

(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2008-532495  
(P2008-532495A)

(43) 公表日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	2 G 0 4 5
G O 1 N 33/48 (2006.01)	G O 1 N 33/48 P	4 B 0 2 9
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 Y	4 B 0 6 3
G O 1 N 33/68 (2006.01)	G O 1 N 33/68	
C 1 2 Q 1/48 (2006.01)	C 1 2 Q 1/48 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-556302 (P2007-556302)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月15日 (2006.2.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月9日 (2007.10.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/005533  
 (87) 国際公開番号 W02006/089062  
 (87) 国際公開日 平成18年8月24日 (2006.8.24)  
 (31) 優先権主張番号 60/653, 217  
 (32) 優先日 平成17年2月15日 (2005.2.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

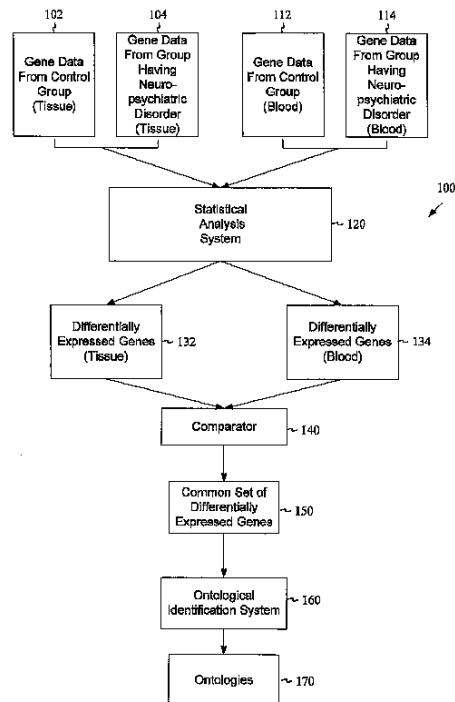
(71) 出願人 507275970  
 リージェンツ オブ ザ ユニバーシティー  
 オブ カリフォルニア  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 946  
 07-5200, オークランド, フラ  
 ンクリン ストリート 1111, フィ  
 フス フロア  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経精神障害に関するバイオマーカーの検出

(57) 【要約】

システム及び方法は、神経精神障害における病因学的因子の逐次的同定、優先順位付与、確認及び有効化を目的とした包括的な高スループットの試行法を提供し、その一部はこれらの疾患のバイオマーカーとして利用することもできる。システム及び方法は種々の実験及び非実験の条件下において種々のサンプルに由来する種々の組織における遺伝子発現のパターンを測定し、そして、これらの条件下において観察された遺伝子発現プロファイルの間の相違及び同様性を使用することにより、神経精神障害の危険性及び治療の個別の遺伝子発現プロファイルを明確化する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記工程：

神経精神障害を有さない第 1 の対照セットから得られた脳組織において発現された遺伝子データの第 1 のセット、及び神経精神障害を有する個体の第 1 のセットから得られた中枢神経系組織において発現された遺伝子データの第 2 のセットについて統計学的分析を実施して、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の第 1 のセットを同定すること；

神経精神障害を有さない第 2 の対照セットから得られた血液において発現された遺伝子データの第 3 のセット、及び神経精神障害を有する個体の第 2 のセットから得られた血液において発現された遺伝子データの第 4 のセットについて統計学的分析を実施して、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の第 2 のセットを同定すること；ならびに

示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の前記第 1 のセットを、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の前記第 2 のセットと比較して、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の共通のセットを同定すること

を含む、方法。

## 【請求項 2】

示差的に発現された遺伝子の前記共通のセットに関連する遺伝子オントロジー 1 つ以上を同定することを更に含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

前記遺伝子オントロジーの 1 つ以上が、生物学的プロセス、分子機能又は細胞内構成要素からなる群より選択される、請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

神経精神障害を有さない前記対照セットから得られた前記血液及び前記神経精神障害を有する個体の前記セットから得られた前記血液中の遺伝子発現の第 2 の測定を用いて、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の前記第 2 のセットを評価することを更に含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 5】

遺伝子発現の前記第 2 の測定が、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を含む、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

神経精神障害を有さない前記対照セットから得られた前記中枢神経系組織、及び前記神経精神障害を有する前記個体のセットから得られた前記中枢神経系組織中の遺伝子発現の第 3 の測定を用いて、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の前記第 2 のセットを評価することを更に含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 7】

遺伝子発現の前記第 3 の測定が、免疫組織化学を含む、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

前記中枢神経系組織が脳組織を含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 9】

前記脳組織が前頭前野背外側部 ( D L P F C ) 組織を含む、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 10】

前記血液が末梢血球を含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 11】

システムであって、以下：

統計学的分析システムであって、

神経精神障害を有さない対照セットから得られた中枢神経系組織において発現された遺伝子データの第 1 のセット、及び神経精神障害を有する個体のセットから得られた中枢神経系組織において発現された遺伝子データの第 2 のセットを受容し、示差的に発現された遺伝子 1 つ以上の第 1 のセットを作製する；

神経精神障害を有さない前記対照セットから得られた血液において発現された遺伝子

10

20

30

40

50

データの第3のセット、及び神経精神障害を有する前記個体のセットから得られた血液において発現された遺伝子データの第4のセットを受容し、示差的に発現された遺伝子1つ以上の第2のセットを生成する；

ように作動可能である、統計学的分析システム；ならびに

示差的に発現された遺伝子1つ以上の前記第1のセットを、示差的に発現された遺伝子1つ以上の前記第2のセットと比較し、そして、示差的に発現された遺伝子1つ以上の共通のセットを作製するように作動可能なコンパレータを含む、システム。

【請求項12】

示差的に発現された遺伝子の前記共通のセットに関連する遺伝子オントロジー1つ以上を作製するように作動可能なオントロジー同定システムを更に含む、請求項11記載のシステム。

10

【請求項13】

前記オントロジーが、生物学的プロセス、分子機能又は細胞内構成要素からなる群より選択される、請求項12記載のシステム。

【請求項14】

前記オントロジー同定システムが、MADCAPオントロジー同定システムの実行を含む、請求項12記載のシステム。

【請求項15】

前記統計学的分析システムがCORGN統計学的分析システムの実行を含む、請求項11記載のシステム。

20

【請求項16】

前記中枢神経系組織が脳組織を含む、請求項11記載の方法。

【請求項17】

前記脳組織が前頭前野背外側部(DLPFC)組織を含む、請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記血液が末梢血球を含む、請求項11記載の方法。

【請求項19】

方法を実施するためのコンピューター実行可能な指示を有するコンピューター読み取り可能な媒体であって、前記方法が下記工程：

30

神経精神障害を有さない第1の対照セットから得られた脳組織において発現された遺伝子データの第1のセット、及び神経精神障害を有する個体の第1のセットから得られた中枢神経系組織において発現された遺伝子データの第2のセットについて統計学的分析を実施して、示差的に発現された遺伝子1つ以上の第1のセットを同定すること；

神経精神障害を有さない第2の対照セットから得られた血液において発現された遺伝子データの第3のセット、及び神経精神障害を有する個体の第2のセットから得られた血液において発現された遺伝子データの第4のセットについて統計学的分析を実施して、示差的に発現された遺伝子1つ以上の第2のセットを同定すること；ならびに

示差的に発現された遺伝子1つ以上の前記第1のセットを、示差的に発現された遺伝子1つ以上の前記第2のセットと比較して、示差的に発現された遺伝子1つ以上の共通のセ

40

ットを同定することを含む、コンピューター読み取り可能な媒体。

【請求項20】

前記方法が、示差的に発現された遺伝子の前記共通のセットに関連する遺伝子オントロジー1つ以上を同定することを更に含む、請求項19記載のコンピューター読み取り可能な媒体。

【請求項21】

前記遺伝子オントロジーの1つ以上が、生物学的プロセス、分子機能又は細胞内構成要素からなる群より選択される、請求項20記載の方法。

【請求項22】

50

第 1 の哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞におけるセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを検出又は決定することを含む神経精神障害を診断する方法であって、精神病的心的障害を有さない哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルに相対比較した場合の前記第 1 の哺乳動物の前記細胞におけるセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加が前記第 1 の哺乳動物における精神病的心的障害を示す上記方法。

【請求項 2 3】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

前記生理学的サンプルが生理学的流体サンプルである、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 5】

前記生理学的流体サンプルが血液である、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

前記細胞が末梢血球である、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 7】

前記障害が統合失調症である、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 8】

セレン結合タンパク質の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 9】

セレン結合タンパク質 RNA の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 3 0】

セレン結合タンパク質 - 1 発現の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 3 1】

第 1 の哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを、以前の時点における前記第 1 の哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと、又は、神経精神障害を有さない哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと比較することを含む、神経精神障害の危険性を有する哺乳動物を決定する方法であって、経時的な、又は、神経精神障害を有さない哺乳動物と相対比較した場合の、前記第 1 の哺乳動物の前記細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加が前記第 1 の哺乳動物が、神経精神障害の危険性を有することを示す、方法。

【請求項 3 2】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

前記生理学的サンプルが生理学的流体サンプルである、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 4】

前記生理学的流体サンプルが血液である、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

前記細胞が末梢血球である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 6】

前記障害が統合失調症である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 7】

セレン結合タンパク質の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 8】

セレン結合タンパク質 RNA の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 9】

セレン結合タンパク質 - 1 発現の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

神経精神障害を有する哺乳動物に由来する生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを、以前の時点における前記哺乳動物に由来する細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと比較することを含む、哺乳動物における神経精神障害の進行の危険性を決定する方法であって、経時的なセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加が、前記哺乳動物が前記神経精神障害の進行の危険性を有することを示す、方法。

【請求項 4 1】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 2】

前記生理学的サンプルが生理学的流体サンプルである、請求項 4 0 記載の方法。

10

【請求項 4 3】

前記生理学的流体サンプルが血液である、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 4】

前記細胞が末梢血球である、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 5】

前記障害が統合失調症である、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 6】

セレン結合タンパク質の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 7】

セレン結合タンパク質 R N A の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 4 0 記載の方法。

20

【請求項 4 8】

セレン結合タンパク質 - 1 発現の量又はレベルを検出又は決定する、請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 9】

下記工程：

a ) 薬剤を哺乳動物に投与すること；および  
b ) 前記哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうかを検出又は決定すること  
を含む、哺乳動物の細胞におけるセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうかを決定する方法。

30

【請求項 5 0】

下記工程：

a ) 神経精神障害を有する哺乳動物に薬剤を投与すること；および  
b ) 前記哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうかを検出又は決定すること；  
を含む、薬剤が神経精神障害を阻害又は治療するかどうかを決定する方法であって、前記細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの低下が、薬剤が、前記神経精神障害を阻害又は治療するために有用であることを示す、方法。

【請求項 5 1】

前記哺乳動物がヒトではない、請求項 5 0 記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本願は、2 0 0 5 年 2 月 1 5 日に出願された米国仮特許出願第 6 0 / 6 5 3 , 2 1 7 号の利益を主張する。この仮特許出願は、参考として本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

分野

本発明の実施形態はバイオマーカーの検出及びバイオマーカーの使用に関する。より詳

50

しくは、実施形態は神経精神障害に関するバイオマーカーを検出するためのシステム及び方法、及び、バイオマーカーとしてのセレン結合タンパク質1 ( S E L E N B P 1 ) の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

神経精神障害は病因論的に複雑であり異種性であり、そのため、特定の神経精神障害に関する危険因子を同定することが困難となっている。マイクロアレイ手法は統合失調症 ( S Z ) のような神経精神障害に関する危険因子を同定する場合には高度に信頼できるが、試験の間の方法論的相違及びI型推定誤差の高危険性の為に広範に再現性のある結果をもたらしていない。

10

【0004】

統合失調症は多大な遺伝的根拠を有しているが、その生物学的基礎は大半が未知のままである。血液及び死後の脳の組織中の特定の神経物質の発現のプロファイルを調べる初期の試みでは、最終的には立証できなかったSZに関する幾つかの信頼できる候補となる危険因子が検出された。ヒトゲノムのマッピングにおけるその後の進歩により候補遺伝子関連の試験の実行可能性が増大した。殆どの候補遺伝子は疾患において広範に関与が示唆されている系 (例えばドーパミン及びグルタメート神経伝達物質の系) 内のその発現に基づいてターゲティングされており、そしてこの試行法はこれらの認識された候補の経路内における機能不全の性質を明確化するために使用されるが; これらの系の外部での追加的な新しい危険因子の同定のためには最適とはいえない。

20

【0005】

全ての発現されたヒトゲノムの探索が行えるマイクロアレイの登場により、障害における数千の遺伝子の役割を同時に調べることが可能となった。既存の疾患モデルにおいて予測された伝統的な候補遺伝子試験と相対比較して、マイクロアレイ分析は他の態様では試験対象とならない新規な危険遺伝子の同定を支援する低制約型の方策である。遺伝子発現は遺伝子及び環境の両方の影響を反映する場合があるため、多くの遺伝子及び環境の要因が相互作用している多因性で多因子の病因を有すると考えられているSZのような複雑な障害に関する危険因子を同定するためには特に有用である。しかしながら、数千もの従属変数を同時に考慮することは、擬似陽性結果の尤度も増大させる。概すれば、マイクロアレイはSZの病因論的因子を同定することに関しては高い信頼性を有するが、過剰に自由であること、及び、再現性のある結果を提供できないことの危険を呈する。

30

【0006】

幾つかのグループが、疾患における機能不全として一貫して同定されている脳の前頭前野背外側部 ( D L P F C ) に由来する死後組織におけるSZの遺伝子発現プロファイルを特性化している。これらの試験はGタンパク質シグナリング、代謝、ミトコンドリア機能、髄鞘形成及びニューロン発生を包含する幾つかのドメインにおける調節不全遺伝子発現の可変パターンを指摘している。しかしながら、これらの試験の全てが各ドメイン内の顕著な改変を報告しているわけではない。方法論的な相違、例えば民族的及び人工統計学的な不一致、対立的なマイクロアレイプラットフォーム及び多様なデータ分析方法並びに擬陽性のハイリスク性がこのような変動性に恐らくは寄与している要因であるとされている。

40

【0007】

結果として、既存の方法により形成された遺伝子発現プロファイルは擬陽性結果又は診断予測目的のためには殆ど有用性を有さない危険因子を同定しやすい。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

要旨

本発明の実施形態は神経精神障害における病因学的因子の逐次的同定、優先順位付与、確認及び有効化を目的とした包括的な高スループットの試行法を提供するシステム及び方

50

法を包含し、その一部はこれらの疾患のバイオマーカーとして利用することもできる。システム及び方法は種々の実験及び非実験の条件下において種々のサンプルに由来する種々の組織における遺伝子発現のパターンを測定し、そして、これらの条件下において観察された遺伝子発現プロファイルの間の相違及び同様性を使用することにより、神経精神障害の危険性及び治療の個別の遺伝子発現プロファイルを明確化する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

詳細な説明

以下の詳細な説明において、本明細書の部分を形成する添付図面を参照するが、これにおいては本発明の要件を実施してよい特定の実施形態が説明のために示されている。これらの実施形態は当業者がこれらを実施できるように十分詳細に説明され、そして、他の実施形態も利用してよく、そして構造的、論理的及び電氣的な変化を本発明の要件の範囲から逸脱することなく行ってよいと理解しなければならない。本発明の要件のこのような実施形態は、単に簡便のため、そして1つより多くを実際に開示した場合に如何なる単一の発明又は発明的概念に本出願の範囲を故意に限定することを意図せず、個々に、及び/又は総称して、本明細書においては「発明」という用語で称するものとする。

10

【0010】

従って、以下の説明は限定的な意味と捕らえてはならず、そして本発明の要件の範囲は添付の請求項により定義される。

【0011】

図面において、複数の図面に出現する同一の構成要素を指すために全体を通じて同じ参照番号を使用する。シグナル及びコネクションは同じ参照番号又はラベルにより言及され、そして実際の意味は説明の文脈におけるその使用から明確となるはずである。

20

【0012】

本明細書に記載する関数又はアルゴリズムは実施形態においてハードウェア及び/又はソフトウェアにおいて実行される。ソフトウェアはメモリ又は他の格納デバイスのようなコンピューター読み取り可能な媒体上に格納されたコンピューター実行可能な指示を含む。「コンピューター読み取り可能な媒体」という用語はソフトウェア送信キャリア波を表すためにも使用する。更に又、このような関数はソフトウェア、ハードウェア、ファームウェア又は何れかのこれらの組合せであるモジュールに相当する。所望により1つ以上のモジュール内で複数の関数が実施され、記載した実施形態は単なる例である。デジタル信号プロセッサ、ASIC、マイクロプロセッサ又はシステム上で作動するプロセッサの何れかの他の型、例えばパーソナルコンピューター、サーバー、ルーター又はデータを処理することができる何れかの他のデバイス、例えばネットワーク相互連結デバイスがソフトウェアを実施する。

30

【0013】

一部の実施形態は、2つ以上の特定の相互連結されたハードウェアモジュール又はデバイスにおいて、モジュール間に渡って通信される、又は、アプリケーション特異的な集積回路としての、関連する制御及びデータ信号により機能を実行する。即ち例示されるプロセスフローはソフトウェア、ファームウェア及びハードウェアの実行に適用される。

40

【0014】

以下に示す特定の範囲、数値及び実施形態は説明を目的としているのみであり、請求項により定義される本発明の範囲を他の態様において制限するものではない。

【0015】

本明細書においては、「セレン結合タンパク質」とは、NCBIアクセッション番号CAG33133、CAH70328、AAH32997、Q13228、P17563、AAH11202、NP003935、NP033176、AAH74008、NP956864、NP543168、AAH43635、AAH31965、AAH56590又はAAH09084を有する配列に少なくとも80%、例えば少なくとも85%、90%、95%以上のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチド及びこれらのポリペプチドを

50

コードする核酸配列を包含する。1つの実施形態において、セレン結合タンパク質はセレン結合タンパク質 - 1、例えばヒト、げっ歯類、例えばウサギ、マウス、ラット、ミンク又はモルモット又は非ヒト霊長類のセレン結合タンパク質 - 1である。

【0016】

図1は本発明の実施形態による潜在的バイオマーカーを検出するためのシステム100を示す。一部の実施形態においては、システム100は統計学的分析システム120、コンピューター140及びオントロジー同定システム160を包含する。一部の実施形態においては、統計学的分析システム120は各々が遺伝子発現データを含有する2入力ファイルを受け取るコンピューター化システムであり、2ファイルの統計学的分析を実施し、そして2入力ファイルの間に示差的に発現された遺伝子を示す遺伝子データを含有する出力ファイルを発生する。一般的に、入力ファイルの一方(例えばファイル102又は112)は目的の神経精神障害を有さない対照群に関する遺伝子発現データを含有し、そして他方の入力ファイル(例えばファイル104又は114)は目的の神経精神障害を有すると診断されている群に関する遺伝子発現データを含有する。更に又、入力ファイルは一般的に対照群及びサンプル群において同じソース型から得られた遺伝子発現データを含有する。例えば遺伝子発現データは対照群及びサンプル群由来の中樞神経系組織から、又は、対照群及びサンプル群から得られた血液サンプルから得られてよい。

10

【0017】

一部の実施形態における統計学的分析システム120は加法ではなく乗法のノイズを想定したモデルを使用する。更に、一部の実施形態においては、統計学的分析システムは統計学的に有意なアウトライアを排除するように設計される。更に、一部の実施形態において使用される統計学的モデルは mismatches 及び perfect matches のプロープの強度の両方から推定された均一なバックグラウンドを想定する。上記した通り、統計学的分析システム120の出力は2入力ファイル中の示差的に発現された遺伝子に関する遺伝子データを含有するファイルである。

20

【0018】

特定の実施形態においては、統計学的分析システム120はCORGON生物統計学的分析システムである。CORGON生物統計学的分析システムの作動に関する更なる詳細は参照により本明細書に組み込まれる Sasik, R., Calvo, E. & Corbeil, J. "Statistical Analysis of High-Density Oligonucleotide Arrays: A Multiplicative Noise Model" *Bioinformatics* 18, 1633-1640 (2002) に記載されている。

30

【0019】

更に又、一部の実施形態は示差的に発現された遺伝子の同定が閾値  $P = 0.05$  を超えたその統計学的有意性に基いているアルゴリズムを使用する。これらの実施形態においては、各遺伝子のP値は各遺伝子のサンプル標識の100,000順列の両側未調節順列試験により決定される。各順列につきt統計値を対数(表示)値から計算し、そしてt統計値の絶対値が未順列のt統計値の絶対値以上となるような順列の分数としてP値を推定する。特定の実施形態においては、FOCUSアルゴリズムの実施を用いる。FOCUSアルゴリズムについての更なる詳細は Cole, S.W., Galic, Z. & Zack, J.A. "Controlling false-negative errors in microarray differential expression analysis: a PRIM approach" (2003) *Bioinformatics* 19, 1808-1816 に記載されている。

40

【0020】

上記した一部の実施形態において使用される統計学的モデルと組み合わせたFOCUSアルゴリズムの適用はI型誤差(擬陽性)の発生を低減する場合に有用である。

【0021】

作動中は目的の神経精神障害に関わるバイオマーカーを決定するためには、統計学的分

50

析システム120を2回、即ち2サンプル型である中枢神経系組織及び血液の各々に対して1回ずつ実行する。即ち、1実行において、対照群から得られた中枢神経系組織サンプル由来の遺伝子発現データを有する入力ファイル102、及び、神経精神障害を有する個体から得られた中枢神経系組織サンプル由来の遺伝子発現データを有する第2の入力ファイル104を統計学的分析システム120に適用することにより、2入力群の脳組織サンプル中の示差的に発現された遺伝子を有する出力ファイル132を作製する。一部の実施形態においては、入力ファイル102及び112はNational Brainデータバンク(NBD)ウェブサイトから得た細胞強度(CEL)ファイルであってよい。

#### 【0022】

種々の形態の中枢神経系組織を使用してよい。一部の実施形態においては、DLPFC組織を使用してよい。別の実施形態においては、他の脳の領域に由来する他の組織サンプルを使用することにより遺伝子発現データを得てよい。更に別の実施形態においては、脳脊髄液を使用することにより遺伝子発現データを得てよい。本発明の実施形態は特定の中枢神経系の構成要素に限定されない。

#### 【0023】

第2の実行において、統計学的分析システム120は神経精神障害を有さない対照群から得られた血液サンプル由来の遺伝子発現データを有する入力ファイル112及び神経精神障害を有する個体から得られた血液サンプル由来の遺伝子発現データを有する第2の入力ファイル114を受け取り、そして2つの入力群の血液サンプル中の示差的に発現された遺伝子のデータを有する出力ファイル134を作製する。一部の実施形態においては、血液試料は末梢血球を含む。

#### 【0024】

コンパレータ140は示差的に発現された遺伝子データを有する2ファイルを比較して脳組織サンプル及び血液サンプルの両方に共通である示差的に発現された遺伝子のセットを含む出力ファイル150を作製するソフトウェアを含む。一部の実施形態においては、コンパレータソフトウェアは比較を実施するためにエントリを分類して順序付けるスプレッドシート型のプログラムであってよい。そのようなプログラムの例はRedmond WashingtonのMicrosoft Corporationより入手可能なMicrosoft Excelスプレッドシートプログラムである。

#### 【0025】

オントロジー同定システム160は示差的に発現された遺伝子データ150の共通のセットを受け取り、そして、それらの遺伝子にリンクしているオントロジー(生物学的プロセス、分子機能及び細胞内構成要素)を同定するために生物情報分析アルゴリズムを適用する。一部の実施形態においては、同定された遺伝子を標準化遺伝子オントロジー(GO)用語、例えばGOコンソーシアムにより認識され、そして、"Gene Ontology: tool for the unification of biology", The Gene Ontology Consortium(2000) Nature Genet. 25: 25-29において定義されている用語を用いて出力170に入れる。一部の実施形態においては、オントロジー同定システム160は統計学的分析システム120及びコンパレータ140により同定された示差的に発現された遺伝子のリストをマイクロアレイ上の全遺伝子のリストと比較し、そして標準化GO用語のどれが、全マイクロアレイ中に表示される遺伝子に基づいて偶然により期待されるよりも頻繁に表示されるかを決定する。更に又、一部の実施形態においては、オントロジー同定システム160は条件付のP値を計算し、これにより有意な用語は小サイズであっても同定可能となる。

#### 【0026】

特定の実施形態においては、オントロジー同定システム160はマイクロアレイデータ特性化及びプロファイリング(MADCAP)アルゴリズムの実行を含む。MADCAPアルゴリズムに関する更なる詳細は参照により本明細書に組み込まれるLozach, J., Sasik, R., Ogawa, S., Glass, C. K. "MADCAP: MicroArray Data Characterization And Profi

10

20

30

40

50

ling. A tool for profiling lists of genes with different expression patterns" (2003) in European Conference on Computational Biology (Institut National de la Recherche Agronomique, Paris), p. GE24に記載されている。

【0027】

上記したシステムの作動に関しては図2を参照しながら以下に更に詳細に説明する。図2は神経精神障害に関するバイオマーカーを決定するための方法のフローダイアグラムを説明している。作動環境により実施されるべき方法はコンピューター実施可能な指示よりなるコンピュータープログラムを包含してよい。フローチャートを参照しながら方法を説明することにより、当業者はそのような指示を包含するそのようなプログラムを開発して適当なコンピューター(プロセッサ又はコンピューター読み取り可能な媒体、例えばROM、RAM、ハードドライブ、CD-ROM、DVD-ROM、フラッシュメモリ等)由来する指示を実行するコンピューターのプロセッサ)上で方法を実施することができる。図2に示す方法は本発明の例示される実施形態を実行する作動環境により行われる作用を包含する。方法を更に説明するために方法の実行の非限定的な例を以下に記載する。

10

【0028】

方法は対照群の脳組織から、そして、神経精神障害を有する群の脳組織から得られた遺伝子発現データに対して統計学的分析を実施して、示差的に発現された遺伝子の第1のセットを得ることにより開始される(ブロック202)。一部の実施形態においては、脳組織はDLPFCであってよいが、実施形態は特定の型の脳組織に限定されない。

20

【0029】

特定の実施形態においては、遺伝子発現データはHarvard Brain Tissue Resource Center (HBTRC)により維持されているNational Brain Databank (NBD)中の19SZ患者及び27非精神病対照対象由来の新鮮凍結死後DLPFC組織サンプル(50mg)のcRNAマイクロアレイから得た。患者及び対照は性別(68%vs70%男性;  $P=0.887$ )及び平均年齢(57vs56歳;  $P=0.955$ )に関して緊密にマッチしており、そしてDLPFC試料は側方性(58%vs52%右半球;  $P=0.875$ )、平均pH(6.4vs6.4;  $P=0.981$ )及び平均死後時間(21vs20h;  $P=0.739$ )において極めて近似していた。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)基準によるこれらの対象の確認及び診断、脳組織の調製、RNAの抽出、精製及びハイブリダイゼーション、cRNAマイクロアレイ上の発現レベルの定量及び品質管理の操作法は全て標準的方法によりHarvard Brain Tissue Resource Centerにおいて実施された。

30

【0030】

Harvard Brain Tissue Resource Centerにおいて、約50mgの新鮮凍結脳組織を各対象のDLPFCより採取し、Totally RNAキット(Ambion, Austin, TX)を用いてRNAを抽出した。次にRNAサンプルをRNeasyキット(Qiagen, Valencia, CA)を用いて精製した。各サンプルのRNAの品質はAgilent 2100バイオアナライザー(Agilent Technologies, Palo Alto, CA)上のゲル電気泳動により28S及び18SリボソームRNAの状態を調べることによりハイブリダイゼーションの前に確認した。RNAの品質は幾つかの指標、例えば平均28S:18S RNA比(1.11vs1.07;  $P=0.790$ )及びハウスキーピング遺伝子G3PDHのRNA転写物の平均3':5'比(1.57vs1.44;  $P=0.407$ )及びACTB(2.42vs2.33;  $P=0.728$ )により判断したところ、SZ患者及び対照対象由来のサンプルの間で極めて近似していた。

40

【0031】

50

精製され、そして品質確認された各々のRNAサンプル(8 $\mu$ g)をSuperScript II 2本鎖cDNA合成キット(Invitrogen)を用いて逆転写することにより相補cDNAとし、次にこれをEnzo-IVTキット(Affymetrix)を用いてインビトロで転写及び増幅することにより脳組織サンプル中に存在する全mRNAのビオチン標識cRNAとした。次にcRNAのサンプルをフラグメント化し、GeneChipヒトゲノムU95A又はU133Aアレイ(Affymetrix)にハイブリダイズし、これGeneChip Fluidics Station 400(Affymetrix)中で染色し、DNAマイクロアレイスキャナ2500(Agilent Technologies)中で2回スキャンした。次にスキャンを目視により人為的状态、例えばエッジ効果又はスクラッチが無いかどうか調べたところ、それらはサンプルの<5%において検出された。そのような人為的状态を伴ったサンプルはNational Brain Databank(NBD)データベースから除外した。

10

**【0032】**

次にマイクロアレイスイート5.0ソフトウェア(Affymetrix)を用いてスキャンの品質を評価した。35%未満のプローブ検出率を有するアレイについてはRNA抽出工程より先の全実験操作を反復した。プローブ検出率が35%より高値に改善しなかった場合は、そのサンプルに関する遺伝子発現データはNBDデータベースに参入させなかった。本発明者等がNBDより入手したサンプルに関するプローブ検出率は統合失調症(SZ)患者の群及び対照対象(45.8 vs 45.9%存在;  $P = 0.913$ )の間で本質的に同等であり、35%未満のプローブ検出率を有するサンプルは無かった。

20

**【0033】**

一部の実施形態においては、統計学的分析により示差的に発現されたものとして同定された全ての遺伝子の発現レベルを、次に、抗精神病薬及び他の医薬の使用に関連して検討することにより、患者内のそのような曝露の頻度上昇が遺伝子発現における群差を説明するかどうか調べた。

**【0034】**

抗痙攣、抗鬱及び不安緩解の医薬は、独立したサンプルについてt検定により投与及び未投与の群において観察された遺伝子発現レベルを比較することにより調べてよい。このスキームを超えて前進する場合、抗精神病の医薬は、一般的な尺度(例えば最大有効用量)に一日当たり用量を変換すること、及び、この一日当たり用量の指数と示差的に発現された遺伝子の各々の発現レベルとの間の相関を調べることにより、より定量的な態様において評価してよい。各医薬品クラス内の複数の試験に関する高度に保存された家族に関する補正はBonferroni補正を用いて行ってよい。

30

**【0035】**

更に又、方法を実行するシステムは対照群由来の血液試料から、及び、神経精神障害を有する群由来の血液試料から得られた遺伝子発現データに対する統計学的分析を実施することにより、示差的に発現された遺伝子の第2のセットを得る(ブロック204)。

**【0036】**

実施形態の実行においては、末梢全血サンプル(10ml)を30SZ患者及び24非精神病対照対象の個別のセットから入手した。患者及び対照は性別において同様(40% vs 58%男性;  $P = 0.180$ )であったが、平均年齢(34 vs 42歳;  $P = 0.014$ )において異なっていた。全ての血液サンプルはK<sub>3</sub>EDTAを含有する滅菌バイオレットキャップVacutainer試験管(Becton Dickinson)中に採取し、一時的に4℃で保存し、そして採取後6時間以内に処理した。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV、参考文献12)基準によるこれらの対象の確認及び診断; 血液サンプルの採取及び調製; 末梢血球(PBC)の分離及び溶解; RNAの抽出、精製及びハイブリダイゼーション; cRNAマイクロアレイ上の発現レベルの定量; 及び品質管理の操作法は全て標準的方法により実施した。

40

**【0037】**

50

一部の実施形態については、遠心分離により血漿、パフコート及び赤血球層を分離することにより各サンプルを処理した。血漿を廃棄し、赤血球を溶解緩衝液で破壊し、各混合物を再度遠心分離し、得られた白血球ペレットを溶解緩衝液中で短時間洗浄した。次にTRIzol (1 ml; Invitrogen) を適用することによりRNAを抽出し、これをDLFCサンプルに関して上記した通り精製し、品質について評価した。

【0038】

各々の精製され品質確認されたRNAサンプル (5 µg) をマイクロアレイ用に調製し、GeneChipヒトゲノムU133A又はU133Plus2.0アレイにハイブリダイズし、そして、生成元の公開するプロトコル (Affymetrix) に従ってAffymetrix GeneChipスキャナ及びAffymetrix geosソフトウェアVer. 1.1.1を用いて一回スキャンした。

10

【0039】

次に血液試料に関する遺伝子発現データを脳組織サンプルの場合と同様の態様において上記した統計学的分析システム160により分析した。

【0040】

システムは示差的に発現された遺伝子の第1及び第2のセットを比較して、示差的に発現された遺伝子の共通のセットを同定する (ブロック206)。例えばこれらの患者及び対照の血液中に示差的に発現された遺伝子のリストをNBDのSZ患者及び対照のDLFC中に示差的に発現されたものとして予め同定されている遺伝子のリストと比較してよい。遺伝子発現レベルに対する医薬の作用はDLFCサンプルに関して上記した通り調べてよく、年齢 (患者と対照で異なっていた) の影響も同様に相関により評価してよい。

20

【0041】

次にシステムは示差的に発現された遺伝子の共通のセットから遺伝子オントロジーを同定する (ブロック208)。一部の実施形態においては、これはMADCAPアルゴリズムを使用するシステムを包含するオントロジー同定システム160により実施してよい。MADCAPは統計学的分析システムにより同定された示差的に発現された遺伝子のリストをマイクロアレイ上の全遺伝子のリストと比較し、そして標準化GO用語のどれが、全マイクロアレイ中に表示される遺伝子に基づいて偶然により期待されるよりも頻繁に表示されるかを決定する。

【0042】

一部の実施形態においては、遺伝子は遺伝子オントロジーコンソーシアム (GOC) により認識される標準化遺伝子オントロジー用語に従って分類してよい。GOCにより確立され維持されている遺伝子オントロジー (GO) 分類システムは生物学的プロセス、細胞内構成要素及び分子機能を包含する3つのドメインにおいて遺伝子産物を記載している。オントロジーの次元に基づいた遺伝子のグループ分けは、機能的に関連する遺伝子のファミリー又は疾患状態の同調性が変化する拡張された遺伝子系の内部に存在してその活性に影響する遺伝子に関して、真の陽性結果を同定する尤度を更に増大させる。

30

【0043】

オントロジー分類及び遺伝子の関連性は、GOCの3つの個別のGO下の遺伝子リストの非管理統計学的分析のための手段であるマイクロアレイデータ特性化及びプロファイリング (MADCAP) アルゴリズムにより分析してよい。アルゴリズムは全ての統計学的に有意なオントロジー「用語」 (GOCにより認識される > 18, 000 の用語のうち) 及びそれらを表す遺伝子を同定し、そして有意な用語をハイライト化したオントロジーのグラフ出力を作製する (図4A及び4Bを参照)。MADCAPへの入力には遺伝子の2リスト、即ち比較対照リスト及び選択されたリストよりなる。比較対照リストは典型的にはCORGN分析マイクロアレイデータセット内で発現されたものとして検出された全遺伝子を含有する。選択された遺伝子リストは何らかの基準に従って比較対照リストから選択された遺伝子のより小さい群を示し、一部の実施形態においては、SZ患者及び対照対象のDLFCにおいて有意に示差的に発現されたものとして統計学的分析システムにより同定された遺伝子である。次にMADCAPはどの遺伝子の選択されたセット内で有意

40

50

に表示されている生物学的プロセス、細胞内構成要素及び分子機能があればそれがどれかを同定する。各遺伝子は直接、又はドーターGO用語を介して、幾つかのオントロジー用語にリンクさせることができる。比較対照遺伝子リストはオントロジー用語への個々の遺伝子の関係及び用語の他の用語への関係により決定される比較対照オントロジーグラフを決定する。選択された遺伝子は比較対照グラフのサブグラフを決定する。選択された遺伝子により表示される生物学的プロセスを同定するために、MADCAPは選択された遺伝子の異常に高値の数にリンクされた用語を検索する。特に、サブグラフのルート用語から出発し、既知グラフ構造を使用しながら、本発明者等は同じ数の遺伝子を実験的に比較対照リストから選択した場合よりも多くの選択された遺伝子にリンクする各々の直属のドーター用語に関する確立(P値)を計算する。選択された遺伝子が無作為ではなくある特定の生物学的プロセスにより選択されている場合は、そのプロセス自身が選択された遺伝子の異常な多数により検出され得る。

10

## 【0044】

一部の実施形態において、方法は対照群と神経精神障害を有する群の血液サンプルから得られた示差的に発現された遺伝子データのセットを確認することを包含する(ブロック210)。

## 【0045】

特定の実施形態の実行においては、最も強力な候補バイオマーカー遺伝子(SELENBP1、これはSZにおけるDLPCおよびPBCの両方において有意のアップレギュレートされた)のmRNAの発現のレベルをRT-PCRによりPBC中で定量した。RTIzol法により単離した総血液RNAを100µlの反応液中、高容量cDNAアーカイブキット(Applied Biosystems)を用いて一本鎖cDNA内に逆転写した。次に各cDNAサンプル(2ng)をSYBRグリーンマスターミックス(Qiagen, Valencia, CA)及びプライマーと20µl反応容量中で混合した。フォワード及びリバースプライマーはPRIMERQUEST(Integrated DNA Technologies, Coralville, IA)を用いて設計した。PCR増幅はDNA Engine Option(MJ Research, Cambridge, MA)を用いることにより実施した。自動計算融点解離曲線を調べることにより特異的PCR増幅及び各ウェルにプライマー-2量体形成が生じないことを確保した。比較C<sub>t</sub>等式(Applied Biosystems)を用いて患者と対照サンプルの間の相対的倍率変化を計算した。概すれば、遺伝子発現レベルを $2^{-D}$ で表し、式中 $D = \{ [C_t(\text{単一のサンプル})] - [平均 C_t(\text{対照サンプル})] \}$ 、 $C_t = \{ [C_t(\text{標的遺伝子})] - [C_t(\text{ACTB})] \}$ 、そして、ACTBはアクチンに対してコーディングするハウスキーピング遺伝子である。

20

30

## 【0046】

一部の実施形態においては、方法は対照群及び神経精神障害を有する群の脳組織から得られた示差的に発現された遺伝子データのセットを確認することを包含する(ブロック212)。一部の実施形態においては、確認はサンプルの免疫組織化学的分析を包含する。

## 【0047】

特定の実施形態を実行する場合、パラフィンワックス包埋DLPC脳組織切片(10µm)をクエン酸塩緩衝液で処理し、10分間マイクロ波処理し、そしてマウス抗セレン結合タンパク質モノクローナル抗体(1:250希釈; MBL International, Woburn, MA)に4で24時間曝露した。抗体はマウスモノクローナルVectastain ABCキット及びペルオキシダーゼに対する3,3'-ジミノベンジジン基質(Vector Laboratories)を用いて検出した。切片はヘマトキシリンで逆染色し、Zeiss顕微鏡で可視化し、そしてIMAGE-PROPLUSソフトウェア(Media Cybernetics, Silver Spring, MD)を用いて分析した。

40

## 【0048】

特定の実施形態の実行の結果

50

D L P F C 中の遺伝子発現。上記した C O R G O N 及び F o c u s アルゴリズムを N B D の 1 9 S Z 患者及び 2 7 対照対象由来の脳遺伝子発現に適用したところ、2 群の D L P F C において示差的に発現された 1 7 7 遺伝子が同定された。これらのうち、S Z においては 1 1 1 遺伝子がアップレギュレートされ、6 6 がダウンレギュレートされた。各々の示差的に発現された遺伝子の A f f y m e t r i x プローブ数、アクセッション番号、遺伝子符号、遺伝子産物及び染色体座、並びに、S Z 患者と対照対象の間の発現の倍率変化の差、及び相当する P 値を以下の表 4 に示す。抗痙攣剤投与対象は未投与対象と相对比较して 6 遺伝子において有意なダウンレギュレーション及び 1 遺伝子におけるアップレギュレーションを示したのに対し、不安緩剤投与は 2 遺伝子において発現を増大させ、他の 2 遺伝子において発現を低減した。抗鬱剤投与は多くの遺伝子の発現に影響し、投与により 1 0 遺伝子は有意なアップレギュレーションを、7 遺伝子は有意なダウンレギュレーションを示した。抗精神病剤の一日当たり用量は 1 3 遺伝子の発現に対しては有意な正の影響を有していたが、何れの遺伝子のダウンレギュレーションにも有意に関連していなかった。これらの薬剤の作用の全ての有意性は多重試験に関する B o n f e r r o n i の補正によれば消失した。

10

#### 【 0 0 4 9 】

次に 1 7 7 の示差的に発現された遺伝子をマイクロアレイデータ特性化及びプロファイリングによりプロファイリングしたところ、2 5 遺伝子が 1 つ以上の過剰表示されたオントロジーにリンクしていた。2 5 遺伝子のうち 1 3 は 6 つの生物学的プロセスの G O 用語を示していた。図 4 A は S Z の D L P F C において示差的に発現された遺伝子中で過剰表示されたものとして同定された生物学的プロセスのオントロジー用語の間の関係を示すグラフである。このオントロジーのうち最も定着していた用語はエネルギー経路 ( P = 0 . 0 0 7 ) であり、これは以下の表 1 において示す 6 遺伝子の関与を説明していた。更に又、1 2 分子機能 G O 用語が 1 8 遺伝子により表示された。図 4 B は S Z における D L P F C 中に示差的に発現された遺伝子内で過剰表示されたものとして同定された分子機能オントロジー用語の関係を示すグラフである。このオントロジーにおいて最も定着していた用語はオキシドレダクターゼ活性 ( P = 0 . 0 3 1 ) であり、これは 7 遺伝子の機能を説明しており、そして以下の表 2 において示されている。これらの遺伝子の 3 つ ( N D U F A 2 、 N D U F B 5 及び N D U F C 1 ) はまた N A D H デヒドロゲナーゼ活性を有するものとしても分類された。生物学的プロセス及び分子機能オントロジーの両方において用語を表示していた遺伝子は A C O X 1 、 C O X 7 C 、 C O X 1 7 、 C N N 3 、 N D U F A 2 及び N M T 1 を包含し、これらのうち 3 遺伝子 ( A C O X 1 、 C O X 7 C 及び N D U F A 2 ) はエネルギー経路内にオキシドレダクターゼ活性を有していた。残余の 1 5 2 の示差的に発現された遺伝子は有意に過剰表示されなかった G O 用語にリンクされた。

20

30

#### 【 0 0 5 0 】

P B C における遺伝子発現。台湾の 3 0 S Z 患者及び 2 4 対照対象の個別サンプル由来の遺伝子発現データに対して C O R G O N 及び F o c u s アルゴリズムを適用したところ 2 群由来の P B C 中示差的に発現された 1 2 3 遺伝子が同定された。これらのうち、S Z において 6 7 遺伝子がアップレギュレートされ、5 6 遺伝子がダウンレギュレートされた。各々の示差的に発現された遺伝子の A f f y m e t r i x プローブ数、アクセッション番号、遺伝子符号、遺伝子産物及び染色体座、並びに、S Z 患者と対照対象の間のその発現の倍率変化の差、及び相当する P 値を以下の表 5 に示す。発現レベルにおいては、年齢と共に有意に 8 遺伝子が増大し、1 0 遺伝子が低減した。抗痙攣剤投与対象はアップレギュレートされた僅か 1 遺伝子の発現においてのみ未投与対象と異なっていたが；抗鬱剤の投与は 1 5 遺伝子で有意なアップレギュレーション及び他の 2 遺伝子において有意なダウンレギュレーションを伴っていた。年齢及びこれらのクラスの医薬投与の作用は複数試験に関する補正後は有意性を留めていなかった。明らかに、不安緩剤投与は 3 4 遺伝子の優位なアップレギュレーション及び別の 4 0 遺伝子のダウンレギュレーションを伴っていた。これらの遺伝子のうち 1 2 遺伝子の示差的に発現 [ C S D A 、 E P B 4 2 、 F B X O 9 、 F K B P 8 、 G S K 3 A H B A 1 ( 2 転写物 ) 、 H B A 2 、 H B B ( 2 転写物 ) 、 H

40

50

L A - B 及び U B B を包含する ] は複数試験に関する補正後もなお有意であった。抗精神病剤の一日当たり用量は僅か 1 遺伝子 ( G O S 2 ) の発現に一次的に関連しており、これは複数試験に関する補正を適用した後にもなお統計学的に有意であった。

#### 【 0 0 5 1 】

P B C において示差的に発現された 1 2 3 遺伝子のリストと D L P F C から得られたものを比較したところ、両方に共通な 6 遺伝子が同定された。これらの 6 遺伝子を以下の表 3 において詳述する。 B T G 1、 H R N P A 3 及び S F R S 1 は S Z の D L P F C においては有意にアップレギュレートされたが、 S Z 患者の他のサンプルから得られた P B C 中では有意にダウンレギュレートされており；逆のパターンの示差的発現が G S K 3 A について観察され、これはこれら 6 遺伝子中唯一向精神薬投薬（即ち抗痙攣剤）の使用と有意な関係を示していた。これとは対照的に、 S E L E N B P 1 は S Z 患者の 2 サンプル由来の組織両方において有意にアップレギュレートされていた。 H L A - D R B 1 は S Z の D L P F C 及び P B C の両方で有意にダウンレギュレートされていたが；異なるプローブセット（同じ遺伝子の異なる転写物に相当）は 2 組織の疾患に関連していた。

10

#### 【 0 0 5 2 】

S E L E N B P 1 は同一プローブセットが S Z における脳と血液の両方において同様の方向の有意な示差的発現を示した同一のプローブセットの唯一の遺伝子であったことから、それは S Z において示差的に発現された全遺伝子のうち最も強力な候補バイオマーカーとして同定された。この有意なアップレギュレーションはマイクロアレイ分析によりプロファイリングされた同じ S Z 患者 ( n = 2 1 ) 及び対照 ( n = 1 8 ) の無作為に選択されたサブセットに由来する P B C における R T - P C R により立証された。 S E L E N B P 1 の高度に有意な ( P = 0 . 0 0 3 ) 2 . 2 倍増大が R T - P C R により S Z 患者の P B C において観察され、これはマイクロアレイにより観察された遺伝子の有意な 2 . 0 倍アップレギュレーションに緊密に相応していた。

20

#### 【 0 0 5 3 】

D L P F C におけるタンパク質発現。 S E L E N B P 1 タンパク質の顆粒原形質染色が 4 対照対象及び 4 S Z 患者の各々に由来する D L P F C 組織中のニューロン及び神経膠のある割合において観察された。対照において観察された抗体染色パターンの代表例を図 3 A に示し、そして患者において観察された抗体染色パターンの代表例を図 3 B に示す。矢印 3 1 0 及び 3 2 0 は異なる細胞型における原形質の抗体染色を示し、矢印 3 1 0 は神経膠、矢印 3 2 0 はニューロンを示す。対照組織と比較して、神経膠 / ニューロンの S E L E N B P 1 抗体染色の強度及び比は 4 S Z 患者の少なくとも 3 人に由来する D L P F C 組織においては顕著に増大していた。 S Z 患者由来のサンプル中の S E L E N B P 1 抗体の増強された神経膠内染色は増大した発現の核周囲の辺縁において最も顕著であった。一次抗体を省略した場合は何れの細胞にも染色は観察されなかった。

30

#### 結果の分析

一部の実施形態においては、遺伝子発現マイクロアレイデータの分析及び解釈のためのプロトコルは I 型誤差を制限するための C O R G O N 及び F o c u s アルゴリズム及び示差的に発現された遺伝子により表示されたオントロジーを同定するためのマイクロアレイデータ特性化及びプロファイリングを用いることを包含する。 S Z における D L P F C 由来の遺伝子発現データへの実施形態の適用により、遺伝子関連分析及び仮説駆動機能試験のための高優先順位の標的とみなしてよい 1 7 7 遺伝子、 6 生物学的プロセス及び 1 2 分子機能が同定された。これらの遺伝子のうち 2 8 は更にリンケージ分析（表 4）により S Z において強力に関与が示唆された染色体座をコードしており、従って特に興味深い候補である。これらはやはり有意に過剰表示された G O 用語にリンクされている 4 遺伝子 ( A C O X 1、 N D U F A 2、 S U C L G 1 及び T A P B P ) 及び S Z における D L P F C 及び P B C の両方において示差的に発現された S F R S 1 及び H L A - D R B 1 を包含する。これらの遺伝子は推定 S Z リスク遺伝子座の精密マッピング及び位置クローニングのための参照点を提供する。

40

#### 【 0 0 5 4 】

50

本発明の実施形態の適用により、SZにおいて典型的には関与が示唆されていない神経伝達物質系（例えばGABA受容体活性）、ある所定の神経伝達物質系に特異的ではないニューロン過程（例えば活動電位の調節）又は神経系に特異的ではない生物学的プロセス（例えば、エネルギー経路）に一般的に関連する、本発明におけるDLPCFにおいて過剰表示されたGO用語が得られた。より詳細には、エネルギー代謝に関連する遺伝子はSZにおけるDLPCFにおいて示差的に発現されたもので優勢であった。更に又、上記した結果に関与が示唆された遺伝子の少なくとも4つが電子伝達に関与しており、これらのうち3つが更に、より内部のミトコンドリア膜に位置するNADHデヒドロゲナーゼ複合体の部分でもあった。これらのデータは特定の経路又は過程内にあるが必ずしも特定の遺伝子内ではない機能不全がSZの病因において重要であることを示唆している。

10

## 【0055】

更に又、SZ患者のDLPCFにおいて示差的に発現された177遺伝子の各々が信頼性の高い候補リスク遺伝子である。またそのような患者に由来するPBC中で示差的に発現された123遺伝子は疾患の推定バイオマーカーであると考えられることができる。PBCにおいて上記同定された推定バイオマーカー遺伝子のうち6つはSZの脳においても示差的に発現された。それに属するものは、細胞増殖を調節するBTG1及びRNAスプライシング及び転写を調節する3遺伝子（GSK3A、HNRPA3及びSFRS1）である。上記した遺伝子はSELENBP1及びHLADB1に対する二次的な候補SZバイオマーカーであると考えられ、これらはDLPCF及びPBCの両方において同じ方向の改変発現を示している（それぞれアップ及びダウンレギュレーション）。更に又、HLA-DRB1はSZに関する第1の候補遺伝子座である染色体6p21.3上のMHC領域にマッピングされ（22）、SELENBP1はゲノムワイドのリンケージ試験の殆どではないが一部においてSZに強力にリンクされている遺伝子座である染色体1q21-22にマッピングされている。

20

## 【0056】

更に又、潜在的な末梢バイオマーカーとしてのSELENBP1の利用性はPBC中でのそのアップレギュレーションのRT-PCR確認により立証されている。DLPCF及びPBCにおいて測定されたSELENBP1転写物の改変されたレベルはまた、SELENBP1タンパク質の発現がSZのDLPCFの神経膠でより緻密でありニューロンでは低密度であることが分析により示唆されているため、機能的レベルにおける観察可能な結果と解釈されている。

30

## 【0057】

即ち、本発明の種々の実施形態は種々の方法においてSELENBP1を使用する。例えば一部の実施形態においては、神経精神障害を診断する方法は第1の哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞におけるセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを検出又は決定することを含む。精神病的心的障害を有さない哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルに相対比較した場合の第1の哺乳動物の細胞におけるセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加は第1の哺乳動物における精神病的心的障害を示す。生理学的サンプルは血液、例えば末梢血球であってよい。

40

## 【0058】

別の実施形態において、神経精神障害の危険性を有する哺乳動物を決定する方法は、第1の哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを、以前の時点における第1の哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと、又は、神経精神障害を有さない哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと比較することを含む。経時的な、又は、神経精神障害を有さない哺乳動物と相対比較した場合の、第1の哺乳動物の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加は、第1の哺乳動物が神経精神障害の危険性を有することを示す。生理学的サンプルは血液、例えば末梢血球であってよい。

## 【0059】

更に別の実施形態においては、哺乳動物における神経精神障害の進行の危険性を決定す

50

る方法は、神経精神障害を有する哺乳動物に由来する生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルを以前の時点における哺乳動物に由来する細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルと比較することを含む。経時的なセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの増加は哺乳動物が神経精神障害の進行の危険性を有することを示す。生理学的サンプルは血液、例えば末梢血球であってよい。

【0060】

更に別の実施形態において、哺乳動物の細胞におけるセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうかを決定する方法は、下記工程：

a) 薬剤を哺乳動物に投与すること；ならびに

b) 哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうか検出又は決定すること；

を含む。

【0061】

さらに別の実施形態において、薬剤が神経精神障害を阻害又は治療するかどうかを決定する方法は、下記工程：

a) 神経精神障害を有する哺乳動物に薬剤を投与すること；ならびに

b) 哺乳動物の生理学的サンプル中の細胞中のセレン結合タンパク質発現を薬剤が阻害するかどうか検出又は決定すること；

を含む。細胞中のセレン結合タンパク質発現の量又はレベルの低下は神経精神障害を阻害又は治療するために有用な薬剤であることを示す。

【0062】

上記した実施形態は神経精神障害に関する潜在的バイオマーカーを検出するための遺伝子発現マイクロアレイデータの分析のため、及び、分析の結果として検出されたバイオマーカーを使用するためのシステム及び方法を提供する。実施形態の適用により、DLPCにおいて177の推定SZリスク遺伝子が得られ、そのうち28遺伝子は疾患にリンクする染色体の遺伝子座にマッピングされ；疾患において特に破壊されると考えられる6生物学的プロセス及び12分子機能が明確化され、；PBC中に123の推定SZバイオマーカーが同定され、そのうち6遺伝子がDLPCにおける相当する示差的発現を有し；PBCにおいて最も強力な候補SZバイオマーカー（SELENBP1）のアップレギュレーションが確認され；そして、SZのDLPCにおいてSELENBP1タンパク質の発現の改変されたパターンが明らかになった。上記した考察はSZに着目していたが、当業者の知る通り、SZ及び他の神経精神障害に関する高信頼性で再現性のある候補リスク遺伝子及びバイオマーカーの同定を容易に行うためには、上記したシステム及び方法を、他の脳の領域（例えば偏在的及び領域特異的な変化を同定するために関与が示唆される及び示唆されない構造の両方）及び集団（例えば疾患特異的な変化を確立するための双極性障害患者）に適用してよい。

【0063】

上記した詳細な説明において、開示内容を簡素化する目的の為に種々の特徴を共に単一の実施形態に割り付けた。開示した本方法は請求項に記載した実施形態が各請求項内に明記したものを超えた特徴を有するという意図を反映すると解釈してはならない。即ち、以下の請求項は本明細書においては詳細な説明に組み込まれるものであり、そして各請求項は別個の実施形態としてそれ自体存在する。

【0064】

本発明の特定の実施形態の上記説明は解説及び説明の目的の為に提示している。提示した実施形態は網羅的であること、又は、開示した特定の形態に本発明を限定することを意図していない。当業者の知る通り、詳細な説明の教示は本明細書に開示していないがなお本発明の範囲内にある種々の変更及び改変を可能にするものである。従って、本発明の範囲は実施形態の説明によるよりはむしろ、添付の請求項及びその等価物により定義されることを意図している。

【0065】

10

20

30

40

50

37CFRセクション、1.72(b)に準拠して要約を示すことにより技術的開示の性質及び要点を読者に迅速に確認できるようにした。要約は請求項の範囲を限定するために使用してはならないという理解と共に提出されている。

【0066】  
【表1】

表1. S.ZにおけるDLPC中に示差的に発現された遺伝子により過剰表示された生物学的プロセスオントロジー用語

オントロジー用語	p	遺伝子符号	遺伝子産物	Szにおける遺伝子倍率変化(p)
ATP依存性タンパク質分解				
計算	0.022	CRBN	ヒレプロン	1.08 (0.01660)
	0.023	LPL	リポタンパク質リパーゼ	1.28 (0.02680)
		RYR2	リアニン受容体2(心臓)	1.14 (0.01030)
		SRI	ソルニン	1.20 (0.02480)
エネルギー経路				
	0.007	ACOX1	アコキシ酪素Aタンパク質-1, 4-オキシド	1.20 (0.00480)
		COX17	COX17相同体、トクロルAcタンパク質-1, 結合タンパク質(酵母)	1.10 (0.01780)
		COX7C	トクロルAcタンパク質-1, 7-エニョIIc	1.07 (0.04030)
		GLP1R	グルカゴン様ペプチド1受容体	-1.09 (0.03080)
		NDUFA2	NADH脱ヒドロゲナーゼ(ユビキノリ)17kDa複合体、2.8kDa	1.09 (0.02260)
		SUCLG1	スクラニト-CoAリガーゼ、GDP形成、7kDa77kDaエニョ	1.06 (0.02870)
筋肉収縮				
	0.041	CNN3	カルニニ3、酸性	1.37 (0.01660)
		RYR2	リアニン受容体2(心臓)	1.14 (0.01030)
		SRI	ソルニン	1.20 (0.02480)
		SSPN	スピン(Kitas病遺伝子関連遺伝子)	1.21 (0.04060)
タンパク質リモデリング				
	0.004	NMT1	N-メチルトランスフェラーゼ	1.09 (0.00980)
活動電位の調節				
	0.013	SRI	ソルニン	1.20 (0.02480)

【0067】

10

20

30

40



【 表 3 】

表3. S ZのDL P F C及びP B Cの両方において示差的に発現された6遺伝子

Alfymeitx ブローチ番号	アクトン 番号	遺伝子 番号	遺伝子 産物	染色体	S Zの倍率変化(p)	
					DL P F C	P B C s
200920_s_at	AL535380	BTG1	B細胞転座遺伝子1、抗増殖	12q22	1.14 (0.04020)	-1.36 (0.00008)
202210_x_at	NM_019884	GSK3A	ケリウケ、ソクタセ、チセ、3ア7ア	19q13.2	-1.09 (0.02460)	1.59 (0.00044)
209728_at	BC005312	HLA-DRB1	主要組織適合性複合体、クラスII、DR $\alpha$ - $\beta$ 1	6p21.3	-1.17 (0.04220)	NS*
209312_x_at	U65585	"	"	"	NS*	-1.27 (0.00007)
215193_x_at	AJ297586	"	"	"	NS*	-1.33 (0.00006)
211929_at	AA527502	HNRPA3	異種核リチン結合タンパク質A3	2q31.2	1.15 (0.01410)	-2.12 (0.00004)
214433_s_at	NM_003944	SELENBP1	セリン結合タンパク質1	1q21-q22	1.16 (0.04510)	1.95 (0.00093)
211784_s_at	BC006181	SFRS1	スプライシング因子、アチコン、ヒン、リッ1(スプライシング因子2、ヒン、リッ1、スプライシング因子)	17q21.31-q22	1.12 (0.02460)	-1.71 (0.00005)

\*NS:記載した組織をブローチングするために使用したマイクロアレイ上でアクトンが示差的に発現されなかった

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

【表 4 - 1】

表 4. S Z の D L P F C において示差的に発現された遺伝子

Alfymetrix プローブ番号	アケトジョン 番号	遺伝子 符号	遺伝子 産物	染色体座*	S Z の倍率 変化	P
210764_s_at	AF008114	CYR61	シクロフィリン、血管形成インデュース、61	1p31-p22	1.39	0.02990
201445_at	NM_001839	CNN3	カルニチン3	1p22-p21	1.37	0.01660
208859_s_at	AI650257	ATRX	アトキシトシス/精神遅滞症候群Xリンク(RAD54相同体, S.cerevisiae)	Xq13.1-q21.1	1.36	0.00980
215338_s_at	AI688640	NKTR	ニューキノリン腫瘍認識配列	3p23-p21	1.33	0.00280
216563_at	X80821	ANKRD12	アンキリンドメイン12	18p11.22	1.32	0.01470
216609_at	AF065241	TXN	チロキシン	9q31	1.32	0.01980
208993_s_at	AW840788	PPIG	ペプチドプロリンイミダゼン(G(シロアリリンG))	2q31.1	1.30	0.03260
209655_s_at	AI803181	TM4SF10	膜貫通4スパンファミリーメンバー10	Xp11.4	1.30	0.01260
203548_s_at	BF672975	LPL	リポタンパク質リパーゼ	8p22*	1.28	0.02680
217820_s_at	NM_018212	ENAH	エナーゼドメイン相同体(ショウジョウバエ)	1q42.12	1.28	0.00620
211997_x_at	NM_005324	H3F3B	H3ヒストン、ファミリー3B(H3, 3B)	17q25	1.26	0.00280
214212_x_at	AI928241	PLEKHC1	プレクストリン相同体ドメイン含有、ファミリーC(FERMドメイン含有)メンバー1	14q22.1	1.26	0.04640
218930_s_at	NM_018374	FLJ11273	仮想タンパク質FLJ11273	7p21.3	1.26	0.01520
202619_s_at	AI754404	PLOD2	プロロゲノリジン、2-オキシ-4-オキシ-2-オキシ-2-オキシ-2-オキシ(リジン)ドメイン2	3q23-q24	1.25	0.02280
202412_s_at	AW499935	USP1	ユビクチン特異的プロテアーゼ1	1p32.1-p31.3	1.23	0.04030
209069_s_at	BC001124	H3F3B	H3ヒストン、ファミリー3B(H3, 3B)	17q25	1.23	0.00480
207014_at	NM_000807	GABRA2	ガンマアミノ酪酸(GABA)A受容体、7A72	4p12	1.22	0.01050
204964_s_at	NM_005086	SSPN	スプリン(β) (Kras癌遺伝子関連遺伝子)	12p11.2	1.21	0.04060
212649_at	AL079292	DHX29	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ドメインファミリー29	5q11.2	1.21	0.04200

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

215450_at	W87901	SNRPE	小核リボソームタンパク質ホリファクトール	1q32	1.21	0.03350
217936_at	AW044631	ARHGAP5	rho GTPase 活性化タンパク質5	14q12*	1.21	0.03890
208920_at	AV752215	SRI	リボソーム	7q21.1	1.20	0.02480
209024_s_at	AI472757	SYNCRIP	シフトタンパク質結合、原形質RNA相互作用タンパク質	6q14-q15	1.20	0.01850
209600_s_at	S69189	ACOX1	アシル補酵素A材料タンパク質1、ホミトク	17q24-q25*	1.20	0.00480
212044_s_at	BE737027	RPL27A	仮想タンパク質MGC10850	11p15	1.20	0.02780
218490_s_at	NM_018443	ZNF302	ジックフィンガンタンパク質302	19q13.11	1.20	0.03440
200943_at	NM_004965	HMG1	高運動性群アクトン結合ドメイン	21q22.3	1.19	0.00920
222035_s_at	AI984479	PAPOLA	ホリ(A)ホリメラーゼ7	14q32.31	1.19	0.02600
203202_at	AI950314	HRB2	HIV-1 rev 結合タンパク質2	12q21.1	1.18	0.02550
203628_at	H05812	IGF1R	インスリン様成長因子1受容体	15q26.3	1.18	0.03650
205475_at	NM_007281	SCRG1	スクレロシス応答性タンパク質1	4q31-q32	1.18	0.02860
218859_s_at	NM_016649	C20orf6	染色体20番染色体リソソームタンパク質6	20p12.1*	1.18	0.03300
201965_s_at	NM_015046	KIAA0625	ヒパチン	9q34.13	1.17	0.01070
203549_s_at	NM_000237	LPL	リポタンパク質リパーゼ	8p22*	1.17	0.04020
208990_s_at	AF132362	HNRPH3	異種核リボソームタンパク質H3(2H9)	10q22	1.17	0.01960
210970_s_at	AF235049	IBTK	Brutonホリマリンリン酸チロシンキナーゼ阻害剤	6q14.1	1.17	0.04700
212179_at	AW157501	C6orf111	染色体6番染色体リソソームタンパク質111	6q16.3*	1.17	0.04900
212689_s_at	AA524505	JMJD1A	ジューモジグドメイン含有1A	2p11.2*	1.17	0.01230
214352_s_at	BF673699	KRAS2	v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫2型リボソームタンパク質遺伝子相同体	12p12.1	1.17	0.00330
221960_s_at	AI189609	RAB2	RAB2, メンホス-RAS 癌遺伝子ファミリー	8q12.1	1.17	0.02270
201129_at	NM_006276	SFRS7	スプライシング因子、リボソームタンパク質FLJ10618	2p22.1	1.16	0.03180
201916_at	AI927944	FLJ10618	仮想タンパク質FLJ10618	3q23	1.16	0.04000

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

【表 4 - 3】

207010_at	NM_000812	GABRB1	ガマアミノ酪酸(GABA)A受容体、 $\alpha$ -1	4p12	1.16	0.04360
209763_at	AL049176	CHRD1L1	コレラトキシン様1	Xq23	1.16	0.03340
212368_at	AA972711	ZNF292	ジ・ソクアインカ・タンパク質292	6q15*	1.16	0.04620
213792_s_at	AA485908	INSR	インスリン受容体	19p13.3-p13.2	1.16	0.01300
214433_s_at	NM_003944	SELENP1	セリン結合タンパク質1	1q21-q22	1.16	0.04510
218183_at	NM_013399	C16orf5	染色体16p11-13リージョン・タンパク質FLJ10359	16p13.3	1.16	0.03280
218595_s_at	NM_018072	FLJ10359	仮想タンパク質FLJ10359	1q43	1.16	0.01920
202258_s_at	U50532	PFAAP5	*スレノリチン免疫関連タンパク質5	13q12-q13	1.15	0.02060
211929_at	AA527502	HNRPA3	異種核リンヌクレオタンパク質A3	2q31.2	1.15	0.01410
219819_s_at	NM_014018	MRPS28	ミトコンドリアリボソームタンパク質S28	8q21.1-q21.2	1.15	0.00580
200816_s_at	BC000371	KIAA0152	KIAA0152 遺伝子産物	12q24.31	1.14	0.02490
200920_s_at	AL535380	BTG1	B細胞転座遺伝子1、抗増殖	12q22	1.14	0.04020
201138_s_at	BG532929	SSB	シェークリン症候群抗原B(自己抗原La)	2q31.1	1.14	0.00570
201637_s_at	NM_005087	FXR1	脆弱X精神遅滞、常染色体相対体1	3q28	1.14	0.04690
201831_s_at	BE875592	VDP	小胞トキシンタンパク質p115	4q21.1	1.14	0.02890
202324_s_at	NM_022735	ACBD3	アミル補酵素A結合トメ含有3	1q42.12	1.14	0.04460
203526_s_at	M74088	APC	線維腫結腸*リン*ラズ	5q21-q22	1.14	0.02510
207557_s_at	NM_001035	RYR2	リチン受容体2(心臓)	1q42.1-q43	1.14	0.01030
208663_s_at	A1652846	TTC3	テトラコホ*ブ*レ*ト*ト*メイン3	21q22.2	1.14	0.04010
209049_s_at	BC001004	PRKCBP1	*ロ*イ*村*ヒ*結合タンパク質1	20q13.12	1.14	0.03340
212332_at	BF110947	RBL2	網膜芽細胞腫様2(p130)	16q12.2*	1.14	0.04480
216039_at	D38503	PMS2L1	後減数型分裂増大2様1	7q22.1	1.14	0.03510
217975_at	NM_016303	WBP5	WWドメイン結合タンパク質5	Xq22.2	1.14	0.02620

【 0 0 7 2 】



【表 4 - 5】

222216_s_at	AK026857	MRPL17	ミトコンドリアリボソーム4タンパク質L17	11p15.5-p15.4	1.11	0.01660
200977_s_at	AF090891	TAX1BP1	tax1 (ヒト細胞白血病ウイルス型)結合タンパク質1	7p15	1.10	0.03050
201812_s_at	NM_019059	TOMM7	外部ミトコンドリア膜7相同体のトランスロカレ (酵母)	7p15.3	1.10	0.04140
203870_at	BE856374	USP46	ユビクチン特異的プロテアーゼ46	4q12	1.10	0.04410
203880_at	NM_005694	COX17	COX17 相同体、升クロム酸基がセチル結合タンパク質 (酵母)	3q13.33	1.10	0.01780
208726_s_at	BC000461	EIF2S2	真核生物転座開始因子2、サブユニット2、ヘタ、38kDa	20pter-q12*	1.10	0.03110
208895_s_at	BG530650	DDX18	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ドメインを持つ18	2q14.1*	1.10	0.04930
217724_at	AF131807	PAI-RBP1	PAI-1 mRNA-結合タンパク質	1p31-p22	1.10	0.01610
201157_s_at	AF020500	NMT1	N-メチルトランスフェラーゼ1	17q21.31	1.09	0.00980
201606_s_at	BE795924	PWP1	S/cerevisiae PWP1 と同様の核タンパク質	12q23.3	1.09	0.04990
203621_at	NM_002492	NDUFB5	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノリン)A、サブ複合体、5、16kDa	3q26.33	1.09	0.02910
209224_s_at	BC003674	NDUFA2	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノリン)Aサブ複合体、2、8kDa	5q31*	1.09	0.02260
217898_at	NM_020154	C15orf24	染色体15オメガサブユニット、イングフル-424	15q14	1.09	0.01910
217907_at	NM_014161	MRPL18	ミトコンドリアリボソーム4タンパク質L18	6q25.3	1.09	0.00370
218123_at	NM_017835	C21orf59	染色体21オメガサブユニット、イングフル-459	21q22.1	1.09	0.00130
200728_at	BE566290	ACTR2	アクトン関連タンパク質2相同体 (酵母)	2p14	1.08	0.04030
217774_s_at	NM_016404	HSPC152	仮想タンパク質HSPC152	11q13.1	1.08	0.02850
217940_s_at	NM_018210	FLJ10769	仮想タンパク質FLJ10769	13q34	1.08	0.01660
218142_s_at	NM_016302	CRBN	セラブロン	3p26.2	1.08	0.01660
201134_x_at	NM_001867	COX7C	升クロム酸基がセチルサブユニットVIIc	5q14	1.07	0.04030
203478_at	NM_002494	NDJFC1	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノリン)、未知サブ複合体、1、6kDa	4q28.2-q31.1	1.07	0.00900
217491_x_at	AF042165	COX7CP1	升クロム酸基がセチルサブユニットVIIc偽置伝子1	13q14-q21	1.07	0.03650
217874_at	NM_003849	SUCLG1	スクシネート-CoAリガゼ、GDP形成、7サブユニット	2p11.2*	1.06	0.02870

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40





【表 4 - 8】

220974_x_at	NM_030971	BA108L7.2	ラットリカ林*キレート担体様タンパク質と同様	10q24.32	-1.11	0.00260
221535_at	AL136897	FLJ11301	仮想タンパク質FLJ11301	3q29	-1.11	0.00450
203244_at	NM_000319	PEX5	マウス細胞生物学発生因子5	12p13.3	-1.12	0.00890
203264_s_at	NM_015185	ARHGGEF9	Cdc42グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)9	Xq11.2	-1.12	0.03980
207629_s_at	NM_004723	ARHGGEF2	rho/rac1グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)2	1q21-q22	-1.12	0.04820
209435_s_at	BC000265	ARHGGEF2	rho/rac1グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)	1q21-q22	-1.12	0.00820
217637_at	R25692	Unknown	完全長イオントcDNAクローニングE05A03	20q13.1	-1.12	0.04500
212252_at	AA181179	CAMKK2	加糖ム/加糖メチリン依存性プロテインキナーゼ2、ヘター	12q24.2	-1.13	0.03980
212699_at	BE222801	SCAMP5	分泌担体膜タンパク質5	15q23	-1.13	0.04090
204893_s_at	NM_004799	ZFYVE9	ジンクフィンガース、FYVEドメイン含有9	1p32.3	-1.14	0.04400
211934_x_at	W67689	GANAB	グロコシターゼ、7p77;中性AB	11q12.3	-1.14	0.01130
212285_s_at	AW008051	AGRN	アグリ	1p36.33	-1.14	0.00740
217991_x_at	NM_018070	SSBP3	一本鎖DNA結合タンパク質3	1p32.3	-1.14	0.01450
218952_at	NM_013271	PCSK1N	前駆タンパク質コホクターチリソチンチリソチン型阻害剤	Xp11.23	-1.14	0.03060
205508_at	NM_001037	SCN1B	ナトリウムチャンネル、電圧ゲート型、ヘター	19q13.1	-1.15	0.00770
209728_at	BC005312	HLA-DRB1	主要組織適合性複合体、クラスII、DRヘター	6p21.3*	-1.17	0.04220
219724_s_at	NM_014796	KIAA0748	KIAA0748 遺伝子産物	12q13.2	-1.21	0.00310
203337_x_at	NM_004763	ITGB1BP1	インテグリンヘター結合タンパク質1	2p25.2	-1.29	0.01930
217427_s_at	X75296	HIRA	HIRAシトソーム細胞周期調節欠損相同志体A(S.cerevisiae)	22q11.2*	-1.32	0.00940
205048_s_at	NM_003832	PSPHL	ホスホリルホスファターゼ様	7q11.2	-2.14	0.04420

\*アグリドのリンカーン試験の対分析によりSZへの関与(22)

【 0 0 7 7 】





【 表 5 - 3 】

【 0 0 8 0 】

205592_at	X77737	SLC4A1	溶質担体ファミリー4、アミノ交換、タンパク質A-1(赤血球膜タンパク質A-1、アミノ血液群)	17q21-q22	1.59	0.00400
221479_s_at	AF060922	BNIP3L	BCL2/アミグダリン1B 19kDa相互作用タンパク質3種	8p21	1.56	0.00543
201052_s_at	BG029917	PSMF1	アミノアミン(アミノ、アミノ、アミノ)阻害剤アミノ(PI31)	20p13	1.55	0.00652
40650_at	L37033	FKBP8	FK506 結合タンパク質8、38kDa	19p12	1.52	0.00462
217882_at	NM_018447	LOC55831	30 kDa タンパク質	3p25.3	1.51	0.00863
205863_at	NM_005621	S100A12	S100 家族結合タンパク質A12(加糖ラズリンC)	1q21	1.50	0.00018
208949_s_at	BC001120	LGALS3	レクチン、ガラクチン結合、可溶性、3(ガラクチン3)	14q21-q22	1.47	0.00157
215499_at	AA780381	MAP2K3	マイトジェン活性化アミノキナーゼ3	17q11.2	1.47	0.00001
203966_s_at	NM_021003	PPM1A	タンパク質キナーゼ1A(IIIC)、マグネシウム依存性、アミノアミノホド	14q23.1	1.46	0.00013
210183_x_at	AF112222	PNN	ヒニン、アミノ関連タンパク質	14q21.1	1.45	0.00028
204018_x_at	NM_000558	HBA1	ヘクサミン、アミノ	16p13.3	1.43	0.00001
211699_x_at	AF349571	HBA1	ヘクサミン、アミノ	16p13.3	1.43	0.00003
217756_x_at	NM_005770	SERF2	小EDRキナーゼ因子2	15q15.3	1.43	0.00132
200633_at	NM_018955	UBB	ユビキチン	17p12-p11.2	1.41	0.00031
217414_x_at	V00489	HBA2	ヘクサミン、アミノ	16p13.3	1.40	0.00008
201285_at	NM_013446	MKRN1	マコリン、環状タンパク質、1	7q34	1.39	0.00044
209116_x_at	M25079	HBB	ヘクサミン、ヘム	11p15.5	1.38	0.00002
211745_x_at	BC005931	HBA2	ヘクサミン、アミノ	16p13.3	1.38	0.00005
217232_x_at	AF059180	HBB	ヘクサミン、ヘム	11p15.5	1.36	0.00005
214271_x_at	AA281332	RPL12	リボソームタンパク質L12	9q34	1.35	0.00001
209458_x_at	AF105974	HBA1	ヘクサミン、アミノ	16p13.3	1.34	0.00012
221700_s_at	AF348700	UBA52	ユビキチン-52残基リボソームタンパク質融合産物1	19p13.1-p12	1.33	0.00005

【 表 5 - 4 】

214290_s_at	AI313324	H2AFO	H2Aヒストンファミリー、タンパク質	1p36.13-q24.1	1.30	0.00089
211696_x_at	AF349114	HBB	ヘモグロビン、β-鎖	11p15.5	1.29	0.00002
217977_at	NM_016332	SEPX1	セクソックス質X.1	16p13.3	1.29	0.00265
214414_x_at	T50399	HBA1	ヘモグロビン、β <sub>2</sub> 鎖	16p13.3	1.26	0.00076
211911_x_at	L07950	HLA-B	主要組織適合性複合体、クラスII	6p21.3	-1.21	0.00038
209519_at	K01144	CD74	CD74抗原(主要組織適合性複合体、クラスII抗原関連の不変*ハ*ド)	5q32	-1.24	0.00010
200871_s_at	NM_002778	PSAP	プロセリン(変異体コリン病及び変異体異染色性白質萎縮症)	10q21-q22	-1.27	0.00003
209312_x_at	U65585	HLA-DRB1	主要組織適合性複合体、クラスII、DRβ-鎖	6p21.3*	-1.27	0.00007
200904_at	X55841	HLA-E	主要組織適合性複合体、クラスI、E	6p21.3	-1.28	0.00003
208980_s_at	M26880	UBC	ユビクチン	12q24.3	-1.28	0.00037
212363_x_at	AU145192	ACTG1	アクトン、カタン	17q25	-1.30	0.00045
206237_at	NM_002003	FCN1	フィコリン(コラーゲン/フィブリノゲン/フィクトミン含有)	9q34	-1.33	0.00055
215193_x_at	AJ297586	HLA-DRB1	主要組織適合性複合体、クラスII、DRβ-鎖	6p21.3	-1.33	0.00006
201368_at	U07802	ZFP36L2	ジックファインカタンク質36、C3H型様2	2p22.3-p21	-1.35	0.00018
200634_at	NM_005022	PFN1	プロフィリン	17p13.3	-1.36	0.00001
200856_s_at	M32221	PSAP	プロセリン(変異体コリン病及び変異体異染色性白質萎縮症)	10q21-q22	-1.36	0.00015
200920_s_at	AL535380	BTG1	B細胞転座遺伝子1、抗増殖性	12q22	-1.36	0.00008
200772_x_at	BF686442	PTMA	プロテオミ、アム77(遺伝子配列28)	2q35-q36	-1.37	0.00032
208438_s_at	NM_005248	FGR	カドナ-ラントカ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	1p36.2-p36.1	-1.38	0.00001
219505_at	NM_017424	CECR1	セキ眼症候群染色体領域、候補1	22q11.2	-1.38	0.00001
200742_s_at	BG231932	CLN2	セント・脂褐素沈着症、ニューロン2、後期乳児(バスター7-7-ルジョ-ズ病)	11p15	-1.41	0.00001
200743_s_at	NM_000391	CLN2	セント・脂褐素沈着症、ニューロン2、後期乳児(バスター7-7-ルジョ-ズ病)	11p15	-1.41	0.00001
205898_at	U20350	CX3CR1	セキカ(C-X3-CHEF)受容体1	3p21	-1.41	0.00002

【 0 0 8 1 】

【 0 0 8 2 】

213738_s_at	A1587323	ATP5A1	ATPシターゼ、H+輸送物質、ミトコンドリア膜複合体、アトキチン、DP7777	18q12-q21	-1.44	0.00008
211991_s_at	M27487	HLA-DPA1	主要組織適合性複合体、クラスII、DP7777	6p21.3	-1.48	0.00002
212192_at	A1718937	KCTD12	カリウムチャンネル量体化トメ含有12	13q22.3	-1.49	0.00005
207419_s_at	NM_002872	RAC2	ras関連C3チクリヌ毒素基質2(rhoファミリー、小GTP結合タンパク質Rac2)	22q13.1	-1.51	0.00092
211921_x_at	AF348514	PTMA	プロテイン、アトキチン(遺伝子配列28)	2q35-q36	-1.52	0.00002
204912_at	NM_001558	IL10RA	インターロイキン10受容体、アトキチン	11q23	-1.54	0.00006
208743_s_at	BC001359	YWHAB	和ジ3-モノリンゲルナセトリン7トランス-モノリンゲルナセトリン活性化タンパク質、アトキチン、アトキチン	20q13.1	-1.54	0.00003
205292_s_at	NM_002137	HNRPA2B1	異種核リン酸タンパク質A2/B1	7p15	-1.59	0.00001
203037_s_at	NM_014751	MTSS1	転移抑制因子	8p22	-1.60	0.00002
203104_at	NM_005211	CSF1R	コロニ刺激因子1受容体、旧McDonough肉腫ウイルス(v-fms)癌遺伝子相同体	5q33-q35	-1.63	0.00001
56256_at	AA150165	SIDT2	SID1膜貫通ファミリー、メタン-2	11q23.3	-1.63	0.00001
201393_s_at	NM_000876	IGF2R	インスリン様成長因子2受容体	6q26	-1.66	0.00015
211784_s_at	BC006181	SFRS1	スプライシング因子、アトキチン、リッパ1(スプライシング因子2、アトキチン、スプライシング因子)	17q21.31-q22	-1.71	0.00005
214617_at	A1445650	PRF1	パルフィリン(細孔形成タンパク質)	10q22	-1.71	0.00001
203741_s_at	NM_001114	ADCY7	アデニレートシクラーゼ7	16q12-q13	-1.73	0.00002
213475_s_at	AC002310	ITGAL	インテグリン、アトキチン(抗原CD11A(p180)、リンパ球機能関連抗原1;アトキチン、アトキチン)	16p11.2	-1.73	0.00001
208988_at	BE675843	FBOXL1	F-boxes及びボックスリッパ1-トタンパク質11	11q13.2	-1.75	0.00001
213872_at	BE465032	C6orf62	染色体6オオアトキチン、アトキチン、アトキチン	6p22.2	-1.75	0.00014
218396_at	NM_017684	VPS13C	液胞タンパク質、アトキチン、アトキチン(酵母)	15q22.2	-1.79	0.00002
209007_s_at	AF267856	NPD014	NPD014タンパク質	1p36.13-p35.1	-1.80	0.00001
201218_at	N23018	CTBP2	C末端結合タンパク質	10q26.13	-1.86	0.00003

【 5 - 5 】



【図2】図2は、本発明の実施形態による神経精神障害に関するバイオマーカーを検出するための例示される方法を示すフローチャートである。

【図3A】図3A及び図3Bは、対照対象及び統合失調症を有すると診断された患者のDLFPCにおけるSELENBP1タンパク質の発現を示す。

【図3B】図3A及び図3Bは、対照対象及び統合失調症を有すると診断された患者のDLFPCにおけるSELENBP1タンパク質の発現を示す。

【図4A】図4A及び図4Bは、SZにおけるDLFPCにおいて示差的に発現された遺伝子の中で過剰表示された本発明の実施形態により同定されたオントロジー用語の間の関係を示すグラフである。

【図4B】図4A及び図4Bは、SZにおけるDLFPCにおいて示差的に発現された遺伝子の中で過剰表示された本発明の実施形態により同定されたオントロジー用語の間の関係を示すグラフである。

【図1】

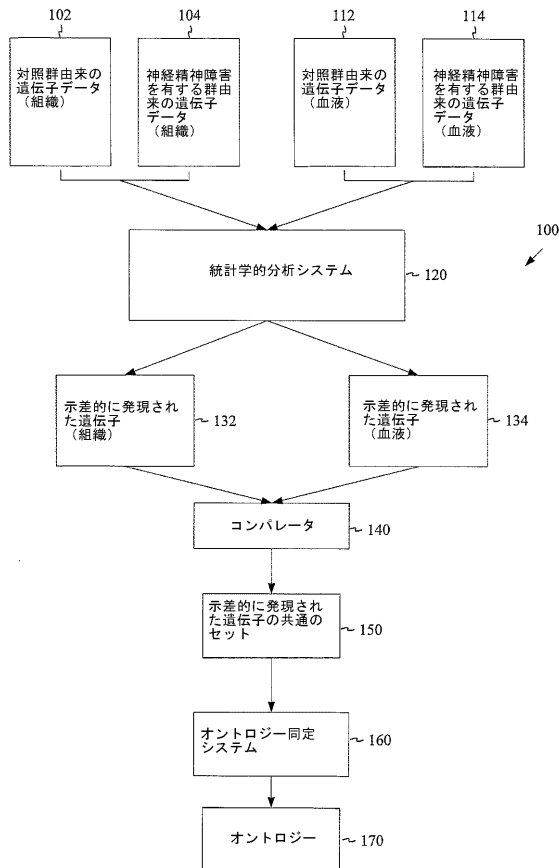


FIG. 1

【図2】

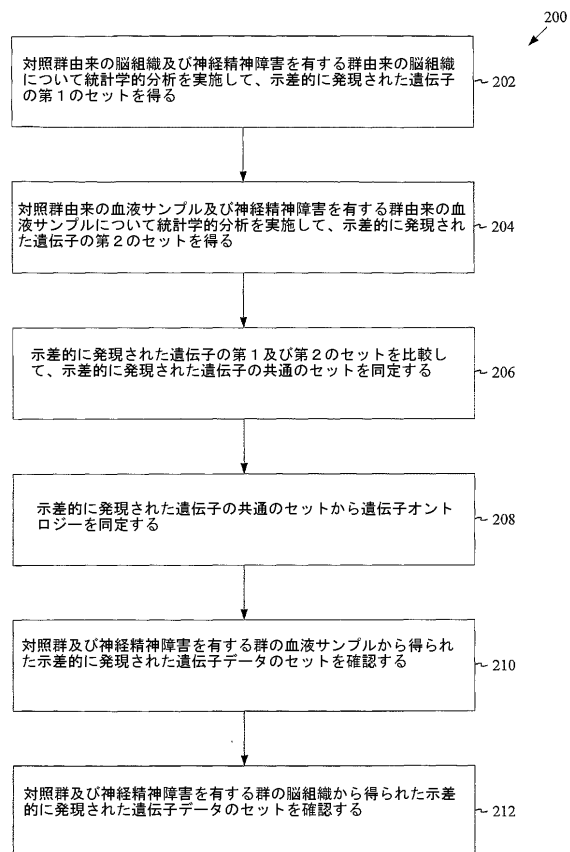


FIG. 2



【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/005533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68 A61K38/17		
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) C12Q A61K		
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, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAWTER MARQUIS P ET AL: "Microarray screening of lymphocyte gene expression differences in a multiplex schizophrenia pedigree." SCHIZOPHRENIA RESEARCH, vol. 67, no. 1, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 41-52, XP002384532 ISSN: 0920-9964 page 42 page 46	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 June 2006	10.11.2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Mabit, H�el�ene	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/005533

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>GLATT STEPHEN J ET AL: "Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 102, no. 43, October 2005 (2005-10), pages 15533-15538, XP002384533 ISSN: 0027-8424 page 15533, column 2 page 15537, column 2</p>	1-21
A	<p>GLADKEVICH ANATOLIY ET AL: "Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY &amp; BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 28, no. 3, May 2004 (2004-05), pages 559-576, XP002384534 ISSN: 0278-5846</p>	
A	<p>TSUANG M T ET AL: "Assessing the validity of blood-based gene expression profiles for the classification of schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary report" AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 133B, no. 1, 5 February 2005 (2005-02-05), pages 1-5, XP002368087 ISSN: 0148-7299</p>	
A	<p>MARTIN KATHERINE J ET AL: "High-sensitivity array analysis of gene expression for the early detection of disseminated breast tumor cells in peripheral blood" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 98, no. 5, 27 February 2001 (2001-02-27), pages 2646-2651, XP002188522 ISSN: 0027-8424</p>	

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/005533**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.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  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:
  
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:

see additional sheet

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.:

1-21

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /005533

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: claims 1-21

A method (claims 1-10), a computer-readable medium having computer executable instructions for performing a method (claims 19-21), comprising:

- performing a statistical analysis on a first set of gene data expressed in brain tissue obtained from a first control set not having a neuropsychiatric disorder and a second set of gene data expressed in central nervous system tissue obtained from a first set of individuals having a neuropsychiatric disorder to identify a first set of one or more differentially expressed genes,
  - performing a statistical analysis on a third set of gene data expressed in blood obtained from a second control set not having a neuropsychiatric disorder and a fourth set of gene data expressed in blood obtained from a second set of individuals having a neuropsychiatric disorder to identify a second set of one or more differentially expressed genes;
- and  
comparing the first set of one or more differentially expressed genes to the second set of one or more differentially expressed genes to identify a common set of one or more differentially expressed genes.

and a system (claims 11-18) comprising a statistical analysis system operable to:

- receive a first set of gene data expressed in brain tissue obtained from a first control set not having a neuropsychiatric disorder and a second set of gene data expressed in central nervous system tissue obtained from a first set of individuals having a neuropsychiatric disorder to identify a first set of one or more differentially expressed genes,
  - receive a third set of gene data expressed in blood obtained from a second control set not having a neuropsychiatric disorder and a fourth set of gene data expressed in blood obtained from a second set of individuals having a neuropsychiatric disorder to identify a second set of one or more differentially expressed genes;
- and a comparator operable to compare the first set of one or more differentially expressed genes to the second set of one or more differentially expressed genes and to create a common set of one or more differentially expressed genes.

2. claims: 22-51

International Application No. PCT/US2006 /005533

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

A method to diagnose a neuropsychiatric disorder (claims 22-30); A method to determine a mammal at risk of a neuropsychiatric disorder (claims 31-39); A method to determine the risk of progression of a neuropsychiatric disorder in a mammal (claims 40- 48); A method to determine whether an agent inhibits or treats a neuropsychiatric disorder (claims 50-51) each method includes the use of the selenium binding protein.  
A method to determine whether an agent inhibits selenium binding protein (claim 49).

---

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード(参考)
<b>C 1 2 Q</b>	<b>1/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C 1 2 Q	1/02	
<b>C 1 2 M</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 1 2 M	1/00	A

(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, LV, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ツァン, ミン ティー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホーヤ, アルタ ラ ホーヤ ドライブ  
1 7 1 1

(72)発明者 エバルル, イアン ピー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 3, サン ディエゴ, アルタミラノ ウェイ 4  
3 2 2

(72)発明者 グラット, スティーブン ジェイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サン ディエゴ, スクリップス ビスタ ウ  
エイ 9 9 7 0, ナンバー 1 0 9

(72)発明者 クレメン, ウィリアム エス.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 9, カールズバッド, テラツツァ ギタラ 2 3  
5 1

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA01 CA25 CB01 DA13 DA14 DA36 FA16 FB02 FB03  
FB11 GC12 JA01 JA06  
4B029 AA07 BB11 BB20 CC02 CC03 FA15  
4B063 QA01 QA13 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35

专利名称(译)	检测神经精神疾病的生物标志物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008532495A</a>	公开(公告)日	2008-08-21
申请号	JP2007556302	申请日	2006-02-15
[标]申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
申请(专利权)人(译)	加州大学校董会		
[标]发明人	ツアンミンティー エバラルイアンピー グラットスティーブンジェイ クレメンウィリアムエス		
发明人	ツアン, ミン ティー. エバラル, イアン ピー. グラット, スティーブン ジェイ. クレメン, ウィリアム エス.		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/68 C12Q1/48 C12Q1/02 C12M1/00		
CPC分类号	A61K38/1709 C12Q1/6883 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	C12Q1/68.A G01N33/48.P G01N33/53.Y G01N33/68 C12Q1/48.Z C12Q1/02 C12M1/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA01 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FA16 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB11 2G045/GC12 2G045/JA01 2G045/JA06 4B029/AA07 4B029/BB11 4B029/BB20 4B029/CC02 4B029/CC03 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/653217 2005-02-15 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

系统和方法提供了全面的高通量方法，用于神经精神病症中病因学因素的顺序鉴定，优先排序，验证和验证，其中一些也可用作这些疾病的生物标志物。该系统和方法在各种实验和非实验条件下确定来自各种样品的各种组织中基因表达的模式，并使用在这些条件下观察到的基因表达谱之间的差异和相似性来描绘风险和治疗的不同的基因表达谱。神经精神疾病。

