社会的人格障害（３０１．７０）；境界型人格障害（３０１．８３）。

【００８７】

せん妄（２９３．００）；認知症（２９４．１０）；強迫神経症（３００．３０）；間欠性爆発性障害（３１２．３４）；および衝動制御障害ＮＯＳ（３１２．３９）。

【００８８】

好ましい実施形態では、精神障害は統合失調症である。統合失調症は、多様な徴候および症状を特徴とする重度の精神障害である。しかし、診断に決定的な１個の症状があるわけではない。むしろ、診断は、職業的および社会的機能不全に関連する徴候および症状のパターンを含む（ＤＳＭ－ＩＶ）。本発明によれば「統合失調症」は、好ましくは、限定されるものではないが、最新版のＤＳＭ－ＩＶのAmercian Psychiatric Association’s Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)から統合失調症を診断する判定基準という意味において用いられる。統合失調症を有するとして診断するためには、次の症状を呈していなければならない。

（Ａ）特徴的な症状：次のもの：妄想、幻覚、会話の混乱（例えば、頻繁な逸脱または矛盾）、著しく混乱した、または緊張した挙動、陰性症状、すなわち、感情鈍麻（情動反応の欠如または低下）、失語症（会話の欠如または低下）または意欲消失（動機づけの欠如または低下）の２個以上が、各々、１ヶ月のうち有意な期間存在すること（処置が成功した場合には、もっと短い）。妄想がとっぴなものであるか、または幻覚が声の聞こえるものであれば、判定基準Ａの症状は１個のみでもよい。

（Ｂ）社会的／職業的機能不全：障害の発生から有意な期間、仕事、対人関係または自己管理などの主な機能領域の１個以上が、発生前に到達していたレベルを著しく下回ること。

（Ｃ）持続期間：その障害の連続した徴候が少なくとも６ヶ月持続。この６ヶ月は、判定基準Ａを満たす症状の少なくとも１ヶ月を含んでいなければならない（処置が成功した場合には、もっと短い）。

【００８９】

このＤＳＭ－ＩＶは、統合失調症の５個の細分類を含む。緊張型（運動特性が著しく欠如する場合）、解体型（思考障害と平坦または不適切な感情が共存する場合）、妄想型（妄想と幻覚が存在するが、思考障害、支離滅裂な挙動および感情鈍麻は存在しない場合）、残遺型（陽性症状が微弱にしか存在しない場合）および鑑別不能型（精神病的症状が存在するが、妄想型、解体型、または緊張型の判定基準を満たさなかった場合）が存在する。

【００９０】

症状はまた、「陽性症状」（正常な体験および挙動につけ加わるもの）および陰性症状（正常な体験または挙動の欠如または低下）としても表される。「陽性症状」は精神病を表し、一般に、妄想、幻覚および思考障害を含む。「陰性症状」は、不適切な情動または情動の不在、会話の貧困、および動機づけの欠如を表す。

【００９１】
ヒトにおける精神障害の診断は多型／ハプロタイプの判定の結果に基づいて行うことができる。被験患者は、精神障害、好ましくは統合失調症に関連する少なくとも１個のゲノムコピーに、１個、または複数の多型、および／または少なくとも１個の多型の組合せを有している場合がある。このような診断が得られれば、その患者は精神障害、好ましくは統合失調症を発症するリスクが高い。
【００９２】
本発明のさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む、精神障害の診断に用いるための組成物を包含する。好ましくは、このオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはＸｃ⁻系、好ましくは、ｘＣＴ遺伝子の転写産物と結合し得る。もう１個の好ましい実施形態は、表１から選択される少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む組成物を包含する。このような組成物は、プライマー対＃Ｈｓ００１５７６９４＿ｍ１(Applied Biosystems)、および所望により、ＧＣＬＭ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号１を含んでもよく、あるいは、配列番号３および／または４、およびまた所望により、ＧＳＳ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号２を含んでもよく、あるいは、この組成物は、配列番号６および／または７、および所望により、ＧＰＸ１遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号５を含んでもよく、あるいはこの組成物は、プライマー対＃Ｈｓ００３７４２４３(Applied Biosystems)、および所望により、Ｘｃ⁻系４Ｆ２遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号８を含んでもよく、あるいは、プライマー対＃Ｈｓ００２０４９２８(Applied Biosystems)、および所望により、Ｘｃ⁻　ｘＣＴ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号９を含んでもよい。この組成物は、好ましくは、Applied Biosystemsアッセイ＃Ｈｓ００１５７６９４＿ｍ１を、配列番号３および配列番号４、および所望により、ＧＣＬＭおよびＧＳＳ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号１および配列番号２とともに含む。
【００９３】
本発明のもう１つの態様によれば、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質と結合し得る少なくとも１個の抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む、精神障害の診断に用いるための組成物が提供される。好ましくは、このような組成物は以上でさらに詳細に記載したようなモノクローナル抗体を含む。
【００９４】
本発明のなおさらなる態様は、以上でさらに詳細に記載したような細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性を判定できる少なくとも１個の手段を含む、精神障害の診断に用いるための組成物である。本発明の好ましい実施形態によれば、これらの手段はＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系の活性を判定できる。好ましくは、ＧＣＬの活性を判定するための手段は、^{14}Ｃ－γ－グルタミル－アミノ酪酸の量を判定できるシンチレーションアナライザーを含み、ＧＧＴの活性を判定するための手段は、５－アミノ－２－ニトロベンゾエートの形成を測定できる分光手段を含み、Ｘｃ⁻系の活性を判定するための手段は［^{35}Ｓ］シスチン取り込みを測定することができる。
【００９５】
本発明の他の態様は、精神障害の診断用キットを提供する。本発明の一態様では、このようなキットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の転写レベルを判定するための手段を含む。本発明の好ましい実施形態では、これらの転写レベルを判定するための手段は、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１、および／またはＸｃ⁻系、好ましくは、ｃＸＴ遺伝子の転写産物と結合し得る少なくとも１個のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む。好ましくは、このオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、表１から選択される配列を含む。もう１つの好ましい実施形態では、このキットは、ＧＣＬＭおよびＧＳＳ遺伝子の転写産物と

、またはＧＣＬＭおよびＧＰＸ１遺伝子の転写産物と、またはＧＳＳおよびＧＰＸ１の転写産物と、または最も好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳおよびＧＰＸ１遺伝子の転写産物と結合し得るオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む。あるいは、このキットは、ＧＣＬＭおよびＸｃ⁻系、ＧＳＳおよびＸｃ⁻系、ＧＰＸ１およびＸｃ⁻系、またはＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ１およびＸｃ⁻系遺伝子の転写産物と結合し得るオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含む。好ましくは、このキットは、プライマー対＃Ｈｓ００１５７６９４＿ｍ１(Applied Biosystems)、および所望により、ＧＣＬＭ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号１、あるいは配列番号３および／または４、および所望により、ＧＳＳ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号２などのオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの組合せを含むか、あるいはこのキットは、配列番号６および／または７、および所望により、ＧＰＸ１遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号５を含んでもよく、あるいはこのキットは、プライマー対＃Ｈｓ００３７４２４３(Applied Biosystems)、および所望により、Ｘｃ⁻系４Ｆ２遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号８を含んでもよく、あるいはそれは、プライマー対＃Ｈｓ００２０４９２８(Applied Biosystems)、および所望により、Ｘｃ⁻　ｘＣＴ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号９を含んでもよい。このキットは最も好ましくは、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓアッセイ＃Ｈｓ００１５７６９４＿ｍ１を、配列番号３および配列番号４、および所望により、ＧＣＬＭおよびＧＳＳ遺伝子の転写産物と結合し得る配列番号１および配列番号２とともに含む。このキットはさらにＤＮＡサンプル回収手段を含む。

【００９６】

本発明のさらなる態様において、このキットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質のレベルを判定するための手段を含む。好ましい実施形態では、このキットは、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはＸｃ⁻系、好ましくは、ｘＣＴサブユニットと結合し得る少なくとも１個の抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む。もう１個の好ましい実施形態では、このキットは、ＧＣＬＭおよびＧＳＳと、またはＧＣＬＭおよびＧＰＸ１と、またはＧＳＳおよびＧＰＸ１と結合し得る２個の異なる抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む。最も好ましくは、このキットは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳおよびＧＰＸ１と結合し得る３個の異なる抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含む。あるいは、このキットは、ＧＣＬＭおよびＸｃ⁻系、ＧＳＳおよびＸｃ⁻系、ＧＰＸ１およびＸｃ⁻系、またはＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ１およびＸｃ⁻系と結合し得る抗体、抗体誘導体または抗体フラグメントを含み得る。

【００９７】

さらにもう１個の態様では、この精神障害の診断用キットは、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子により発現されるタンパク質の活性レベルを判定するための手段を含む。好ましくは、このタンパク質は、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系を含む。本発明の１個の実施形態によれば、このキットは、ＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣの活性を判定するための手段を含み、このような手段は、^{14}Ｃ－γ－グルタミル－アミノ酪酸の量を判定できるシンチレーションアナライザーを含む。本発明のもう１個の実施形態によれば、このキットは、ＧＧＴの活性を判定するための手段を含む。好ましくは、このような手段は、５－アミノ－２－ニトロベンゾエートの形成を測定できる分光手段を含む。本発明のもう１つの実施形態は、Ｘｃ⁻系の活性を判定するための手段を提供し、これらの手段は、［^{35}Ｓ］シスチンの取り込みを測定することができる。

【００９８】

他の好ましい実施形態は、タンパク質サンプル回収手段をさらに含む、タンパク質レベルまたはタンパク質の活性レベルを判定するためのキットを提供する。最も好ましくは、本発明のキットは、対象の生体サンプルを回収するための手段をさらに含み、加えて、キットの使用説明書および判定された発現および／または活性のレベルの解説書を含んでもよい。好ましくは、本発明のキットは、少なくとも１個の遺伝子および／またはタンパク

質の発現レベルおよび／または活性レベルを測定するために本発明により提供される方法の判定ステップにおいて使用可能である。

【００９９】

本発明のさらなる態様において、少なくとも１個のアミノ酸、好ましくは、シスチン、グルタミン酸、システイン、ホモシステインおよび／またはシステイニル－グリシンの血漿レベルを判定するための少なくとも１個の手段を含む精神障害の診断用キットが提供される。本発明の好ましい実施形態では、これらの手段は、アミノ酸アナライザーおよび／またはＨＰＬＣを含む。本発明のもう１個の態様は、血中のＧＳＨレベルを判定するための手段を含むキットを提供する。

【０１００】

本発明のさらなる態様は、哺乳類、特にヒトにおける精神障害またはその疾病素因の診断用組成物または診断用キットに関し、細胞内グルタチオンレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の少なくとも１個の多型の存在を判定するための少なくとも１個のプライマーまたはプローブを含み、その少なくとも１個の多型は精神障害またはその疾病素因と関連している。

【０１０１】

好ましくは、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子はＧＣＬＭ遺伝子および／またはＧＳＳ遺伝子から選択される。

【０１０２】

このような遺伝子の１個の染色体コピーにおける、および／またはこのような遺伝子の２個の染色体コピーにおける単一多型を判定するためのプライマーおよび／またはプローブ、このような遺伝子の１個の染色体コピーおよび／またはこのような遺伝子の２個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定するための、および／またはＧＣＬＭ遺伝子およびＧＳＳ遺伝子の組合せの少なくとも１個の染色体コピーにおける多型の組合せを判定するためのプライマーおよび／またはプローブの組合せは、ＤＮＡおよびＲＮＡなどの核酸分子、またはペプチド核酸（ＰＮＡ）もしくはロックド核酸（ＬＮＡ）などの核酸類似体であってもよい。プライマーおよび／またはプローブは、分析しようとする位置における多型間を識別できるように選択される。通常、これらのプライマーおよび／またはプローブは少なくとも１０、好ましくは、少なくとも１５～５０まで、好ましくは、３０までの核酸構成ブロック、例えば、ヌクレオチドの長さを有する。好ましい実施形態では、この組成物またはキットは、例えば、温度、バッファー、強度および／または有機溶媒の濃度などの所定の条件下で上述の遺伝子とハイブリダイズし、かつ、試験しようとする多型の特異的判定を可能とする、少なくとも１個のプライマーおよび／またはプローブ、および／またはプライマーおよび／またはプローブの少なくとも１個の組合せを含む。マスアレイ系を用いた遺伝子型分析のための、このようなプライマーの好ましい例を表３および表４に示す。

【表３】
表３

遺伝子	SNP#	PCRプライマー	核酸配列	配列番号
GCLM	rs2235971	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCAGATCTGGTAACCACCATC	20
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGAGTTCTCTGACGCATTTCCG	21
	rs3170633	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCTTTCTAGATTTTTCACCCAG	22
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGAGGATGAACTGCTAGCCAAC	23
	rs2064764	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCCCTCTTCTAGCTTCACTTG	24
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGAAACACタグAACCTTAATC	25
	rs769211	PCRプライマー1	ACGTTGGATGGATCATAAGCTTTTGTCTTAC	26
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGCTGTATTTTTATCACTGTCC	27
	rs718873	PCRプライマー1	ACGTTGGATGTAACCTCTAGTTGGTTCTGC	28
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGGGAGTTGAGTGTCATTCCAG	29
	rs718875	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCTTACCTTCCTGAATTGAGG	30
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGAATTTCCCTCTGGAAGGATG	31
	rs2301022	PCRプライマー1	ACGTTGGATGTGATGCTCAGAGTCACACAC	32
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGCCTACTGTTATGAAGCACCC	33

【表４】

遺伝子	SNP#	PCRプライマー	核酸配列	配列番号
GSS	rs3746450	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCAGGACTTCTCTTTCTCCAG	34
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGTTATCCTGGGTGACTACCTC	35
	rs725521	PCRプライマー1	ACGTTGGATGTAGACCAGTCTCTACAGGTG	36
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGTCTCATTCCTCCCTGTGATC	37
	rs1801310	PCRプライマー1	ACGTTGGATGACGGTTGCAAAGGACTTCTC	38
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGTTAAATGAGGCCAAGGACCC	39
	rs2236270	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCCAGTGAGAGCTGATTGTTG	40
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGGAATCCTCAGGAATCCACAG	41
	rs2236271	PCRプライマー1	ACGTTGGATGTTGCGTTTTCACCTTCACCC	42
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGTTTCCACTGCTTAAAGCAGC	43
	rs2273684	PCRプライマー1	ACGTTGGATGTCTGAGAATCAGCTGAGCAC	44
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGCAGCCCAGCATATTCCAACC	45
	rs734111	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCTGTGCAATCTTCCAGTTCC	46
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGCAAACTCTTTCCAGGTAGGG	47
	rs2025096	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCGAGGTGATGACTGGTATAG	48
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGTCTTTCTCCAATGAAGAGCC	49
	rs3761144	PCRプライマー1	ACGTTGGATGCTTTTGCCTCTAATGCTTTCC	50
		PCRプライマー2	ACGTTGGATGAAGTCCCAGAAAAATCCCCC	51

【表５】
表４

遺伝子	SNP#	伸張プライマー	配列番号
GCLM	rs2235971	CACCATCTTTCCGGCTC	52
	rs3170633	CAGTATTTTCAAAATTTGGGAAT	53
	rs2064764	CTTTTACTAGTAGGAAAGGAA	54
	rs769211	CTTTTGTCTTACAAAAAGGTATTT	55
	rs718873	TTGGTTCTGCTCCTTCC	56
	rs718875	AATTCATCAGGAAAGCCTCA	57
	rs2301022	AAACATTGTTCAAAGGACTA	58
GSS	rs3746450	GTCCCCCTCCCTCTAGA	59
	rs725521	ATCCTTAGCCACCCACT	60
	rs1801310	TCATCTGATACCCTGGT	61
	rs2236270	TCTGGAAACAGTGTAAATG	62
	rs2236271	CCCTGCCATTAAAAATTTTTTCA	63
	rs2273684	CTCCCATCACATTCCTG	64
	rs734111	GCAGCTCCTGGCCCCCC	65
	rs2025096	TTGAACCCATGTCTCTG	66
	rs3761144	TAATGCTTTCCCTGCTG	67

【０１０３】
この診断組成物またはキットに従う、ＧＣＬＭ遺伝子および／またはＧＳＳ遺伝子の少なくとも１個の染色体コピーにおける、好ましい、より好ましい、および最も好ましい（ａ）多型の組合せ、（ｂ）（ａ）の少なくとも１個の多型と連鎖不平衡にある多型、および（ｃ）（ａ）および／または（ｂ）の多型の組合せは、上述のものと同じものである。
【０１０４】
この組成物またはキットは好ましくは、ＤＮＡポリメラーゼのようなプライマー伸張のための酵素、ヌクレオチド、例えば、鎖伸張ヌクレオチド（デオキシヌクレオシド三リン酸（ｄＮＴＰ）など）または鎖終結ヌクレオチド（ジデオキシヌクレオシド三リン酸（ｄｄＮＴＰ）など）（表５）および／または標識基、例えば、蛍光または発色標識基をさらに含む。
【表６】
表５
終結混合物の選択

SNP(二対立遺伝子性)	終結混合物
A/C	CGT (40 Da)
A/G	ACT (32 Da)
A/T	CGT (25 Da)
C/G	ACT (56 Da)またはAGT (24 Da)
C/T	ACG (31 Da)
G/T	ACT (41 Da)
小さなins/del	-配列依存-

ジデオキシ型で存在する３個のヌクレオチドを示す(例えば、CGTはdA、ddC、ddGおよびddTの混合物を表す)。括弧内の数字は正しい終結と誤った終結の間の量の差である(すなわち、ポリメラーゼの休止によって生じた未熟な終結)。

【０１０５】
本発明のなおさらなる態様は、哺乳類、特にヒトにおいて精神障害またはその疾病素因

を診断するためのマイクロアレイに関し、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定するための少なくとも１個のプローブがそれに固定されている担体を含み、その少なくとも１個の多型は精神障害またはその疾病素因と関連している。好ましくは、このマイクロアレイ担体、例えば、平板担体またはマイクロチャネルディバイスは、それらが、試験しようとする多型が存在する配列を含む、例えば、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子、増幅産物、プライマー伸張産物などの核酸分子と結合できるように設計された、担体上の異なる領域に位置する複数の異なるプローブが固定化されている。よって、核酸サンプル分子と担体上に固定化されたプローブの部位特異的結合結果を検出することにより、分析しようとする多型の同定が達せられる。

【０１０６】

本発明のなおさらなる態様は、哺乳類、特にヒトにおいて、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する、少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せの存在を判定することを目的とした、精神障害またはその疾病素因の診断のためのプライマーもしくはプローブおよび／またはプライマーおよび／もしくはプローブの組合せであり、その少なくとも１個の多型は精神障害またはその疾病素因と関連している。これらのプライマーは、ＤＮＡおよびＲＮＡなどの核酸分子、またはペプチド核酸（ＰＮＡ）もしくはロックド核酸（ＬＮＡ）などの核酸類似体であり得る。これらのプライマーおよび／またはプローブは、分析しようとする位置における多型間を識別できるように選択される。通常、これらのプライマーおよび／またはプローブは少なくとも１０、好ましくは、少なくとも１５～５０まで、好ましくは、３０までの核酸構成ブロック、例えば、ヌクレオチドの長さを有する。好ましい実施形態では、このプライマーは、例えば、温度、バッファー、強度および／または有機溶媒の濃度などの所定の条件下で上述の遺伝子とハイブリダイズし、かつ、試験しようとする多型の特異的判定を可能とする。

【０１０７】

さらなる態様において、本発明は、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１以上のタンパク質の使用を対象とし、その１以上のタンパク質は、ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ⁻系またはそのフラグメント；ｂ）（ａ）群のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；またはｃ）（ａ）または（ｂ）群のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択される。好ましくは、ＧＣＬはＧＣＬＭを含み、ＧＰＸはＧＰＸ１を含み、また、Ｘｃ⁻系はｘＣＴを含む。

【０１０８】

本明細書において「タンパク質」とは、ポリペプチド、ペプチド、オリゴペプチドまたは合成オリゴペプチドをさす。これらの用語は互換的な使用を意図する。このような用語はいずれも、グリコシル化またはリン酸化などの翻訳後修飾にかかわらず、ペプチド結合またはアミド結合で連結された２以上のアミノ酸の鎖をさす。このタンパク質はまた１を超えるサブユニットを含んでもよく、各サブユニットは個々のＤＮＡ配列によりコードされている。アミノ酸残基は本明細書では、それらの標準的な一文字または三文字表記で示されている：Ａ（Ａｌａ）アラニン；Ｃ（Ｃｙｓ）システイン；Ｄ（Ａｓｐ）アスパラギン酸；Ｅ（Ｇｌｕ）グルタミン酸；Ｆ（Ｐｈｅ）フェニルアラニン；Ｇ（Ｇｌｙ）グリシン；Ｈ（Ｈｉｓ）ヒスチジン；Ｉ（Ｉｌｅ）イソロイシン；Ｋ（Ｌｙｓ）リシン；Ｌ（Ｌｅｕ）ロイシン；Ｍ（Ｍｅｔ）メチオニン；Ｎ（Ａｓｎ）アスパラギン；Ｐ（Ｐｒｏ）プロリン；Ｑ（Ｇｌｎ）グルタミン；Ｒ（Ａｒｇ）アルギニン；Ｓ（Ｓｅｒ）セリン；Ｔ（Ｔｈｒ）トレオニン；Ｖ（Ｖａｌ）バリン；Ｗ（Ｔｒｐ）トリプトファン；Ｙ（Ｔｙｒ）チロシン。

【０１０９】

本明細書において「生物活性」とは、生体事象を誘起する、または生体事象に影響を及

ぼす分子についていう。このような生体事象は、例えば、統合失調症、情動障害、精神作用物質使用による障害、人格障害、せん妄、認知症、癲癇、パニック障害、強迫神経症、間欠性爆発性障害、衝動制御障害、精神病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、および躁鬱病または精神病性鬱病などの精神障害に関連するものであり得る。

【０１１０】

ある参照配列と他の配列（すなわち、「候補」配列）の比較に関して用いる「同一性％」などは、それら２配列間の最適なアライメントにおいて、候補配列が示された％に相当するサブユニットの位置の数だけ参照配列と同一であることを意味し、ここで、サブユニットは、ポリヌクレオチド比較の場合にはヌクレオチドであり、タンパク質比較の場合にはアミノ酸である。本明細書において、比較する配列の「最適なアライメント」とは、サブユニット間の一致を最大とし、アライメントの構成に用いるギャップ数を最小とするものである。同一性％は、Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443-453 (1970)(“GAP” program of Wisconsin Sequence Analysis Package, Genetics Computer Group, Madison, WI)により記載されている市販のアルゴリズムの実施によって判定することができる。アライメントの構成および同一性％の計算または類似の他の評価のための当技術分野における他のソフトウエアパッケージとしては、Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics 2: 482-489 (1981) (Wisconsin Sequence Analysis Package, Genetics Computer Group, Madison, WI)のアルゴリズムに基づく「ＢｅｓｔＦｉｔ」プログラムがある。同一性％はまた、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２(Altschul et al., Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))により求めてもよい。ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２ではいくつかの検索パラメーターを用いたが、そのほとんどがデフォルト値に設定されている。調整可能なパラメーターは次の値に設定する：オーバーラップスパン＝１、オーバーラップフラクション＝０．１２５、ワード閾値（Ｔ）＝１１。アミノ酸配列同一％値は、一致した同一残基の数をアライニングした領域の残基総数で割って求める。例えば、参照アミノ酸配列と少なくとも９５％同一のアミノ酸配列を有するタンパク質を得るためには、参照配列のアミノ酸残基の５％までを欠失または別のアミノ酸で置換してもよいか、あるいは、参照配列のアミノ酸残基総数の５％までのアミノ酸数を参照配列に挿入してもよい。参照配列におけるこれらの変更は、参照アミノ酸配列のアミノ末端またはカルボキシ末端に存在してもよいし、あるいはこれらの末端間のいずれかの位置に、参照配列内の残基間に個々に、または参照配列内に１以上の連続する群として散在していてもよい。本発明の参照配列との比較を行う上で、候補配列はより大きなポリペプチドまたはポリヌクレオチドの成分またはセグメントであってよく、同一性％をコンピューターで求めるためのこのような比較は適切な成分またはセグメントに関して行われると理解される。

【０１１１】

本発明のタンパク質はまた、本発明のタンパク質のフラグメントも含む。このようなタンパク質フラグメントは、本発明のタンパク質のアミノ酸配列の、全てではないが、一部が全く同じであるアミノ酸配列を有するタンパク質を意味する。このようなタンパク質フラグメントは「独立したもの」であってもよいし、あるいはこのようなタンパク質フラグメントが、最も好ましくは、単一の連続領域として、一部または一領域を形成する、より大きなタンパク質の一部であってもよい。好ましくは、このようなタンパク質またはタンパク質フラグメントは、本発明の対応するタンパク質の生物活性を保持している。

【０１１２】

他の種々の実施形態では、このタンパク質（フラグメント）は直鎖であっても分枝していてもよく、修飾アミノ酸を含んでいてもよく、非アミノ酸が挿入されていてもよく、かつ／または１を超えるポリペプチド鎖の複合体へと組み立てられていてもよい。当技術分野で十分理解されているように、タンパク質は、自然に、または例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、ニトロシル化、または標識成分とのコンジュゲーションのような他のいずれかの操作または修飾といった介入により修飾を受け得る。いくつかの実施形態では、タンパク質（フラグメント）は１以上のアミノ酸類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）、ならびに当技術分野で公知の他の修飾

を含む。本発明はまた、本明細書に記載されているタンパク質（フラグメント）の機能的に保存された変異体も含む。このような変異体は、例えば保存的アミノ酸置換によるなど、当技術分野で標準的な方法を用いて作製することができる。一般にこのような置換は、Ａｌａ、Ｖａｌ、ＬｅｕおよびＩｌｅ間；ＳｅｒおよびＴｈｒ間；酸性残渣ＡｓｐおよびＧｌｕ間；ＡｓｎおよびＧｌｎ間；ならびに塩基性残渣ＬｙｓおよびＡｒｇ間；または芳香族残渣ＰｈｅおよびＴｙｒ間のものである。特に好ましいのは、数個、５～１０個、１～５個、または２個のアミノ酸が任意の組合せで置換、欠失または付加されている変異体である。

【０１１３】

本発明のタンパク質（フラグメント）は、単離された天然タンパク質を含む。好ましくは、このような天然タンパク質は選択された集団内で少なくとも５％の、最も好ましくは少なくとも１０％の頻度を有する。この選択集団は集団遺伝学の分野で認識されているいずれの研究集団であってもよい。好ましくは、この選択集団は、白色人種、黒色人種、またはアジア人種である。より好ましくは、この選択集団は、フランス人、ドイツ人、イギリス人、スペイン人、スイス人、日本人、中国人、韓国人、中国系シンガポール人、アイスランド人、北アメリカ人、イスラエル人、アラブ人、トルコ人、ギリシャ人、イタリア人、ポーランド人、太平洋諸島人、またはインド人である。

【０１１４】

本発明のタンパク質（フラグメント）はまた、組換え生産タンパク質、合成生産タンパク質ならびにこのような本発明のタンパク質およびフラグメントの組合せも含む。このようなタンパク質を作製する手段は当技術分野で十分理解されている。例えば、本発明のタンパク質フラグメントまたはタンパク質は、限定されるものではないが、血清、尿、腹水をはじめとする体液から単離することもできるし、あるいは化学的または生物学的方法（例えば、細胞培養、組換え遺伝子発現）によって合成することもできる。「単離された」とは、本明細書でそうではないことが明示されない限り、「ともに存在していた材料から分離された」という意味を含む。

【０１１５】

本発明組換えタンパク質は発現系を含む遺伝子操作宿主細胞から、当技術分野で周知のプロセスにより作製することができる。よって、本発明はまた、組換え技術によるタンパク質（フラグメント）の生産、本発明の核酸またはタンパク質をコードする核酸を含む発現系、このような発現系で遺伝子操作されている宿主細胞、およびそのポリペプチドを単離する方法に関する。

【０１１６】

好ましい実施形態は、本発明の１以上のタンパク質は配列番号１０（ＧＣＬＭのアミノ酸配列（図１））、配列番号１１（ＧＳＳのアミノ酸配列（図１））、配列番号１２（ＧＰＸ１のアミノ酸配列（図１））および／または配列番号１３（Ｘｃ⁻系（ｘＣＴ）のアミノ酸配列（図１））を含むものを提供する。

【０１１７】

このタンパク質はまた、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ１および／またはＸｃ⁻系（ｘＣＴ）タンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％、好ましくは少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％または８０％、最も好ましくは少なくとも９０％、例えば、９５％、９７％、または９９％の同一性％を有するアミノ酸配列も含み得る。

【０１１８】

本発明のもう１個の態様は、精神障害の処置および／または予防に用いるための薬剤の製造を目的とした１以上のポリヌクレオチドの使用を包含する。本発明によれば、１以上のポリヌクレオチドは上記で詳しく定義したような本発明のタンパク質をコードする配列を含み、その配列は組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結されている。

【０１１９】

「ポリヌクレオチド」とは、天然または半合成または合成または修飾核酸分子を意味する。それは、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）および／またはリボ核酸（ＲＮＡ）および／または修飾ヌクレオチドをはじめとするヌクレオチド配列またはオリゴヌクレオチドをさす。これらの用語は互換的な使用を意図する。ＲＮＡは、ｔＲＮＡ（トランスファーＲＮＡ）、ｓｎＲＮＡ（低分子核内(small nuclear)ＲＮＡ）、ｒＲＮＡ（リボソームＲＮＡ）、ｍＲＮＡ（メッセンジャーＲＮＡ）、アンチセンスＲＮＡ、およびリボザイムの形態であり得る。ＤＮＡは、プラスミドＤＮＡ、ウイルスＤＮＡ、線状ＤＮＡ、染色体もしくはゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、またはこれらの群の誘導体の形態であり得る。さらに、これらのＤＮＡおよびＲＮＡは、一本鎖、二本鎖、三本鎖または四本鎖であり得る。この用語はまた、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホロチオエート、および天然核酸のリン酸主鎖の他の変異体も含む。

【０１２０】

好ましくは、本発明の１以上のポリヌクレオチドは、配列番号１４（ＧＣＬＭの核酸配列（図２））、配列番号１５（ＧＳＳの核酸配列（図３））、配列番号１６（ＧＰＸ１の核酸配列（図４））および／または配列番号１７（Ｘｃ⁻系（ｘＣＴ）の核酸配列（図５））を含む。

【０１２１】

本発明の他の実施形態は、配列番号１４～配列番号１９のいずれかとストリンジェント条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを提供する。ハイブリダイゼーション反応の「ストリンジェント条件」は、当業者ならば容易に決定でき、一般に、プローブ長、洗浄温度、および塩濃度に依存する経験的な計算である。一般に、長いプローブほど適切なアニーリングに高温を必要とするが、短いプローブは低温でよい。ハイブリダイゼーションは一般に、変性した核酸が、それらの融解温度付近、ただしそれらの融解温度を超えない環境に相補鎖が存在する場合に再アニーリングする能力によるものである。プローブと、ハイブリダイズ可能な配列、例えば配列番号１４～１９との間の相同性が高いほど、使用できる相対的温度は高くなる。結果として、高い温度ほどより高いストリンジェントの反応条件となる傾向があり、低い温度ほどその傾向が小さくなる。さらに、ストリンジェンシーはまた、塩濃度に反比例する。「ストリンジェント条件」は、（１）低イオン強度と高い洗浄温度、例えば、０．０１５Ｍ塩化ナトリウム／０．００１５Ｍクエン酸ナトリウム／０．１％ドデシル硫酸ナトリウム、５０℃；（２）ホルムアミドのような変性剤の使用、例えば、０．１％ウシ血清アルブミン／０．１％フィコール／０．１％ポリビニルピロリドン／５０ｍＭリン酸ナトリウムバッファーｐＨ６．５＋７５０ｍＭ塩化ナトリウム、７５ｍＭクエン酸ナトリウム（４２℃）を含む５０％（ｖｏｌ／ｖｏｌ）ホルムアミドを特徴とする反応条件により例示される。あるいは、ストリンジェント条件は、５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ（０．７５Ｍ　ＮａＣｌ、０．０７５Ｍクエン酸ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ６．８）、０．１％ピロリン酸ナトリウム、５×デンハート液、音波処理したサケ精子ＤＮＡ（５０μｇ／ｍｌ）、０．１％ＳＤＳ、および１０％デキストラン硫酸（４２℃）、０．２×ＳＳＣ（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）および５０％ホルムアミド（５５℃）中、４２℃での洗浄の後、ＥＤＴＡを含有する０．１×ＳＳＣからなる５５℃での高ストリンジェンシー洗浄であり得る。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーに関するさらなる詳細および説明については、Ausubel et al. Protocols in Molecular Biology (1995)を参照。

【０１２２】

好ましい実施形態では、このポリヌクレオチドはウイルスベクターに含まれ、そこではポリヌクレオチドはウイルスゲノムのプロモーターに作動可能なように連結されている。このプロモーター配列は公開データベースを検索することにより、確認することができる。好ましくは、これらのウイルスベクターは、精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクのある対象の脳細胞などの特定の組織で選択的に複製できるが、非罹患細胞では複製しないものである。この複製は、罹患細胞において、開示されている細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する遺伝子のプロモーターを活性化する正の転写因子が存在する場合に

条件付けられるが、非罹患（＝標準発現プロフィール）細胞では条件付けられない。それはまた、非罹患細胞に通常見られ、そのプロモーターの結果としての転写を妨げる転写阻害因子が存在しないことによって起こり得る。よって、転写が起こる場合、それは複製に必須の遺伝子へと進み、その結果、罹患細胞ではベクターの複製とその付随する機能が生じ、非罹患細胞では生じない。このベクターを用いれば、罹患細胞、例えば脳細胞を最小限の全身毒性で、選択的に処理することができる。

【０１２３】

一実施形態では、このウイルスベクターはアデノウイルスベクターであり、これはベクターの複製に必須の遺伝子のコード領域を含み、そのコード領域はＥ１ａ、Ｅ１ｂ、Ｅ２およびＥ４コード領域からなる群から選択される。「複製に必須の遺伝子」とは、標的細胞でベクターが複製するのにその転写が必要である核酸配列をさす。好ましくは、この複製に必須の遺伝子は、Ｅ１ＡおよびＥ１ｂコード配列からなる群から選択される。複製に必須の遺伝子として特に好ましいのは、アデノウイルスＥ１Ａ遺伝子である。このようなベクターを作製する方法は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York, 1989に記載されているように、当業者に周知のものである。

【０１２４】

本発明のベクターはウイルス複製のためのヘルパー細胞系統にトランスフェクトし、感染力のあるウイルス粒子を生成することができる。あるいは、上記のような本発明のポリヌクレオチドを担持するベクターまたは他の核酸構築物の、例えば神経細胞へのトランスフェクションは、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿法、マイクロインジェクション、またはプロテオリポソームを含むリポソームを介して行うことができる。

【０１２５】

本発明のさらなる態様は、ヒトをはじめとする哺乳類に有効量の１以上のタンパク質または１以上のポリヌクレオチドを投与することを含む、統合失調症などの精神障害の予防および／または処置方法を提供する。好ましくは、この１以上のタンパク質は、ａ）ＧＣＬ、ＧＳＳ、ＧＰＸおよびＸｃ$^{-}$系またはそのフラグメント；ｂ）（ａ）群のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；またはｃ）（ａ）または（ｂ）群のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択される。好ましくは、ＧＣＬはＧＣＬＭを含み、ＧＰＸはＧＰＸ１を含み、Ｘｃ$^{-}$系はｘＣＴを含む。最も好ましくは、この１以上のタンパク質は配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２および／または配列番号１３を含む。この１以上のポリヌクレオチドは好ましくは、上記で定義されたタンパク質をコードし、組織特異的プロモーターまたは構成的プロモーターと作動可能なように連結されている配列を含む。この１以上のポリヌクレオチドは最も好ましくは、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６および／または配列番号１７を含む。

【０１２６】

さらなる態様において、本発明は、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する、少なくとも１個の遺伝子発現を変化させ得るか、または少なくとも１個のタンパク質の活性を変化させ得る、有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法を対象とする。好ましくは、この薬剤はＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはＸｃ$^{-}$系、好ましくは、ｘＣＴ遺伝子の発現、および／またはＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ$^{-}$系の活性を変化させ得る。好ましくい実施形態は、ＧＣＬＣの活性を変化させる薬剤がＧＣＬＭ、その機能的相同体、誘導体およびフラグメントであるものを提供する。

【０１２７】

もう１つの態様によれば、本発明は、ＧＳＨレベル、好ましくは、細胞内ＧＳＨレベルを正常化できる有効量の薬剤を投与することを含む、精神障害の予防および／または処置方法を提供する。最も好ましくは、血液細胞の細胞内ＧＳＨレベルが判定される。この薬剤はＧＳＨ、その前駆体、誘導体および／または化学等価物を含み得る。好ましくは、こ

のような薬剤はＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）である。最も好ましくは、この薬剤はＲ（－）－２－オキソチアゾリジン－４－カルボン酸（ＯＴＣ）である。

【０１２８】

予防および／または処置目的の「哺乳類」とは、ヒト、家庭内および農場動物、ならびに動物園用、競技用、またはペット用動物、例えば、イヌ類、ウマ類、ネコ類、ヒツジ類、ブタ類、ウシ類などの哺乳類として分類される動物のいずれをもさす。好ましくは、この哺乳類はヒトである。

【０１２９】

本明細書において「処置」とは、治療的処置と予防的もしくは防御的手段の双方をさす。よって、本発明のこのような方法は、統合失調症などの精神障害に罹患しているか、または罹患するリスクのある対象を処置する予防的方法と治療的方法の双方を含み、その障害が回避される。このような障害のリスクのある対象は上記のような診断方法およびキットによって確認することができる。本発明のタンパク質の発現または活性を変化させ得るポリヌクレオチド、タンパク質または薬剤の投与は、例えば統合失調症の発症を予防またはその進行を遅延させるように、精神障害に特徴的な症状の発現前に行ってもよい。

【０１３０】

遺伝子の発現またはタンパク質の活性を変化させ得るポリヌクレオチド、タンパク質または薬剤の「有効量」とは、これらの治療薬の１個が、統合失調症などの精神障害の発症の予防、その障害から生じる１以上の症状の軽減、その障害に罹患しているものの生活の質の向上、その障害を処置するのに必要な他の薬剤の用量の引き下げ、別の薬剤の効果の増強および／またはその障害の進行の遅延を含む有益または望ましい結果を果たすのに十分な量をさす。

【０１３１】

有効量の決定は、十分、当業者の能力の範囲内である。いずれの治療薬であっても、有効用量はまず、例えば新生細胞などの細胞培養アッセイか、または動物モデル、通常、マウス、ウサギ、イヌまたはブタのいずれかで評価することができる。また、動物モデルを用いて、適当な濃度範囲および投与経路を決定することもできる。こうした情報を用いて、次に、ヒトにおける有用な量および投与経路を決定することができる。

【０１３２】

治療効力および毒性は、細胞培養または試験動物において標準的な薬事手順、例えば、ＥＤ５０（集団の５０％において治療上有効な用量）およびＬＤ５０（集団の５０％に致死的な用量）によって決定することができる。毒性作用と治療作用の間の用量比が治療係数であり、ＬＤ５０／ＥＤ５０比として表すことができる。細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータはヒト用の用量範囲を処方する際に用いられる。このような組成物に含まれる用量は、ほとんど、または全く毒性のないＥＤ５０を含む循環濃度の範囲内であることが好ましい。用量はこの範囲内で、用いる投与形、患者の感受性、および投与経路に応じて可変である。

【０１３３】

厳密な用量は、医師が、処置を必要とする対象に関連する因子に照らして決定する。十分なレベルの活性部分を提供するため、または所望の作用を維持するために用量および投与は調整される。考慮できる因子としては、病態の重篤度、対象の健康状態、対象の齢、体重、および性、食餌、投与の時間および頻度、薬物の組合せ、反応感受性、および治療に対する耐性／応答が挙げられる。

【０１３４】

通常の用量は、投与経路に応じて０．１～１００，０００マイクログラム、総量約１グラムまでで様々であり得る。特定の用量および送達方法についての指針は文献に示されており、当業者ならば通常利用可能である。当業者ならば、ポリヌクレオチド、タンパク質または薬剤に対して異なる処方を用いるであろう。

【０１３５】

有効量は１回以上の投与で投与することができ、また、別の薬物、化合物、または医薬

組成物と組み合わせて達成してもよいし、組み合わせなくともよい。よって、「有効量」は、１以上の治療薬を投与するという文脈で考えることもできるし、また、単一の薬剤は、１以上の他の薬剤と組み合わせて所望の結果が達成され得る、または達成される場合に有効量で与えられるものと考えることができる。

【０１３６】

治療適用では、本発明のタンパク質またはポリヌクレオチド（リポソームに封入されているか、またはウイルスベクターに含まれている）または上記のような薬剤は好ましくは、１以上の医薬上許容される担体と組み合わせて治療薬を含有する医薬組成物として投与される。

【０１３７】

本発明のさらなる態様は、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者において精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める１以上の有効成分と、所望により、医薬上許容される担体、希釈剤および／またはアジュバントとを含む医薬組成物を包含する。

【０１３８】

本発明によれば、医薬組成物は好ましくは、治療薬を、１以上の医薬上許容される担体と組合せて含有する。

【０１３９】

好ましくは、医薬組成物の有効成分は、（ａ）ＧＣＬＭおよび／またはＧＳＳまたはそのフラグメント；（ｂ）ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質；（ｃ）ａ）またはｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択されるタンパク質である。「タンパク質」、「生物活性」、「フラグメント」、「変異体」または「同一性％」は、上記の定義と同義である。

【０１４０】

好ましい実施形態は、本発明の１以上のタンパク質が配列番号１０（ＧＣＬＭのアミノ酸配列（図１））および配列番号１１（ＧＳＳのアミノ酸配列（図１））を含むものを提供する。このタンパク質はまた、ＧＣＬＭおよび／またはＧＳＳタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％、好ましくは少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％または８０％、最も好ましくは少なくとも９０％、例えば、９５％、９７％、または９９％の同一性％を有するアミノ酸配列を含み得る。本発明のなおさらなる好ましい態様は、有効成分が上記で定義されたようなタンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチドである、医薬組成物に関する。好ましくは、本発明の１以上のポリヌクレオチドは配列番号１８（ＧＣＬＭの核酸配列（図６））および配列番号１９（ＧＳＳの核酸配列（図７））を含む。本発明の他の実施形態は、（ＧＣＬＭの核酸配列（図６））および配列番号１９（ＧＳＳの核酸配列（図７））とハイブリダイズするポリヌクレオチドを提供する。本発明の他の実施形態は、ストリンジェント条件下で配列番号１８および１９とハイブリダイズするポリヌクレオチドを提供する。好ましい実施形態では、このポリヌクレオチドはウイルスベクターに含まれ、そこではこのポリヌクレオチドはウイルスゲノムのプロモーターに作動可能なように連結されている。「ポリヌクレオチド」、「ストリンジェント条件」または「ウイルスベクター」は、上記の定義と同義である。

【０１４１】

本発明のもう１つの好ましい実施形態では、医薬組成物の有効成分はＧＳＨ、またはＧＳＨレベル、好ましくは細胞内ＧＳＨレベルを高める化合物である。このような化合物は、ＧＳＨ、その前駆体、誘導体および／または化学等価物を含み得る。好ましくは、このような薬剤はＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）である。最も好ましくは、この薬剤はＲ（－）－２－オキソチアゾリジン－４－カルボン酸（ＯＴＣ）である。好ましい実施形態では、患者は、上記で具体的に示された少なくとも１個の多型、少なくとも１個の遺伝子

型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する。

【０１４２】

本発明の組成物は単独で投与してもよいし、限定されるものではないが、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロースおよび水をはじめとするいずれの無菌の生体適合性医薬担体にて投与してもよい、安定剤などの少なくとも１個の他の薬剤と組み合わせて投与してもよい。これらの組成物は患者に単独で投与してもよいし、あるいは、他の薬剤、薬物またはホルモンと組み合わせて投与してもよい。この患者は少なくとも１個のゲノムコピーの１または複数の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有し得る。

【０１４３】

これらの医薬組成物は、限定されるものではないが、経口、舌下、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、眼内、くも膜下腔内、小脳内、頭蓋内、呼吸器系、気管内、鼻咽頭、経皮、皮内、皮下、腹膜内、鼻腔内、腸内、局所、または直腸手段、注入もしくはインプラントを介するものを含む多くの経路のいずれによって投与してもよい。好ましくは、投与経路は経口である。

【０１４４】

この医薬組成物は本発明の処置方法に使用できる。このような組成物は好ましくは無菌であり、患者への投与に好適な重量または容量単位で所望の応答を誘導するために有効量のタンパク質またはポリヌクレオチドを含む。

【０１４５】

投与する場合、本発明の医薬組成物は医薬上許容される剤形で投与する。本明細書において「医薬上許容される担体」とは、ヒトをはじめとする哺乳類への投与に好適な１以上の適合する固体または液体増量剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。「担体」とは、適用を助けるためにその有効成分と組み合わす有機もしくは無機の、天然または合成成分を表す。

【０１４６】

「医薬上許容される」とは、有効成分の生物活性の有効性を妨げない無毒の材料を意味する。このような剤形は、通常、医薬上許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合担体、補助的免疫増強薬（アジュバントおよびサイトカインなど）および所望により他の治療薬（化学療法薬など）を含み得る。

【０１４７】

医療で用いる場合、これらの塩は、医薬上許容されるものでなければならないが、医薬上許容されない塩も、その医薬上許容される塩を製造するために便宜に使用でき、本発明の範囲から排除されるものではない。

【０１４８】

これらの医薬組成物は、塩中の酢酸；塩中のクエン酸；塩中のホウ酸；塩中のリン酸をはじめとする、好適な緩衝剤を含み得る。

【０１４９】

これらの医薬組成物はまた、所望により、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、パラベンおよびチメロサールなどの好適な保存剤を含み得る。

【０１５０】

対象に投与するタンパク質、ポリヌクレオチドまたは医薬組成物用量の用量は、種々のパラメーターに従って、特に、用いる投与様式および対象の状態に従って選択することができる。他の因子としては、所望の処置期間が挙げられる。対象の応答が最初に適用した用量では不十分な場合、患者の耐容性が許す程度までより高い用量（または異なる、より局所的な送達経路により有効により高い用量）を用いてもよい。

【０１５１】

医薬組成物は便宜には単位投与形で提供することができ、製薬分野で周知のいずれの方法によって製造してもよい。全ての方法が、有効成分を１以上の補助成分からなる担体と会合させるステップを含む。一般に、これらの組成物は、有効化合物を液体担体、微粉固体担体、またはその双方と均一かつ緊密に会合させた後、必要があれば、その産物を成形

することによって製造される。

【０１５２】

経口投与に好適な組成物は、各々所定量の有効化合物を含有する、カプセル剤、錠剤、トローチ剤などの個別単位として提供してもよい。その他の組成物としては、シロップ剤、エリキシル剤またはエマルションなどの水性液体または非水性液体中の懸濁液が挙げられる。

【０１５３】

非経口投与に好適な組成物は便宜には、ポリペプチドまたはそのポリペプチドをコードする核酸の無菌水性または非水性製剤を含み、これはレシピエントの血液と等張であるのが好ましい。この調製物は、好適な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用い、既知の方法に従って調剤することができる。無菌注射製剤はまた、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としての無菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌硬化油も溶媒または懸濁媒体として便宜に用いられる。この目的で、合成モノまたはジ－グリセリドを含むいずれの銘柄の硬化油を用いてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射可能物質の製造に用いてもよい。

【０１５４】

経口、皮下、静脈内、筋肉内投与などに好適な担体処方物は、Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PAに見出すことができる。

【０１５５】

本発明のもう１個の態様は、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者において精神障害の処置および／または予防に用いるための、細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤の製造を目的とした、上記で定義された１以上の有効成分の使用を包含する。

【０１５６】

本発明のなおさらなる態様では、この有効成分は、（ａ）ＧＣＬＭおよび／またはＧＳＳまたはそのフラグメント、（ｂ）ａ）のタンパク質のいずれか１個のアミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性％を有する生物活性タンパク質、および（ｃ）（ａ）または（ｂ）のタンパク質のいずれか１個の生物活性変異体からなる群から選択されるタンパク質である。「タンパク質」、「生物活性」、「フラグメント」、「変異体」または「同一性％」は、上記の定義と同義であるものとする。

【０１５７】

本発明のもう１個の態様では、この有効成分は、上記で定義されたタンパク質をコードする配列を含むポリヌクレオチドである。さらなる態様において、この有効成分はＧＳＨまたは細胞内ＧＳＨレベルを高める化合物である。好ましい実施形態では、患者は、上記で具体的に示された少なくとも１個の多型、少なくとも１個の遺伝子型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する。

【０１５８】

本発明のさらなる態様は、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルの調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与するための薬剤の製造を目的とした、精神障害に対して有効な化合物の使用に関する。

【０１５９】

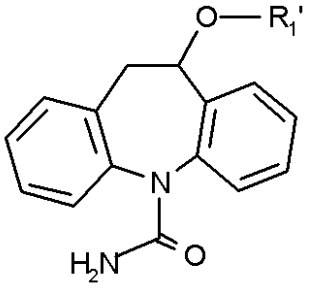
本発明のさらなる態様は、精神障害に対して有効であり、かつ／または細胞内ＧＳＨレベルを高める薬剤を、細胞内グルタチオン（ＧＳＨ）レベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する患者に投与することを含む、統合失調症などの精神障害の予防および／または処置方法を提供する。好ましくは、この

薬剤は、同時、個別または逐次使用のために、（ａ）バルビタール酸塩およびその誘導体、ベンゾジアゼピン、カルボキサミド、ヒダントイン、スクシンイミド、バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体から選択される抗癲癇薬、ならびに他の抗癲癇薬、（ｂ）通常の抗精神病薬、および（ｃ）非定型抗精神病薬からなる群から選択される少なくとも１個の化合物（各場合において、有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩の形態で存在する）と所望により少なくとも１個の医薬上許容される担体とを含む。

【０１６０】

本明細書において「バルビタール酸塩およびその誘導体」は、限定されるものではないが、フェノバルビタール、ペントバルビタール、メポバルビタールおよびプリミドンが挙げられる。本明細書において「ベンゾジアゼピン」としては、限定されるものではないが、クロナゼパム、ジアゼパムおよびロラゼパムが挙げられる。本明細書において「カルボキサミド」としては、限定されるものではないが、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、１０－ヒドロキシ－１０，１１－ジヒドロカルバマゼピンおよび式ＩＩ

【化１】



(II)

（式中、R_1’はC_1－C_3アルキルカルボニルである）

の化合物が挙げられる。本明細書において「ヒダントイン」としては、限定されるものではないが、フェニトインが挙げられる。本明細書において「スクシンイミド」としては、限定されるものではないが、エトスクシミド、フェンスクシミドおよびメスクシミドが挙げられる。本明細書において「バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体」としては、限定されるものではないが、バルプロ酸ナトリウム塩、塩酸チアガビン一水和物およびビグラバトリンが挙げられる。本明細書において「他の抗癲癇薬」としては、限定されるものではないが、レベチラセファム、ラモトリジン、ガバペンチン、スルチアム、フェルバメート、ＥＰ１１４３４７に開示されている１，２，３－１Ｈ－トリアゾールおよびＷＯ９９／２８３２０に開示されている２－アリール－８－オキソジヒドロプリンが挙げられる。

【０１６１】

本明細書において「通常の抗精神病薬」としては、限定されるものではないが、ハロペリドール、フルフェナジン、チオチキセンおよびフルペンチキソールが挙げられる。

【０１６２】

本明細書において「非定型抗精神病薬」は、クロザジル、リスペリドン、オランザピン、ケチアピン、ジプラシドンおよびアリピプラゾールに関する。

【０１６３】

コード番号、一般名または商標によって識別される有効成分の構造は標準的な概論“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えば、Patents International (例えば、IMS World Publications)から得ることができる。その相当する内容は出典明示により本明細書の一部とされる。当業者ならば、有効成分を同定することが十分可能であり、また、これらの参照文献に基づいて、製造ならびにin vitroおよびin vivoの双方における標準的な試験モデルで医薬適応および特性を試験することができる。

【０１６４】

フェノバルビタールは、例えば、商標Ｌｕｍｉｎａｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。プリミドンは、例えば、商標Ｍｙｌｅｐｓｉｎｕｍ（商標）として市販されている形態で投与することができる。クロナゼパムは、例えば、商標Ａｎｔｅｌｅｐｓｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ジアゼパ

ムは、例えば、商標Ｄｉａｚｅｐａｍ　Ｄｅｓｉｔｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ロラゼパムは、例えば、商標Ｔａｖｏｒ（商標）として市販されている形態で投与することができる。カルバマゼピンは、例えば、商標Ｔｅｇｒｅｔａｌ（商標）またはＴｅｇｒｅｔｏｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。オキシカルバゼピンは、例えば、商標Ｔｒｉｌｅｐｔａｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。オキシカルバゼピンは、文献から周知のものである［例えば、Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)参照］。R_1'がC_1－C_3アルキルカルボニルである式ＩＩの化合物およびその医薬上許容される塩の製造については、例えば、米国特許第５，７５３，６４６号に記載されている。１０－ヒドロキシ－１０，１１－ジヒドロカルバマゼピンは米国特許第３，６３７，６６１号に開示されているように製造することができる。１０－ヒドロキシ－１０，１１－ジヒドロカルバマゼピンは、例えば、米国特許第６，３１６，４１７号に記載されているような形態で投与することができる。フェニトインは、例えば、商標Ｅｐａｎｕｔｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。エトスクシミドは、例えば、商標Ｓｕｘｉｎｕｔｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。メスクシミドは、例えば、商標Ｐｅｔｉｎｕｔｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。バルプロ酸ナトリウム塩は、例えば、商標Ｌｅｐｔｉｌａｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。塩酸チアガビン一水和物は、例えば、商標Ｇａｂｉｔｒｉｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ビガバトリンは、例えば、商標Ｓａｂｒｉｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。レベチラセタムは、例えば、商標Ｋｅｐｐｒａ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ラモトリジンは、例えば、商標Ｌａｍｉｃｔａｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ガバペンチンは、例えば、商標Ｎｅｕｒｏｎｔｉｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。スルチアムは、例えば、商標Ｏｓｐｏｌｏｔ（商標）として市販されている形態で投与することができる。フェルバメートは、例えば、商標Ｔａｌｏｘａ（商標）として市販されている形態で投与することができる。トピラメートは、例えば、商標Ｔｏｐａｍａｘ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ＥＰ１１４３４７に開示されている１，２，３－１Ｈ－トリアゾールは、例えば、米国特許第６，４５５，５５６号に記載されているような形態で投与することができる。ＷＯ９９／２８３２０に開示されている２－アリール－８－オキソジヒドロプリンは、例えば、ＷＯ９９／２８３２０に記載されている形態で投与することができる。ハロペリドールは、例えば、商標Ｈａｌｏｐｅｒｉｄｏｌ　ＳＴＡＤＡ（商標）として市販されている形態で投与することができる。フルフェナジンは、例えば、商標Ｐｒｏｌｉｘｉｎ（商標）として市販されているその二塩酸塩の形態で投与することができる。チオチキセンは、例えば、商標Ｎａｖａｎｅ（商標）として市販されている形態で投与することができる。それは、例えば米国特許第３，３１０，５５３号に記載のように製造することができる。フルペンチキソールは、例えばその二塩酸塩の形態、例えば、商標Ｅｍｅｒｇｉｌ（商標）として市販されている形態、またはそのデカン酸塩の形態、例えば、商標Ｄｅｐｉｘｏｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。それは、例えば、ＢＰ９２５，５３８号に記載のように製造することができる。クロザリルは、例えば、商標Ｌｅｐｏｎｅｘ（商標）として市販されている形態で投与することができる。それは、例えば、米国特許第３，５３９，５７３号に記載のように製造することができる。リスペリドンは、例えば、商標Ｒｉｓｐｅｒｄａｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。オランザピンは、例えば、商標Ｚｙｐｒｅｘａ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ケチアピンは、例えば、商標Ｓｅｒｏｑｕｅｌ（商標）として市販されている形態で投与することができる。ジプラシドンは、例えば、商標Ｇｅｏｄｏｎ（商標）として市販されている形態で投与することができる。それは、例えば、ＧＢ２８１，３０９号に記載のように製造することができる。アリピプラゾールは、例えば、商標Ａｂｉｌｉｆｙ（商標）として市販されている形態で投与することができる。それは、例えば、米国特許第５，００６，５２

８号に記載のように製造することができる。トピラメートは、例えば、商標Ｔｏｐａｍａｘ（商標）として市販されている形態で投与することができる。

【０１６５】

フェノバルビタールは、成人患者には約１～約３ｍｇ／ｋｇ体重の間の一日総量で、また、小児患者には約３～約４ｍｇ／ｋｇ体重の間の一日総量を２個の個単位に分割して投与することができる。プリミドンは成人患者および少なくとも９歳の小児に、一日総量０．７５～１．５ｇで投与することができる。クロナゼパムは、成人患者には約３～約８ｍｇの間の一日総量で、また、小児患者には約０．５～約３ｍｇの一日総量を３～４の個単位に分割して投与することができる。ジアゼパムは、成人患者には約５～約１０ｍｇの間の一日総量で、また、小児患者にも約５～約１０ｍｇの間の一日総量を投与することができる。ロラゼパムは、成人患者に約０．０４４ｍｇ／ｋｇ体重～約０．０５ｍｇ／ｋｇ体重の間の一日総量で投与することができる。カルバマゼピンは、成人患者には約６００～約２０００ｍｇの間の一日総量で、また、６歳を超える小児患者には、約４００～約６００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。オキシカルバゼピンは、成人患者には約６００～約２４００ｍｇの間の一日総量で、また、小児患者には約３０～約４６ｍｇ／ｋｇ体重の間の一日総量で投与することができる。フェニトインは、成人患者には約１００～約３００ｍｇの間の一日総量で、また、小児患者には約１００～約２００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。エトスクシミドは、成人患者には一日総量約１５ｍｇ／ｋｇ体重で、また、小児患者には一日総量約２０ｍｇ／ｋｇ体重で投与することができる。バルプロ酸ナトリウム塩は、成人患者には一日総量約２０ｍｇ／ｋｇ体重で、また、小児患者には一日総量約３０ｍｇ／ｋｇ体重で投与することができる。塩酸チアガビン一水和物は、成人患者に、約１５～約７０ｍｇの間の一日総量で投与することができる。ビガラバトリンは、成人患者に、約２～約３ｇの間の一日総量で投与することができる。レベチラセタムは、１６歳を超える患者に、約１０００～約３０００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。ラモトリジンは、１２歳を超える患者に、約１００～約２００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。ガバペンチンは、患者に、約９００～約２４００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。スルチアムは、患者に、約５～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の間の一日総量で投与することができる。フェルバメートは、１４歳を超える患者に、約２４００～約３６００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。トピラメートは、成人患者に、約２５０～約５００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。クロザリルは、成人患者に、約３００～約９００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。ハロペリドールは、患者に、約２．５～約３０ｍｇの間の一日総量で投与することができる。オランザピンは、患者に、約２．５～約２０ｍｇの間の一日総量で投与することができる。ケチアピンは、患者に、約５００～約６００ｍｇの間の一日総量で投与することができる。リスペリドンは、患者に、約２～約６ｍｇの間の一日総量で投与することができる。

【０１６６】

さらに他の態様では、本発明は、精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法に関する。このような方法は、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現と相互作用することができ、かつ／または細胞内ＧＳＨの調節に関与するタンパク質またはそのタンパク質あ結合相手と相互作用してそのタンパク質またはその結合相手の活性を変化させることができる化合物を同定するためのin vivoアッセイまたは細胞に基づくアッセイおよび／または無細胞アッセイを含む。このようなアッセイはまた、タンパク質と標的ペプチドなどのその結合相手との間の相互作用を調節する化合物を同定するためにも使用できる。本発明の一態様によれば、このような方法は、（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させるステップ；（ｃ）ステップ（ｂ）の細胞サンプルに関して、ステップ（ａ）の少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ａ）と（ｃ）で判定された発現レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤が

その精神障害のモジュレーターであることを示す。

【０１６７】

もう１個の態様によれば、このような方法は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患するリスクのない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の発現レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す。好ましくは、この細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子はＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＭ、ＧＳＳ、ＧＰＸ、好ましくは、ＧＰＸ１および／またはＸｃ⁻系遺伝子を含む。

【０１６８】

なおさらなる態様によれば、このような精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法は、（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定するステップ；（ｂ）その細胞サンプルを候補薬剤と接触させるステップ；（ｃ）ステップ（ｂ）の細胞サンプルに関して、ステップ（ａ）の少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ａ）と（ｃ）で判定された活性を比較するステップを含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性の変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す。さらにもう１個の態様では、精神障害のモジュレーターをスクリーニングする方法は、次の、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、in vivoまたはin vitroで、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の活性レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個のタンパク質の活性レベルの変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す。好ましくは、この細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質はＧＣＬ、好ましくは、ＧＣＬＣ、ＧＧＴおよび／またはＸｃ⁻系タンパク質を含む。本発明の好ましい実施形態は、その候補薬剤がＧＣＬＭなどのＧＣＬＣに作用する薬剤であるものを提供する。最も好ましくは、この候補薬剤はＧＣＬＭ、その機能的ホモログまたは誘導体である。

【０１６９】

本明細書において「候補薬剤」とは、細胞内ＧＳＨの調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを高めるか、または少なくとも１個のタンパク質の活性レベルを正常化することのできるいずれの分子もさす。この候補薬剤はタンパク質またはそのフラグメントなどの天然または合成分子、有機および無機化合物などであり得る。候補薬剤は１を超える分子を含んでいてもよく、候補薬剤のライブラリーを含んでいるのが好ましい。

【０１７０】

本発明のもう１個の態様は、（ａ）細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与する少なくとも１個のタンパク質、タンパク質結合相手、および候補薬剤を合わせて反応混合物を形成するステップ；および（ｂ）候補薬剤の存在下および不在下でタンパク質とタンパク質結合相手の相互作用を判定するステップを含む、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法に関する。候補薬剤の不在下での相互作用と比べて候補薬剤の存在下でのタンパク質と結合相手の相互作用に著しい変化（増強または阻害）があれば、候補薬剤のタンパク質活性の潜在的アゴニスト（ミメティックまたは薬効因子）またはアンタゴニスト（阻害剤）を示す。このスクリーニング法に用いる成分は同時に合わせてもよいし、あるいは、タンパク質を候補薬剤と一定の時間接触させた後、その反応混合物に結合相手を添加してもよ

い。タンパク質とその結合相手との複合体形成はいずれの種の容器で行ってもよく、例えば、マイクロタイタープレート、マイクロ遠沈管、および試験管がある。候補薬剤の効力は、種々の濃度の薬剤を用いて用量応答曲線を作製することで評価することができる。また、対照アッセイは、候補薬剤の不在下でタンパク質とその結合相手との間の複合体形成を定量することで行うことができる。タンパク質とその結合相手との間の複合体形成は、放射性標識、蛍光標識、または酵素標識したタンパク質などの検出可能なように標識したタンパク質またはその結合相手を用い、イムノアッセイまたはクロマトグラフィー検出により検出することができる。本発明ののタンパク質を特異的なマーカーで標識し、候補薬剤または候補薬剤のライブラリーを異なるマーカーで標識することができる。次に、候補薬剤とタンパク質またはそのフラグメントまたはタンパク質結合相手との相互作用を、インキュベーションおよび洗浄ステップ後に２個の標識のレベルを測定することにより検出できる。これらの２個の標識の存在は、相互作用の指標となる。分子間の相互作用はまた、光学的現象である表面プラズモン共鳴を検出するリアルタイムＢＩＡ(Biomolecular Interaction Analysis, Pharmacia Biosensor AB)を用いることで評価することもできる。検出は生物特異的な界面における高分子塊の質量濃度の変化によるものであり、分子を標識する必要はない。

【０１７１】

好ましい実施形態では、このタンパク質またはその結合相手は、複合体を形成していない形態のタンパク質とその結合相手から複合体の分離およびアッセイの自動化を容易にするために固定化することができる。マトリックス上にタンパク質を固定化する方法は、ビオチンとストレプトアビジンの使用を含む。例えば、このタンパク質を、周知の技術を用い、ビオチンＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシ－スクシンイミド）を用いてビオチニル化し、ストレプトアビジンコーティングプレートのウェル内に固定化することができる。１個の有用な実施形態では、候補薬剤のライブラリーをセンサー表面、例えば、マイクロフルーセルの壁面に固定化することができる。次に、タンパク質、その機能的フラグメント、またはタンパク質結合相手を含有する溶液をそのセンサー表面に連続的に循環させる。シグナル記録で示される共鳴角の変化が相互作用の存在を示す。この技術はPharmaciaのBIAtechnology Handbookにさらに詳しく記載されている。

【０１７２】

上記のような無細胞スクリーニング法はまた、細胞内ＧＳＨレベルの調節に関与するタンパク質と相互作用し、そのタンパク質の活性を調節できる薬剤を同定するためにも使用できる。一実施形態では、このタンパク質を候補薬剤とともにインキュベートし、タンパク質の触媒活性を判定する。もう１個の実施形態では、タンパク質と標的分子の結合親和性を、当技術分野で公知の方法により判定することができる。

【０１７３】

本発明のもう１個の態様は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿サンプルにおいて、少なくとも１個のアミノ酸のレベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の少なくとも１個のアミノ酸のレベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個のアミノ酸のレベルの変化が、その候補薬剤がその精神障害のモジュレーターであることを示す、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法を提供する。

【０１７４】

本発明のさらにもう１個の態様は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血液細胞において、ＧＣＬ活性のレベルおよびＧＳＨのレベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の血液細胞におけるＧＣＬ活性のレベルとＧＳＨのレベルを比較するステップを

含み、血液細胞におけるＧＣＬ活性とＧＳＨレベルの間に相関がないことが、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法を提供する。本発明のさらなる実施形態は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿において、ＧＧＴ活性のレベルおよびシステイニル－グリシンのレベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の血漿におけるＧＧＴ活性のレベルおよびシステイニル－グリシンのレベルを比較するステップを含み、血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシンのレベルの間の正の相関が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法である。本発明はまた、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤に投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患していない、対応する対照非ヒト動物に（ａ）の候補薬剤を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された血漿において、グルタミン酸およびシスチンのレベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の血漿におけるグルタミン酸およびシスチンのレベルを比較するステップを含み、血漿におけるグルタミン酸とシスチンの間の正の相関が、その候補薬剤が精神障害のモジュレーターであることを示す、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法も提供する。

【０１７５】

本発明のもう１個の態様は、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１コピーの遺伝子の活性に対する試験物質の効果を判定することを含み、その少なくとも１コピーの遺伝子が、その精神障害またはその疾病素因と関連している少なくとも１個の多型および／または少なくとも１個の多型の組合せを有する、精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法に関する。好ましくは、この少なくとも１個の多型、少なくとも１個の遺伝子型、および／または少なくとも１個の多型の組合せは上記のように定義される。

【０１７６】

このような方法は、細胞内ＧＳＨおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現を妨げ得る化合物を同定するためのin vivoアッセイまたは細胞に基づくアッセイおよび／または無細胞アッセイを含む。本発明の一態様によれば、このような方法は、（ａ）細胞サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；（ｂ）その細胞サンプルを試験物質と接触させるステップ；（ｃ）ステップ（ｂ）の細胞サンプルに関して、ステップ（ａ）の少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ａ）と（ｃ）で判定された発現レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その試験物質がその精神障害のモジュレーターであることを示す。

【０１７７】

もう１個の態様によれば、このような精神障害のモジュレーターのスクリーニング方法は、（ａ）精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物に試験物質を投与するステップ；（ｂ）精神疾患に罹患する素因がないか、または罹患するリスクのない、対応する対照非ヒト動物にステップ（ａ）の試験物質を投与するステップ；（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）の動物から単離された生体サンプルにおいて、細胞内ＧＳＨレベルおよび／またはＧＳＨ酸化ストレス関連遺伝子発現の調節に関与する少なくとも１個の遺伝子の発現レベルを判定するステップ；および（ｄ）ステップ（ｃ）の発現レベルを比較するステップを含み、その少なくとも１個の遺伝子の発現レベルの変化が、その試験物質がその精神障害のモジュレーターであることを示す。

【０１７８】

精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物は、ＧＣＬの阻

害剤、例えば、Ｌ－ブチオニン－（Ｓ，Ｒ）－スルホキシイミン、ＢＳＯ(Rougemont M, et al. (Journal of Neuroscience Research, 70, 774-783, 2002); Castagne, V et al. (Schizophrenia Research, 60, 105, 2003)、Cabungcal JH, et al. (Acta Neurobiologiae Experimentalis 63, 31, 2003))を用いて発症させている間に処置されるラットであり得る。あるいは、精神疾患に罹患する素因があるか、または罹患している非ヒト試験動物は、ＧＣＬＭ遺伝子がノックアウトされているマウスであってもよい(Yang et al., J Biol Chem 277: 49446-49452, 2002)。

【０１７９】

本発明を下記の限定されない例によってさらに説明する。

【実施例】

【０１８０】

実施例１：ＧＳＨレベルの調節に関与する遺伝子の発現

繊維芽細胞培養

ヒト繊維芽細胞培養を患者の皮膚生検および非罹患対照から確立する。細胞は、３７℃、５％CO_2平衡空気中、２％Ｕｌｔｒｏｓｅｒ　Ｇ(Biosepra)、１００Ｕ／ｍｌペニシリン／ストレプトマイシン(GibcoBRL)および１ｍＭピルビン酸ナトリウム(Sigma)を含有する高グルコースＤＭＥＭ(GibcoBRL)中で単層として増殖させる。２個の１０ｃｍ径プレートで密集するまで増殖させた初代培養物を分析まで－１５０℃で冷凍維持する。

【０１８１】

遺伝子発現

３回の継代培養の後、調整した密度で繊維芽細胞培養において遺伝子発現を測定する。培養物が静止期に達したところで、０．２ｇ／Ｌトリプシン－ＥＤＴＡ(GibcoBRL)を用いてそれらを回収し、ＰＢＳを２回洗浄する。これらの細胞の半分をＲＮＡ分析に用い、もう半分をタンパク質分析に用いる。

【０１８２】

全ＲＮＡを培養繊維芽細胞から、ＳＶ全ＲＮＡ単離システム(Promega)を用いて精製する。ＲＮＡ濃度を、ＲｉｂｏＧｒｅｅｎシステム（Molecular Probes）を用いた蛍光測定法で測定する。各３００ｎｇのＲＮＡサンプルを、ＴａｑＭａｎ転写キット(AppliedBiosystems)と、プライマーとしてランダムヘキサマーを用いて、Ｍａｓｔｅｒｃｙｃｌｅｒ(Eppendorf)にて逆転写させる。増幅条件は次の通りである：２５℃で１０分間プライマーをインキュベーション、４８℃で３０分間逆転写、および９５℃で５分間逆転写酵素を不活性化。

【０１８３】

遺伝子発現レベルを、Ｔａｑ　Ｍａｎ化学法とＡＢ　Ｐｒｉｓｍ　７０００増幅装置を用いて測定する。逆転写された全ＲＮＡ１０ｎｇに相当するｃＤＮＡを、特定のプライマー（表１）を用い、次の増幅条件で増幅する：５０℃２分を１サイクル、９５℃１０分を１サイクル、９５℃１５秒を５０サイクル、その後、６０℃１分。次に、ＰＣＲフラグメントを標識プローブ（表１）で検出する。検出アッセイは全て、Applied Biosystems提供のＦＡＭ型であった。

【０１８４】

ＧＡＰＤＨを内部対照として用い(Applied Biosystems assay # 4333764T)、対照培養物からのＲＮＡプールを参照サンプルとして用いる。結果を、ＡＢ　Ｐｒｉｓｍ解析プログラムを用いて解析する。

【０１８５】

結果

患者（ＤＳＭ　ＩＶ判定基準）の皮膚生検から得られた繊維芽細胞培養物において、対照対象に比べて患者ではＧＣＬＭ、ＧＳＳおよびＧＰＸ１遺伝子のｍＲＮＡ発現の低下がみられる（表６；数値は、外部標準として用いた健常対象（ｎ　５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。）

【表７】

表６：統合失調症患者（ＤＳＭ　ＩＶ判定基準）からの繊維芽細胞培養物におけるＧＣＬＭ、ＧＳＳおよびＧＰＸ１の発現レベル

	GCLM発現		GSS発現		GPX1発現	
	患者	対照	患者	対照	患者	対照
	0.24	0.14	0.65	0.96	0.36	0.43
	0.30	0.21	1.56	0.60	0.77	0.96
	0.30	0.26	0.47	0.43		0.81
	0.33	0.27	0.26	1.67	0.76	0.81
	0.35	0.27	0.83	1.35	0.72	0.43
	0.36	0.30	0.15	0.58	0.58	
	0.42	0.31	0.48	0.21	0.31	0.76
	0.44	0.36	0.65	0.56	0.28	0.09
	0.45	0.37	0.32	1.84	1.41	0.72
	0.48	0.40	0.67	1.16	1.62	
	0.48	0.42	0.50	0.38	1.37	0.57
	0.49	0.43	2.99	3.05	1.32	0.76
	0.50	0.45	0.62	1.76	0.63	2.27
	0.57	0.45	1.57	0.71	0.67	1.37
	0.59	0.46	0.65	4.26	0.84	0.67
	0.65	0.46	0.91	0.51		0.69
	0.67	0.48	0.13	0.60	1.15	
	0.69	0.57	0.31	0.42	1.52	3.10
	0.78	0.60	0.71	1.01	0.64	1.45
	0.79	0.62	1.01	0.43	0.48	1.38
	0.85	0.72	1.96	0.65	0.73	0.61
	0.91	0.76	3.09	0.51	0.25	0.52
	0.91	0.76	2.43	0.49	0.71	0.56
	0.94	0.88	0.91	3.76	0.73	1.30
	1.04	0.91	1.24	0.81	0.60	1.25
	1.39	0.99	1.46	7.26	1.03	1.17
		0.99		0.26		0.85
	1.59	1.32	0.56	1.30	0.22	1.25

【表８】

	1.59	1.32	0.63	2.89	0.90	1.02
		1.33		0.68		0.67
	1.71	1.37	0.68	1.10	0.99	0.74
	1.73	1.41	0.35	1.61	1.40	2.37
	1.74	1.41	0.96	1.24	0.87	0.81
	1.85	1.43	0.25	1.16	1.42	0.63
		1.48		0.28		0.98
		1.72		1.89		1.13
		1.79		0.30		2.57
		1.88		1.50		1.07
		1.88		0.31		0.75
		1.89		2.41		2.35
		1.93		1.29		0.90
		2.03		1.06		0.72
		2.09		0.86		0.73
		2.14		1.92		2.19
		2.17		2.28		2.81
		2.81		2.44		1.67
		3.03		2.85		1.49
		3.13		0.49		
		3.24		1.18		2.09
		3.31		0.63		
		4.34		1.37		1.22
		4.40		5.17		
		4.49		3.97		0.58
全個体数	32	53	32	53	30	47
平均	0.82	1.38	0.86	1.48	0.82	1.15
平均±標準偏差	0.82±0.50	1.38±1.1	0.94±0.76	1.48±1.38	0.84±0.40	1.15±0.69
mRNA発現の低下%	40.8%		36.7%		26.4%	
P値	≦0.002		≦0.02		≦0.01	

【０１８６】

ＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ発現から、対照と同等の発現レベルを有するもの（高いＧＣＬＭ　ｎ＝８、全患者プールの２４％）とかなり低いレベルを有するもの（低いＧＣＬＭ　ｎ＝２４、７６％）の２個の部分集団が明らかである。

【０１８７】

さらに、患者から単離された繊維芽細胞では、ＧＣＬＭとＧＳＳの間に正の相関が見られ、低いＧＣＬＭ発現レベルを有する患者はまた、低レベルのＧＳＳ発現も示す（ｒ２＝０．１８；ｐ≦０．０５）（図８）。

【０１８８】

さらに、繊維芽細胞におけるＧＣＬＭ遺伝子の発現レベルは患者の症状の臨床スコアと相関していることが分かる（図９～１２）。ＧＣＬＭの低い発現レベルは陽性症状の臨床スコアと逆相関しており（図９、ｒ２＝０．３３、ｐ≦０．０５）、陰性尺度の項目５お

よび７と逆相関しており（図１０および１１、思考障害、ＳＮ５：ｒ２＝０．２４、ｐ＝０．０２；および常同思考、ＳＮ７：ｒ２＝０．１６、ｐ≦０．０５）および一般精神病理尺度と逆相関している（図１２、ｒ２＝０．１７）。最も重篤な症状（高いスコア）を有する患者は最も低いＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ発現を有しており、一方、より正常な発現を有するものは低い症状スコアを有している。

【０１８９】

実施例２：血中ＧＳＨレベル

血液の調製

前日の晩から活動条件を制限し、絶食下で午前７時～８時半の間に静脈穿刺により患者から採血する。１８～２０ｍｌの血液を、ＥＤＴＡでコーティングした氷冷Ｖａｃｕｔａｉｎｅｒチューブ(Becton Dickinson)に滴下し、ヘモグロビンを定量する。以下の調製は全て氷上または４℃で行う。全血のアリコートを採取し、グルタチオン（ＧＳＨ）含量の分析まで－８０℃で冷凍する。残りの血液を４℃にて３０００ｇ、５分間遠心分離し、血液細胞に相当するペレットを０．９％ＮａＣｌで２回洗浄し、分析まで－８０℃で保存する。血漿に相当する上清を回収し、アリコートを採取し、分析まで－８０℃で維持する。

【０１９０】

グルタチオン（ＧＳＨ）の測定

血液細胞、血漿または繊維芽細胞のＧＳＨレベルを、診断キット(Calbiochem)を用いて測定する。この方法は、試薬とＧＳＨの間で特異的に形成された色素体チオンの比色測定に基づくものである。

【０１９１】

結果

患者の血液細胞のＧＳＨレベルは陽性症状の臨床スコアと逆相関しており（図１３、ｒ２＝０．１９、ｐ＝０．００８）、すなわち、ＧＳＨレベルが低いほど、精神病理性が高い。

【０１９２】

実施例３：ＧＳＨレベルの調節に関与するタンパク質の活性

生化学アッセイのための繊維芽細胞の調製

繊維芽細胞培養物（実施例１に記載したように単離および培養したもの、１０ｃｍ径プレート４個、密集細胞層）を３回の継代培養後に回収する。細胞をディッシュから、トリプシン処置により取り出し、洗浄し、４ｍｌのリン酸バッファー（０．１Ｍ、ｐＨ７．４）に懸濁し、音波処理する。このホモジネートからのアリコートをＧＳＨおよびタンパク質の測定のために－８０℃で維持する。残りのホモジネートを４℃、５０００ｇで１０分間遠心分離する。上清、１００μｌアリコートを採取し、ＧＳＨ関連酵素活性の測定に用いる。

【０１９３】

タンパク質の測定

繊維芽細胞のタンパク質レベルを、Advanced Protein Assay試薬とともにＢｉｏｒａｄキットを用いて測定する。

【０１９４】

繊維芽細胞のＸｃ$^{-}$系活性：［^{35}Ｓ］シスチンの取り込み

Bannai S and Kitamura E (Journal of Biological Chemistry 255, 2372-2376, 1980)に記載のものに次のような修正を施し、Ｘｃ$^{-}$系活性を［^{35}Ｓ］シスチンの取り込みとして測定する。繊維芽細胞培養物（実施例１に記載したように単離および培養したもの、３．５ｃｍ径プレート３個、密集細胞層）を３回の継代培養後に用いる。０．０１％$CaCl_2$、０．０１％$MgCl_2$、０．１％グルコース、１３７ｍＭ　ＮａＣｌおよび３ｍＭ　ＫＣｌを含有する、予熱した（３７℃）１０ｍＭリン酸緩衝生理食塩水、ｐＨ７．４で細胞を３回すすぐ。すすいだ後、細胞を、予熱した１ｍｌの取り込み媒体中で３７℃で２時間インキュベートする。この取り込み媒体は、細胞のすすぎに用いたものと同じバッファーと標識シスチン（２μＣｉ／ｍｌ、０．０５ｍＭ、Amersham）からなった。氷冷リ

ン酸緩衝生理食塩水でディッシュを３回手早くすすぐことでインキュベーションを終了させる。次に、０．５ｍｌの０．５Ｎ水酸化ナトリウムを各ディッシュに加える。細胞を回収し、音波処理する。この溶液３００μｌを、１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含有するシンチレーション液３ｍｌと混合し、放射能を測定する。この溶液のアリコートをタンパク質アッセイにも用いる。測定値は全て、±１０％変動する三反復のサンプルの平均である。

【０１９５】

血液細胞におけるγ－グルタミルシステインリガーゼ（ＧＣＬ）活性

血液細胞は実施例２に記載のように調製する。ＧＣＬ活性は、Gegg et al. (Analytical Biochemistry, 304, 26-32, 2002)に記載のものに次のような修正を施して測定する：血液５００μｌ由来の溶血血液細胞をＴｒｉｓバッファー（１００ｍＭ、ｐＨ８．２）にとり、分子カットオフ１０ｋＤａのフィルター(Millipore Ultrafree-MC 10000)を備えたマイクロコン遠心フィルターディバイスにて、４℃、１４０００ｇで１５分間遠心分離する。このステップにより、反応を妨害するアミノ酸、補因子、小分子（ＧＳＨ）が除去される。沈殿をＴｒｉｓバッファー（１００ｍＭ、ｐＨ８．２）にとり、６０μｌアリコートを、ＡＴＰ（１０ｍＭ）、α－アミノ酪酸（１０ｍＭ、Fluka）、Ｌ－［Ｕ－^{14}Ｃ］－グルタミン酸（１０ｍＭ、比活性３ＭＢｑ／ｍｍｏｌ、Amersham）を含有するＴｒｉｓバッファー溶液９０μｌで処理する。３７℃で２０分間インキュベーションした後、８０％スルホサリチル酸１２μｌを加えることで反応を停止させる。変性したタンパク質を１７．０００ｇ、６分の遠心分離で除去し、上清を濾過し（Millipore、ＨＶ、０．４５μｍ）、その後、ＨＰＬＣ(Hewlett Packard model 1090クロマトグラフ)で分析する。放射性生成物^{14}Ｃ－γ－グルタミル－アミノ酪酸を、Ｈｙｐｅｒｓｉｌ（Ｃ１８、５．０μｍ）を充填したＨＰＬＣカラム（１２５×４ｍｍ）にて、流速０．５ｍｌ／分として、４０分間で移動相Ａ（水中０．２５％トリフルオロ酢酸）中、２～８０％移動相Ｂ（アセトニトリル中０．２５％トリフルオロ酢酸／水（９／１、ｖ／ｖ））の直線勾配で分離する。放射性生成物を、ＨＰＬＣとオンラインで接続したフローシンチレーションアナライザー(Canberra Packard Flow-one Beta 500)を用いて検出する。^{14}Ｃ－γ－グルタミル－アミノ酪酸は１９分で溶出した。放射性生成物の定量は面積測定に基づくものである。このアッセイの特異性を評価するため、サンプルを、ＧＣＳの特異的阻害剤であるＬ－ブチオニン－ＳＲ－スルホキシイミン（ＢＳＯ）５００μＭおよび１０ｍＭ　ＡＴＰとともに室温で５分間プレインキュベートした後、ＢＳＯの存在下で上記のようにアッセイする。

【０１９６】

血漿におけるγ－グルタミルトランスペプチダーゼ（ＧＧＴ）活性

ＧＧＴ活性を、Sigma Diagnosticsから購入した診断キットを用いて測定する。ＧＧＴは３７℃で、γ－グルタミル－３－カルボキシ－４－ニトロアニリドから５－アミノ－２－ニトロベンゾエートの形成を触媒する。酵素活性は４０５ｎｍの吸光度で測定する。

【０１９７】

結果

X_c^-系

患者の繊維芽細胞におけるX_c^-系の活性（０．７３ピコモル／μｇタンパク質／分）は、対照対象のもの（０．６３ピコモル／μｇタンパク質／分；表７）よりも高い（＋１６％、ｐ＝０．０５）。

【表９】
表７：繊維芽細胞におけるX_c^-系の活性

	Xc^-系の活性(pmol/μgタンパク質)			
	患者		対照	
	0.63	0.85	0.38	0.69
	0.67	0.89	0.48	0.60
	1.07	0.83	0.65	0.44
	0.67	0.74	0.56	0.65
	1.19	0.68	0.78	0.56
	0.65	0.50	0.65	0.73
	0.67	0.83	0.32	0.58
	0.74		0.55	1.04
	0.80		0.54	1.21
	0.41		0.56	0.50
	0.78		0.60	0.47
	0.71		0.90	0.42
	1.01		0.73	0.66
	0.78		0.85	0.30
	0.61		0.50	0.53
	0.35		0.78	0.63
	0.46		0.61	0.87
	0.89		0.47	0.90
	1.26		0.96	0.47
	0.31		0.50	0.43
全個体数	27		40	
平均	0.73		0.63	
平均±標準偏差	0.73±0.24		0.63±0.20	
Xc系活性の増強%	16%			
P値	≦0.05			

【０１９８】
ＧＣＬ
低いＧＣＬＭ遺伝子発現を有する患者の血液細胞におけるＧＣＬ活性とＧＳＨレベルの間の負の相関（図１４；ｒ２＝０．３０）は対照群の場合（図１５）にも高いＧＣＬＭ遺伝子発現を有する患者群の場合（図１６）にも見られない。よって、低いＧＣＬＭ発現を有する患者から単離された血液細胞では、ＧＳＨレベルの上昇を伴うＧＣＬ活性のフィードバック阻害の増強が見られる。
【０１９９】
ＧＧＴ
対照対象から単離された血漿では、対照対象におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシン（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ；ＧＳＨのＧＧＴ分解の直接産物）レベルの間に正の相関があり（図１７；ｒ２＝０．２２）、これは患者には存在しない（図１８；ｒ２＝０００５）。Ｃｙｓ－Ｇｌｙの濃度は下記実施例４に記載のようにして測定される。
【０２００】
実施例４：アミノ酸分析
血漿におけるアミノ酸分析
血漿において次の遊離アミノ酸を、Slocum et al. (In “ Techniques in diagnostic h

uman Biochemical Genetics”. Hommes Edt. 1991, pp87-126)に記載のように定量する：タウリン（Ｔａｕ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、ヒドロキシプロリン（Ｈｙｐ）、トレオニン（Ｔｈｒ）、セリン（Ｓｅｒ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、プロリン（Ｐｒｏ）、グリシン（Ｇｌｙ）、アラニン（Ａｌａ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、アミノ酪酸（Ａｂｕ）、バリン（Ｖａｌ）、シスチン（Ｃｙｔ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、チロシン（Ｔｙｒ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、オルニチン（Ｏｒｎ）、リシン（Ｌｙｓ）、１－CH_3－ヒスチジン（１－CH_3－Ｈｉｓ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、３－CH_3－ヒスチジン（３－CH_3－Ｈｉｓ）、アルギニン（Ａｒｇ）。要するに、内部標準として（Ｓ）－２－アミノエチル－ｌ－システインおよびｄ－グルコサミン酸（１．２５ｍＭ）を含有する血漿を、５－スルホサリチル酸により除蛋白し、分析まで－８０℃で維持する。この溶液をアミノ酸アナライザー（Ｂｅｃｋｍａｎ、６３００モデル；カラム　リチウム、１０ｃｍ、Ｂｅｃｋｍａｎ　３３８０５１）に注入し、アミノ酸をニヒドリンとのカラム後反応により検出する。

【０２０１】

血漿におけるチオール分析

血漿においてアミノ酸およびペプチドを含有する次のチオールを、Jacobsen et al. (Gen Clin Chim, 873-881, 1994)に記載のように定量する：システイン（全部、すなわち、還元型のものと酸化型のもの）、ホモシステインおよびシステイニル－グリシン。要するに、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィンとの反応により、チオールを還元および／またはペプチドから解離させる。過塩素酸により除蛋白した後、チオールを７－フルオロベンゾフラザン－４－スルホン酸（ＳＢＤ－Ｆ）で誘導体化する。このＳＢＤ－Ｆ誘導体を次に、ＨＰＬＣ、その後の蛍光検出により分析する。

【０２０２】

結果

システインはグルタチオンの律速前駆体であり、ホモシステインは、システインの形成をもたらす必須アミノ酸であるメチオニン代謝に関連している。分析した２８個のアミノ酸のうち、システイン（Ｃｙｓ、全レベル）、およびホモシステイン（Ｈｃｙｓ）の血漿レベルは、対照（ｎ＝５１：マイクロモル／Ｌ　Ｃｙｓ　２５２．０±４４．４；Ｈｃｙｓ：８．２±２．３）に比べて患者全群（ｎ＝３７；マイクロモル／Ｌ　Ｃｙｓ　２７２．０±４１．５；Ｈｃｙｓ：１０．０±３．６）で高い（それぞれ、＋８．０％、ｐ＝０．０２、および＋２２．６％、ｐ＝０．０１）（表８）。低いＧＣＬＭ　ｍＲＮＡを有する患者のサブグループ（ｎ＝２５）でも、システインおよびホモシステインレベルは対照よりもやはり有意に高い（それぞれ、＋１２％、ｐ＝０．０３および＋３３％、ｐ＝０．０２）。

【表１０】

表８：患者および対照の血漿におけるシステインおよびホモシステインのレベル

	システインレベル（μM）		ホモシステインレベル（μM）	
	患者	対照	患者	対照
		217.8		6.2
		395.0		13.6
	336.0		13.5	
	300.0	215.8	9.4	6.0
		221.0		8.5
	292.3	252.3	9.7	7.9
	251.3	218.0	6.6	11.1
	291.2		7.5	
	347.0	259.1	16.4	8.5
	370.0	246.0	11.1	8.2
	256.4		10.6	
		195.0		10.7
	292.2	302.3	11.4	8.3
		229.0		7.9
	287.0		8.9	
	329.4	273.0	11.7	6.7
	237.5	286.0	23.8	6.9
	182.0	194.0	8.7	7.2
	300.1	259.6	8.6	9.3
	282.1	229.0	10.3	8.6
	241.1	203.9	6.7	5.7
	220.9	204.5	8.4	7.0
		299.8		10.5
		222.1		5.2
	298.4	282.2	8.8	10.0
		282.5		13.9
	244.0	307.6	9.3	8.2
	287.0		10.1	

【表１１】

		246.1		3.7
	358.4	230.9	19.4	9.9
	200.5	228.1	5.7	10.0
		215.3		5.3
	268.5	272.6	8.7	6.5
	244.4	232.6	9.7	7.0
	249.0	257.8	10.5	6.8
	258.3	383.1	12.5	14.3
	258.5	161.6	7.3	7.2
	261.8	221.4	10.4	6.6
	227.4	248.8	8.3	5.5
	242.3		6.9	
	246.4	245.8	8.7	10.7
	255.8	255.7	5.8	8.4
	257.3	301.0	8.9	8.0
	261.2	300.0	8.6	9.2
	311.4	313.8	8.4	10.6
	241.3	212.6	7.7	6.0
	277.6	237.5	11.6	6.1
		239.7		5.5
		270.7		7.9
		237.3		5.3
		231.4		7.3
		256.4		9.0
		215.6		7.6
		221.2		8.9
		264.9		8.2
		321.8		11.3
		232.0		7.8
全個体数	37	51	37	51
平均	272.0	252.0	10.0	8.2
平均±標準偏差	272.0±41.5	252.0±44.4	10.0±3.6	8.2±2.3
レベルの増強%	8.0%		22.6%	
P値	<0.02		<0.01	

【０２０３】

さらに、シスチンとグルタミン酸の血漿レベルは、対照対象では正の相関があるが（図１９、r^2＝０．２８）、低いＧＣＬＭ遺伝子発現を有する患者のサブグループでは、この相関は無効になる（図２０、r^2＝０．００２）と見られる。

【０２０４】

実施例５：

グルタチオン関連遺伝子における多型と統合失調症との関連

緒論

統合失調症患者と対照群の皮膚生検から得られた繊維芽細胞培養物を用いたグルタチオ

ン代謝に関与する１２個の遺伝子の遺伝子発現研究は、ＧＳＨ合成に直接関与する２個の遺伝子、すなわち、グルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット（ＧＣＬＭ）とグルタチオンシンセターゼ（ＧＳＳ）に有意な低下を示す。これら２個の遺伝子に対応するｍＲＮＡレベルのこのような低下がこれらの遺伝子自体の違いによるものか、あるいは後成的因子によるものかを調べるために、発現研究に用いた対象を全て遺伝子型分析し、これらの遺伝子に関して知られている多型について関連研究を行った。目的としては、候補遺伝子の特定の対立遺伝子／ハプロタイプと疾病の間で可能性のある関連を検出することであった。

【０２０５】

公開データベースSNP Consortium http://snp.cshl.orgおよびNCBI http://www.ncbi.nlm.nih.gov.から１６個の一塩基多型（ＳＮＰ）を選択した。ＮＣＢＩにより注釈されたＳＮＰ番号、それらの選択的対立遺伝子ならびにそれらの位置および遺伝子開始点からの距離を表９に示す。ＳＮＰの位置は適当なコンティグのＮＣＢＩ図示に見られる情報に基づくものである。

【表１２】

表９：

遺伝子	位置	SNP#	対立遺伝子	遺伝子内のSNPの位置	SNPの位置
GCLM	1p22.1	rs2235971	G/A	30250	3'領域
		rs3170633	A/G	23638	3'領域
		rs2064764	A/G	16623	イントロン6
		rs769211	T/G	14859	イントロン6
		rs718873	T/C	3057	イントロン1
		rs718875	T/C	2946	イントロン1
		rs2301022	A/G	2088	イントロン1
GSS	20q11.2	rs3746450	C/A	35013	3'領域
		rs725521	T/C	27590	3'領域
		rs1801310	A/G	26587	イントロン12
		rs2236270	T/G	20446	イントロン9
		rs2236271	A/C	19761	イントロン8
		rs2273684	T/G	13835	イントロン5
		rs734111	C/A	9865	イントロン3
		rs2025096	A/G	3601	イントロン1
		rs3761144	C/G	-474	5'領域

【０２０６】

ＧＣＬＭ遺伝子に対応する７個のＳＮＰおよびＧＳＳ遺伝子に対する９個のＳＮＰに関して関連研究を行った。これらの遺伝子は、対照よりも患者で発現が低い。また、ＧＣＬＭとヘテロ二重らせんを形成して律速酵素グルタミン酸－システインシンセターゼ（ＧＣＬ）を生じるペプチド、グルタミン酸システインリガーゼ触媒サブユニット（ＧＣＬＣ）に関する１個のＳＮＰも含んだ。

【０２０７】

方法

遺伝子型分析

４７人の患者と１１５人の対照から得られた末梢血から、Ｎｕｃｌｅｏｎ　ＢＡＣＣキット(Amersham Pharmacia Biotech)を用いてＤＮＡを精製した。１６個の一塩基多型（ＳＮＰ）の遺伝子型分析を、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析を用いたＭｅｔｈｅｘｉｓ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ(Gent, Belgium)により行った。

【０２０８】
鋳型増幅
ゲノム抽出の後、対象とするＳＮＰ部位を含む５ｎｇのゲノムＤＮＡを、３８４マイクロタイタープレート形式を用いて５μｌ量で増幅した。ホッキョクエビアルカリ性ホスファターゼをサンプルに加え、これを３７℃で２０分間インキュベートした。これは残っている増幅ヌクレオチドを脱リン酸化し、それらのその後の組み込み、およびプライマー伸張アッセイの妨害を防いだ。ＭａｓｓＥＸＴＥＮＤプライマー、ＤＮＡポリメラーゼ、およびデオキシヌクレオチド（ｄＮＴＰ）とジデオキシヌクレオチド三リン酸（ｄｄＮＴＰ）のカクテル混合物を加え、ｈＭＥプライマー伸張反応を開始した。この反応は、元のＭａｓｓＥＸＴＥＮＤプライマーより通常１～４塩基長い対立遺伝子特異的プライマー伸長産物を生成した。両対立遺伝子を認識する共通ＭａｓｓＥＸＴＥＮＤプライマーはその多型部位に直接または隣接してハイブリダイズした。全ての可能性のあるＭａｓｓＥＸＴＥＮＤ産物の質量差が最大となるようにヌクレオチド混合物を選択した。１個のｄｄＮＴＰが組み込まれるまで適当なｄＮＴＰを多型部位に組み込み、反応を終了した。

【０２０９】
終結点とヌクレオチド数は配列特異的であるので、生じた伸張産物の質量を用いて、誤りなく可能性のある変異体を同定することができた。この伸張反応の後、ＭａｓｓＥＸＴＥＮＤクリーンレジンを反応物に加え、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ分析を妨害する外来の塩を除去した。次に、３８４マイクロタイタープレートからサンプル１５μｌを取り出し、３８４－ＳｐｅｃｔｒｏＣＨＩＰ（商標）バイオアレイのパッド上にスポットした。このＳｐｅｃｔｒｏＣＨＩＰをＭＡＬＤＩ－ＴＯＦに入れ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ　ＲＴ（商標）ソフトウエアを用い、リアルタイムで質量および相関する遺伝子型を判定した。

【０２１０】
結果
個々のＳＮＰ分析
各遺伝子それぞれについて、個々のマーカー遺伝子型の関連を調べた。疾病条件の変数（過大な分散またはゼロ分散を有するＳＮＰ遺伝子型結果）を除いた後、発明者らは、遺伝子ＧＣＬＭにおけるＳＮＰの極めて有意な共同効果と、遺伝子ＧＳＳにおけるほぼ有意な結果を見出した（表１０）。遺伝子ＧＣＬＣでは、有意に近い結果は得られなかった（ｐ＞＞０．０５）。

【表１３】
表１０：遺伝子ＧＣＬＭおよびＧＳＳに関するロジスティック回帰分析の結果

	オッズ比	95%信頼限界		
SNP	推定値	下限	上限	P値
rs2235971	1.4	0.36	5.41	0.6267
rs3170633	3.16	0.66	15.47	0.1551
rs769211	0.93	0.2	4.45	0.9314
rs2301022	0.54	0.15	1.9	0.3397
GCLM regr.	-	-	-	0.0009
rs2236270	0.43	0.09	2.12	0.2975
rs2273684	1.57	0.19	13.01	0.6768
rs734111	2.36	0.27	20.55	0.4361
rs2025096	1.57	0.64	3.83	0.3181
rs3761144	10.88	1.01	117.66	0.0495
GSS regr.	-	-	-	0.0653

【０２１１】
遺伝子ＧＳＳのＳＮＰ　ｒｓ３７６１１４４を除き、明らかに個々の各ＳＮＰはその固

有の効果の大部分を発揮しなかったが、少なくとも遺伝子ＧＣＬＭに関しては、ＳＮＰの共同効果は強く、そのＳＮＰ　ｒｓ２２３５９７１、ｒｓ３１７０６３３、ｒｓ７６９２１１、およびｒｓ２３０１０２２の共同効果は極めて有意であった（ｐ＝０．０００９）。

【０２１２】

他の変数（年齢、性別および遺伝子発現レベル）と組み合わせたＧＣＬＭ　ＳＮＰに関するロジスティック回帰分析によれば、疾病結果に対するそれらの高い共同効果が示された（ｐ＝０．０００６）。最大の結果（ｐ＝０．０００９）はＳＮＰ　ｒｓ３１７０６３３で得られた（表１１）。

【表１４】

表１１

パラメーター	オッズ比	上限	下限	p値
AGE (months)	0.998472	1.005379	0.991612	0.6637
LNGENE GCLM	0.236392	0.93542	0.059739	0.0399
GENDER	1.320465	10.376054	0.168044	0.7916
rs2235971	0.264751	11.476123	0.006100	0.4894
rs3170633	0.024751	0.965534	0.000634	0.0478
rs769211	2.526676	295.058025	0.021637	0.7027
rs2301022	1.857265	56.841212	0.060685	0.7228

7 df Chi-sq p値＝0.000611

【０２１３】

各ＳＮＰそれぞれに関する、他の変数と組み合わせた回帰分析によれば、発現レベルとＳＮＰ遺伝子型だけが疾病結果を有意に推定することが示された。これは全てのＳＮＰについてそうであり、ｐ＜０．０５であった。ここでも、最大の効果はＳＮＰ　ｒｓ３１７０６３３で見られた（表１２）。

【表１５】

表１２：遺伝子ＧＣＬＭと独立変数としての単一のＳＮＰ　ｒｓ３１７０６３３に関する多重ロジスティック回帰分析の結果

	95%信頼区間			
パラメーター	オッズ比	下限	上限	P値
AGE MONTHS	1.00	1.00	1.01	0.7163
LN GCLM RNA	4.03	1.27	12.84	0.0183
GENDER	1.18	0.25	5.48	0.8314
rs3170633	8.42	1.81	39.18	0.0066

【０２１４】

遺伝子ＧＳＳに関しては、発現レベルだけが、一般に十分な０．０５以下のｐ値で、結果に対する推定効果を示したが、３個全ての変数を入力した回帰分析では、いずれのＳＮＰについても有意性はなかった。最良の結果（ｐ＝０．０５７８）はＳＮＰ　ｒｓ３７６１１４４で得られ、遺伝子ＧＳＳの発現レベルの効果に関してはｐ＝０．０１３３であった。しかし、多重検定を補正すると、これらの結果は有意ではない。

【０２１５】

ＳＮＰを１個ずつ独立に分析したところ、遺伝子ＧＣＬＭのＳＮＰ　ｒｓ３１７０６３３で最大の効果が見られた（ｐ＝０．００３７）（表１３）。遺伝子型ＧＧを他の２個の遺伝子型を合わせたものと比較したところ、ＧＧはオッズ比（ＯＲ）２．９５（９５％限界１．３４、６．４７）とで関連していた。すなわち、ＧＧ遺伝子型を有する個体は、他

の個体よりも罹患リスクがおよそ３倍高い。

【表１６】

表１３：遺伝子ＧＣＬＭにおけるＳＮＰ　ｒｓ３１７０６３３の遺伝子型分析

SNP 遺伝子型	観察数		割合	
	患者	対照	患者	対照
AA	1	18	0.03	0.19
AG	13	43	0.35	0.45
GG	23	34	0.62	0.36
合計	37	95	1	1

【０２１６】

ハプロタイプ分析

遺伝子型分析の有意または有意に近い結果に基づき、遺伝子ＧＣＬＭとＧＳＳに関してハプロタイプ分析を行った。表１４に示すように、発明者らは、これら２個の遺伝子の各々について同数の一般ハプロタイプを得た。遺伝子ＧＣＬＭ（ｐ＝０．０２２８）およびＧＳＳ（ｐ＝０．０００４）に関して患者と対照個体の間で、ハプロタイプ頻度の有意な違いがあった。最大の効果を持つカプロタイプは、遺伝子ＧＣＬＭではＧＧＧＡ（ＯＲ＝２．１９）であり、遺伝子ＧＳＳではＴＧＡＧＧ（ＯＲ＝１．６９）およびＣＴＣＧＣ（ＯＲ＝１．５８）であった。

【表１７】

表１４：遺伝子ＧＣＬＭおよびＧＳＳに関するハプロタイプ頻度（ＯＲ＝オッズ比）

遺伝子GCLM				遺伝子GSS			
ハプロタイプ	患者	対照	OR	ハプロタイプ	患者	対照	OR
AAGG	0.023	0.057	0.40	CGCGC	0	0.151	0
AATG	0.172	0.291	0.51	CTCAC	0.128	0.241	0.46
GGGA	0.442	0.265	2.19	CTCGC	0.255	0.178	1.58
GGGG	0.346	0.358	0.95	TGAGG	0.538	0.408	1.69
希少	0.017	0.029	-	希少	0.079	0.023	-
合計	1	1	-	合計	1	1	-

【０２１７】

遺伝子ＧＣＬＭ（ｐ＝０．０２２８）およびＧＳＳ（ｐ＝０．０００４）に関して、最も多いハプロタイプの頻度は、患者と対照個体の間で有意に異なっていた。最大の効果を有するハプロタイプは、遺伝子ＧＣＬＭではＧＧＧＡ（ＯＲ＝２．１９）であり、遺伝子ＧＳＳではＴＧＡＧＧ（ＯＲ＝１．６９）およびＣＴＣＧＣ（ＯＲ＝１．５８）であった。

【０２１８】

遺伝子ＧＣＬＭとＧＳＳを合わせて、９個のＳＮＰに関してハプロタイプを評価したところ、この２群の個体間でハプロタイプ頻度は有意に異なっていた（ｐ＝０．０００００６２）（詳細な結果は示されていない）。最大の効果を有するハプロタイプは、ＧＧＧＡ－ＣＴＣＧＣ（ＯＲ＝４．０４；さらに３個のハプロタイプが２を超えるＯＲを示した）であった。この２成分ハプロタイプの独立作用に関して、推定オッズ比は２．１９×１．５８＝３．４６であり、すなわち、この合わせたハプロタイプは推定されるものより大きな効果を有している。しかし、近似分析（示されていない）では、このＯＲの上昇は統計学的に有意でないことから、この２成分ハプロタイプは罹患リスクに独立に寄与することが示された。

【０２１９】
表１０でＯＲ＞１．５０のハプロタイプに関しては、ハプロタイプが同型接合状態で存在する場合であると確実に認識できることから、発明者らは、同型接合性である個体と他のハプロタイプを有する個体の割合を求めた（表１５）。明らかに、ハプロタイプＧＧＧＡおよびＴＧＡＧＧが同型接合状態にある場合（ジプロタイプと呼ばれることがある）のみに比較的大きな効果が現れたが、これらの効果は、かろうじて有意でしかない。
【表１８】
表１５：ＯＲ＞１．５０の３個のハプロタイプの各々に関して同型接合性である個体の数

GGGA				CTCGC				TGAGG			
遺伝子型	P	C	OR	遺伝子型	P	C	OR	遺伝子型	P	C	OR
同型接合	7	8	2.81	同型接合	2	2	3.03	同型接合	10	13	2.68
その他	33	106		その他	37	112		その他	29	101	
合計/p	40	114	0.068	合計/p	39	114	0.287	合計/p	39	114	0.040

最後の行は、合計または示されたＯＲに関するｐ値を示す。
【０２２０】
推定
疾病にのみ関連するＳＮＰ遺伝子型に基づく推定はあまり十分なものではない（表１６）。これはおそらく疾病に影響する他の種々の因子によるものであろう。検出力（感受性）は５０％を超えず、特異性は８０％そこそこか、それより低い。しかしながらやはり、補正推定の総合確率によって判断されるように、遺伝子型は、無作為推定の５０％から同型接合状態のハプロタイプのいくつかについての７３％まで、推定の成功を高める傾向にある。よって、これらのパラメーターは、これら２個の遺伝子に関連しない他の因子が合わさったものではあるが、疾病結果の推定に極めて有用である可能性がある。
【表１９】
表１６：種々の疾病推定因子の推定パラメーター

推定因子	感受性	特異性	総合補正	P値
GCLM、4 SNP	0.37	0.77	0.66	0.0009
GSS、5 SNP	0.30	0.77	0.66	0.0495
SNP rs3170633、遺伝子型GG	0.40	0.81	0.64	0.0104
GGGAハプロタイプ、同型接合	0.18	0.76	0.73	0.0682
TGAGGハプロタイプ、同型接合	0.44	0.78	0.73	0.0402
無作為推定	0.26	0.74	0.50	-

【０２２１】
本研究では、少なくとも２個の遺伝子ＧＣＬＭとＧＳＳの特定の遺伝子組合せが疾病に強く関連し、病態の推定因子として、他の判定基準と組み合わせて使用できることが示された。
【図面の簡単な説明】

【０２２２】
【図１】ＧＣＬＭ（ＮＰ＿００２０５２．１；配列番号１０）、ＧＳＳ（ＮＰ＿０００１６９．１；配列番号１１）、ＧＰＸ１（配列番号１２）およびＸｃ－系（ｘＣＴ）（配列番号１３）のアミノ酸配列を示す。
【図２】ＧＣＬＭの核酸配列（配列番号１４）を示す。
【図３】ＧＳＳの核酸配列（配列番号１５）を示す。
【図４】ＧＰＸ１の核酸配列（配列番号１６）を示す。
【図５】Ｘｃ－系（ｘＣＴ）の核酸配列（配列番号１７）を示す。
【図６】ＧＣＬＭ：ＮＴ＿０２８０５０、９３８０５９７～９４０３９５０番の核酸配列（配列番号１８）を示す。
【図７】ＧＳＳ：ＮＴ＿０２８３９２、１３５２０３８～１３８１８０２番の核酸配列（配列番号１９）を示す。
【図８】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者から単離された繊維芽細胞におけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルとＧＳＳ　ｍＲＮＡレベルの間の正の相関を示す図である。示されているｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の相対的転写レベルを表す。
【図９】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陽性症状の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の相対的転写レベルを表す。陽性症状スコアは、Kay et al. (Kay SR, Opler LA, Fiszbein A, 1986, Positive and negative syndrome sycale (PANSS) manual Multi-Health Systems, Inc, New York)に従って評価したものである。
【図１０】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陰性症状ＳＮ５の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。陰性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
【図１１】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと陰性症状ＳＮ７の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。陰性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
【図１２】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおけるＧＣＬＭ　ｍＲＮＡレベルと一般精神病理の負の相関を示す図である。示されているＧＣＬＭ　ｍＲＮＡ量は、健常対象（ｎ＝５０）のプールと比較した場合の転写の相対的レベルを表す。一般精神病理スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
【図１３】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループにおける血液細胞の［ＧＳＨ］レベルと陽性症状の負の相関を示す図である。［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌで示す。陽性症状スコアは、Kay et al. 1986同書に従って評価したものである。
【図１４】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループから単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の負の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定したＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定した［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
【図１５】対照対象から単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定されたＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定された［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
【図１６】ＧＣＬＭ遺伝子発現の高い患者のサブグループから単離された血液細胞におけるＧＣＬ活性と［ＧＳＨ］レベルの間の相関を示す図である。血液細胞（ＲＢＣ）において測定されたＧＣＬ活性はμｍｏｌ／分／ｇヘモグロビンで示し、血液細胞（ＲＢＣ）において測定された［ＧＳＨ］レベルはμｍｏｌ／ｍｌ血液で示す。
【図１７】対照対象から単離された血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシン（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ）レベルの間の正の相関を示す図である。測定されたＧＧＴ活性は単位／

リットルで示し、Ｃｙｓ－Ｇｌｙレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。
【図１８】患者から単離された血漿におけるＧＧＴ活性とシステイニル－グリシン（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ）レベルの間に相関がないことを示す図である。測定されたＧＧＴ活性は単位／リットルで示し、Ｃｙｓ－Ｇｌｙレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。
【図１９】対照対象から単離された血漿におけるグルタミン酸レベルとシスチンレベルの間の正の相関を示す図である。グルタミン酸レベルおよびシスチンレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。
【図２０】ＧＣＬＭ遺伝子発現の低い患者のサブグループから単離された血漿におけるグルタミン酸レベルとシスチンレベルの間に相関がないことを示す図である。グルタミン酸レベルおよびシスチンレベルはμｍｏｌ／リットルで示す。

【図１】

Figure 1

ＧＣＬＭのアミノ酸配列（ＮＰ＿００２０５２．１；配列番号１０）

```
1    MGTDSRAAKA LLARARTLHL QTGNLLNWGR LRKKCPSTHS EELHDCIQKT LNEWSSQINP
61   DLVREFPDVL ECTVSHAVEK INPDEREEMK VSAKLPIVES NSSSSTRSAV DMACSVLGVA
121  QLDSVIIASP PIEDGVNLSL EHLQPYWEEL ENLVQSKKIV AIGTSDLDKT QLEQLYQWAQ
181  VKPNSNQVNL ASCCVMPPDL TAFAKQFDIQ LLTHNDPKEL LSEASFQEAL QESIPDIQAH
241  EWVPLWLLRY SVIVKSRGII KSKGYILQAK RRGS
```

ＧＳＳのアミノ酸配列（ＮＰ＿０００１６９．１；配列番号１１）

```
1    MATNWGSLLQ DKQQLEELAR QAVDRALAEG VLLRTSQEPT SSEVVSYAPF TLFPSLVPSA
61   LLEQAYAVQM DFNLLVDAVS QNAAFLEQTL SSTIKQDDFT ARLFDIHKQV LKEGIAQTVF
121  LGLNRSDYMP QRSADGSPAL KQIEINTISA SPGGLASRTP AVHRHVLSVL SKTKEAGKIL
181  SNNPSKGLAL GIAKAWELYG SPNALVLLIA QEKERNIFDQ RAIENELLAR NIHVIRRTFE
241  DISEKGSLDQ DRRLFVDGQE IAVVYFRDGY MPRQYSLQNW EARLLLERSH AAKCPDIATQ
301  LAGTKKVQQE LSRPGMLEML LPGQPEAVAR LRATFAGLYS LDVGEEGDQA IAEALAAPSR
361  FVLKPQREGG GNNLYGEEMV QALKQLKDSE ERASYILMEK IEPEPFENCL LRPGSPARVV
421  QCISELGIFG VYVRQEKTLV MNKHVGHLLR TKAIEHADGG VAAGVAVLDN PYPV
```

ＧＰＸ１のアミノ酸配列（ＮＰ＿０００５７２．２、配列番号１２）

```
1    MCAARLAAAA AQSVYAFSAR PLAGGEPVSL GSLRGKVLLI ENVASLXGTT VRDYTQMNEL
61   QRRLGPRGLV VLGFPCNQFG HQENAKNEEI LNSLKYVRPG GGFEPNFMLF EKCEVNGAGA
121  HPLFAFLREA LPAPSDDATA LMTDPKLITW SPVCRNDVAW NFEKFLVGPD GVPLRRYSRR
181  FQTIDIEPDI EALLSQGPSC A
```

Ｘｃ－系のアミノ酸配列（ＮＰ＿０５５１４６、ｘＣＴ；配列番号１３）

```
1    MVRKPVVSTI SKGGYLQGNV NGRLPSLGNK EPPGQEKVQL KRKVTLLRGV SIIIGTIIGA
61   GIFISPKGVL QNTGSVGMSL TIWTVCGVLS LFGALSYAEL GTTIKKSGGH YTYILEVFGP
121  LPAFVRVWVE LLIIRPAATA VISLAFGRYI LEPPFIQCEI PELAIKLITA VGITVVMVLN
181  SMSVSWSARI QIFLTPCKLT AILIIIVPGV MQLIKGQTQN PKDAFSGRDS SITRLPLAFY
241  YGMYAYAGWF YLNFVTEEVE NPEKTIPLAI CISMAIVTIG YVLTNVAYFT TINAEELLLS
301  NAVAVTFSER LLGNFSLAVP IFVALSCFGS MNGGVFAVSR LFYVASREGH LPEILSMIHV
361  RKHTPLPAVI VLHPLTMIML FSGDLDSLLN FLSFARWLFI GLAVAGLIYL RYKCPDMHRP
421  FKVPLFIPAL FSFTCLFMVA LSLYSDPFST GIGFVITLTG VPAYYLFIIW DKKPRWFRIM
481  SEKITRTLQI ILEVVPEEDK L
```

【図２】

Figure 2

ＧＣＬＭの核酸配列（配列番号１４）

```
1    ggcacgaggc tgcggccgca gtagccggag ccggagccgc agccaccggt gccttcctttt
61   cccgccgccg cccagccgcc gtccggcctc cctcgggccc gagcgcagac caggctccag
121  ccgcgcggcg ccggcagcct cgcgctccct ctcgggtctc tctcgggcct cgggcaccgc
181  gtcctgtggg cggccgcctg cctgccgcgc cgcccgcagc cccttgcctg ccggcccctg
241  ggcggccgt gccatgggca ccgacagccg cgcggccaag gcgctcctgg cgcgggccg
301  caccctgcac ctgcagacgg ggaacctgct gaactggggc cgcctgcgga agaagtgccc
361  gtccacgcac agcgaggagc ttcatgattg tatccaaaaa accttgaatg aatggagttc
421  ccaaatcaac ccagatttgg tcagggagtt tccagatgtc ttggaatgca ctgtatctca
481  tgcagtagaa aagataaatc ctgatgaaag agaagaaatg aaagtttctg caaaactgtt
541  cattgtagaa tcaaactctt catcatcaac tagaagtgca gttgacatgg cctgttcagt
601  ccttggagtt gcacagctgg attctgtgat cattgcttca cctcctattg aagatggagt
661  taatctttcc ttggagcatt tacagcctta ctgggaggaa ttagaaaact tagttcagag
721  caaaaagatt gttgccatag gtacctctga tctagacaaa acacagttgg aacagctgta
781  tcagtgggca caggtaaaac caaatagtaa ccaagttaat cttgcctcct gctgtgtgat
841  gccaccagat ttgactgcat ttgctaaaca atttgacata cagctgttga ctcacaatga
901  tccaaaagaa ctgctttctg aagcaagttt ccaagaagct cttcaggaaa gcattcctga
961  cattcaagcg cacgagtggg tgccgctgtg gctactgcgg tattcggtca ttgtgaaaag
1021 tagaggaatt atcaaatcaa aaggctacat tttacaagct aaaagaaggg gttcttaact
1081 gacttaggag cataacttac ctgtaatttc cttcaatatg agagaaaatt gagatgtgta
1141 aaatctagtt actgcctgta aatggtgtca ttgaggcaga tattctttcg tcatatttga
1201 cagtatgttg tctgtcaagt tttaaatact tatcttgcct ccatatcaat ccattctcat
1261 gaacctctgt attgctttcc ttaaactatt gttttctaat tgaaattgtc tataaagaaa
1321 atacttgcaa tatatttttc ctttatttttt atgactaata taaatcaaga aaatttgttg
1381 ttagatatat tttggcctag gtatcagggt aatgtatata catatttttt atttccaaaa
1441 aaaattcatt aattgcttct taactcttat tataaccaag caatttaatt acaattgtta
1501 aaactgaaat actggaagaa gatatttttc ctgtcattga tgagatatat cagagtaact
1561 ggagtagctg ggatttacta gtagtgtaaa taaaattcac tcttcaatac
```

【図３】

Figure 3

ＧＳＳの核酸配列（配列番号１５）

```
1    gaggccccgc ccctgagcc tgggtagcgg cgcgagggcc ggagagaccg ttcgcggagg
61   aaaggcgaac tagtgttggg atggccacca actgggggag cctcttgcag gataaaagc
121  agctagagga gctggcacgg caggccgtgg acgggggcct ggctgaggga gtattgctga
181  ggacctcaca ggagcccact tcctcggagg tggtgagcta tgccccattc acgctcttcc
241  cctcactggt ccccagtgcc ctgctggagc aagcctatgc tgtgcagatg gacttcaacc
301  tgctagtgga tgtcgtcagc cagaacgctg ccttcctgga gcaaactctt tccagcacca
361  tcaaacagga tgactttacc gctcgtctct ttgacatcca caagcaagtc ctaaaagagg
421  gcattgccca gactgttgtc ctgggcctga atcgctcaga ctacatgttc cagcgcagcg
481  cagatggctc cccagccctg aaacagatcg aaatcaacac catctctgcc agctttgggg
541  gcctggcctc ccggacccca gctgtgcacc gacatgttct cagtgtcctg agtaagacca
601  aagaagctgg caagatcctc tctaataatc ccagcaaggg actggccctg ggaattgcca
661  aagcctggga gctctacggc tcacccaatg ctctggttgct actgattgct caagagaagg
721  aaagaaacat atttgaccag cgtgccatag agaatgagct actggccagg aacatccatg
781  tgatccgacg aacatttgaa gatatctctg aaaaggggtc tctggaccaa gaccgaaggc
841  tgtttgtgga tggccaggaa attgctgtgg tttacttccg ggatggctac atgcctgtc
901  agtacagttt acagaattgg gaagcacgtc tactgctgga gaggtcacat gctgccaagt
961  gcccagacat tgccacccag ctggctggga ctaagaaggt gcagcaggag ctaagcaggc
1021 cgggcatgct ggagatgttg ctccctggcc agcctgaggc tgtggcccgc ctccgcgcca
1081 ccttgtgtgg cctctactca ctggatgtgg gtgaagaagg ggaccaggcc atcgccgagg
1141 ccctgctgc ccctagccgg tttgtgctaa agcccccagag agaggggtgg ggtaacaacc
1201 tatatgggga ggaaatggta caggccctga aacagctgaa ggacagtgag gagaggcct
1261 cctacatcct catggagaag atcgaacctg agccttttga gaattgcctg ctacggcctg
1321 gcagccctgc ccgagtggtc cagtgcattt cagagctggg catctttggg gtctatgtca
1381 ggcaggaaaa gacactcgtg atgaacaagc acgtgggcca tctacttcga accaaagcca
1441 tcgagcatgc agatggtggt gtggcagcgg gagtggcagt cctggacaac ccatacctg
1501 tgtgagggca caaccaggcc acgggacctt ctatcctctg tatttgtcat tcctctccta
1561 gccctcctga ggggtatcct cctaaagacc tccaaagttt ttatggaagg gtaaatactg
1621 gtaccttccc ccagctttcc atctgaggac cagaaaagtt gtgtctccct tagatgagat
1681 ctagacgccc ccaaatcctt gagatgtggg tatagctcag ggtaagctgc tctgaggtaa
1741 aggtccatga accctgcccc actcctgtca gccctcatc agcctttca gcaggttcca
1801 gtgcctgact tgggatagga ctgagtggta ggaggagggg gagtggaggg gcatagcctt
1861 tcectaattc tgccttaaat aaaactgcat tgctgattca aaaaaaaaaa aaaaaaaa
```

【図４】

Figure 4

ＧＰＸ１の核酸配列（配列番号１６）

```
1    cgacccctcg aggggcccag ccttggaagg gtaactggac cgctgccgcc tggttgcctg
61   ggccagacca gacatgcctg ctgctccttc cggcttagga ggagcacgcg tcccgctcgg
121  gcgcactctc cagccttttc ctggctgagg aggggccgag cctccggtag ggcgggggcc
181  ggatgaggcg ggacctcagg cccggaaaac tgcctgtgcc acgtgacccg ccgccggcca
241  gttaaaagga ggcgcctgct ggcctccctt tacagtgctt gttcggggcg ctccgctggc
301  ttcttggaca attgcgccat gtgtgctgct cggctagcgg cggcggcggc ccagtcggtg
361  tatgcctttct cggcgcgccc gttggccggc ggggagcctg tgagcctggg ctccctgcgg
421  ggcaaggtac tacttatcga gaatgtggcg tccctctgag gcaccacggt ccgggactac
481  acccagatga acgagctgca gcggcgcctc ggaccccggg gcctggtggt gctcggcttc
541  ccgtgcaacc agtttgggca tcaggagaac gccaagaacg aagagatttct gaattccctc
601  aagtacgtcc ggcctggtgg tgggttcgag cccaacttca tgctcttcga gaagtgcgag
661  gtgaacggtg cgggggcgca ccctctcttc gccttcctgc gggaggccct gccagctccc
721  agcgacgacg ccacccgcgt tatgaccgac cccaagctca tcacctggtc tccggtgtgt
781  cgcaacgatg ttgcctggaa ctttgagaag ttcctggtgg gccctgacgg tgtgcccctа
841  cgcaggtaca gccgccgctt ccagaccatt gacatcgagc ctgacatcga agccctgctg
901  tctcaagggc ccagctgtgc ctaggggcgc cctcctaccc cggctgcttg gcagttgcag
961  tgctgctgtc tcgggggggt tttcatctat gagggtgttt cctctaaacc tacgagggag
1021 gaacaccttg atcttacaga aaatacaacc tcgagatggg tgctggtcct gttgatccca
1081 gtctctgcca gaccaaggcg agtttcccca ctaataaagt gccgggtgtc agca
```

【図５】

Figure 5 ＩＸｃ－系の核酸配列（ｘＣＴ；配列番号１７）

```
1    atggtcagaa agcctgttgt gtccaccatc tccaaaggag gttacctgca gggaaatgtt
61   aacgggaggc tgccttccct gggcaacaag gagccacctg ggcaggagaa agtgcagctg
121  aagaggaaag tcacttttact gaggggagtc tccattatca ttggcaccat cattggagca
181  ggaatcttca tctctcctaa gggcgtgctc cagaacacgg gcagcgtggg catgtctctg
241  accatctgga cggtgtgtgg ggtcctgtca ctatttggag ctttgtctta tgctgaattg
301  ggaacaacta taaagaaatc tggaggtcat tacacatata ttttggaagt ctttggtcca
361  ttaccagctt ttgtacgagt ctgggtggaa ctcctcataa tacgccctgc agctactgct
421  gtgatatccc tggcatttgg acgctacatt ctggaaccat tttttattca atgtgaaatc
481  cctgaacttg cgatcaagct cattacagct gtgggcataa ctgtagtgat ggtcctaaat
541  agcatgagtg tcagctggag cgcccggatc cagatttttct taacctttg caagctcaca
601  gcaattctga taattatagt ccctggagtt atgcagctaa ttaaaggtca aacgcagaac
661  tttaaagacg cgttttcagg aagagattca agtattacgc ggttgccact ggcttttttat
721  tatggaatgt atgcatatgc tggctggttt tacctcaact ttgttactga agaagtagaa
781  aaccctgaaa aaaccattcc ccttgcaata tggtcatttg tgatatccca tggccattgc
841  tatgtgctga caaatgtggc ctacttttacg accattaatg ctgaggagct gctgctttca
901  aatgcagtgg cagtgacctt ttctgagcgg cttactgggaa atttctcatt agcagttccg
961  atctttgttg ccctctcctg ctttggctcc atgaacggtg gtgtgtttgc tgtctccagg
1021 ttattctatg ttgcgtctcg agaggtcac cttccagaaa tcctctccat gattcatgtc
1081 cgcaagcaca ctcctctacc agctgttatt gttttgcacc ctttgacaat gataatgctc
1141 ttctctggag acctcgacag tcttttgaat ttcctcagtt ttgccaggtg gcttttttatt
1201 gggctggcag ttgctgggct gatttatctt cgatacaaat gcccagatat gcatcgtcct
1261 ttcaaggtgc cactgttcat cccagctttg tttcctttca catgcctctt catggttgcc
1321 ctttccctct attcggaccc atttagtaca gggattggct tcgtcatcac tctgactgga
1381 gtccctgcgt attatctctt tattatatgg gacaagaaac ccaggttggtt tagaataatg
1441 tcagagaaaa taaccagaac attacaaata atactggaag ttgtaccaga agaagataag
1501 ttatgaacta atggacttga gatcttggca atctgcccaa ggggagacac aaaatagggа
1561 tttttacttc attttctgaa agtctagaga attacaactt tggtgataaa caaaaggagt
1621 cagttatttt tattcatata ttttagcata ttcgaactaa tttctaagaa attttagttat
1681 aactctatgt agttatagaa agtgaatatg cagttattct atgagtcgca caattcttga
1741 gtctctgata cctacctatt ggggttagga gaaaagacta gacaattact atgtggtcat
1801 tctctacaac atatgttagc acggcaaaga accttcaaat tgaagactga gatttttctg
1861 tatatatggg ttttgtaaag atggttttac acactacaga tgtctatact gtgaaaagtg
1921 ttttcaattc tgaaaaaaag catacatcat gattatggca aagaggagag aaagaaattt
1981 attttacatt gacattgcat tgcttcccct tagatacaa ttagataac aaacactcat
2041 gctttaatgg attatacca gagcactttg aacaaaggtc agtggggatt gttgaataca
2101 ttaaagaaga gttctaggg gctactgttt atgagacaca tccaggagtt atgtttaagt
2161 aaaaatcctt gagaatttat tatgtcagat gttttttcat tcattatcag gaagttttag
2221 ttatctgtca ttttttttt tcacatcagt ttgatcagga aagtgtataa cacatcttag
2281 agcaagagtt agtttggtat taaatcctca ctagaacaac cacctgtttc actaataact
2341 taccccgtat gagtctatct aaacatatgc attttaagcc ttcaaattac attatcaaca
2401 tgagagaaat aaccaacaaa gaagatgttc aaaatаatag tcccatatct gtaatcatat
2461 ctacatgcaa tgttagtaat tctgaagttt tttaaatta tggctatttt tacacgatga
2521 tgaattttga cagtttgtgc attttcttta tacatttttat attcttctgt taaaatatct
2581 cttcagatga aactgtccag attaattagg aaaaggcata tattaacata aaaatgcaa
2641 aagaaatgtc gctgtaaata agatttacaa ctgatgtttc tagaaaatтt ccacttctat
2701 atctaggctt tgtcagtaat ttccacacct taattatcat tcaacttgca aaagagacaa
2761 ctgataagaa gaaaattgaa atgagaatct gttgtgttc agaagatgtt
2821 gttttgccag tattagaaaa tactgtgagc cgggcatggt ggcttacatc tgtaatccca
2881 gcacttggg aggctgaggg ggtggatcac ctgaggtcgg gagttctaga ccagcctgac
2941 caacatggag aaacccccatc tctactaaaa atacaaaatt agctgggcat ggtggcacat
3001 gctggtaatc tcagctattg aggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac ccgggaggcg
3061 gaggttgcag tgagccaaga ttgcaccact gtactccagc ctgggtgaca aagtcagact
3121 ccatctccaa aaaaaaaaaa aaaa
```

【図６－１】

Figure 6:

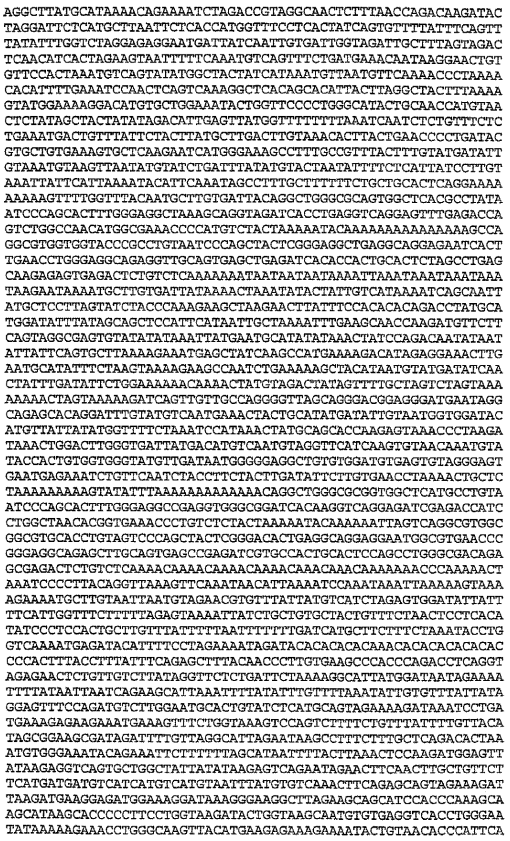
ＧＣＬＭの核酸配列：ＮＴ＿０２８０５０、９３８０５９７～９４０３９５０番（配列番号１８）

```
ATCAAAATGTGTTTAAGTAGTGGTGGTGCTTGTGGGTAGCTCTTTCACTATAATAAAAAA
TCAATATCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAGCGCAAGCTCGTTCAATGAACTCTTACCATC
ATTCATTCAGCCAACAAATATTTACTCAACATCAGGTCTCAATTTCTAACTTCCTAGAAAG
ATCTTTTTTTCCCATCCCTCCCCTAATTCTTACCATTTTACCAACTGGTTCATCTCTCTTT
TCAATAGCTATATTGTCCCCGCTTATAATGAGAATCTCATTTTGCCTTTAATAATCTGAT
TCACCTCAACGAATGTGAAAGATTGTTGAGGAAAGCTCAATACATGTTCAATTTGATGTT
TATACCGAGTCCACCACCACACGTGAAATTTAATAGGGGTAAATAATCTCGACCACCTCT
AAAGGGGTGGGTGATAAAAGCTTTCTGTGATCTCACCGGCTCAAGTGTCCTCTTTAATCT
GAATTCATCTGGAGAATAACTGCCCTATGATGTTCTTATAAAATTACTTGTTTCCTGTGC
TTAGAACTTGTCTCTGGGTAGAGTGTACGCGTCTCAAGGGCAAAGACTCAGTCTTGTTCG
TTGACTTCACACACTGCCAGCAAATAATGTGAATCAATAGACCTTTAACGGATGAAGAAA
AATTAGCAGTTTGGGAGAAGGTCCTTGAAGGTAGCAAAGCGAAAAGAAGAAGGGGGCGCT
TGCGCATAAACAGCTGCTTCTGAGAACGAAAACTACGTAGCATTTCCGAGTCCCCGGTGGC
CGCTCAGGCTGCCCTTTAAAGAGACGTGTAGGAAGCCCACCCTGGGGCGGCCGTGGGCGG
AGCCGCGACCTGAACGCCGGGAGACCTCACCAGGCGGAGGCGGTGTCTACCTCACCAGGC
GGAGGCGGTGTCTGCCTCGCGCTGTCCTCTGACCGCCAGGGGGAGCCCTGCCGCGCGCTG
CGCTCCGGGCCGCGCCGCCACGCTCTCTCGACCCGCGCGCCCGCCGCGCACCACCCGTCG
CCACGCCCGCCGCAGGCCAAGGGCCAGTCACTTGCGGGCCGGCGTCCCGCAGCCCATTCG
CGCCCCGCCCCTGCCCCGCCGCGGGATGAGTAACGGTTACGAAGCACTTTCTCGGCTACG
ATTTCTGCTTAGTCATTGTCTTCCAGGAAACAGCTCCCTCAGTTTGGAATCAGCTCTCCC
GCTGCGGCCGCAGTAGCCGGAGCCGGAGCCGCAGCCACCGGTCCTTCCTTTCCCGCCGC
CGCCCAGCCGCCGTCCGGCCTCCCTCGGGCCCGAGCGCAGACCAGGCTCCAGCCGCGCGG
CGCCGGCAGCCTCGCGCTCCCTCTCGGGTCTCTCTCGGGCCTCGGGCACCGCGTCCTGTG
GGGCGGCCCACCTGCCTGCCCGCCCGCCGCAGCCCCTTCGCTGCGCGGCCCCTGGGCGGC
CGCTGCCATGGGCACCGACAGCCGCGCGGCCAAGGCGCTCCTGGCGCGGGCCCGCACCCT
GCACCTGCAGACGGGGAACCTGCTGAACTGGGCCCGCTCGCGGAAGAAGTGCCCGTCCAC
GCACAGCGAGGAGGTGAGCGTGGCGACACTCGCCGCGGGGCTCCCGGGGCAGGCCTCGGG
CGGGGCCGGGCGGTTCCGGCAAGGGAGAAGCGCCCGCGGGCGAGGGAGGGTGGCAGGGCC
TCGCGCGCACCTGGGCTCCGCCCGCGGTCAGATGCTGAGGCCAGTGTCGACGCGACCTTG
GGTCCAAACCCGCTGCCGAGGGCAACGCGTCTAAAAAACTTAGCCGGTGCAGCTGCGCAC
TGAGTGACACCTCTCTCGGTGCTTAAGGCTGGTAGCAAAACTCTCAAACATCCTGGGTCC
CTCTTCCTGGCACGGAGGTCACAGAGGGCCAGGACGTCGCTCCGTCTCCTCCACATCTC
TCGCTTCCTTCCCCCACCCTGTCCAGGTAAAGGAATATTTTCGGAGATTATCCTTTGGTG
CATTCAGATGAAGTAGTATTCATAGTACACCTAACTTTTAGAATGTTGACATTAGACTCT
CTATTGCAGTGAGGCAAATGAGTAAGCACTCAATTTTGGCTTTGGAATACCCTAAATACC
CTGACTTTAGTCATTACACATTTTATGCACTTATCTGTGCGTCTATGTATGCTTTATCAG
TACACATTCTATGCATGTAACAATATCATTGTACATTCTATGCATGTAACAGAATATCAC
ATGTGCCCCATAAATATGTACAAATATAATCTATCAATTCAAAAATTAAAGTTTTGTAAA
AACTGGAAAATAAAAAGACTAGTCACTAGTTGGAGGTGACAGAGATTAATCTGGAATTAC
AAACTTGTTACCTATTTGTTGGCCATTTCTGAGCGGATAGTCATCCACTGCACATTGTGC
ATATTGGTGGTATGGGACAATTTTAGTATTTAAAAAATACAAAATCTTTAGATTTAGGA
GCTATATGACTTTGGAAAATTACTTTAAAGTTGGATAATAACACCTTCCTCATCAGGTTG
TTGTGAGAATTAAGAGGTAATATATGAAAACGCTCACCATGCAGGCATCTATCTCCCTGT
CATCTGGTTCCATCAGAAGATAAATCTTAATTAAGAGAAAAACCTTCCTAAACTATGTG
TGTTTAGAAAAACCTTCCTAAATCAGCTGTGTTCCTAAGTGGTTTCTGCTCTCTTCTATG
AGATGTTGGTAACAGACCATGCAGCAGCACACGGCATCCCTCTGAGTTAAGTGCTGGACC
TGTGCCCAGGCCTGTTGTTGGGGTCAGTGCCCATCAAGAGATGAGAACTCTTGCTTGTAA
CTTTAGTAGGAATCTGAGTCTGTACCATATTCTGTGTTCACGTTCCAGCTCAGTGTGTAT
GTTTTGTTTTATTTAAACCACCTACTTTGGCTGTTTCTCCCACAGATAAATATTTCTGTA
TTCGGTACATAGACTCTTAATTTCTTCCAGTACTGTTGGTGGTAGTTCAATACAGAATTT
```

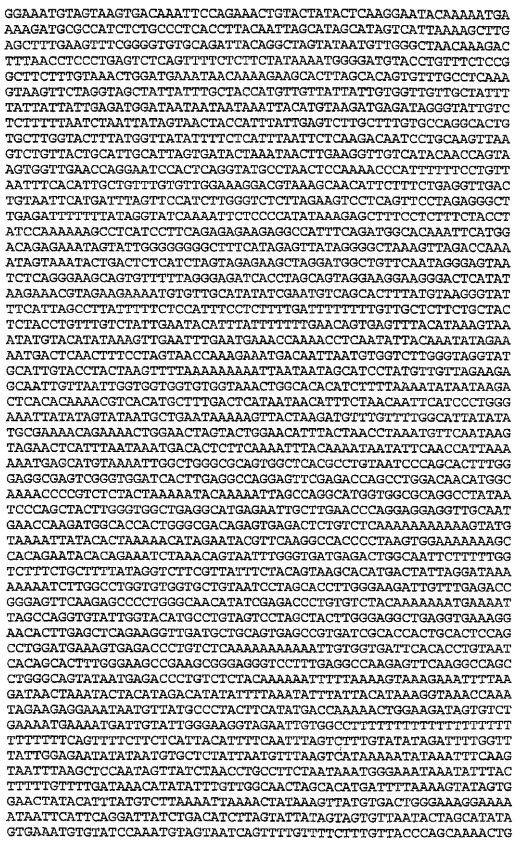
【図６－２】

```
TGCACGTATATTGATATTATTGGGTGAAATTTTACCTATCTCACAATAGCATACTCTAAA
GTAGTGACTCAAAAGAGTTTCTGACTGCAAACACAGTAAGAAGTACATTTTACTTTGCAA
TCCAGTTAATAGTTGTATAATCAGTATATCTGAAACAGGTTTCACAAAAAGATATTAGCC
CTTATACCGTATATTCTGATTTTTTCTTTTATTTTAATTTTTAAAATGTTGATTTCTTGA
TGCTCAGAGTCACACACCACAGTTTGTAAAACATTGTTCAAAGGACTAATTCTGGTTTCT
AGTGTTTTATTTAGGGTGCTTCATAACAGTAGGATAAAACTAAAGAAACTAGAAAACATT
TCAGGAAAACTTGAAGGAATGGCATCATACTGTAGGGAAACTATGACTGCTTGGTAAGAG
CAAAAGGGGAGGCACATTTTGTTTCTATGTAAAAGAACTTTGTAACACCCAGAGCTCCAA
ATTGGGATGTACTACTTGGAACAGTTCCGCTTCACTGAAGAAATTAAGTAAACTGAACAA
ATCACTTATTTTTGAGAAAATGTACGTGTTGGGTCAAGAGTTCAGTTAAATTTCTTACAA
GGTCTCTTCTAGTTCTAATTTTTTAAAAAATGTTATGACCTCTGCCCAGATTTTTTGTCT
CACTGGAATTTTATGAAATCAAATAGTTTGTAAGTGGACCATTATAGGACTGTTTTGCCC
AGTTCTTTGTTGTATAGGGTGTTTGACCGGTTGAATCATGGTATTTAAAAAATTCTTATAC
AACTCCAGATCTAATGGTAGGCTAAGTTGTGGTGATGCTTATACTCAGTGATATTGGGTG
TGTATTATAAGAATGAAGAGAGCGGAGAACAAACATAAACATTAATGTTAATGACAAACA
TTAACCCAAGTACAAGGTTAATGTTTAGTCAATATAGCAAACATGTAATTTACAAGATTA
AAAATAATTAGGCTTGTGATAAAGTCAATGAATTTCCTACGTAATTGTAACATTAGACTG
TTTTATTATTTGTCCTGACATTTTGCAGAATCCAAGATTAATTAAAGAAATGGTTTCAAG
AAGAGGGTGAATACTATAAAAATAGACTTACCTTCCTGAATTGAGGAATTCATCAGGAAA
GCCTCAAGTGTGCAAATGAGCCATCCTTCCAGAGGGAAATTTCTTAGAATTATCCCACGA
TTTGAGCCAAAGCACTTCCGATAGAATTTTTAACCTCTAGTTGGTTCTGCTCCTTCCATT
TTTACTAATTTTTAAGAAAATACTATGACTTATAATTGTATCTGGAATGATTATCAACTC
CTTTTCATCCACTGACTTAAATTTGATTATAAATATGCTTTACATAAAGATCTAGACCTT
ATAATTTGAATTCAAGTGAATTGTTGTGACTAGCATGTAAATTATTATTATGGATTGTAA
ATCTTAACATAGGTAGTTCTGTGCCCTTAAATTGATAAACCAGTTATCTCTTGTAATCAT
GTGTACTAAGATATACGTAGTAAAGTGATTGTATCAGTTTTTATCATAAGCAGTCATAGT
TCAGATAGTTCAGAAGTTTAGTGTCTGCTGTTTCTATTAGGAAAGTGCTTTTGCAATTCA
GGGGCTTGCCTCTAGTTACTCATTTGTGTTTTCATTGATTGCCCACAGAAGAATGCAAAA
CACTGTGTCCTTGGTTATCTAATAAGGCAGTGATTTCAGATTGCCAGGTTTGGCCCATTA
GTGGTCATAAATCAGTTCAGTGAGTCATGGACCAGTATATTTTTTCTAATTAATATATTG
GAAGCCATTAGAGTGCCTGGCATGTTGTGAGCATAAATACCGCTTTATGACTGTTTTGTT
CCATTATATGTATATAGGTCTTTGCTCACTATGTGAATGTATGTCTTACTTTGGACTACT
ATCAAATAAGTCTGAAATACACTTTAATAAAGTATGTTTGAATTAATTTACAACATACTA
TAATATTTGTATAAATTTTTTTTTTGTTTATCTAAGAAAACATGGAAGATAGGTTAGAGGT
GCACCTAAATGTTACGAAATGACTTCTGGAGTGTCATACAAGTTGAGTTCTGCAAGATAT
GTCTATCCTGGTGGTTCTCAGACTTTAGAGTACGTAGATAAAGTACTCTCCTTAGGATGC
TTGTTAAAATGAAAGTCCAAACTGCTCTTGGAGAATGATTCAGTGGGTCTAGGATTAGGC
TCAGGAGTCTGAAATTTTAATAAACAGCACAGGTGAATCTGAGGTAGGATTTACCAGCCA
CACTTATTCTCTAATAATTTAATTGTTTGTCTTTGAGAAATGTAGCATAGTTGTGATAT
GAATTCTAGTCAGACAGCCTGGGCTTGACTCCAAGTTCCTTTGTTTATAAACCTTATTTT
TGTTTCTTTATGAATGCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAAATAGAGTCTTGCTCTGTTG
CCCAGGCTGGAATGAAATGGCATCATCTCAGCACACTATAACCTCCACCTCCTGGGTTCA
AGCAAAATTGTCCTGCCTCAGCCACCCGAGTAGCTACTACAGGCTTGCACTACTAGGCCC
ACATGATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTG
AACTCCTGACCTCAAGTGATTTGCCCCCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCA
TGAGCCACTATACCTGGCCTATGAATGCTTTTGTGTCTCAACAGTTAGCTTAAATTTTCA
CTGGTACAAAAAAAGCTTTAAAGTAATTAGACAACTTCTTTAGTTCAAGAACATTTGAGA
AACAAGAGTAGGATGAAAACAGGCCTGAATTTATGTATGTTGAAGGAAAGTCAA
ATAGGCAATTAGCCATAAACTCTCTGTGGTTGATTTGCTGAGACGGCACTCTGATCCAGT
```

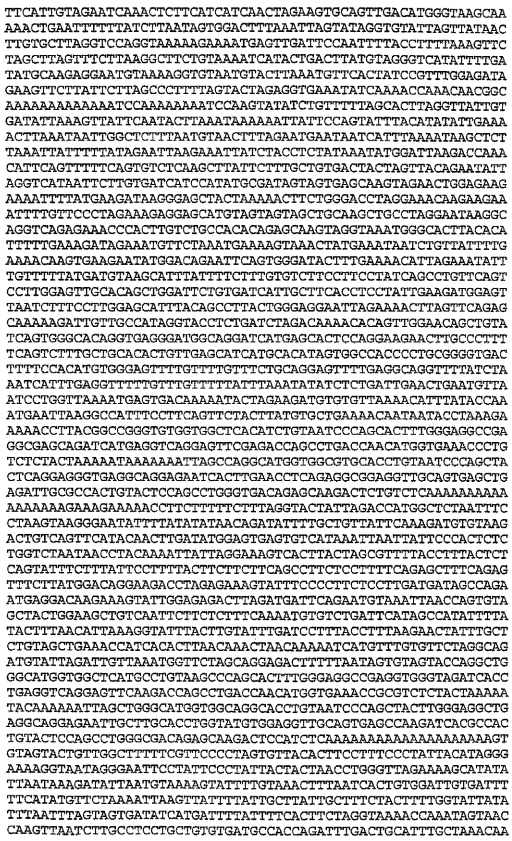
【図６－３】



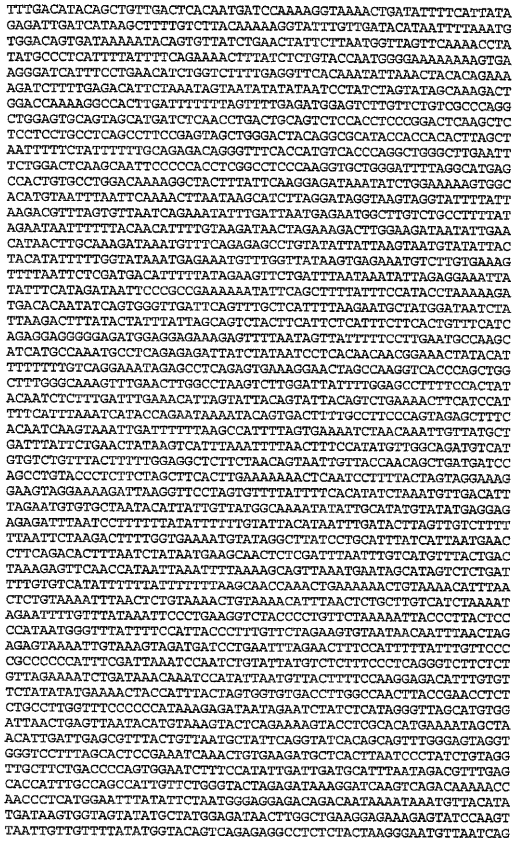
【図６－４】



【図６－５】



【図６－６】



【図６－７】

AGACCTGCAGGAAGGGAGTGAGCCATGTGAATATCTGGAAAAAGTGTGTTCAAGGAAAAG
GCAGAAGCTAATTCAGAGGCTCCAAGGTGTGAATGTGCTTGAGGTTTTCAGGATACAGCA
AGGAGGTGAGGCCAGTGTGGCCAGAGGAGTGAGGCAGTGAGGAGAGGAGTGGTGGGATAT
GGCATCAGAGCAGTCATAGAGAGCTTGGATATAAACTTGGAATTTGCTGGGCATGGTGGC
TCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGGGATCACTTGAGTCCAGGAG
TTTGAGACCAGCCTAAGCAACATAGTAAGACCTCATATCTACAAAAAATAATAATAATAAT
AATTAAATTAGCTGGCCTTGGTGACGCACACCTCTAGTCCTAGCTACTCAGGAGAATGAG
GTGGAAGGATGCATTGAGCCCAGAAGTTTGAGGCTGCAGTGAGCTGTGATCATGCCACTG
CACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTAAGACATTGCCTCAAAAAAAAAAAAAAATAGAAAAGA
AAAAAAGAATTGGCACTGCGGCACTCTCAAATTATCAACTGCTGGTAGAAGTGTAAAGTA
TAGCCTTTCTGTAAAGCAGTTGGCAATATAGCGTGTATCTAGCTTTAAGAATGTACTTGT
ACTTTGGCCCTTCATTCCACAGCCAGGCATGCATTTTAAAATGTTCATCATCTGCATCAT
TGTGACGGTTTGTTTCTTCCATATTTGGAGATAAATTTATGTGTAGACTTTTTTTTTGTA
AGACATAGTTGATAATGAAAATTTATTTAAATGGTCTTGCAATGATTTAAGTATTCAAAT
GCTTAAAGAAAGCATTGCTGGTACAAATATTTCTATTTTTAGAAAGGGTTTTATGGATC
AATGCCCCAAGTGTCATCAGAGCCATTGGTGTTTTCATTTTTAAAATGTCACCTGTAAAA
TGGGCATTATTTATGTGTATATGGCTTTTTTTGGCATTCCTGATAAATGTATTATATAAA
GTCTATACATTGGATAATAACACTAGTATATTTAAACTTACAGACTTATTTGTAATGCAA
ACCACCATTTTAATGTACTGTAATTAATATGGTTATAATATATATATAGTCCTTCTGTCC
TACCATCACACAACTTTTTGTGTGTGTAATAAACCGCTTTTGGTTTGAAAATATTTTTCG
AGGCCGGGCACGGTGGCTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTAGGAGGCCAAGGTGGGTGG
ATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCAACATGGTGAAACCCCATCTCTAC
TAAAATATAAAATTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGCCTGTAATCCCAGTTACTTGGGAGG
CTGAGGCAGAGAATTGCTTGAACCCGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGGGCCAAGATCACAC
CATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGATGCCATCTCAAAAAAAAATATATATATA
TATATTTTTTAAAAAAAGAATGTTTATCCTGGCATTATTCTTATTAGCAAAATATTAGGA
AAAACATAAATGTTTTGACCAATAATAAGGAAATATATGAATTATGATATCTATGTAATA
TAGTAATGGGGAAATTATTAAAAATGATCTTTTCACAGACTATTACATGGGAAAATATTC
ACAATATAAGTGGAAAAAGATAAGCAAATAAGGCTTTAACTACAGTGTGATTTCTAATTT
TGTAAGATATGGATATACACACACACATACAGATATAAGATCTAGAGATATATAGAGATT
CAAGATATGGATGAAGATATATATATATATGAAGATATATACTCATATACACCAAAAA
AGTTGTAAGGAAATGCATGACAATGTTATATCATCTCCAATTGATAGGATTATCAGTTAC
TTTTTTTTTTCTTTAGACTTTCCTGTATTTTCCCTGACTATACATTAGAATCACCTGGAGA
TCTTTAAAAAACTGCAGATGTCTAGGCTCCACTCACCAAAAGTTAAGAATTAAATAGGCT
GGGGTACAGGTGTAGATACTTTTTAAATAACTGCCTGGGAATTTCTAATATTCTGGTTCA
GATTCATAGCACACACATGAAGAATAAGCATATTATATATTAAATGTTGAGGTGTTTCTT
TTGTTATGTTAAATGCTTACCTACATACTAAAGTGCTTTTTTGTTTTCCAATTTAACACG
CTGGAGTTTTGTTTGTTGTTGTTCTTTTAGAACTGCTTTCTGAAGCAAGTTTCCAAGAA
GCTCTTCAGGAAAGCATTCCTGACATTCAAGCGCACGAGTGGGTGCCGCTGTGGCTACTG
CGGTATTCGGTCATTGTGAAAAGTAGAGGAATTATCAAATCAAAAGGCTACATTTTACAA
GCTAAAAGAAGGGGTTCTTAACTGACTTAGGAGCATAACTTACCTGTAATTTCCTTCAAT
ATGAGAGAAAATTGAGATGTGTAAAAATCTAGTTACTGCCTGTAAATGGTGTCATTGAGG
CAGATATTCTTTCGTCATATTTGACAGTATGTTGTCTGTCAAGTTTTAAATACTTATCTT
GCCTCCATATCAATCCATTCTCATGAACCTCTGTATTGCTTTCCTTAAACTATTGTTTTC
TAATTGAAATTGTCTATAAAGAAAATACTTGCAATATATTTTTCCTTTATTTTTATGACT
AATATAAATCAAGAAAATTTGTTGTTAGATATATTTTGGCCTAGGTATCAGGGTAATGTA
TATACATATTTTTTATTTCCAAAAAAAATTCATTAATTGCTTCTTAACTCTTATTATAAC
CAAGCAATTTAATTACAATTGTTAAAACTGAAATACTGGAAGAAGATATTTTTCCTGTCA
TTGATGAGATATATCAGAGTAACTGGAGTAGCTGGGATTTACTAGTAGTGTAAATAAAAT
TCACTCTTCAATACATGAATGGAAACTTAAATTTTTTTTTATGTGTCCTTGCTTATAGTT
TAGCTGTAATAATTTAACCTTGTATTCTTGTGCCATATTCTGTCTTTTTATTACTTATAA
AGACAAACCAAAGTAAATCTGAAAGGAGACTAGAAGCTTTGAAATTATTGTTTGGGGGTT
TTATAAAAGCAACTACTGTCACCTCCATCCAGATTCTTTAAATTATTGATCCATCCATA
GTATATATTGCTACTCATTCAAGAATCCTCAATAAGTATTGAGTATTTACCATATGTTGG

【図６－８】

GATACTGTGGGCTCTGGAGAGAGGAGGGGGCAATAGAGCTAGGAATTAAGAATCAGTTGA
GTAAAATGTGTAATATTTATTCCCCATTAATAACTGACTAGGAAGGACTAAAAGCCAGAA
AGGGGATGAAAAAAAAATCCTTAATTCAGGGCCGACATTATCTACTTAAACAACTTTGAG
ATATGGTCTTAATTATTTTAAAGCAGAATAATATAATTGAAAGTTTATAGCTAAAAGAGA
CTATATAGGTCATTTAGTATAATTCTTCATTAGTTTACGAACCACAAAATTGCAAATAAA
TAAGCTATGAACTTTGATGTACACTATAAATCTCCTTAATTCTATAAATTTGTGTCTGTA
ACCTGAATAGTTTGAAAACTTCTTTAAAAATCTCTTGTATTTCATCCGGGCGCAGTGGCT
CACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCAGATCACGAGGTCAGGAGTT
TGAGACCAGCCTGACCAACATGGTAAAACCCCATCTCTACTAAAATACAAAAATTGGCTG
GGCGTGGTGGCACTCGCCTGTAATCTCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCT
TGAACCCGGGAGGCGGAGGTTACAGTGAGCCGAGATCACATCACTGCACTCCAGCCTGGG
CGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAACTCTTGTATCTCAATATTTTTAA
ACCACAGGCCTAAATAAAACTAATTTTGCTCAAGTTTTCTCAACCTAGGGAAAAAGAACT
ATGGTTCCATATTCAAAATAAATATTATAGACCCTTTTCCTAAGTAGGATTTTGTGGTTT
ACTGATTGGGTAATTTGATCATTAAAATTATGTGAAATCTGCCCGGGCACACCTCATGCC
TGTAATCCCAGCA

【図７－１】

Figure 7:

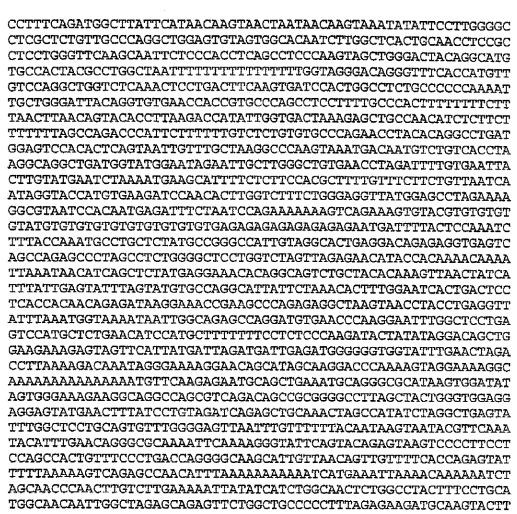
ＧＳＳの核酸配列：ＮＴ＿０２８３９２、１３５２０３８～１３８１８０２番（配列番号１９）

CACAGCAGCCTCCGTCTCCGGGGCTCAAGAATTCTCACGCCGCAGCCTCCCGAGTAGCTG
GGATTACAGGCACGGGCCAACACACCCGGCTAATTCTTGTATTTCTAGTAGAGACGGGGT
TTCGCCATGTTGCCCAGCCTGGTCTCCAACTCCTGAGCTCAAGTAATCCACCTGCCTCGG
CCTCTCAAAGTGCTGGGATTACAGGTCTGAGCCACTGCACCCAGCCAGCCTTTGCTGCTT
TTGTTCCTGCAATTTGGAACACTGTCCCCATCCCAGCCTCTCACCTCTACCCCTACCTCC
TTCACTACCTATACCTTCCTATCCATCCTTCAAGACCCCAAAAACCATCCCTGATTCCTT
CAGAAAGGCAGTTTATTGCCTATCTTATCAGACTGAAAGCAGTGGCTGTGTCTTATTTAT
GGTTAATTCCCTAGAAGCTGGACTGATACATTCCATTTAACTAAAATTCGTATCAGGTGC
TTCGGACTGCAGACAAGCCTATCACAACCCAGAAGGAAGAAACAGGGAAGGCACCTGGGG
GCTGCCAAGCAATGAGGTGGGGGGTAGGAATCATGAATCCGCATATTTTTAAAAACTGCC
CCAGATCCTGATGTAAACGGTACAAGAGAGTCTGAGAAACACAGGGCTCCCCTCAAACAG
TCCTGACTTCAGCATTCCTGGAAAAATGAAAATCCTTTCCTTTTGCCTCTAATGCTTTCC
CTGCTGGTATCCCAGGTTAAAAAAAAATAGATAAAATCAGGGGGATTTTTCTGGGACTTG
GCTGGGCTGGGAAACAAGCCTGGGTTCTAATACAGGCTCAGCCCCTGACGTACTATGGGC
CCCTGCCCCTCCTTGGGGCCTCCATTACCACGGCCACCCCCACCCTTATCAATTGTGTGC
CCCTGAGGTAGTGACTGTCCCGCTCTGAGCATTAGTTTCCCCATCTTCCACTAGTCGTCG
TCAGCTCTGACGCTCTATGAGCTATGCATACCCGTAGCTCCCCGCCGACCCCGATGGTCC
CCTCCCCTCCTTCCCAAGGTCCATCCGCCAGGGTGCAGCCGACGCACTCCTAATGCTAAG
GCCGCCCTCTCATCGACCGCCCCTTCCTGGCCTCGACTCAGCGCCAAAGGTATGGGTCTC
TGCCCCGCCTGCTCTTTAAGCCTAGCCGGGGCGGTCAGCGCAAGCGCACTGGGTCGCATC
GAGGCCCCGCCCCCTGAGCCTGGGTAGCGGCGCGAGGGCCGGGAGAACCGTTCGCGGAGG
AAAGGCGAACTAGTAGGTTGGGGCGGCCACGGCGCCGGCATGGGTCACGTTTCCTCGGG
AGGAACGATGTGAGGGAGGGGTCTGGCAAGAGATTGGAATTCCGGAGGCCGGGAGACCTT
GTGGCTGAAACCCTTCGTAGGAGCGGGGCAACTAGTGTCTAGTGAGGGGGTTGGGCTGGC
GCGCACTGATCCCAGACTTTCCGGATCTTCTGCCTTTAGATCGGGCCGGTGTCGGGGCAT
GTAGGCCAGTGAGACTGGAGCCAGTTAGAGCTACAACGGGGAGCGATTAGGGCCAAACTT
TGTCCAGGGTGGAAGCGAGCGGGCCCGTGAAGTGGGGCCAGCCTGGGCAGCCGACCGTGT
CGTTGCCTCGGGGCCTTTCCAGGCACTGGCCTAAGTCCTGGCGATAAAGTGCGACCGATT
TCCTTGTGGGCGTTTTGAGGCTTTCGGTGATCTGACCCGTCTGTCATTCATTCTTCATTC
ATTCATGTGATGAATGAATACAGTACTAAGCGCGGCTAATTACTAGGTAGAGAAGTGATC
AAGACAAACACTGTTCCTACGGTACAGGGAAAAGTGATGGGCTGTAGAATGTAGAAGCCC
GGGGCGGAGAACAGGGACAGCTTCCGGAACGAAATCGCGAGCCCAGATCAGGAGTGGTGG
CGAGAGTTCCAAAGAGAAGACAGCACGTGCCAAGTCCTGGAAGGGGGACAGAGGCCAACA
TATCCTGGTCACTGAAGACACCTGACTCTGAATCTGTTTCACGCCCAGGGAAGAGATGAC
AGTGGCCGGGGCTAGGCTACAAACTCTGGAAATGGAGATAAATAAAGGAATTCAAAGTAC
TATATACTTAGGCAGCAAAATCCATAGGATTTGGGGAGAGTGAGATGTAGGAAACAAGTA
CTCAAGGCTTGGGTACCTGGGTGGGGTTCATCAGAGAAGAAGCAGATTTGTGGGAGACAA
CAACAAATTCTATTCTGGTTGTATGGAGACTCGCAGGAAAAAATTGGATATTCTAGTTTG
AAGGTAGGAAAGTATTGCTGTGAAGATGTAGATTTGAATGTCATCAGCAAAACATAAATA
AAGCCAAGGGAGGGTTGAGGCTGTAGAATGAGAAAAACAAAGGGCCCACTTAGCACCTTC
ATCTGATTTCTTTTCTTTCTTTCTTTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTGACAGAGCTTTGCT
CTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCACGATCTCGGCTCACTACAACCTCCACCTCCT
GGGTTCAAGCTATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTCGGATTACAGGCATGCGCCA
CCAGGCCCGGCTAATTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCTCCATGTTGGTGAGGCT
GGTCTCGAACTCCCGACCTCGGGTGATCCGCCTGCCTCGGCCTCACAAAGTGCTGGGATT
ACACGAGTGAGCCACCACACCTGGCCCATGGTGATTATCTTTATGTCTTATCCTCCTCCA
TATCCCCAGTACCTAGTCAAGGGAGTGGCATTAAATGCAAATCAGTGTTTGCCAACTAAA
TAAAAGCCCAACAGCAAACAGATGTTGGAATTTCAGAGTTGTGGAACGATGGGGGCTCAT
GGAGGGTTTCATTACTCTAATGTCAAGGTAATGGGTTCTTGTCCTGGCTCTGCCACTAGG

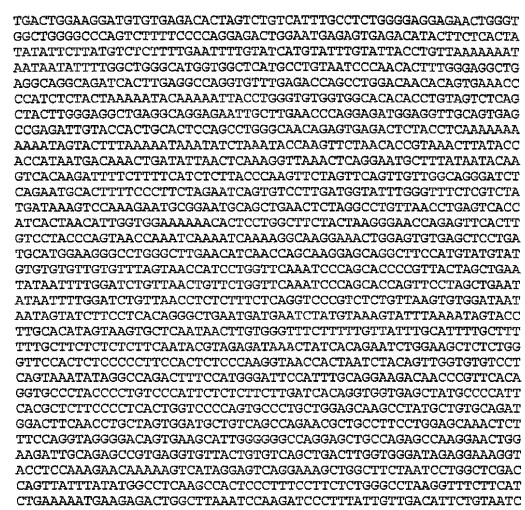
【図７－２】

CTTCTGTGTGACCTCTGACAAGTCTCCTCCTACCTATAAAGAGAGTACAGCCAAAAAATG
GTCTCATGTATAGAGCTTCAAACACTGCTGATAAATTTCACACTGATTTTTCTCTTTTAA
TCCACACAGCAATCTTACTTGAAAGGGAAGTCGGCTGGGCGGGGTGGCTCACGCCTGTAA
TCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGAGTGGGGGATCACGAGATCGAGACCATCCTGGCTAAC
ACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCCGGGCATGGTGGCAGGTGC
CTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCATGAACCCAGGAGGCGGA
GCTTGCAGTGAGCCGAGATCGTGCGGCTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCCAGACTCC
GTCAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAGGGAGGGAGAGAGAGAAAGAAAGAAAAAAGA
AGGAAGGAAGGAAGGAAAGAAGGAGGGAAGGGAAAGGGAAAGGGAAAGGAAGGAAGAA
AGAAGGGAAAGGGAGAAGTCGTATTATTATGGACTCAAACCCAGGTCTGTCTGTCTGTCT
GACTTGAACCTTGTTCTTTACTATGATTGCCCTCATGTATGTCTCACTCAACAGGGATAT
TATCAGGACCCTCTTGAGATCACATGCGCATTCTTTCAAAGCATTGTGCTGAGGCTGGCA
GACTTTCATAATTGGCCTGGCACTGGCTCTGTCATGGGGACAGGGGGACAGAGCTGAATG
TGATGGAGGTTTCCTATTATTCTCTAACTCCCTTCCTGGGGACCACTGAGTTGGGCAACC
ATGTTCTGTTAAATGGCAACAGGGCAGAACAAAATTAGTGACTGTGTTTCCAGATTTTTA
CCCAGATCTTAAACTCCTGAGGCCTGCTGAAAAATGAATGAGTATCAGGGTGTGAGTTTG
TACACCTCTGTATGTCTCTGGGCAACCAATCAGACAACTTCTCCTATTACATTGGACACT
TGGGTTTCAGCAATTTCCATCTTGCTAATGTGATTTCTCAAAAATATTTTCTGTCTTTTG
GTGCTTTGATGATAAATGTCCATATATGGAATGTAGTCATTTCCTGCTACTAAGATTCCT
TCTGGTTTGTATAAGGGAGGAGTTCACCTTATTCGCATTTCATGGTATTCCACAAAGAGC
TCCCTCCCCCTTCCCATGTAATTTATTTGAGATCTGCTGACATGAGTTGTTGGAGCTTGA
AGGGAATTAATAATGTACTGCAGTGACTCCTATCCCAGGAAAACTTGTTAAAAATACAAA
GCCTCGGCTGGGTGTGATGGCTCACGCCTGTAATCCCAGTACTTTGGGAGGTCGAGGCGT
GTGGATCACAAGGTCAGAAGATCAAGATCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCT
ACTAAAATACAAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGTGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAG
GGAGGCTGAGGCAGGAGAATTACTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGAT
CGAGCCACTGAACTCCAGCCTAGGCGACTGAGTGAGACTCCATATCAAAAAAAAAAAAAT
ACAAAGCCTCAACCCCTCCTTCCCATCAGGCCTCTTGCATCAGAGTCTCTGGGATGGGGC
CCAGGAATCTGTATTCTTTCCCAGCTCCCCAGAATGTTCAGCCAGGTTTGGAAACTGATC
TATCCGATTCTTCTTGTTTCACAGTTAGGGAATCTGTAGCTCTGGGAAGGGAAGGAACTT
GCCCCAGTCACATCTGATATTAGTGCTTCTTTCTCCAATGAAGAGCCTTTAGGCTGGGAG
TCCAGAGACATGGGTTCAAGTCCAGGCTATACCAGTCATCACCTCGGGCAAGTCATTTCA
CCTCTCCAAGCCTCTGCTTCCTTACTGTGAGAATAATGCCATTGTGTTGGGAATCAAAAG
AGAGAGTGGCAATGGAAATGCTTTGTCAAGCTTTCTATTTTGTGCACATGGAAGTTGTTA
AGAGCTAGAAACCAGCCAGTGTTCACTCCTGTATACCACGCTGTTCCCTTCCAACAGAGGT
CAGGGTCCTGCTGTGTTGGGGGTGGCCGCCAGCCAGTTTCGGTGGTTGCTGGGCTTCAGG
CCATCTGTTACCAACTCTCTTCTCTCCATCTTTTGCAGGTGTTGGGATGGCCACCAACTG
GGGGAGCCTCTTGCAGGATAAACAGCAGCTAGAGGAGCTGGCACGGCAGGCCGTGGACCG
GGCCCTGGCTGAGGGAGTATTGCTGAGGACCTCACAGGAGCCCACTTCCTCGGAGGTAAG
CCCCTAGCTCCTCCCCACAGCATTCACCATGGCCCACTGTCTGGCCCCGGCCAGGCTGAG
GGTCACTCCTTTGCATCAGGGACCATATCTCTTTTGCCTATTTTTTCCAGTAACTAAAA
TTGATCTCTAGAAGTAGAAAATAAAAAGGCAGTGTCCTGGAGTAATCAAATTTAAATATG
GGGTTTGAAGTGTGACTTAGGCAAATTACTTAACCGCTCTCAGCTGCAGTTTCTTCAGGT
GTAAAAATGGGATAATAATAGGACCTACCTCACTGGTTTGGTAAGAGAATTACAGGATGA
TTCATGTGAAGCACTTTGCCCAGTGAGCTATTACTGAAAACCCCATAATCACTCTACCTT
CTCTGTAACTGGTTTGTGATATATGCTTTCAAGCCTTTCTCTGTGCATTTATATACATAG
ATAGGTATATATAGAAATACGTCTTTTTTTAAAAAACAAATTGTATCATATATATTATTCT
ATGATATGTTTTTGGTTTTTATTTGTCTGTCTTAGAACTTTCTAATGCCTTCTATTAGG
GTCATCTTCATTCTGAGGCATAGTATTCCAGATGTGGGTGTATCACAGTTTAGCTTCCCT
CTACTCATGTCTATTTAGGTGATTTCTCATTATTTTATGACCATAAAATAGCATTATAGGG
AACATCCATGCATATGTCTGTTGGGGCACCTATGTGAGTGTTTCTCCAGGTTCAATACGT
AAAAGTAGAACTGCTGAGTCCAAACCACACCTTTTTAAAACCTCATCCTTAGGGAAGAAA
AAAAAATAAAAAAATAAAATCTTTTTTAATTTGGTGACTAGGTAAGACATTTTCATGGTT
CAAATTCAAATGGTACAAGAGTTTACCCTAATGCAGCTTGTGTTTTGGTTTCTTGTTGAT

【図７－３】

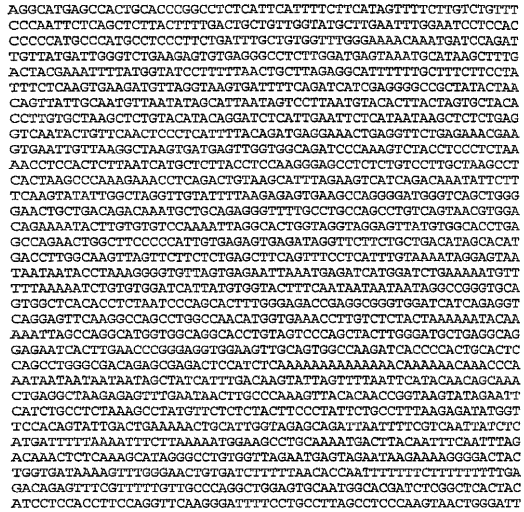


【図７－４】



【図７－５】

【図７－６】



【図７－７】

AAAATGTAAAAGAAAAAAAATGCAGTTTGGTACTGCTGAGCATTAGCCCTAGGAATCTCT
TAGGGGACTGGACCTATCTTTGACAACGGAAATATGTTAGCTGGCAGCCAAACAGATAGT
TCCCTGGCATAAGCTTTTCCCTGAGCCCTCAAGCCCCTGCCTCTTTAAGAAATACATGAA
TAATCAGAGAGGAAGAAGCCACATAAGCCCTAGTGATCTCATTAATACTATGAGATCAAA
TGTGGCCCTGTGTACATTATAGGAATCTTGGGAGGGCCCAGGAGATAATGTCGTTGTTTG
TAGTTGGCCCTGTGGGTTTCTGTAGGGTTCCATCTTGTGTAAGAACCACATTCCTTTATT
GTATCCTTTACAATCTAGTAATAGAGCCATTAGCCCCGGACCCCCTGCATTGTTCTTTTA
CAAAATGTTCCTCAATACTCCCACTTGTTTATTCTTCCAGAAAGATTTTAGAATTATGTT
AAGTTCTAAGAAAAAGTCCTCTTGGGTTTTTGAGATGGTTTTAAATCTAAATTTTAATTT
GCACAGAAATTCATCAACCCATGACATCATTACAATATTTCATCTGCCCACTGGAGAAGG
GTCAGAGGCATCTTCATTTTTGAAGTTTTCTATTTTCAGGAAATCATATGTGATAGCATC
AGGTGTCTATGCCTGAGGTAATCTCAAGGTTCCTGAGAGAGGGAACATCTGTTCTTTCAG
GGAAGCGGTGTTCTTATTCTTATTCCAGGAGGTGGGGCGGTATGGGGGTTGAGGGGAGAA
ACAAAAGAAGAACAAGTTCTATAGTAGCCTCGGGCCACCTGTGCTCTTTCCCCAGTGCTC
TGGTGCTACTGATTGCTCAAGAGAAGGAAAGAAACATATTTGACCAGCGTGCCATAGAGA
ATGAGCTACTGGCCAGGTAAGTAAAGGAAGGGGGACTTCTAGGTGTGGCTCCAGGATTAG
GGGTGGGGCACTCAGAACATAGCATCCATTCCCTCTGGCTCTTGCCCATTTTTCCCAGGA
ACATCCATGTGATCCGACGAACATTTGAAGATATCTCTGAAAAGGGGTCTCTGGACCAAG
ACCGAAGGCTGTTTGTGTAAGCATTCCCAAGAATCCAGTGGAAGGCTGGTTTATGAAACT
CATCCTGCCACCCTCTTCCCCAAAATGATTCTTTCTTCTGGGAGATGTGATGGCTTGCTT
CCTTCTCTCATAATTCCTGAAATATCTCATCCTCCCAGGAAATTTTGGAGAAAGCCAGCC
ACGCTGTGCTCTCTATCAGAGCTGTTGACATTCTGGATCAGGGTCTCCTTAGAGATCATCT
TAGTTTTCATATGCCCTAAGTTCCCAAAAGTTTTCTTGCCTCTCCTAGTAAGGTGAGGTC
AGGCCTGAGAAGCTGAGCTGGGCAGTCAGGGAGGAAGAGGAGCAGCTGGCTCATGCTGTG
ATTGGTCTGGATGCCACTGTCTGAGCTCGAGCCTGGATTTGTGTTCCAAGCCAAGCCTTA
TCCTTTTCTCTAGGGGCCACCACCAGGTAGATTTGGTGCTACATATTTGGTAGCATTGC
AGCACATATATTTAGACCTAGACCTTTGTGATTGTTAAAATTAAAACTGTCCATGGAATT
TCACAATACCACTCACTGTTTTTCAAAATGTGCTTTTATCATAACTAAACAAAGTAGTTA
ATTTACTTTTCAGATAAACTAGACAATATCAAATAGGTCAAAGAAAAGGAAAAGACATTT
AAAAAGCCTGTGTCTTAATCAGACTCATCATTTTACATGTTTGCGTTTTCACCTTCACCC
CTGCCATTAAAAATTTTTTCATTCTGGTTTCAGCTGCTTTAAGCAGTGGAAATATAAAGT
GTGTTTTACTACACATGGCAGTATGATTCTGCTGCTCGGTAATTTCGAGCCAACATTTGT
ATGCATTTACCAAATTTGATTCTAGTGACCTTCTTGTTCCTTCTGCCTTCTTAGAATGA
CTCTAAATCTGGCATATTCTAAAGTATTCTGTATGGCACACCTCCCTGTTTTCAGTGGAA
GCCCTGGTAGTGTGGATATCTACTTTCACTGGTTCCAGTGAACCCCTGACCAGGCTCCCA
CTGTGGGCTGAATTTTGAAAAAGCCAAATTCATCTTGATGCACCCTGAAATAGATTGAAC
CACTGAACAAATCAGTTATAATTTAACACAGCAGCCTTCTCCATCCTGTGTTCCAGGGAT
GGCCAGGAAATTGCTGTGGTTTACTTCCGGGATGGCTACATGCCTCGTCAGTACAGTCTA
CAGGTTGGTATTTTCTGTGAGACCATTCTTTGCCTCCTGGGACCCACAAGAGCTCCACAG
AGACCCAATTCAGGCTTATAACAACCTGGGTTTTCCGAGTCCTCACTTCACTTCTTTCTC
AGGGAGCTTGCTGCTAGAACCTCCTATCCTCCCTCAAGCCTTTTGCTACCTATCACTCTA
CACAGTCTTCTAGAATTTGAATCCTCAGGAATCCACAGAGCTTCAGCCATTTACACTGTT
TCCAGAGATGTGCTGGCAAATGTTTAACAACAATCAGCTCTCACTGGTTGATATAAGCCA
GTTCCAGCATACTGCTGACCATTTTTTTTCCTGCCAACTCTTACCTTTCCTTTATCTGAA
TCAGAAAGTTTTATCATCTCCTCATTCATGTTAATGACAGTTATATCACCTCATTTTGCT
ATCCTACCATGTAGTTTCATTAGTTTCCACATCCATTATTTCATTTAACCCTCACAACCA
CTCGGTGAGGCATATAATTATCCCCATTATACAGATGGAGAAACTAACGTTTAGAGAGAT
GGAGAGGCTTCTCTAAGGCCCTACAGGAAGTTCCCAGGTTTTCTGACTTTCAGGCCGATG
GTATTCCCATTCTTTCTCCTCTGCTCCTAACATCCACATCATGGAGAGGCTAAGAAGCTCT
GCTCTCAGCTGGGAGATGATAAAGGAGGAAATAAGTTTAGAAATACCATGGGCAGTGAGC
TGGAGGTCATGAGCTTGACTGCCTCTGTGTGATGATGGGCAAGTTCCTGACCCTTTCTAG
GTCTGTTTCTATGAGCGGGGGGAGCTACACTAGAAAACTGAGGGGGCTCCTTCTAGGTCT
GTAATTCATCTAGGACTCCCCCCGAGGGTTGAGCTCCACATGAGGAGGCTCTATAGAGGT
GGTATCTCGATAGAACATCCTTTTCTTTAGATAGGTGGTTAGCAGTGGTGGCAACTTGCT

【図７－８】

GACTACAGGAGAGATAAACTGTCTATTAGAAAAATAGGTCTAGGCCGGGCACGGTGGTTC
ACGCCTATAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGTGGATTACCTGAGGTCAGGAGT
TCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGC
CGGGCGTGGTGGCATACCCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGACGCTGAGGCAGGAGAATTG
CTTGAGCCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTAAGTTGAGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTG
GCTGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAGAAATGGGTCTAGATTTCAAAA
CACGACAAAGAAAACTTAGAAGAGTTTGAGATAACAAGGAAGGAAAGTAGTGTTTAAAGA
GGTAGACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTTTTGCTCTTGTTGTCACCAGGCTGGAGTACA
GTGGTGCGATCTCGGCTCACTGCAACCTTTGACTTCCAGTTTCAAGCGATTCTCCTGCCT
CGGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCACCCACCACCACACCCAGCTAATTTTTGTAT
TTTTAATAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTTAC
GATCCACCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTTAGCCACCACACCTGG
CCAAGAGGTAGACATTTTAGGGAACTGAGCAGCTCAGAGCAGGTTTAGACATGGAGAGA
GATCTAGAAGGCTTAGTGACTTACTAGATGACCCTGGGCAAGTCCTTGCTTATCTTTGGT
TTTGCTTTCCTGCTTCTACCATAATGGGGTATTTCTCTGGGTTTATTTCTGATGTTCTGG
TCACGTGTGATTCTGCGTGGAATGCCAGACTAGTAGTTGGGTTCCTGGGGTTATTGATGA
AGATCAGGTCAAGGTGCTACAGGTGGACCAGTAGTATCAAAGGAAGGACAGCATTGGGTG
GGGGTCACAGGAGAGACCTGATCCTGCTGTGTGCAGTTTGCAGTGGTCTGGAGCCAAGGA
CAGACTGTCTCCCCATTGCATGAGAATGGGAACCAGAGTTGGGAGGCATGATCCCCTGCT
GTTTCCTTGCCTTTATACCCTCAGCTCTTGTGGTAATAAACCATTCATCCTGTGATCAT
CCACTTGAGACCTGTGTTCATATTATTCTCTTAGCCTGAGTATCCCTTCCCTATTGAGTC
TCACTTGTCAGGCTCTACCTGTCCTTCAGAACCCCACTCAAATTTCAACTTATTCAGCAA
CAACAACAAATATTTATTGAGCAACTACAAAGTGCCAGGAACTGTGTTAGACACTGGAGA
TACAACAGAAAATGAGGAAAATGATAAGAGCCCTGTGCTATGAGCTCAGATCTGGTCA
GAGAAATGGGCATCAGAAAGTAAACAAAAATATGGCCATTTACTGTGGCTCGTACCTGTA
ATCCCAGCACTTTGGGAGGCCTAGGTAGGTGGATTGCATGAGCTCAGGAGTTCAAGACCA
GCCTGGGCAACATGGCAAAACCCCATCTCTACAAATAATACAAAAATTAGCTGGGTGTGG
TGGCGTGCACCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGAGGGAGGATCACTTGAGCCC
AGGAGGTAGAAGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCGCTGTTGCACTCCAGTCTGGGTGACAGA
GCAAGACCCACGTCTCAAAAGAAAAAAAAAGTAAACAAAAATAGGAAAAAAAAATTGGGA
TTTGTGTGTGTATGTTTGTGTGCGTGTGCGTGTATGTGTGCATGTGTGTGTTTATGTCTC
AGGTAACTGCTTTCAATGAAACAACTGGGTAAAAAGAGAATTATGGGAAATCCACATTAA
ATAGAGTGGACAGGGAAGCCTTCTCTGAAAAGGTGACATTGAGCTGAGATGTAAGGATTG
TAAGGATCCAGCTATGCATGGGAAAAGCCGAAAGGAAGGGGGTTTCAGGTTGAGGGAAAA
GCAGTGCAGGCCCTGAGGAGGGAAAGAGCTTTGTGATTTGAGGAATGACAGGCCTGTGTG
AGTAGAATGGCAGAGACTAGGAGTCAGGGATGGTACAAGGTTGAAAAAGTAGACAGGAGC
CAGCTCCTGAAGGATCTTGAAGGCCATGGTAGGGAGTATGGAACACAGTGGGAAGCTGAG
CACGTAGACAAATGTTCTACCCTTACACCTTCTATTGTTTCCCACAGATTGGGGGATTCT
TGCCTTTGCAGGGGCTCACAGTCTGGCACAATGATACATAACTACAACATATCACACCTG
GCTCACAAGGATGTTAGAATGATCCTGGGTGATAATGAGGGTGAAGATACAAATCATGAT
ACCTGGCACCTAATGGATGGATGTTCAGTAAACGTCAGCTGAAGTAAAATAAAGTCGAAT
TCCTTTTGTCTTCTTCCCTCTGCAGAATTGGGAAGCACGTCTACTGCTGGAGAGGTCACA
TGCTGCCAAGTGCCCAGACATTGCCACCCAGCTGGCTGGGACTAAGAAGGTGCAGCAGGA
GCTAAGCAGGCCGGGCATGCTGGAGATGTTGCTCCCTGGCCAGCCTGAGGCTGTGGCCCG
CCTCCGCGCCACCTTTGCTGGCCTCTACTCACTGGATGTGGTACGTGGGCAGCCTGTTTC
TCCTACCACAGGCCTCCTAGGTGGCAGAGACCTACAGCCCAATGTGTTGGGGAGGGTGGA
GCTGGCATTGTGACAAGGGGAAGGTGGAGCTGGCAAGGTTGGTGATGCTCTGGAGAACCC
CTAGAACTCTGAGCAGAAGGGCAGCCTCATAATGGAAGGATGGGGCTGGAATCCATTGT
AAGCTCCCTCAGCAAAGGTAGAGATGAGGATGGCAACCAGAGGGAAGGGACTAAGGCAGG
TGGCAAGAATTGAGAAGTGTATCAGGCTGCCTGCTGCAGAGCCCTGAGCTGTTGCTAAAG
AAAGGCCTGTTCTCATTGCATCGGCTGCTGCAGGGGTTTGTTGGGAGTGTCATCCAGAT
AGTAGCATCCTGCCTGAAGGAATTTGTGGCTGTTCTCCCTCCTGCTCTTCCTCTGATGCT
GCTCTGCATAACCAGCTGGACCTAAGCTTCTTGCCTCTTTAGCCTTTAAACTTTTGATAA
CTGCTTTCTGCCTCCTGCCAGGGTGAAGAAGGGGACCAGGCCATCGCCGAGGCCCTTGCT

【図７－９】

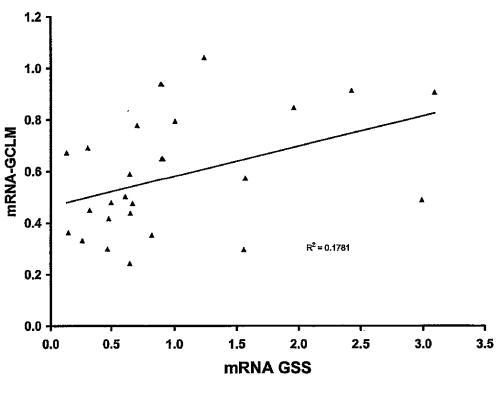
GCCCCTAGCCGGTTTGTGCTAAAGCCCCAGAGAGAGGGTGGAGGTAGGTGGATCTCCCTT
TGCAGGGCTCCTCAATGAGAGGGACTAGCAGGCTGTGGCCAGTGCTCATTGGCACTTACT
CTGGGCACAGTCCCGGGCATGGGGGAAACTATTGGAACTGACACAGGCCACATGTTGGAC
AGTGTCCCCTAAGACCCTGTGACCAAGTCCGGGAGCACAGGGGAATCTGATTAACCAGCA
TTGAAGGGTTTGGACAAGTTTTACCTGAGGTGCCTGTGGGTAGATTGTTGGGAAGTAGAG
TAGGGTCATATTAGGAGACTGGAGAGAATACATGCTTTTCCTTTCTAGTTTGAAACT
CCTTGAGGTCAGGGGTCATGTCTGCCTCTCCAGAGGAGAGGAGTTTTTTTAATCTTTGTCT
TAAGAGGTGGGTAGGAATTTCCCAGGTGGAAAGGAGGAAGAGTGTTCCATACAAAAGGGA
CAACCTCAAGCCAAGGCACCGGGCCATGAAAGTGTGAGATGTTTGGAGGTTAATGAGAAA
CTGGTGAGGCTGGAGGGGGAGCTGGGAGGGGACAGGGATTTAGGCTGGAAAAATGGTTTG
CATCCTGATTATAAAGGGCCTTGAATATATACTGAGAAATTGGATTTTATCTTAAGGGCA
GTGGGAAGCCATTAGGGAGTTTTAAGCCAGGAAGGGACACATTGATCCAGGACTCAAGTG
GTTAGCAGTGGTGGGAACTTGCAAAACTTACAGTTTCTGCATTGTAGAAGATGTCCTGGA
ATGAGGGGAGACACTGGAAGCAGAAAGACCGTGGAAGAGGCTGATACAGTTGTTCAGAAG
AGCAACGTAGAGGCCTGGGCTAGGGCTATGACTATGGGGCCAACTGGAGAGACATGTCCT
AGATAGTGAGAGGGTAGTGGAAGGGAGGAGTTAAATATGACTCAGGGGTACCTTTTGCCT
GATTGGGAGTAGGAAGGTCCAGGAGGGGCAGGTTCAGGCAGAAGTAATAAGTTCTGCTTG
GACAAGTTGAGTTTGTTTGGGGGCCAGTCATATGATGTCTAAGCAGGGAGCCTGCATTAA
ATATTTGGAAGTTAACAATTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGATTCTCGCTCTGTCACCAG
GCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTTGGCTCACTGCAACCACTGCCTCCCAGGTTCAAGCGA
TTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGTGTGCGCCACCACACCCAGCT
AATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCATCATATTGGCCAGGATGGTCTCAATCT
CTTGACCTCATGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCC
ACCATGCCCGGCCGGAAGTTAACAATTTTTAGGGTATAGATGGAGACTCAGGAATAGGAG
AGATCTCCTTGGGAAAATGTACATGGGGGAGAGAGCAAGCGTGGAGGACCAATTCCCCTG
GGACCCCAGCATTTAAGAGAAGGAGCAGCAATGGAGCTTGAGAAGGAACAGCTGTAGGT
AGGAGGAGAACCAGGGCAGAACAGTGTAGTGGAAGATGTGTTCACTGCATGAGTAAGGGC
TCTCCTGTCAAAGTGAGCTTCCCTCCTGAGAAGCCAGATATGCCCTGGCTTCACTGAGCG
GGTGCCAGGAACTGAGGCTGCTGACTTGCCCATGTGGCCCCAAAAGTGAGGGCATGGGAT
GGAGGAGGTAGGCAGAGGGTCCAGGGTGACTGGCCAGTTTCATTGCAGGTAACAACCTAT
ATGGGGAGGAAATGGTACAGGCCCTGAAACAGCTGAAGGACAGTGAGGAGAGGGCCTCCT
ACATCCTCATGGAGAAGATCGAACCTGAGCCTTTTGAGAATTGCCTGCTACGGCCTGGCA
GCCCTGCCCGAGTGGTCCAGTGCATTTCAGAGCTGGGCATCTTTGGGGTCTATGTCAGGT
GAGCCAATCAGGAGAAGCTCTTTCCACTACCTGCTTGCAAGAGTGCCAGCCAAGTGAGCC
AGCCTAGAGGGGAACACTGGAAAGAGTCAGGAATCCTGGGCTTCGGTGCCAGCTCTGCCA
ATCACTAGCTTTATTACCTGTTTCTTTATCTATTAAATGAGGCCAAGGACCCAAGACCTG
CCCACCTTACCAGGGTATCAGATGAAGCCCTGATGAGAAGTCCTTTGCAACCGTGAAGGA
AACTCCAAATAGCACCAAGAGGACTCAGAACACATGGTTTGACAACCTAGGACTAGAAGG
AGACTCCAGAGAGGCATAGAGACTCTAAAATCCTAGCACTTTCTTGGTATAGACAGTTAC
CCAGGTACTGCTCAGCTGGGTCCAGGGAAGGTCCTGGGTTTGGGGCTGAGTCCAGGTGAT
GTGTGTCCCCTGCCTCCATTTCTATAGGCAGGAAAAGACACTCGTGATGAACAAGCACGT
GGGGCATCTACTTCGAACCAAAGCCATCGAGCATGCAGATGGTGGTGTGGCAGCGGGAGT
GGCAGTCCTGGACAACCCATACCCTGTGTGAGGGCACAACCAGGCCACGGGACCTTCTAT
CCTCTGTATTTGTCATTCCTCTCCTAGCCCTCCTGAGGGGTATCCTCCTAAAGACCTCCA
AAGTTTTTATGGAAGGGTAAATACTGGTACCTTCCCCCAGCTTTCCATCTGAGGACCAGA
AAAGTTGTGTCTCCCTTAGATGAGATCTAGACGCCCCCAAATCCTTGAGATGTGGGTATA
GCTCAGGGTAAGCTGCTCTGAGGTAAAGGTCCATGAACCCTGCCCCACTCCTGTCAGCCC
CTCATCAGCCTTTTCAGCAGGTTCCAGTGCCTGACTTGGGATAGGACTGAGTGGTAGGAG
GAGGGGGAGTGGAGGGGCATAGCCTTTCCCTAATTCTGCCTTAAATAAACTGCATTGCT
GATTCAGTGATGATTCCTTACTTCGTGCATAGAGGGGAGGCGGGAGCTGTAATCTACGTT
AGCCCACTTAAGATGTATTAGAGCAGGGAAGTGACTGGTCTGTAATCAGGGTCCCCCTAG
ACCAGTCTCTACAGGTGGAACCCTGAAGTTTCAATCCTTAGCCACCCACTAATGCTCTTA
CTGGATCACAGGGAGGAATGAGAGTCCCTGGCAGGAGCCCAGGAGGGAAGGCAACCAAGA
TGGGACATACATAACAGTTGTGAACTGGCTTCAGTCACTTTCCTGCTTAGCTCAGGGGCT

【図７－１０】

TGTCAAAGGCCCTGTCAGTGAAGCCTCCTTCGCTCTGCCCAAACCAAAAGTTCTAGAAGG
AAGATATTGGGGATAGTCCTAGGAAATACCCCCTCCCTTCCCATCTGCCACACAAATCAGA
GCCACTAATGAATATACAGCCTCAGGGCACAGATACCTAAGAAAACAAGTCACCACTTCT
TGAGATCACAGGCTTTATTCCTACAACCACAGGGCTTGAGCCTGACTGGGGCAAGAAAAC
AGAGTTTCATCTGAGAATGTCTCTTATGGGCTGGGTTCTGTTCAGGGGAGGGTGGGAACA
GAGGACAAGGAAGACAAGCTCCTCTGGCCCTAGGAACAAAACACATTTACTCCTTCAAAG
AAGCAGATGATCTGAATACCCTCTGGAGACTGAATCTGCCCATACAGCCCCTGGAGCCAA
TGGGCAGACAGTACTGGCATCTGGCACAAAAGGGAATTCAGACCCAGAACAGAAGCAGCA
AAATATTTTAAAAATAGTAAATTGTTCCTGGACTCACAAATCATTGTTTTTAAGGGCAAG
TGCATGCCCAATATAAGTACTGGGGCTTCCTAAGAGAGCTGACATAGGATTACACAGCTG
CCTCCCTGCTTCAGTGGAGGCCCTCACATCCCCTTTGAACACTTAACTTGGGTAGGAGAG
GTAGCCTTTTCGTCTCTGTTCTGGGTTCTGAGAGCTCTGCAGTCTGGAGGCACAGCAGAC
TGAGGCTGACCTGGGCCCTGTCCTTTCTGCCTGGCAGTCACAGGATGTTGTCTCATCCTG
GAGACAAAGCTGGTTTCCGGTCCCAGACAGCTGGTCAAGGGAGGGTAGTGTGGGTCAACA
CTGGCCCTCAGCACTCCTGAGGGGGCAAAGAGGATGGGCAAAGTTTGGAGCAGGAGGAAT
CCTA

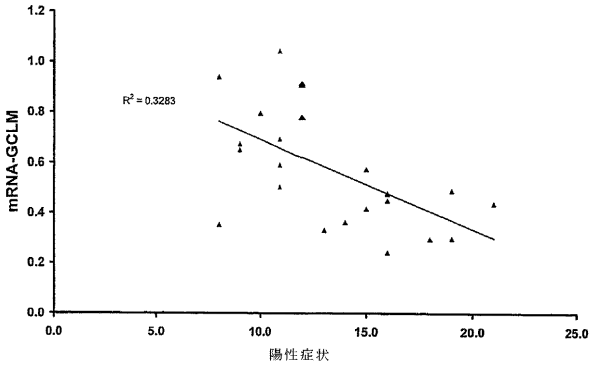
【図８】

Figure 8



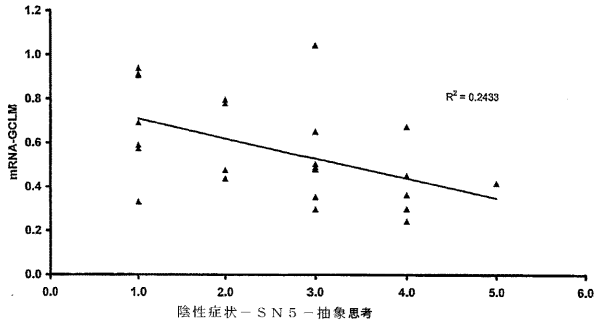
【図９】

Figure 9



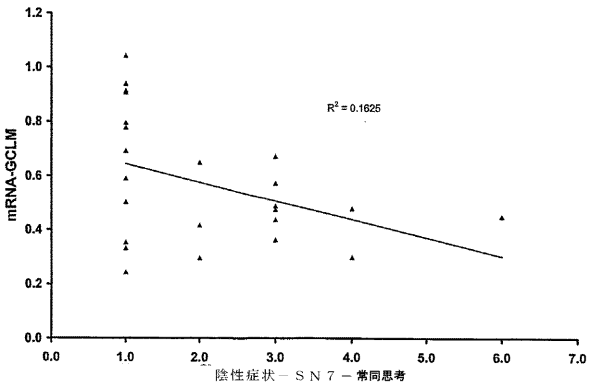
【図１０】

Figure 10



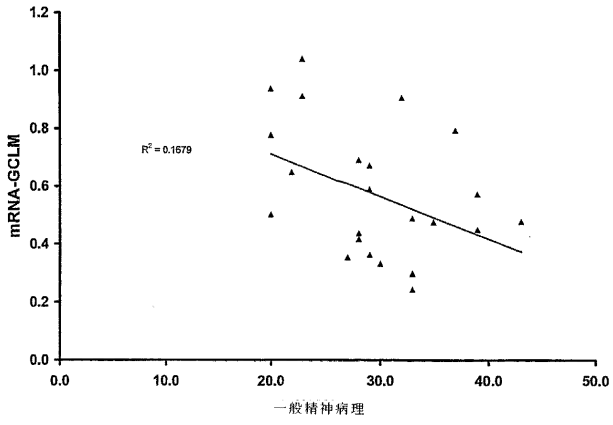
【図１１】

Figure 11



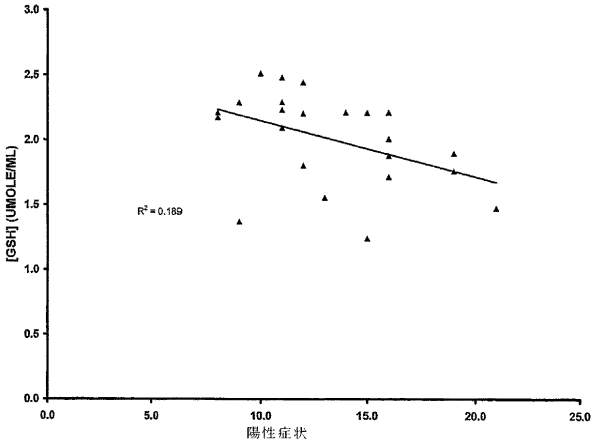
【図１２】

Figure 12



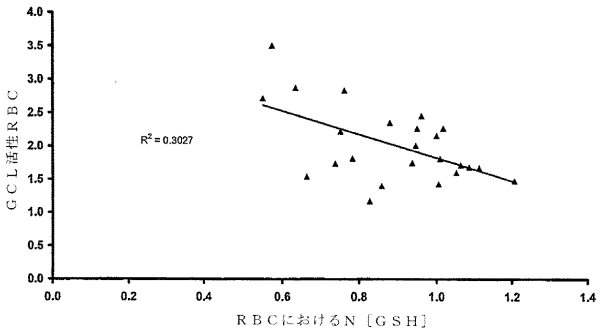
【図１３】

Figure 13

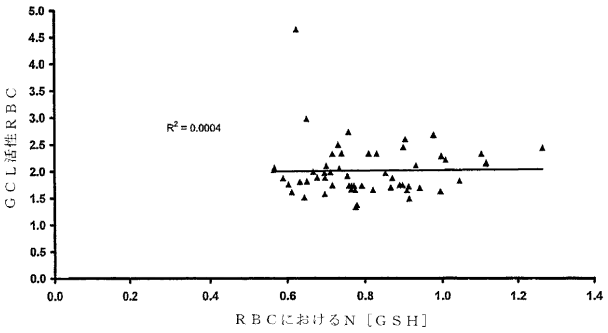


【図１４】

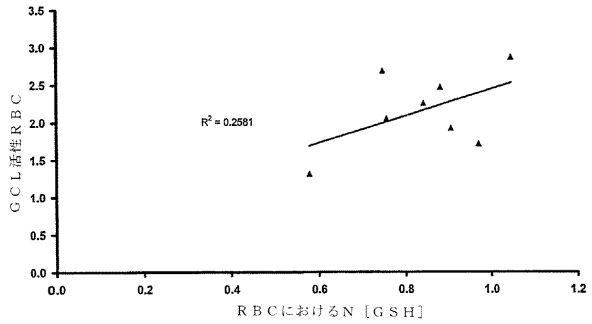
Figure 14



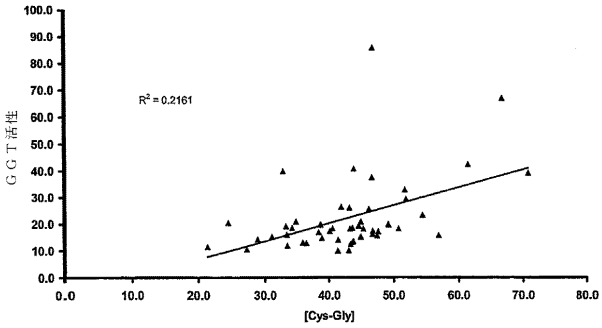
【図１５】
Figure 15



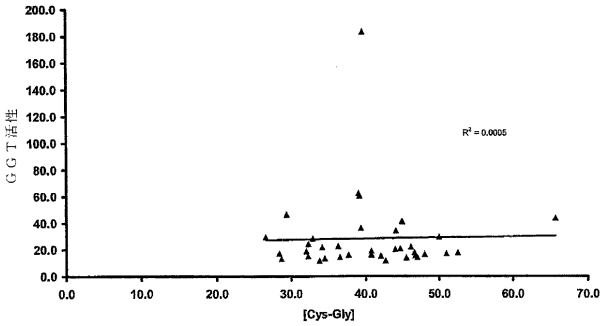
【図１６】
Figure 16



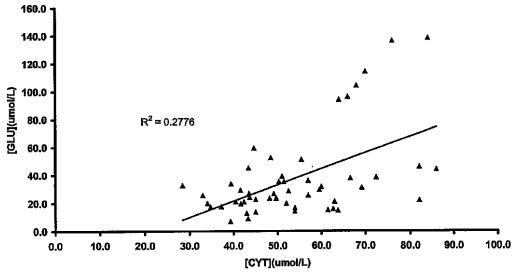
【図１７】
Figure 17



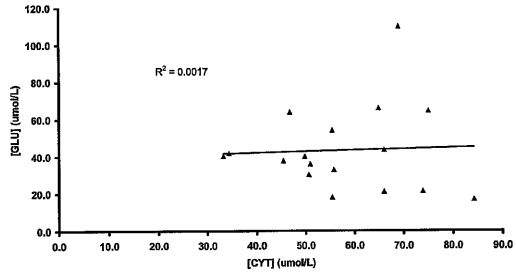
【図１８】
Figure 18



【図１９】
Figure 19



【図２０】
Figure 20



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12Q1/68

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

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88/07541 A (CHIRON CORPORATION) 6 October 1988 (1988-10-06) see whole doc. esp. esp. seq id 2	43
A	WO 00/75668 A (CUENOD, MICHEL; DO-CUENOD, KIM, QUANG) 14 December 2000 (2000-12-14) the whole document	
X	MARCUS D.L. ET AL.,: "increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimers' disease" EXP. NEUROLOGY, vol. 150, 1998, pages 40-44, XP002322139 the whole document	1-49, 60-63, 67-69
	-/--	

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

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 March 2005	19/04/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Mueller, F

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000337

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KULOGLU M. ET AL.,: "lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with chizophrenia and bipolar disorders" CELL BIOCHEMISTRY AND FUNCTION, vol. 20, 2002, pages 171-175, XP002322140 see whole doc. esp. discussion and Fig. 3	1-49, 60-63, 67-69
X	HUANG C.-S. ET AL.,: "amino acid sequence of rat kidney glutathione synthetase" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 92, February 1995 (1995-02), pages 1232-1236, XP002322141 see whole doc. esp. p.1233, 1.col., 2. par.	50,66
A	DAHL N ET AL: "MISSENSE MUTATIONS IN THE HUMAN GLUTATHIONE SYNTHETASE GENE RESULT IN SEVERE METABOLIC ACIDOSIS, 5-OXOPROLINURIA, HEMOLYTIC ANEMIA AND NEUROLOGICAL DYSFUNCTION" HUMAN MOLECULAR GENETICS, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 6, no. 7, 1997, pages 1147-1152, XP002950123 ISSN: 0964-6906 the whole document	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/000337

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 50,52,53,54-58,59,64,70-77
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 37,85,88,89,93,97,184,185 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 37,85,88,89,93,97,184,185 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Present claims 1,12,17,30,37,43,59,65,67,89,93,102, 104,108, 110,111,121, 148,171-173 relate to an extremely large number of possible compounds/methods. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely methods and compositions comprising the genes of GCL,GCLM,GPX,GPX1,GSS defined by the seq ids 10-19 and oligonucleotides defined by seq ids 1-9.

Present claims 52-53,54-58,59,64,70-77relate to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely to means for determine the expression of GSH-regulating proteins.

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods/apparatus. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/ by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently no search has been carried out for those claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/000337

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8807541 A	06-10-1988	WO 8807541 A1	06-10-1988
WO 0075668 A	14-12-2000	AU 5969800 A WO 0075668 A2	28-12-2000 14-12-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/09	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	４Ｃ０８６
C12M 1/00	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ｆ	
A61K 38/00	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｍ	1/00	Ａ	
A61K 31/7088	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	37/02		
A61K 48/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7088		
A61P 25/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	48/00		
A61P 25/30	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/00		
A61P 25/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/30		
A61P 25/28	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/18		
A61P 25/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/28		
A61P 25/20	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/08		
A61P 25/14	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/20		
A61P 25/24	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/14		
A61K 45/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/24		
G01N 33/53	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00		
G01N 33/68	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
G01N 33/60	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/68		
G01N 33/50	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/60	Ｚ	
G01N 33/15	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/50	Ｚ	
G01N 37/00	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/15	Ｚ	
		Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	
		Ｇ０１Ｎ	37/00	１０２	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミシェル・キュエノ
スイス、ツェーハー－１８１４ラ・トゥール－ドゥ－ペル、シュマン・ドゥ・ラ・ベック４２番
(72)発明者 キム・クアン・ドー－キュエノ
スイス、ツェーハー－１８１４ラ・トゥール－ドゥ－ペル、シュマン・ドゥ・ラ・ベック４２番
(72)発明者 ミリアナ・トシ
スイス、ツェーハー－１００６ローザンヌ、アヴニュ・デュ・セルヴァン１１番

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 AA40 CA26 CB01 DA12 DA13 DA35 DA36 DA77 FB02
FB03 FB05 FB06 FB08 FB15
4B024 AA01 AA11 AA19 BA07 BA08 BA10 CA04 CA05 CA06 CA09
CA10 CA12 DA02 EA04 FA02 FA07 FA10 GA11 GA18 HA08
HA09 HA12 HA14 HA19
4B029 AA07 AA21 AA23 BB20 CC03 FA12
4B063 QA01 QA12 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ20 QQ22 QQ26 QQ40
QQ42 QQ44 QQ53 QQ80 QR02 QR06 QR08 QR20 QR32 QR33
QR36 QR42 QR48 QR49 QR55 QR57 QR59 QR62 QR66 QR67
QR69 QR77 QR82 QS03 QS05 QS10 QS12 QS16 QS17 QS24
QS25 QS28 QS36 QS39 QX02 QX07 QX10

4C084 AA02 AA03 AA13 AA17 BA01 BA08 BA22 BA23 CA18 MA16
MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 MA56 MA58
MA59 MA60 MA63 MA66 MA67 ZA021 ZA051 ZA061 ZA121 ZA151
ZC392
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60
MA63 MA66 MA67 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA15 ZA18 ZA22
ZC39

专利名称(译)	精神障碍的诊断和治疗		
公开(公告)号	JP2007524408A	公开(公告)日	2007-08-30
申请号	JP2006548276	申请日	2005-01-14
[标]申请(专利权)人(译)	诺华FORSCHUNGSSTIFTUNG		
申请(专利权)人(译)	诺华文件夹顺控股格哈德TIFF到ING		
[标]发明人	ミシェルキュエノ キムクアンドキュエノ ミリアナトシ		
发明人	ミシェル·キュエノ キム·クアン·ド-キュエノ ミリアナ·トシ		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/02 C12Q1/25 C12Q1/28 C12Q1/48 C12N15/09 C12M1/00 A61K38/00 A61K31/7088 A61K48/00 A61P25/00 A61P25/30 A61P25/18 A61P25/28 A61P25/08 A61P25/20 A61P25/14 A61P25/24 A61K45/00 G01N33/53 G01N33/68 G01N33/60 G01N33/50 G01N33/15 G01N37/00		
CPC分类号	A61P25/00 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/18 A61P25/20 A61P25/24 A61P25/28 A61P25/30 C12Q1/6883 C12Q2600/156 C12Q2600/158 C12Q2600/172		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/02 C12Q1/25 C12Q1/28 C12Q1/48.A C12N15/00.A C12N15/00.F C12M1/00.A A61K37/02 A61K31/7088 A61K48/00 A61P25/00 A61P25/30 A61P25/18 A61P25/28 A61P25/08 A61P25/20 A61P25/14 A61P25/24 A61K45/00 G01N33/53.D G01N33/68 G01N33/60.Z G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/53.M G01N37/00.102		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA35 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB06 2G045/FB08 2G045/FB15 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA19 4B024/BA07 4B024/BA08 4B024/BA10 4B024/CA04 4B024/CA05 4B024/CA06 4B024/CA09 4B024/CA10 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/FA07 4B024/FA10 4B024/GA11 4B024/GA18 4B024/HA08 4B024/HA09 4B024/HA12 4B024/HA14 4B024/HA19 4B029/AA07 4B029/AA21 4B029/AA23 4B029/BB20 4B029/CC03 4B029/FA12 4B063/QA01 4B063/QA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ20 4B063/QQ22 4B063/QQ26 4B063/QQ40 4B063/QQ42 4B063/QQ44 4B063/QQ53 4B063/QQ80 4B063/QR02 4B063/QR06 4B063/QR08 4B063/QR20 4B063/QR32 4B063/QR33 4B063/QR36 4B063/QR42 4B063/QR48 4B063/QR49 4B063/QR55 4B063/QR57 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR67 4B063/QR69 4B063/QR77 4B063/QR82 4B063/QS03 4B063/QS05 4B063/QS10 4B063/QS12 4B063/QS16 4B063/QS17 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX02 4B063/QX07 4B063/QX10 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA18 4C084/MA16 4C084/MA17 4C084/MA22 4C084/MA23 4C084/MA35 4C084/MA37 4C084/MA43 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA63 4C084/MA66 4C084/MA67 4C084/ZA021 4C084/ZA051 4C084/ZA061 4C084/ZA121 4C084/ZA151 4C084/ZC392 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA55 4C086/MA56 4C086/MA58 4C086/MA59 4C086/MA60 4C086/MA63 4C086/MA66 4C086/MA67 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA05 4C086/ZA06 4C086/ZA15 4C086/ZA18 4C086/ZA22 4C086/ZC39		
优先权	60/536624 2004-01-15 US 60/613012 2004-09-23 US		
其他公开文献	JP2007524408A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明一般涉及精神障碍如精神分裂症或其倾向性相关的神经，生理和精神障碍领域。本发明进一步涉及与正常表达，其核酸序列或它们的活性被改变时有关的精神障碍相关的基因和蛋白质。因此，本发明涉及精神障碍的诊断方法和预防和/或治疗方法。本发明还涉及用于诊断精神障碍的组合物和诊断用试剂盒。本发明还涉及蛋白质或多核苷酸在制备用于治疗和/或预防精神疾病的药物中的用途，以及用于预防和/或治疗精神疾病的药物组合物。本发明还涉及筛选精神障碍调节剂的方法。更具体地，本发明提供了一种人细胞内谷胱甘肽（GSH）水平，和/或至少一个多态性和/或所涉及的GSH-氧化应激相关基因表达的调控的基因的至少一个拷贝的至少一个用于确定多态性组合，组合物和试剂盒，微阵列和试存在该方法它涉及药物。患者的治疗和/或药物组合物用于预防使用本发明进一步的精神，在参与调节精神疾病细胞内GSH水平和/或GSH氧化应激相关基因的表达的基因的多态性特异性蛋白质或多核苷酸，用于制备用于治疗和/或预防病症的药物

プライマー

遺伝子	配列番号	配列	プライマー/プローブ
GCLM	1	5’ CACAGCGAGGAGCTTCATGATTGTA 3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00157694_m1	プライマー対
GSS	2	5’ TGATGGTGCTGGAAAG 3’	プローブ
	3	5’ CTGCCTTCCTGGAGCAAACT 3’	フォワードプライマー
	4	5’ CGAGCGGTAAAGTCATCCTGTT 3’	リバースプライマー
GPX1	5	5’ TCTTGGCGTTGTGGTGATGC 3’	プローブ
	6	5’ CCCGTGCAACCAGTTTGG 3’	フォワードプライマー
	7	5’ GACGTACTTGAGGGAATTCTGAAT 3’	リバースプライマー
Xc-系4F2 Xc-系xCT	8	5’ CAGCTGCCCTTCCTGGACAGCCTAT 3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00374243	プライマー対
	9	5’ TATGCTGGCTGGTTTTACCTCAACT3’	プローブ
		Applied Biosystems assay # Hs00204928	プライマー対