

(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2005-520483

(P2005-520483A)

(43) 公表日 平成17年7月14日(2005.7.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	2 G 0 4 5
A 2 3 L 1/29	A 2 3 L 1/29	4 B 0 1 8
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 B 0 2 4
A 6 1 P 17/16	A 6 1 P 17/16	4 B 0 6 3
C 1 2 N 15/09	C 1 2 Q 1/02	4 C 0 8 4
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-588146 (P2002-588146)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月9日(2002.5.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月25日(2003.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/014884
 (87) 国際公開番号 W02002/090934
 (87) 国際公開日 平成14年11月14日(2002.11.14)
 (31) 優先権主張番号 60/289,680
 (32) 優先日 平成13年5月9日(2001.5.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503409919
 ユニバーシティ ホスピタルズ オブ ク
 リーブランド
 アメリカ合衆国オハイオ州 44106
 クリーブランド ユークリッド アベニュー
 ー 11100
 (74) 代理人 100071755
 弁理士 斉藤 武彦
 (74) 代理人 100070530
 弁理士 畑 泰之
 (72) 発明者 ジョーンズ, ブライアン シー
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1099
 O ウォーウィック ストンヘンジ ロード
 D 21

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規遺伝子マーカーを用いる皮膚に対する紫外線損傷の評価、それに関連する方法及び組成物

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、日光紫外(UV)線への暴露に起因する皮膚の光損傷及び/または光老化を治療及び/または評価するための方法を提供する。

【解決手段】 本方法は、UV線への皮膚の暴露後に発現が変調されることが新しく見出された一意のマーカー遺伝子セットを用いる。本発明は、UV線に暴露されていない皮膚における遺伝子発現レベルに対する、新規提供マーカー遺伝子の少なくとも一つの発現におけるUV線誘発変調または変化を、例えば減弱により、修飾することができる物質を識別し、評定する有利なシステムを提供する。皮膚に塗布すると、UV線への皮膚の暴露後にマーカー遺伝子セットの少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現を修飾することができ、その結果、光損傷及び光老化に対する防護及び治療効果を生じる、ならびに治療を可能ならしめる材料を含む組成物も提供する。光損傷防止特性及び/または光老化防止特性を有する材料としての、例えば、スキンケア剤、ヘアケア剤、化粧品剤及びパーソナルケア剤ならびに栄養補助食品の潜在的な利点を、本方法を用いて評定することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシンペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、 M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質 ; これらの固有フラグメント ; 及びこれらの組合せから成る群より選択される、紫外線への暴露前の発現レベルに対する紫外線への暴露後の発現レベルの変調によって識別される少なくとも一つの遺伝子を含むことを特徴とするマーカー遺伝子セット。

10

【請求項2】

20

紫外線への暴露後の少なくとも一つの遺伝子の発現の変調が、
 (i) 対照発現レベルと比較して、少なくとも約 1 . 5 倍の発現レベル、または
 (i i) 対照と比較して、平均値からの標準偏差 2 以上
 を含む、請求項 1 記載のマーカー遺伝子セット。

【請求項3】

対照が、
 (i) 紫外線への暴露が存在しない状態での少なくとも一つのマーカー遺伝子の遺伝子発現レベル ; または
 (i i) 紫外線に対する遮断または減弱が存在する状態での少なくとも一つのマーカー遺伝子の遺伝子発現レベル
 の一つ以上を含む、請求項 1 または請求項 2 記載のマーカー遺伝子。

30

【請求項4】

(a) 皮膚または皮膚代用品と評価を受ける試験化合物または材料とを接触させること ;
 (b) 接触させた皮膚または皮膚代用品を紫外線源に暴露すること ; 及び
 (c) マーカー遺伝子の一つ以上が、 r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシンペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、 M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質及びこれらの組合せから成る群より選択される、マーカー遺伝子セッ

40

50

トのうちの少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現を、前記試験化合物または材料が、接触させた皮膚または皮膚代用品を紫外線に暴露した後、対照の遺伝子発現と比較して、修飾するかどうかを評価することを特徴とする、化合物または材料の紫外線防御、修復及び/または治療効果を評価する方法。

【請求項 5】

皮膚代用品が、ヒト及びヒト以外の器官型皮膚モデルまたはヒト及びヒト以外の培養細胞から選択される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

対照が、

(i) 紫外線に暴露されていない、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品；

(i i) 紫外線が遮断または減弱されている、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品；または

(i i i) 前記化合物または材料が存在しない状態で紫外線に暴露された、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品

の一つ以上を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 7】

(a) の接触が、皮膚もしくは皮膚代用品またはそれらの一定領域に対する試験化合物または材料の局所適用を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 8】

紫外線への暴露後の皮膚または皮膚代用品のマーカー遺伝子のセットの少なくとも一つの遺伝子の発現レベルが、

(i) 対照発現レベルと比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、または

(i i) 対照発現レベルと比較して、平均値からの標準偏差約 2

から選択される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 9】

皮膚または皮膚代用品が、約 5 分～約 9 6 時間、約 1 時間～約 7 2 時間、約 4 時間～約 3 2 時間、約 5 分～約 4 8 時間、または約 5 分～約 1 時間から選択された期間、紫外線に暴露される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 10】

皮膚または皮膚代用品が、最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 11】

皮膚または皮膚代用品が、約 1 M E D ～約 4 M E D の最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

評価が、マイクロアレイ、ノーザン・ブロット法、ポリメラーゼ連鎖反応法、逆ポリメラーゼ連鎖反応法、遺伝子発現連続分析法、及びディフェレンシャルディスプレイ法から成る群より選択されたアッセイによって行われる、請求項 4 記載の方法。

【請求項 13】

(i) 長時間、紫外線源に暴露する段階、または (i i) 異なる回数、紫外線源に暴露する段階が反復される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 14】

請求項 4 に記載の方法によって判定されるような紫外線防御、修復及び/または治療効果を有する化合物または材料。

【請求項 15】

対照の遺伝子発現との比較での、皮膚または皮膚代用品の紫外線への暴露後のマーカー遺伝子セットのうちの少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現の変調を、修飾する化合物または材料であって、

前記マーカー遺伝子の一つ以上が、r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A)

10

20

30

40

50

；遊走阻止因子MRP14（カルグラヌリンB）；エフリン受容体；上皮細胞キナーゼ（ECK）；shb癌原遺伝子；MAD転写抑制因子；カルパイン；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI-2）；-ディフェンシン（ヒトディフェンシン2、HBD2及びヒトディフェンシン3、HBD3）；1-アンチトリプシン前駆体；トリストetraプロリン；増殖因子誘発性核蛋白質475；インターフェロン調節因子（IFR系統）；核性因子1；hSNF2転写活性化因子；プロチモシン；GATA3転写因子；ヒスチジンデカルボキシラーゼ；アシルCo-A結合蛋白；デコリン；CD44抗原；B94蛋白質；トランスサイレチン（TTR）、（プレアルブミン）；アポリポ蛋白質E；上皮ジスコイジン受容体；トロンピン受容体；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ；白血球抗原関連蛋白質（LAR）；シトクロムp450 IVB1；チオレドキシンペルオキシダーゼ；ミリスチル化アラニンリッチのCキナーゼ基質、MacMARKS（MRP）；EB1微小管付属蛋白質及びこれらの組合せから成る群より選択され；及びさらに、

前記試験化合物または材料が、対照に対するマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現の変調を修飾できるということが、前記化合物または材料が、紫外線防御、修復及び/または治療効果を有することを示すことを特徴とする、紫外線防御、修復及び/または治療効果を有する化合物または材料。

【請求項16】

栄養補助食品である、請求項14または請求項15記載の化合物または材料。

【請求項17】

皮膚の紫外線への暴露後にその発現を変調させるマーカー遺伝子のセットの少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾する材料を有効な量含有する組成物を、有効な期間、ras関連蛋白質RAB-7；コルネオデスモシン；アンフィレグリン；顆粒球遊走性蛋白質；遊走阻止因子MRP8（カルグラヌリンA）；遊走阻止因子MRP14（カルグラヌリンB）；エフリン受容体；上皮細胞キナーゼ（ECK）；shb癌原遺伝子；MAD転写抑制因子；カルパイン；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI-2）；-ディフェンシン（ヒトディフェンシン2、HBD2及びヒトディフェンシン3、HBD3）；1-アンチトリプシン前駆体；トリストetraプロリン；増殖因子誘発性核蛋白質475；インターフェロン調節因子（IFR系統）；核性因子1；hSNF2転写活性化因子；プロチモシン；GATA3転写因子；ヒスチジンデカルボキシラーゼ；アシルCo-A結合蛋白；デコリン；CD44抗原；B94蛋白質；トランスサイレチン（TTR）、（プレアルブミン）；アポリポ蛋白質E；上皮ジスコイジン受容体；トロンピン受容体；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ；白血球抗原関連蛋白質（LAR）；シトクロムp450 IVB1；チオレドキシンペルオキシダーゼ；ミリスチル化アラニンリッチのCキナーゼ基質、MacMARKS（MRP）；EB1微小管付属蛋白質；及びこれらの組合せから成る群より選択されたマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾するために有効な量で、皮膚またはその一定領域に塗布することを特徴とする、光損傷または光老化した皮膚を改善及び/または治療する方法。

【請求項18】

皮膚の紫外線への暴露後にその発現が変調されるマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾する材料を有効な量含有する組成物を、有効な期間、ras関連蛋白質RAB-7；コルネオデスモシン；アンフィレグリン；顆粒球遊走性蛋白質；遊走阻止因子MRP8（カルグラヌリンA）；遊走阻止因子MRP14（カルグラヌリンB）；エフリン受容体；上皮細胞キナーゼ（ECK）；shb癌原遺伝子；MAD転写抑制因子；カルパイン；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI-2）；-ディフェンシン（ヒトディフェンシン2、HBD2及びヒトディフェンシン3、HBD3）；1-アンチトリプシン前駆体；トリストetraプロリン；増殖因子誘発性核蛋白質475；インターフェロン調節因子（IFR系統）；核性因子1；hSNF2転写活性化因子；プロチモシ

10

20

30

40

50

ン；G A T A 3 転写因子；ヒスチジンデカルボキシラーゼ；アシルC o - A 結合蛋白；デコリン；C D 4 4 抗原；B 9 4 蛋白質；トランスサイレチン（T T R）、（プレアルブミン）；アポリポ蛋白質E；上皮ジスコイジン受容体；トロンピン受容体；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ；白血球抗原関連蛋白質（L A R）；シトクロム p 4 5 0 I V B 1；チオレドキシンペルオキシダーゼ；ミリスチル化アラニンリッチのCキナーゼ基質、M a c M A R C K S（M R P）；E B 1 微小管付属蛋白質；及びこれらの組合せから成る群より選択されたマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾するために有効な量で、紫外線暴露後に、皮膚またはその一定領域に塗布することを特徴とする、

光損傷または光老化した皮膚を逆行及び/または修復する方法。

10

【請求項 1 9】

前記組成物を毎日塗布する、請求項 1 7 または請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

組成物を 2 ~ 4 週間塗布する、請求項 1 7 または請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 1】

（ a ）皮膚または皮膚代用品から選択された試験材料を紫外線源に暴露すること [この場合、前記紫外線暴露の結果、紫外線への暴露後に試験材料が、r a s 関連蛋白質 R A B - 7；コルネオデスモシン；アンフィレグリン；顆粒球遊走性蛋白質；遊走阻止因子 M R P 8（カルグラヌリン A）；遊走阻止因子 M R P 1 4（カルグラヌリン B）；エフリン受容体；上皮細胞キナーゼ（E C K）；s h b 癌原遺伝子；M A D 転写抑制因子；カルパイン；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（P A I - 2）； - ディフェンシン（ヒト ディフェンシン 2、H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3、H B D 3）； 1 - アンチトリプシン前駆体；トリステトラプロリン；増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5；インターフェロン調節因子（I F R 系統）；核性因子 1；h S N F 2 転写活性化因子；プロチモシン；G A T A 3 転写因子；ヒスチジンデカルボキシラーゼ；アシルC o - A 結合蛋白；デコリン；C D 4 4 抗原；B 9 4 蛋白質；トランスサイレチン（T T R）、（プレアルブミン）；アポリポ蛋白質 E；上皮ジスコイジン受容体；トロンピン受容体；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ；白血球抗原関連蛋白質（L A R）；シトクロム p 4 5 0 I V B 1；チオレドキシンペルオキシダーゼ；ミリスチル化アラニンリッチのCキナーゼ基質、M a c M A R C K S（M R P）；E B 1 微小管付属蛋白質；前記マーカー遺伝子の固有サブフラグメント；及びこれらの組合せから選択されたマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子を発現するレベルは、対照と比較して変調する]；

20

30

（ b ）紫外線に暴露された試験材料と評価を受ける物質を接触させること；及び

（ c ）前記の評価を受ける物質が、紫外線暴露試験材料による前記マーカー遺伝子セットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを修飾して、対照の遺伝子発現レベルを反映または達成する、紫外線暴露試験材料の遺伝子発現レベルをもたすかどうかを評定すること（この場合、その物質が、紫外線暴露試験材料によるマーカー遺伝子セットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを修飾できるということは、その物質が、試験材料に対する紫外線の作用を修復するまたは逆行させることができ、その結果、紫外線暴露に関連した皮膚光損傷作用または光老化作用を修復または逆行させることができることを示す）

40

を特徴とする、物質が、紫外線への暴露に関連した光損傷作用または光老化作用を修復するまたは逆行させることができるかどうかを、評価する方法。

【請求項 2 2】

皮膚代用品が、ヒト及びヒト以外の器官型皮膚モデルまたはヒト及びヒト以外の培養細胞から選択される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

対照が、

（ i ）紫外線に暴露されていない、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品；

50

(i i) 紫外線が遮断または減弱されている、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品；または

(i i i) 前記物質が存在しない状態で紫外線に暴露された、同じもしくは異なる皮膚もしくは皮膚代用品

の一つ以上を含む、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 4】

皮膚または皮膚代用品が、約 5 分～約 9 6 時間、約 1 時間～約 7 2 時間、約 4 時間～約 3 2 時間、約 5 分～約 4 8 時間、または約 5 分～約 1 時間から選択された期間、紫外線に暴露される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

皮膚または皮膚代用品が、最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 6】

皮膚または皮膚代用品が、約 1 M E D ～約 4 M E D の最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 2 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

皮膚または皮膚代用品が、約 5 分～約 4 8 時間、約 1 M E D ～約 4 M E D の最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 8】

評価が、マイクロアレイ、ノーザン・ブロット法、ポリメラーゼ連鎖反応法、逆ポリメラーゼ連鎖反応法、遺伝子発現連続分析法、及びディフェレンシャルディスプレイ法によって行われる、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 9】

(i) 長時間、紫外線源に暴露する段階、または (i i) 異なる回数、紫外線源に暴露する段階が反復される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 1 に記載の方法によって判定されるような皮膚光損傷または光老化修復または逆行効果を有する物質または材料。

【請求項 3 1】

r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラストラーゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラストラーゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシンペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質 ; 前記マーカー遺伝子の固有サブフラグメント ; 及びこれらの組合せから成る群より選択されたマーカー遺伝子のセットのうち少なくとも一つの遺伝子の遺伝子発現レベルの紫外線に暴露された皮膚による変調を修飾して、紫外線に暴露されていない、または紫外線が遮断もしくは減弱されている対照の遺伝子発現レベルを反映するまたは達成する紫外線暴露皮膚の遺伝子発現レベルを生じ、その結果、紫外線暴露に関連した皮膚光損傷作用または光老化作用を修復または逆行させることを特徴とする、皮膚の光損傷または光老化修復または逆行効果を有する物質または材料。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

栄養補助食品である、請求項 3 0 または請求項 3 1 に記載の物質または材料。

【請求項 3 3】

請求項 3 0 または請求項 3 1 に記載の物質または材料を含む組成物または調合物。

【請求項 3 4】

請求項 4 に記載の方法によって判定されるような化合物または材料を含む、光防御用または治療用光損傷防止または光老化防止調合物。

【請求項 3 5】

(a) 皮膚または皮膚代用品を紫外線に暴露した後、 r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシンペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、 M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質 ; 前記マーカー遺伝子の固有サブフラグメント ; 及びこれらの組合せから選択されたマーカー遺伝子のセットのうちの少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを評定すること ; ならびに

(b) (a) からの少なくとも一つのマーカー遺伝子の発現レベルを、 (i) 紫外線に暴露されていない対照の発現レベルまたは (i i) 紫外線が遮断もしくは減弱されている対照の発現レベルと比較して、少なくとも一つのマーカー遺伝子の遺伝子発現レベルにおいて、対照の遺伝子発現レベルとの比較で変調が生じたかどうかを判定すること [この場合、対照対するマーカー遺伝子セットのうちの少なくとも一つのマーカー遺伝子の発現レベルの変調は、 (i) 対照発現レベルと比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、または (i i) 対照発現レベルと比較して、平均値からの標準偏差約 2 以上から選択され、且つ、皮膚または皮膚代用品に対する紫外線誘発損傷と相関する] を特徴とする、紫外線 4 暴露後の皮膚または皮膚代用品に対する紫外線誘発損傷を評価する方法。

【請求項 3 6】

皮膚代用品が、ヒト及びヒト以外の器官型皮膚モデルまたはヒト及びヒト以外の培養細胞から選択される、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 7】

皮膚または皮膚代用品が、約 5 分 ~ 約 9 6 時間、約 1 時間 ~ 約 7 2 時間、約 4 時間 ~ 約 3 2 時間、約 5 分 ~ 約 4 8 時間、または約 5 分 ~ 約 1 時間から選択された期間、紫外線に暴露される、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 8】

皮膚または皮膚代用品が、最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 9】

皮膚または皮膚代用品が、約 1 M E D ~ 約 4 M E D の最小紅斑量 (M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 3 8 記載の方法。

【請求項 4 0】

皮膚または皮膚代用品が、約 5 分 ~ 約 4 8 時間、約 1 M E D ~ 約 4 M E D の最小紅斑量

10

20

30

40

50

(M E D) で紫外線源に暴露される、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 1】

マイクロアレイ、ノーザン・ブロット法、ポリメラーゼ連鎖反応法、逆ポリメラーゼ連鎖反応法、遺伝子発現連続分析法、及びディフェンシャルディスプレイ法から成る群より選択されたアッセイによって行われる、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 2】

(i) 長時間、紫外線源に暴露する段階、または (i i) 異なる回数、紫外線源に暴露する段階が反復される、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 4 3】

r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシニペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質から成る群より選択されたマーカー遺伝子のセットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現レベルにおける変調を修飾するために有効な濃度の一つ以上の成分を、有効な期間、皮膚に塗布することを特徴とする、光老化及び / または光損傷する皮膚を予防する方法。

【請求項 4 4】

期間が、毎日または約 1 ~ 4 週間から選択される、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

皮膚の光老化を、治療、予防または改善する、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 6】

皮膚の光損傷を、治療、予防または改善する、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 7】

(a) 試験またはスクリーニングを受ける個人からの皮膚サンプルを U V 線に暴露すること、ならびに

(b) r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシニペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質 ; 前記マーカー遺伝子少なくとも一つの固有サブフラグメント ; 及びこれらの組合せから選択された

マーカ-遺伝子のセットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現が、UV線に暴露された皮膚において、(i) UV線に暴露されていない対照または(ii) UV線への暴露が遮断もしくは減弱されている対照と比較して変調されるかどうかを判定すること[この場合、マーカ-遺伝子のうち少なくとも一つの遺伝子発現における変調の判定によって、その個人が、皮膚の光損傷または光老化に対して感受性である、または非常に敏感であると識別される]

を特徴とする、UV線に暴露された後に皮膚の光損傷または光老化に対して感受性である、または非常に敏感である個人を識別またはスクリーニングする方法。

【請求項48】

r a s 関連蛋白質 R A B - 7 ; コルネオデスモシン ; アンフィレグリン ; 顆粒球遊走性蛋白質 ; 遊走阻止因子 M R P 8 (カルグラヌリン A) ; 遊走阻止因子 M R P 1 4 (カルグラヌリン B) ; エフリン受容体 ; 上皮細胞キナーゼ (E C K) ; s h b 癌原遺伝子 ; M A D 転写抑制因子 ; カルパイン ; 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球 / 好中球エラスターゼ抑制因子) ; 胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (P A I - 2) ; - ディフェンシン (ヒト ディフェンシン 2 、 H B D 2 及びヒト ディフェンシン 3 、 H B D 3) ; 1 - アンチトリプシン前駆体 ; トリステトラプロリン ; 増殖因子誘発性核蛋白質 4 7 5 ; インターフェロン調節因子 (I F R 系統) ; 核性因子 1 ; h S N F 2 転写活性化因子 ; プロチモシン ; G A T A 3 転写因子 ; ヒスチジンデカルボキシラーゼ ; アシル C o - A 結合蛋白質 ; デコリン ; C D 4 4 抗原 ; B 9 4 蛋白質 ; トランスサイレチン (T T R) 、 (プレアルブミン) ; アポリポ蛋白質 E ; 上皮ジスコイジン受容体 ; トロンピン受容体 ; セリン / トレオニンプロテインホスファターゼ ; 白血球抗原関連蛋白質 (L A R) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 ; チオレドキシニペルオキシダーゼ ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、M a c M A R C K S (M R P) ; E B 1 微小管付属蛋白質 ; 前記マーカ-遺伝子少なくとも一つの固有サブフラグメント ; 及びこれらの組合せから成る群の少なくとも一つから選択されたマーカ-遺伝子セットを含む支持材料 (この場合、前記マーカ-遺伝子の少なくとも一つが、前記支持材料に固定されている) を具備し ; ならびに

核酸プローブ、検出標識、バッファ、対照及び使用説明書の場合によっては具備することを特徴とする、

物質の光損傷防止特性または光老化防止特性を評定するためのキット。

【請求項49】

支持材料が、ニトロセルロース膜、ナイロン膜、プラスチックフィルムまたはスライドガラスから選択される、請求項48記載のキット。

【請求項50】

キットによって行われるアッセイが、マイクロアレイである、請求項49記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトの皮膚の光損傷及び光老化の治療及び予防に関する。さらに詳細には、本発明は、新規遺伝子マーカ-を用いる、紫外 (UV) 線への暴露に起因する皮膚に対する損傷 (光損傷) の予防、治療、改善及び修復に関する。さらに、本発明は、その発現が、皮膚の UV 線への暴露に関連することが新に見出された、以前に識別されていないマーカ-遺伝子セットに影響を及ぼす材料を用いることによって、光老化する / した皮膚を予防、治療、改善及び逆行させるための方法に関する。さらに、本発明は、その発現が皮膚の紫外線への暴露に関連することが新たに見出された、以前に識別されていないマーカ-遺伝子のセットを提供することによって、皮膚への紫外線損傷を評価及び評定するための方法に関する。加えて、本発明は、皮膚の光損傷及び光老化、特に、日々発生する、または時間をかけて発生するなど、偶発的及び / または直接的な UV 線への急性的または慢性的暴露によって誘発されるような、皮膚の光損傷及び光老化に対して防御する、そうした光損傷及び老化を改善、予防、抑止、阻止、軽減、治療または逆行させるための組成物、

好ましくは局所適用のための組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

太陽光線、特に紫外線は、ヒトの皮膚に障害をもたらす、望ましくない作用の中でもとりわけ、光老化、免疫抑制及び皮膚癌の原因となる。

【0003】

ヒトの皮膚は、表層外面区画（表皮）及び深部区画（真皮）の二つの区画を備えている。最も外側の上皮層は、典型的に、ある程度の保護を身体にもたすが、上述の有害な光損傷作用の矢面に立つのは、表皮及び真皮である。自然なヒトの表皮は、三つの細胞タイプ、すなわち、表皮細胞（非常に支配的である）、メラノサイト及びランゲルハンス細胞、から主として成る。これらの細胞タイプが機能して、ヒトの身体において欠くことのできない皮膚の保護材的役割が生じる。表皮に充實的及び栄養的援助をもたらす真皮は、主として、線維芽細胞、ならびに線維芽細胞によって合成されるコラーゲン、エラスチン及び基質から主として成る細胞外基質を含む。加えて、真皮は、白血球、肥満細胞、組織マクロファージ、血管及び神経線維を含む。

10

【0004】

太陽放射は、紫外（UV）線（ $< 400\text{ nm}$ ）、可視光線（ $400\text{ nm} < < 700\text{ nm}$ ）、及び赤外（IR）線（ $> 700\text{ nm}$ ）を含むことが知られている。UV線は、一般に、UVA（ $320 \sim 400\text{ nm}$ ）、UVB（ $290 \sim 320\text{ nm}$ ）、及びUVC（ $< 290\text{ nm}$ ）に分けられる。UVC線は、一般に、成層圏オゾンによって地球表面への到達が阻止される。太陽光線の紫外（UV）部分特に、UVA及びUVBは、光老化及び光損傷における主要原因因子であると一般に考えられている。ヒトの身体に関して言えば、皮膚の表皮は、太陽放射、特に、UV線が到達する最初の標的である。

20

【0005】

ヒトの皮膚に光老化及び/または光損傷をもたらすために必要なUV線暴露の程度は、今のところ、充分には規定されていないが、ヒトの皮膚に一般には日焼けとして現われる紅斑（発赤）を生じるために必要な量は、既知であり、所定のUV源からの「最小紅斑量（「MED」）として経験的に定められている。

太陽放射、特にUV線への皮膚の暴露は、皮膚及び皮膚内の一定の化合物の含量を変化させ、その結果、自然な皮膚の老化プロセスを加速させうる。UV線暴露に起因する皮膚の老化加速または早期老化のプロセスは、一般に、光老化と呼ばれている（光化学線作用性老化（*actinic aging*）または皮膚日射病（*dermatoheliosis*）とも呼ばれている）。

30

【0006】

光老化は、太陽放射、特にUV線を含む外因性要素の作用及び皮膚への影響によって生じる。皮膚に対する光老化の表現作用は、典型的には、弾力性の喪失、きめの粗さ、まだらな色素沈着、黄ばみ、たるみ、弾力性の喪失に伴う乾燥した荒れた外観、汗孔の変化、及び表在性と深在性、両方のしわ（特に、目の周り）を臨床的特徴とする。多くの場合、前悪性及び悪性新生物は、反復される日光暴露及び光老化と関連する。光老化は、一般に、顔、耳、頭皮の毛の無い領域、首、胸、腕（例えば、前腕）、下腿、足及び手などの、太陽光線に常習的に暴露される皮膚において発生する。

40

【0007】

一般には日焼け止め剤を用いて、太陽光線に暴露される皮膚領域の光損傷及び光老化を予防する。日焼け止め剤は、UV線を吸収する、反射する、及び/または散乱させる成分を含有する局所製剤である。目に見える防御層を生じる、不透明微粒子材料、例えば、酸化亜鉛、酸化チタン、クレー及び塩化第二鉄を含む無機材料または無機材料と有機材料を組み合わせたものをベースにしている日焼け止め剤もあり、皮膚上に透明または半透明な生成物を生じる成分を含有する日焼け止め剤もある。日焼け止め剤を含む化合物には、オキシベンゾン、スルイソベンゾン、ジオキシベンゾン、アントラニル酸メチル、p-アミノ安息香酸（PABA）、メトキシケイ皮酸オクチル、オクトクリレン、ドリメトリゾー

50

ル、トリシロキサン、サリチル酸オクチル、サリチル酸ホモメンチル、PABAオクチルジメチル、サリチル酸TEA、二酸化チタン、酸化亜鉛、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、4-メチルベンジリデンカンフル、オクチルトリアゾン、テレフタリジエンジカンフルスルホン酸、PABAエチル、ヒドロキシメチルフェニルベンゾトリアゾール、メチレンビス-ベンゾトリアゾイルテトラメチルブチルフェノール、ビス-エチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェノールトリアジン及び前記のものの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。他の適する、有用な日焼け止め活性化合物には、J. F. Grollierらの〔(特許文献1)〕に開示されているものが挙げられる。

【0008】

皮膚に対するUV線暴露の外因性作用の進展は、望ましくない、またはより深刻な病理学的表現の変化、例えば、早期しわ及び/または皮膚癌を一般に生じうる多数の複雑な遺伝子相互作用及びフィードバックメカニズムに依存する。こうした複雑な遺伝子相互作用は、先行法の技術の限界及び労働集約的性質の結果として、以前は確認及び理解が相当困難であった。

【0009】

UV誘発皮膚損傷を評価するための幾つかの現行方法論は、紅斑(すなわち、皮膚の赤み)の発生及び測定に頼っている。紅斑反応は、皮膚のタイプ、人種的背景などを含む個人の遺伝的体質に依存するので、個人個人で相当違いがある。さらに、終点は、非常に主観的であり、目に見える紅斑が存在しない状態で細胞損傷などの有意な損傷が発生することもある。

【0010】

皮膚のUV誘発損傷または老化を判定する他の方法は、本発明が行っているような、新発見の遺伝子セットのUV線誘発発現変調を識別及び評定する分子手順の協力を得ていない。加えて、インビボでのヒトの皮膚におけるUV損傷作用のシグナリングする、新発見の遺伝子は、それら自体が、他の方法によって以前には識別されていない。例えば、Bernsteinらの〔(特許文献2)〕は、エラスチンプロモータのための受容体遺伝子を用いて、UV線暴露に基づくエラスチンプロモータ受容体遺伝子の活性化を評定する、皮膚光老化のインビボ及びインビトロモデルを開示している。Fisherらの〔(特許文献3)〕は、UV線暴露後の損傷を評定するために、基質メタロプロテアーゼ(MMP)の酵素活性化を含む方法を開示している。Bernerdらの〔(特許文献4)〕は、A型UV誘発皮膚損傷に特異的なマーカーへの変異体をインビボ皮膚同等物において測定する、A型紫外線暴露後の皮膚に対する損傷を評価するための方法を開示している。こうしたマーカー変異体には、I型、すなわち間質性コラーゲナーゼ;細胞、核酸、蛋白質、イオン、細胞器官、脂質及びポリサッカリドにおけるビメンチン分析、非識別変異体が挙げられる。Reeceらの米国特許第5,691,158号は、炎症性媒介物(例えば、インターロイキン-1)の導入によって日焼け止め調合薬の有効度を判定するための、または細胞毒アッセイ(例えば、MTT)によって生存度を判定するための組織モデル、すなわち、人工皮膚培養物を開示している。

【0011】

分子生物学のツール、特に、マイクロアレイ分析の出現にともない、複雑な遺伝子変調及び相互作用が解明され始めた。本発明は、多数の便利な分子ツール及びパラメータ、好ましくは核酸アレイ技術によって測定可能な新規遺伝子マーカーを用いて、UV線暴露に起因する皮膚への光損傷及び/または皮膚の光老化を評価する。本明細書中に記載されているような新規で有利な方法及び組成物を本発明は提供する。

【特許文献1】米国特許第5,000,937号明細書

【特許文献2】米国特許第6,018,098号明細書

【特許文献3】米国特許第6,130,254号明細書

【特許文献4】米国特許第6,079,415号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0012】

本発明の課題は、太陽放射 / UV線に起因する皮膚への損傷、すなわち、光損傷を評価する方法及びそれに用いる組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本明細書中で用いられる場合、「UV線」は、「太陽放射」を包含する。本方法は、UV線に暴露した後、本明細書において識別され、記載されている一つ以上の遺伝子または遺伝子の組合せの遺伝子発現及び / または活性における変化または変調の評定を含む。本発明によると、一意で予想外の遺伝子セットが、本方法での使用に決定されている。皮膚をUV線に暴露した後、これらの遺伝子の一つ以上の発現が変調されるためである。

10

【0014】

本発明の特定の側面は、UV線に暴露された皮膚源から核酸、例えば、RNAを得ること、及びUV線暴露後、UV線に暴露されていない皮膚を基準にして変調された発現を示す、新発見の遺伝子マーカーの一つまたは組合せのUV線誘発発現の変調が存在するかどうかを判定するために前記RNAを検定することを含む。RNAのマイクロアレイ分析は、本発明のこの特定の側面に好ましい。

【0015】

本発明のもう一つの側面は、皮膚のUV線暴露に伴う遺伝子発現を、例えば減弱により修飾する、または皮膚のUV線暴露に伴う遺伝子発現の修飾を行う組成物を評価する方法を提供することである。こうした組成物には、局所適用用日焼け止め剤、酸化防止剤、抗炎症薬、化粧剤（メイクアップ製品、栄養補助食品及び他の全身性経口薬を含む）、老化防止調合薬（例えば、小じわ及び / またはしわ用クリーム）、局所薬、皮膚浸透剤などが挙げられるが、これらに限定されない。また、本発明に従って、様々な製品形態、例えば、パッチなどの経皮適用形態のこうした組成物に調合される調合成分、成分または化合物を、それらが皮膚のUV線暴露に伴う遺伝子発現を修飾または防止する能力を評定することにより、光防護効果について評価する。こうした組成物、調合成分、成分、化合物及び / または製品は、局所投与及び経口投与の両方のためのものである。本評価法は、本明細書中に記載されているような、皮膚のUV線暴露後に発現の変調があることが発見された一つ以上の新規遺伝子マーカーセットを用いる。

20

【0016】

本発明のもう一つの側面は、物質（例えば、日焼け止め調合薬もしくは製品または栄養補助食品などの老化防止または光損傷防止調合薬の成分または調合成分）を試験及び評価して、UV線誘発皮膚損傷を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減もしくは修復する、ならびに / またはUV線損傷に対する光防護をもたらす、ならびに / または光老化した皮膚を改善、治療及び / もしくは逆行させる物質を識別するための新しい手段を提供する。本発明によると、UV線誘発皮膚損傷を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減、修復または逆行させることができるこうした物質は、使用者、好ましくは、使用者の皮膚に光防護及び / または老化防止用保護（すなわち、UV線誘発損傷に対する保護）をもたらす、例えば、化粧剤、日焼け止め剤、老化防止製品または皮膚用栄養補助食品中における調合成分としての使用に適する。

30

40

【0017】

本発明のさらにもう一つの側面は、開発中の製品（例えば、日焼け止め調合薬またはその試作品）が、UV線暴露に対して望ましい防御レベルを有するかどうか判定するための新規方法を提供する。従って、本発明は、日焼け止め組成物または老化防止組成物のための望ましいサン・プロテクション・ファクター（太陽光線保護指数）またはレベルをスクリーニングする方法であって、UV線への暴露の結果として発現が変調される新規マーカー遺伝子セットを含む少なくとも一つの遺伝子の発現を、そのファクターまたはレベルが、対照を基準にして修飾するかどうか判定することによる方法を提供する。

【0018】

本発明のもう一つの側面は、未保護の皮膚における遺伝子発現を修飾することができる

50

、及び/または対照、例えば、その発現が紫外線への皮膚の暴露後に暴露されていない皮膚と比較して変調するマーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを逆行させることができる材料を提供する。UV線への暴露は、皮膚の光損傷及び/または光老化の原因となる。本発明は、皮膚の光損傷を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減、修復及び/もしくは逆行させることができる、ならびに/または皮膚の光老化を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減、修復もしくは逆行させることができる材料に関する。関連側面において、本発明は、一つ以上の上記材料を、特に、本明細書中に記載されているようなマーカー遺伝子の一つ以上の発現を修飾または逆行させるために有効な量で含む組成物及び調合薬も提供する。こうした組成物及び調合薬、ならびにそれらの中の材料は、未保護の皮膚、皮膚組織、他の皮膚同等物またはケラチン生成細胞を含む皮膚の光損傷及び光老化に対する治療または保護剤に有用である。

10

【0019】

もう一つのその側面において、本発明は、皮膚の光損傷または光老化に対する化合物または成分の紫外線防御、治療及び/または処置効果を評価する方法を提供する。この方法は、皮膚または皮膚代用品、例えば、皮膚同等物、皮膚細胞またはケラチン生成細胞から選択された試験材料と評価を受ける化合物または成分を接触させること、及び前記試験化合物を紫外線源に暴露することを含む。その後、その化合物または成分が、対照、例えば、UVに暴露されていない試験材料と比較して、紫外線への暴露後の試験材料によるマーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを修飾するかどうか、当該技術分野において実施されている方法を用いて評価する。

20

【0020】

もう一つの側面において、本発明は、光損傷または光老化した皮膚を改善または治療する方法を提供する。詳細には、本発明は、光損傷した皮膚を修復する、または光老化した皮膚を逆行させる方法を提供する。この方法は、皮膚を紫外線に暴露した後、発現が変調されるマーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾する材料を含有する組成物を皮膚またはその一定の領域に塗布することを含む。好ましくは、前記組成物は、紫外線への暴露後に本発明の新規遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾するために有効な量及び期間で局所適用される。

【0021】

本発明の方法によると、組成物及び/または組成物に調合された活性材料が、皮膚に塗布され、UV線を適用され、にマーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの発現レベルを修飾することができるということは、前記組成物が、UV線に暴露され、光損傷または光老化した皮膚を改善、治療、修復または逆行させることができることを示す。典型的には、前記組成物によるマーカー遺伝子の中の少なくとも一つの遺伝子の発現の修飾を、少なくとも一つの対照、例えば、UV線に暴露されていない皮膚または皮膚代用品における遺伝子の発現、と比較する。

30

【0022】

本発明のもう一つの側面は、一つ以上の光防護、光治療及び/または光老化防止用成分、材料または物質を含有する組成物、好ましくは、化粧品組成物を提供する。この場合、前記一つ以上の成分、材料または物質は、UV線への暴露に関連することが新に見出された一つ以上のマーカー遺伝子の発現の変調を修飾する前記成分、材料または物質の能力によって評定した際に、皮膚へのUV線誘発損傷または皮膚のUV線誘発老化を改善、抑止、阻止、軽減、予防、修復、治療または逆行させることによる、光防護、光治療または光老化防止作用を提供することが実証されたものである。好ましくは、前記成分、材料または物質による修飾は、UV線に暴露されていない対照における遺伝子発現のレベルを反映するまたはそれに類似した一つ以上のマーカー遺伝子の発現をもたらす。

40

【0023】

本発明のさらにもう一つの側面は、光防護作用を有する、ならびに/または皮膚、皮膚代用品、皮膚細胞もしくはケラチン生成細胞のUV線暴露に起因する光損傷及び/もしくは光老化を改善、修復、予防、抑止、阻止、軽減、治療または逆行させることができる、

50

化合物、材料、試薬、調合成分、薬剤などを、開業医が識別するために適する形態の、皮膚がUV線に暴露すると発現が変調される新規遺伝子セットを含む支持体または支持材料、例えば、膜、より詳細には、ニトロセルロースまたはナイロン膜を備えるキットを提供する。UV線誘発損傷及び/または老化を克服する、または別様に作用することができる薬剤を判定するためのターゲット識別遺伝子マーカーセットを提供する遺伝子セットに加えて、前記キットは、標識プローブ、バッファ、対照及び使用説明書を含む（しかし、これらに限定されない）、このアッセイ法を実施するために必要な他の材料を具備することができる。

【0024】

さらにもう一つの側面において、本発明は、個人の識別、すなわち、本明細書に新しく記載されているようなUV線誘発マーカー遺伝子セットの中の一つ以上のマーカー遺伝子の発現変調があることでUV誘発遺伝子発現に反応する個人の部分集合の識別をもたらす。こうした個人は、UV線への暴露後に光損傷及び光老化に対して、より感受性であるだろう。本発明の方法を用いてスクリーニングすることによって識別することができるこれらの個人は、本明細書に記載されているようなマーカー遺伝子セットのうちの一つ以上の遺伝子の発現における変調を修飾することができる材料、調合成分、化合物、調合物及び組成物を伴う処置または治療にとりわけ適しているだろう。こうした識別された個人は、UV線誘発光損傷及び光老化の改善、軽減、治療、予防、修復及び、または逆行に特に適しているだろう。

【0025】

本発明の前記の各側面によると、UV線暴露後に発現が変調される少なくとも一つの遺伝子を含むマーカー遺伝子セットには、ras関連蛋白質RAB-7；コルネオデスモシン；アンフィレグリン；顆粒球遊走性蛋白質；遊走阻止因子MRP8（カルグラヌリンA）；遊走阻止因子MRP14（カルグラヌリンB）；エフリン受容体；上皮細胞キナーゼ（ECK）；shb癌原遺伝子；MAD転写抑制因子；カルパイン；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI-2）；-ディフェンシン（ヒトディフェンシン2、HBD2及びヒトディフェンシン3、HBD3）；1-アンチトリプシン前駆体；トリストトラプロリン；増殖因子誘発性核蛋白質475；インターフェロン調節因子（IFR系統）；核性因子1；hSNF2転写活性化因子；プロチモシン；GATA3転写因子；ヒスチジンデカルボキシラーゼ；アシルCo-A結合蛋白；デコリン；CD44抗原；B94蛋白質；トランスサイレチン（TTR）、（プレアルブミン）；アポリポ蛋白質E；上皮ジスコイジン受容体；トロンビン受容体；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ；白血球抗原関連蛋白質（LAR）；シトクロムp450 IVB1；チオレドキシンペルオキシダーゼ；ミリスチル化アラニンリッチのCキナーゼ基質、MacMARKS（MRP）；EB1微小管付属蛋白質；前記マーカー遺伝子の固有サブフラグメント；及びこれらの組合せが挙げられる。

【0026】

対照（例えば、UV線に暴露されていない皮膚、またはUV線への暴露が遮断または減弱された皮膚）を基準にして、上に挙げたマーカー遺伝子の中の一つ以上の遺伝子の発現レベルを修飾する材料、化合物、成分、調合成分、物質または組成物の能力は、皮膚の光損傷を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減及び/もしくは修復する、ならびに/または皮膚の光老化を改善、治療、予防、抑止、阻止、軽減及び/もしくは逆行させる材料の光防護及び治療能力と相関する。

【0027】

本発明のさらなる側面、特徴及び利点は、発明の詳細な説明を読み、その際、添付の図/図面に関連して考えると、よりよくご理解いただけることだろう。

皮膚に対するUV線誘発損傷の有害な結果、例えば、免疫抑制、光発癌（例えば、黒色腫）、ならびに光老化に起因するしわ及び弾力性の喪失のために、UV線への暴露前ならびに暴露後にこれらの結果を予防、抑止、阻止、軽減、治療、改善、修復及び/または逆

10

20

30

40

50

行させる必要がある。

【0028】

一般に、本発明は、インビボでの太陽刺激放射 (SSR: solar stimulated radiation)、すなわち、UV線の攻撃を受けているヒトの皮膚または皮膚細胞の一意の遺伝子発現/調節プロフィールを提供する。本発明は、UV線暴露後に発現が変調される、新規で予想外の遺伝子セット、すなわち、マーカー遺伝子のアレイを識別した。この新発見の遺伝子マーカーセットには、いくつかの異なる種類の蛋白質分子、すなわち、細胞シグナル送信及び細胞外交信蛋白質；細胞表面抗原及び接着受容体蛋白質；増殖因子、サイトカイン、ケモカイン及び受容体；細胞内伝達因子、作用因子及び調節因子；発癌遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子；蛋白質阻害因子及び蛋白質修飾分子；異物代謝及び輸送蛋白質；転写活性化因子及び抑制蛋白質；塩基性転写因子；細胞周期調節因子；細胞外交信蛋白質及び輸送体；ならびにキナーゼ活性化因子及び抑制因子を含む遺伝子が含まれている。マーカー遺伝子セットのうちの少なくとも一つの発現における変調は、UV線に暴露されていない、皮膚、皮膚代用品または皮膚同等物などの対照少なくとも一つにおける遺伝子の発現を基準にして判定される。

10

【0029】

具体的には、前記遺伝子マーカーセットは、UV線暴露によって発現に影響を受ける上記タイプの35の遺伝子（及び市販のClontechマイクロアレイのために、Clontech Laboratories, Palo Alto, CAが供給しているような、ゲンバンクアクセス番号）を含む。前記35の遺伝子には、次のものが挙げられる：ras関連蛋白質RAB-7（ゲンバンクアクセス番号X93499）；コルネオデスモシン（ゲンバンクアクセス番号L20814）；アンフィレグリン（ゲンバンクアクセス番号M30704）；顆粒球遊走性蛋白質（ゲンバンクアクセス番号X78686）；遊走阻止因子MRP8（カルグラヌリンA）（ゲンバンクアクセス番号X06233）；遊走阻止因子MRP14（カルグラヌリンB）（ゲンバンクアクセス番号X06234）；エフリン受容体（ゲンバンクアクセス番号M59371）；上皮細胞キナーゼ（ECK）（ゲンバンクアクセス番号X74979）；shb癌原遺伝子（ゲンバンクアクセス番号X75342）；MAD転写抑制因子（ゲンバンクアクセス番号L06895）；カルパイン（ゲンバンクアクセス番号M23254）；白血球エラスターゼ抑制因子（単球/好中球エラスターゼ抑制因子）（ゲンバンクアクセス番号M93056）；胎盤プラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI-2）（ゲンバンクアクセス番号M18082；J02685）；-ディフェンシン（ヒトディフェンシン2、HBD2及びヒトディフェンシン3、HBD3（ゲンバンクアクセス番号Z71389）、（HBD3アクセス番号M18611））；1-アンチトリプシン前駆体（ゲンバンクアクセス番号X02920）；トリステトラプロリン（増殖因子誘発性核蛋白質475）、（ゲンバンクアクセス番号M92843）；インターフェロン調節因子（IFR系統）（ゲンバンクアクセス番号U73036）；核性因子1（ゲンバンクアクセス番号L31881）；hSNF2転写活性化因子（ゲンバンクアクセス番号D26155）；プロチモシン（ゲンバンクアクセス番号M26708）；GATA3転写因子（ゲンバンクアクセス番号X55122）；ヒスチジンデカルボキシラーゼ（ゲンバンクアクセス番号X54297）；アシルCo-A結合蛋白（ゲンバンクアクセス番号M14200）；デコリン（ゲンバンクアクセス番号M14219）；CD44抗原（ゲンバンクアクセス番号M59040）；B94蛋白質（ゲンバンクアクセス番号M92357）；トランスサイレチン（TTR）、（プレアルブミン）（ゲンバンクアクセス番号K02091）；アポリポ蛋白質E（ゲンバンクアクセス番号M12529）；上皮ジスコイジン受容体（ゲンバンクアクセス番号X74979）；トロンピン受容体（ゲンバンクアクセス番号M62424）；セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ（ゲンバンクアクセス番号X12646）；白血球抗原関連蛋白質（LAR）（ゲンバンクアクセス番号

20

30

40

50

番号 Y 0 0 8 1 5) ; シトクロム p 4 5 0 I V B 1 (ゲンバンクアクセス番号 J 0 2 8 7 1) ; チオレドキシンペルオキシダーゼ (ゲンバンクアクセス番号 U 2 5 1 8 2) ; ミリスチル化アラニンリッチの C キナーゼ基質、M a c M A R C K S (M R P) (ゲンバンクアクセス番号 X 7 0 3 2 6) ; 及び E B 1 微小管付属蛋白質 (ゲンバンクアクセス番号 U 2 4 1 6 6) 。

【 0 0 3 0 】

前記遺伝子マーカーセットを含む遺伝子を表 1 に呈示し、表中で一般種類によって識別する。本発明によると、これらの遺伝子の一つ、すべて、または組み合わせは、UV 線への暴露後のそれらの遺伝子の発現における変調または変化のおかげで、UV 線誘発皮膚損傷または光老化のための一意のマーカーまたはマーカーセットとして用いることができる。変調は、UV 線に暴露されていない対照またはその暴露が遮断もしくは減弱された対照を基準にした遺伝子発現における変化を意味し、例えば、UV 線暴露後の遺伝子発現のアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションを挙げることができる。本明細書に呈示されている一つ以上の遺伝子の遺伝子発現における変調は、その変調が、対照を基準にして、少なくとも約 1.5 倍、好ましくは約 2 倍、さらに好ましくは約 2 倍以上、または平均から標準偏差 (S D) 約 2 以上である場合、対照を基準にして有意であると考えられる。

10

【 0 0 3 1 】

【表 1】

表 1

遺伝子カテゴリー； 遺伝子マーカー	UV線誘発遺伝子発現 における変化/変調	比変化	
細胞シグナル送信及び 細胞外交信蛋白質 ras 関連蛋白質 RAB-7 (ゲンバンクアクセッション 番号 X93499) ヒスチジンデカルボキシラーゼ (ゲンバンクアクセッション 番号 X54297) アシル Co-A 結合蛋白 (ゲンバンクアクセッション 番号 M14200)	アップレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた	2.6 2.8 3.3	10
細胞表面抗原及び接着受容体 コルネオデスモシン (ゲンバンクアクセッション 番号 L20814) デコリン (ゲンバンクアクセッション 番号 M14219) CD44 抗原 (ゲンバンクアクセッション 番号 M59040)	アップレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた	2.4 3.2 2.5	20
増殖因子、 サイトカイン、ケモカイン、 受容体 アンフィレグリン (ゲンバンクアクセッション 番号 M30704) 遊走阻止因子 MRP8 (カルグラヌリン A) (ゲンバンクアクセッション 番号 X06233) 遊走阻止因子 MRP14 (カルグラヌリン B) (ゲンバンクアクセッション 番号 X06234) 顆粒球遊走性蛋白質 (ゲンバンクアクセッション 番号 X78686)	アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた	5.0 2.8 2.6 3.9	30
細胞内伝達因子、 作用因子及び調節因子 エフリン受容体 (上皮細胞キナーゼ (ECK)) (ゲンバンクアクセッション 番号 M59371) 上皮ジスヨイジン受容体 (ゲンバンクアクセッション 番号 X74979) トロンピン受容体 (ゲンバンクアクセッション 番号 M62424)	アップレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた	3.5 2.6 3.2	40

【0032】

【表 2】

発癌遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子 shb 癌原遺伝子 (ゲンバンクアクセス 番号X75342) MAD蛋白質 (ゲンバンクアクセス 番号L06895) EB1蛋白質 (ゲンバンクアクセス 番号U24166)	アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた	2.3 2.4 2.3	10
蛋白質阻害因子及び蛋白質修飾分子 カルパイン (ゲンバンクアクセス 番号M23254) 白血球エラスターゼ抑制因子 (単球/好中球エラスターゼ抑制因子) (ゲンバンクアクセス 番号M93056) 胎盤プラスミノゲン活性化因子 阻害剤 (PAI-2) (ゲンバンクアクセス 番号M18082; J02685) α1-アンチトリプシン前駆体 (ゲンバンクアクセス 番号X02920) セリン/トレオニンプロテイン ホスファターゼ (ゲンバンクアクセス 番号X12646) 白血球抗原関連蛋白質 (LAR) (ゲンバンクアクセス 番号Y00815)	アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた	2.8 6.9 5.1 2.3 2.4 3.3	20
異物代謝及び輸送体 β-ディフェンシン (HBD2及び HBD3) (ゲンバンクアクセス 番号Z71389) シトクロム p450 IVB1 (ゲンバンクアクセス 番号J02871) チオレドキシンペルオキシダーゼ (ゲンバンクアクセス 番号U25182)	アップレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた ダウンレギュレーションされた	21.4 3.5 3.7	30
転写活性化因子及び抑制因子 トリストテラプロリン (増殖因子誘発性核蛋白質475) (ゲンバンクアクセス 番号M92843) インターフェロン調節因子 (IFR系統) (ゲンバンクアクセス 番号U73036)	アップレギュレーションされた アップレギュレーションされた	2.7 2.3	40

【0033】

【表 3】

塩基性転写因子 核性因子 1 (ゲンバンクアクセッション 番号 L 3 1 8 8 1)	ダウンレギュレーションされた	2.3
h S N F 2 転写活性化因子 (ゲンバンクアクセッション 番号 D 2 6 1 5 5)	ダウンレギュレーションされた	2.5
細胞周期調節因子 プロチモシン (ゲンバンクアクセッション 番号 M 2 6 7 0 8)	ダウンレギュレーションされた	2.5
G A T A 3 転写因子 (ゲンバンクアクセッション 番号 X 5 5 1 2 2)	ダウンレギュレーションされた	3.6
細胞外交信蛋白質及び輸送体 B 9 4 蛋白質 (ゲンバンクアクセッション 番号 M 9 2 3 5 7)	ダウンレギュレーションされた	2.3
トランスサイレチン (T T R)、 (プレアルブミン) (ゲンバンクアクセッション 番号 K 0 2 0 9 1)	ダウンレギュレーションされた	3.2
アポリポ蛋白質 E (ゲンバンクアクセッション 番号 M 1 2 5 2 9)	ダウンレギュレーションされた	5.0
キナーゼ活性化因子及び抑制因子 M a c M A R C K S (M R P) (ゲンバンクアクセッション 番号 X 7 0 3 2 6)	アップレギュレーションされた	2.1

10

20

30

【 0 0 3 4 】

本発明の一つの実施形態は、UV線による皮膚への損傷を評価する方法を包含する。この方法は、ヒト及びヒト以外の動物の皮膚、皮膚同等物、ヒトもしくはヒト以外の培養細胞、またはケラチン生成細胞（例えば、皮膚、毛髪及び爪からのもの）を含む皮膚、器官型皮膚モデルを紫外線で刺激すること；当該技術分野において既知であり、実施されている方法によって、核酸、好ましくはRNAを単離すること；ならびに単離された核酸、好ましくはRNAを評価して、表1に記載したような遺伝子一つ以上の発現レベルに変化または変調が存在するかを判定することを含む（例えば、実施例1参照）。

【 0 0 3 5 】

本発明の方法によると、皮膚（例えば、皮膚生検材料または皮膚ケラトーム、器官型皮膚モデル、または培養細胞は、所定の期間、UV線またはUV線源に暴露される。UV線暴露の時間量は、暴露を受ける個人のMED値に従って開業医が決定する。一般に、細胞及び組織同等物に対する典型的なUV暴露は、約 $6 \text{ J} / \text{cm}^2$ 以下である。この側面の一つにおいて、インビボ皮膚源の使用は、皮膚におけるUV線誘発遺伝子発現に寄与する皮膚の成分（脈管系など）、ならびにインビボで皮膚に移動する皮膚細胞及び炎症性細胞の全成分を含むサンプルの提供に有利である。

40

【 0 0 3 6 】

本方法での使用に適する培養皮膚細胞の非限定的な例には、ケラチノサイト、皮膚繊維芽細胞、ランゲルハンス細胞、メラニン形成細胞、肥満細胞、内皮細胞、皮脂細胞、毛乳頭及び母基細胞、ならびに爪母基細胞など（しかし、これらに限定されない）の表皮細胞

50

タイプ及び皮膚細胞タイプについての初期単離細胞及び株化細胞系が挙げられる。こうした細胞の供給源には、the American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA、及び細胞/組織バンクからは、Clontics/BioWhittaker (San Diego, CA) または Cascade Biologics, Inc. (Portland, OR) などが挙げられるが、これらに限定されない。組織同等物は、Orfanogenesis, Inc. (Canton, MA)、MatTek Corporation (Ashland, MA) 及び Kinetic, Inc. (Nice, France) などの組織エンジニアリング会社から入手できる。新鮮な細胞は、ヒトの皮膚または他の哺乳類の生検材料から得ることができる。他の細胞系も、上の供給源からの他の哺乳動物から得ることができる。

10

【0037】

遺伝子発現は、例えば、皮膚、皮膚代用品、皮膚同等物、ケラチン生成細胞、または培養細胞から単離された核酸またはポリヌクレオチド、例えば、DNA、RNA、cDNA を分析するための様々な分子手順を用いて、UV線暴露後に一回以上評価することができる。一つのガイドとして、一つ以上の遺伝子マーカーに対するUV線の影響の評価は、UV線暴露後、数分～数時間～数日（約5分～約96時間、好ましくは約1時間～約72時間、及びさらに好ましくは約4時間～約32時間が挙げられるが、これらに限定されない）実施することができる。

【0038】

皮膚、皮膚代用品または培養細胞をUV線に暴露した後の、本明細書中に記載されているような（UV線に暴露されていない）一つ以上の対照を基準にした、新規提供遺伝子マーカーの一つまたは一つより多く（すなわち、組み合わせたもの）の発現におけるUV線誘発変調は、当業者が通常実施している多数の適する分子技術及び手順によって測定することができる。例えば、遺伝子発現は、当該技術分野において実施されているような、ノーザンブロット法及びPCR、例えば、「実時間」PCR及び逆転写PCR、RT-PCRなどの技術を用い、UVに暴露された皮膚、皮膚代用品または培養細胞のRNAレベルを判定することによって、測定することができる（例えば、[（非特許文献1）]、[（非特許文献2）]、[（非特許文献3）]、[（非特許文献4）]）、参照）。加えて、皮膚、皮膚代用品または培養細胞における遺伝子発現は、遺伝子（cDNA）アレイ（膜、硝子またはプラスチック支持材料を含むマイクロアレイまたは核酸遺伝子チップ試験アレイ）、遺伝子発現連続分析（SAGE）（例えば、[（非特許文献5）]、[（非特許文献6）]）によって記載されたようなもの、またはディフュゼンシャルディスプレイ法を用いて評価することができる。

20

30

【0039】

好ましいのは、本発明のスクリーニング法及び評価法に、容易に、且つ、信頼性をもって用いることができる遺伝子アレイ方法論である。多数の遺伝子アレイ（マイクロアレイまたは遺伝子チップアレイ）、例えば、Clontech Laboratories (Palo Alto, CA); Affymetrix (Santa Clara, CA); Operon Technologies (Alameda, CA); Perkin-Elmer/NEN (Boston, MA); 及び Sigma-Genosys (The Woodlands, TX)（しかし、これらに限定されない）が、開業医による使用のために市販されている。より具体的には、核酸マイクロアレイ分析は、複数の遺伝子からの遺伝子発現のパターンを確立することを可能ならしめ、本発明によるUV線への暴露のような選択的介入により被験者またはサンプルにおいて惹起される複雑な相互作用の理解を容易にする。マイクロアレイ手法は、遺伝子セットの中での選択的プロファイル修飾の判定、ならびにUV線暴露などのインピボでの介入後の遺伝子発現または活性における新しく、且つ、特異的な変化の判定を可能ならしめる。限定ではなく、さらなるガイダンスとして、マイクロアレイは、[（特許文献5）]（Cheeら）；[（非特許文献7）]、[（非特許文献8）]）に記載されている方法に従って準備し、用いることができる。マイクロアレイは、さらに、P. Lalらの[（特許文献6）]の開示に記載されてい

40

50

る。加えて、また、等業者にはご理解いただけるように、高処理能力分析が、マイクロアレイ及び/または遺伝子チップ技術の結果を分析する手段として包含される。

【特許文献5】国際公開公報第95/11995号明細書

【特許文献6】米国特許第6,015,702号明細書

【非特許文献1】J. Sambrook et al, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York

【非特許文献2】R. Higuchi et al, 1992, Biotechnology, 10: 413 - 417

【非特許文献3】R. Higuchi et al. 1993, Biotechnology, 11: 1026 - 1030 10

【非特許文献4】E. S. Kawasaki, 1990, 「Amplification of RNA」, In: RNA Protocols: A Guide to Methods & Applications, M. A. Innis, Academic Press, San Diego, CA, pp 21 - 27

【非特許文献5】D. J. Lockhart et al., 1996, Nature Biotechnology, 14: 1675 - 1680

【非特許文献6】A. Lal et al., 1999, Cancer Res, 59(21): 5403 - 5407

【非特許文献7】D. J. Lockhart et al., 1996, Nature Biotechnology, 14: 1675 - 1680 20

【非特許文献8】M. Schena et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 10614 - 10619

【発明の効果】

【0040】

皮膚に対する光損傷または光老化の治療、改善、予防、軽減、修復または逆行に用いるために、UV線暴露を評価及び評定するための、またはUV線への暴露に起因した遺伝子発現を修飾する材料を識別するための遺伝子アレイ技術の使用は、本発明より前には当該技術分野において認知されていなかった。さらに、本発明に従ってUV暴露後に発現が変調されると識別された新規遺伝子(表1参照)が皮膚のUV暴露後の光損傷または光老化に関連付けられたことは、以前にはない。 30

【0041】

本発明の方法における遺伝子発現の変調の評価では、対照(例えば、UV線に暴露されていない、またはUV線暴露を遮断したもの)と試験サンプル(例えば、UV線に暴露した後のもの)の間の遺伝子発現レベルの差が測定される。上述のように、本発明によると、遺伝子発現における有意な差(すなわち、対照から有意な変調または変化を成す差)とは、少なくとも約1.5倍、好ましくは約2倍、さらに好ましくは約2倍以上の差である。あるいは、本方法において、対照と試験サンプルを比較する際、平均値からの標準偏差2以上の統計学的な差は、有意と考えられる。

【0042】

本発明に包含されるもう一つの実施形態では、本明細書中に提供されている一つ以上の遺伝子マーカーの遺伝子発現の変調を評価する方法を用いて、皮膚のUV線誘発光損傷または光老化を修飾する、好ましくは減弱する調合成分、成分、薬剤、材料などを識別及び/または評定する。この側面では、スキンケア及び/または化粧品の特定の成分を評定して、UV線に暴露された/暴露されていない皮膚、皮膚代用品、皮膚細胞またはケラチン生成細胞における、本明細書中に記載されている一つ以上の遺伝子マーカーの発現の変調を修飾する能力を判定することができる。前記調合成分または製品によるこうした修飾によって、光損傷する/した皮膚及び光老化する/した皮膚の保護抑止、阻止、軽減、治療、改善及び/または逆行をもたらすことができる。

【0043】

40

50

さらに具体的には、試験を受ける調合成分、成分、材料もしくは物質、または日焼け止め調合薬または光老化防止調合薬もしくは組成物などの製品は、皮膚もしくは皮膚代用品またはそれらの一定の領域に、有効な濃度で、有効な期間（例えば、毎日、毎週または2週間から4週間ごと）、接触させる、または塗布する。加えて、必要または所望される場合には、これらの期間内で、複数の塗布を行うことができる。非限定的なガイドとして、試験のために皮膚の一定部位に塗布される試験材料の濃度は、約1、2または4週間の間、好ましくは毎日、約0.5~5mg/mc²、好ましくは約1~2mg/mc²である。

【0044】

本発明の評価法では、試験用皮膚は、例えば、約5分~約48時間、好ましくは約5分~1時間、約0.5MED~約5MED、好ましくは1MED~約4MEDの最小紅斑量(MED)のUV線源に暴露される。対照として、UV線に暴露されていない別の皮膚サンプルからの新規遺伝子マーカーセットの一つ以上の発現レベルを試験する。試験材料を塗布していない皮膚または皮膚代用品をUV線に暴露し、対照として評定することもできる。すなわち、試験材料が存在しない状態での皮膚または皮膚代用品も、対照としてUV線に暴露する。

10

【0045】

本発明の好ましいマイクロアレイ系において、RNAは、試験材料を塗布した、及び塗布していない、UV線に暴露された皮膚から、ならびにUV線暴露を受けていない皮膚サンプルから調製され、単離される。例えば、このアレイのためのプローブとして役立つように、放射性³²P標識を組み込みながら、特定の遺伝子アレイプライマーを用いて前記RNAを逆転写して、相補ヌクレオチド配列(cDNA)を生じる。標識されたcDNAは、その後、本明細書に記載されている35の遺伝子を包含する数百または数千の遺伝子を含むヒト遺伝子アレイ(例えば、膜基質)とハイブリダイズする(例えば、実施例1)。

20

【0046】

あるいは、また、好ましくは、標識されたcDNAは、この一意のマーカー遺伝子パネルのさらに特異的な発現を分析のために、本発明が新規に記載するマーカー遺伝子を特異的にまたは一意に識別する35の遺伝子またはそれらの核酸部分(例えば、オリゴマー)の少なくとも一つ、組み合わせ、またはすべてを含むアレイ(例えば、ナイロンもしくはニトロセルロース膜、またはプラスチックフィルム、または遺伝子チップ)とハイブリダイズする。従って、本明細書に記載されているような遺伝子マーカーの少なくとも一つ、またはすべて、または組み合わせを用いて、専用マイクロアレイを調製することができる。好ましくは、約35の遺伝子セットまたはそれらの特定の部分配列の一つ以上またはすべてを含むマーカー遺伝子が、アレイ、例えば、同位体プロットハイブリダイゼーション用の遺伝子(核酸)チップまたはマイクロアレイにおいて用いられる。製品、調合成分または材料が、光防護的であるかどうか、または好ましくは皮膚の、UV線暴露に伴う光損傷及び/または光老化を改善、予防、軽減、修復、抑止、阻止、減弱、抑制、治療または逆行させることができるかどうかを判定するための方法に使用するためのアレイ用の支持体の非限定的な例には、ナイロンもしくはニトロセルロース膜、ガラス(例えば、蛍光検出のためのスライドガラス)またはプラスチックフィルム支持体をベースにしたマイクロアレイが挙げられる。すなわち、本方法は、製品、調合成分または材料が、UV線への暴露後のマーカー遺伝子セットの中の一つ以上の遺伝子の発現、または対照を基準にした発現の変調を修飾するかどうかの判定を可能ならしめる。マイクロアレイ手法において、放射性(例えば、³²P)材料または非放射性材料、例えば、蛍光標識、化学ルミネッセンス標識、酵素標識、ピオチン-アビジン標識などを用いて、核酸(例えば、皮膚または皮膚代用品から単離及び合成したcDNA)に標識付けすることができること、または標識したプローブを適切に使用できることは、熟練した開業医にはご理解いただけよう。様々な標識プローブを遺伝子マイクロアレイに暴露する。発現の量は、マイクロアレイ上のその遺伝子のための特定の位置でその標識プローブから得られるシグナル(例えば、放射性シ

30

40

50

グナル、蛍光シグナル、化学ルミネッセンスシグナルなど)の量によって判定される。マイクロアレイ上の特定の遺伝子の位置に対するプローブの結合の量が多いほど、その遺伝子の発現は大きい。

【0047】

適切なハイブリダイゼーション時間(例えば、数時間から一晩またはそれより多少長め)の後、そのアレイ(例えば、膜)を洗浄して、非結合材料を(例えば、膜供給業者のインストラクションに従って)除去し、ホスホ-イメージングスクリーン(phospho-imaging screen)上に配置して、遺伝子発現レベルを視覚化させる。遺伝子誘導は、当該技術分野において実施されているように、密度値として表し、適切なソフトウェア(例えば、実施例1に記載されているようなもの)で分析する。その発現がUV線暴露によって誘発され、対照遺伝子発現レベルに比べ変調されるマーカー遺伝子の一つ以上、例えば、二つ以上、三つ以上、四つ以上、またはすべて、またはそれらの組み合わせの遺伝子発現のレベルにおける変調を、本明細書に記載されているような標識プローブ及びマイクロアレイ分析の検出手順を用いて評定する(例えば、実施例1参照)。

10

【0048】

UV線に暴露されていない対照と比較して、試験材料が、皮膚のUV線暴露後に本発明の新規マーカー遺伝子セットの中の一つ以上の遺伝子の遺伝子発現における変調または変化を修飾することが見出された場合には、その材料は、光損傷及び/または光老化する/した皮膚を改善、予防、軽減、抑止、阻止、抑制、修復、逆行または治療する候補であると判定される。光損傷及び/もしくは光老化の防御剤、または光損傷及び/もしくは光老化の修復剤もしくは治療剤としての試験材料の効果を判定するために、長時間または異なる回数UV線暴露による経時的実験を行うこともできる。光損傷または光老化が発生した後に、記載の方法を適用することによって、物質が、UV線暴露により生じた皮膚の光損傷及び/または光老化を逆行させることができるかどうかを評定するための方法も、本発明は考慮している。

20

【0049】

試験を受ける調合成分、物質、材料または製品が、UV線に暴露された皮膚または試験材料において、本明細書中に記載されているマーカー遺伝子セットのうちの一つ以上の遺伝子の遺伝子発現に影響を及ぼす、または前記遺伝子発現を修飾することが見出された場合には、その調合成分は、UV線暴露に起因する光老化及び/または光老化を予防、抑止、阻止、軽減、治療、改善、修復または逆行させる局所及び/または経口使用用のスキンケア製品または化粧品調合物において使用するための候補と考えることができる。調合成分及び材料を試験し、その後、含めることができるこうしたスキンケア製品及び調合物には、日焼け止め剤、酸化防止調合薬、経皮装置(パッチ及びこれらに類するものなど)、ヘアケア製品、メイクアップ製品及び化粧品(例えば、口紅、顔用クリーム及びハンドクリーム、ファンデーション、体用クリーム、ローション、潤い付与剤、しわ防止調合物など)が挙げられるが、これらに限定されない。熟練した開業医にはご理解いただけるように、好ましくは、こうした材料及び成分は、マーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾するために有効な量、さらに好ましくは、UV線に暴露されていない少なくとも一つの対照の遺伝子発現を基準にして、マーカー遺伝子セットのうち少なくとも一つの遺伝子の発現を修飾するために有効な量で、組成物及び調合物において用いられる。

30

40

【0050】

本発明は、スキンケア、カラー、パーソナルケア及びヘアケア製品の潜在的な利点をスクリーニング及び評価するための有利で有用な方法を提供する。上記に鑑みて、本発明が、光損傷または光老化した皮膚を修復、改善、軽減もしくは治療する光防護(例えば、予防的使用のため)、またはUV線に暴露される皮膚が光損傷する前に逆行させる光防護(例えば、治療的使用のため)をもたらす新規材料を識別するための方法またはアッセイシステムをさらに包含することは、ご理解いただけよう。

【0051】

50

本発明に包含される組成物は、化粧品に適するあらゆる形態で、好ましくは、ローションまたはクリームとして、しかし、軟膏または油性基剤、ならびにスプレー可能な液体形（例えば、毛髪に塗布した場合にローションまたは軟膏が有するべとべとした外観を伴わずに化粧品に許容される方法で乾燥する基剤中の、UV線誘発損傷から毛髪及び頭皮を保護する「ヘア」スプレー）でも提供することができる。加えて、本発明によって考慮されている組成物は、着色剤、芳香剤、皮膚軟化剤、保水剤、保存薬、ビタミン、キレート化剤、増粘剤及びこれらに類するものならびに植物性薬品（アロエ、カモミレ及びこれらに類するものなど）などの、熟練した開業医に通常用いられ、既知である一つ以上の適合可能で化粧品に許容されるアジュバントを含むことができる。レチノイドを含む場合には、好ましくは、約0.001%～約5%の間、さらに好ましくは約0.1%～約1%の間の濃度で局所的に使用される。

【0052】

もう一つのその側面において、本発明は、経口摂取光防護剤、光治療薬及び光修復剤としての役割を最終的に果たすことができる栄養補助食品を識別及び評価する方法を考慮している。この側面において、栄養補助食品は、UV線に暴露した後に本発明の遺伝子マーカーの少なくとも一つの遺伝子発現変調を修飾する能力についてその補助食品または潜在的補助食品を評定する本発明の方法によって、識別及び評価される。こうした修飾は、例えば、UV誘発光損傷または光老化を減弱、予防、抑止、阻止、軽減、改善、修復及び/または逆行させることができる。従って、本発明は、例えば、UV誘発細胞及び組織損傷に対する内面的な保護もしくは治療、またはUV誘発細胞及び組織損傷を内面的に改善、修復、抑止、軽減または治療することができる栄養補助食品の光防護及び/または治療効果を評価するための新しく、有益な手順をもたらす（例えば、[（非特許文献9）]）。

【非特許文献9】Chakrabaty et al., 1994, Free Radical Biol. Med., 16: 417

【0053】

しかし、一つの例として、レチノイド、例えば、レチノイン酸、レチノール関連材料、酸化防止剤、ならびに本発明の方法によって包含され、識別される光防護及び/または治療用成分も、好ましくは経口投与により、全身性摂取するこがもできる。経口服用される際、レチノイド及び他の摂取される光防護組成物は、好ましくは、約0.1mg/（体重の）kgから約1mg/kg以上までもの量で投与され、この場合、すべての用量は、毒性がありそうな用量より下である。もう一つの例として、酸化防止剤は、多くの場合、「大量投与量」（例えば、少なくとも1g/dのビタミンC、少なくとも1000IUの一つ以上のトコフェロール）で摂取される。

【0054】

非局所投与、例えば、全身または経口投与のための、本発明によって識別及び包含される成分または材料は、生理学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、生理学的に許容される組成物、好ましくは医薬適合性の組成物に典型的には調合される。本組成物は、単独で投与することができ、または生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース及び水を含む（しかし、これらに限定されない）あらゆる適する生体適合性の医薬用担体中で投与することができる他の薬剤（安定化化合物など）の少なくとも一つと併用で投与することができる。本組成物は、単独で患者に投与することができ、または他の薬剤、薬物、ホルモンもしくは生体応答調節剤と併用で投与することができる。本組成物は、限定ではなく例として、ゲルキャップ、錠剤、粉末、懸濁液、液体、カプセル、バー、シェイク、ドリンク、及びこれらに類するもの（下にさらに記載するものなど）の形態で、摂取、投与、塗布または導入することができる。

【0055】

本発明において使用するための医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、髄腔内、心室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、経膈または直腸手段を含む（しかし、これらに限定されない）あらゆる数の経路によって、投与することができる。

【0056】

適する浸透強化剤を用る、または用いない、パッチ及びこれに類するものなどの経皮送達法は、本発明に包含される。本発明によって具体化される方法及び組成物は、一つ以上の光防護、光治療または光修復用薬物及び医薬品を経皮システムで有効に投与することができる手段を提供する。多くの場合、局所吸収が劣る、または高い投薬レベルを要求される化合物は、経皮的に送達される。従って、薬物組成物を（多くの場合、浸透強化組成物を用いて）皮膚に送達する経皮手段は、経皮パッチ、または当該技術分野において知られている及び説明されているような類似の装置である。こうした装置の例は、〔（特許文献7）〕、〔（特許文献8）〕、〔（特許文献9）〕、〔（特許文献10）〕、〔（特許文献11）〕に開示されている。こうした記載は、限定を意味するものではない。皮膚上に組成物を保存及び送達する、ならびに活性化合物を生成する経皮的 방식は、本発明の実施態様のために便利であり、十分に適している。

10

【特許文献7】米国特許第5,146,846号明細書

【特許文献8】米国特許第5,223,262号明細書

【特許文献9】米国特許第4,820,724号明細書

【特許文献10】米国特許第第4,379,454号明細書

【特許文献11】米国特許第第4,956,171号明細書

【0057】

本明細書中に記載されているようにして識別された光防護、光修復及び/または光治療用化合物または調合成分を含む有効成分に加えて、生理学的に許容される医薬組成物は、適する医薬適合性の担体、希釈剤または賦形剤（医薬に用いることができる製剤への活性化合物の加工を助長する助剤を含む）を含有することができる。調合及び投与のための技術に関するさらなる詳細は、〔（非特許文献10）〕の最新版に提供されている。経口投与のための医薬組成物は、経口投与に適する投薬量で、当該技術分野においてよく知られている医薬適合性の担体を用いて調合することができる。こうした担体によって、医薬組成物を、患者が摂取するための錠剤、ピル、糖衣丸、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして、調合することができる。

20

【非特許文献10】Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.; Easton, PA)

【0058】

経口使用のための医薬製剤は、活性化合物と固体賦形剤とを併せることによって得ることができ、場合によっては、得られた混合物を粉碎し、所望される場合には、適する助剤を添加した後、その顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣丸コアを得ることができる。適する賦形剤は、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；トウモロコシ、小麦、米、馬鈴薯または他の植物からのデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース；アラビアゴム及びトラガカントゴムを含むゴム；ならびにゼラチン及びコラーゲンなどの蛋白質などの炭水化物または蛋白質フィラーである。所望される場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその生理学的に許容される塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤または可溶化剤を添加することができる。

30

40

【0059】

糖衣丸コアは、濃縮糖溶液などの生理学的に適するコーティングと共に用いることができ、これらは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適する有機溶媒または溶媒混合物を含有することもできる。製品識別のために、または活性化合物の量、すなわち、投薬量を特徴付けるために、染料または色素を、錠剤または糖衣丸のコーティングに添加することができる。

【0060】

経口使用することができる医薬製剤には、ゼラチン製プッシュ・フィットカプセル、ならびにゼラチン製軟質秤量カプセル及びグリセロールまたはソルビトールなどのコーチン

50

グが挙げられる。プッシュ・フィットカプセルは、フィラーまたははバインダー（ラクトースまたはデンプンなど）、潤滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）及び場合によっては安定剤と混合された有効成分を含有することができる。軟質カプセルでは、活性化化合物は、安定剤を用いて、または用いずに、脂肪油、液体または液体ポリエチレングリコールなどの適する液体に溶解または懸濁させることができる。

【0061】

非経口投与に適する医薬調合薬は、水溶液に、好ましくは、ハックス溶液、リンガー溶液または生理緩衝食塩水などの生理適合性バッファ中で調合することができる。注射用水性懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストリンなどの、懸濁液の粘度を上昇させる物質を含有することができる。加えて、活性化化合物の懸濁液は、適切な注射用油性懸濁液として調製することができる。適する親油性溶媒またはビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。場合によっては、懸濁液は、適する安定剤、または化合物の溶解度を上昇させて非常に濃厚な溶液の調製を可能ならしめる薬剤も含有することができる。当業者にはご理解いただけるように、多様な形態での医薬調合物の調製は、その調合物中の活性材料の機能または活性に悪影響を及ぼさない。

10

【0062】

局所投与または経鼻投与には、浸透剤、または浸透すべき特定の障壁に適切な浸透物質もしくは強化剤が用いられる。こうした浸透剤は、一般に、当該技術分野において知られている。

20

【0063】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野において知られている方法で、例えば、通常の混合法、溶解法、顆粒化法、糖衣丸製造法、研和法、乳化法、カプセル形成法、閉じ込め法または凍結乾燥法によって、製造することができる。

【0064】

適用可能な場合には、本医薬組成物は、塩として提供することができ、また、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む（しかし、これらに限定されない）多数の酸を用いて生成することができる。塩は、対応する遊離塩基の形態であるより、水性溶媒または他のプロトン性溶媒に溶解する傾向がある。他の場合には、製剤は、使用前にバッファと併せる、pH範囲4.5~5.5で、ヒスチジン1~50mM、スクロース0.1~2%、及びマンニトール2~7%のうちのいずれかまたはすべてを含有することができる、凍結乾燥粉末であることができる。

30

【0065】

光防護、光修復及び/または光治療用医薬組成物を調製した後、それらを適切な容器に入れ、示されている状態の治療のためにラベルを付けることができる。光防護、光修復及び/または光治療用製品の投与のためのこうしたラベルには、投与量、投与頻度及び投与方法が含まれているだろう。

【0066】

本発明における使用に適する医薬組成物には、所期の目的を達成するために有効な量の有効成分または活性材料を含有する組成物が挙げられる。有効な用量または量の決定は、充分、当業者の権限の範囲である。どの化合物についても、その治療に有効な用量または濃度範囲は、例えば腫瘍細胞を用い、細胞培養アッセイで、最初に推定することができる。治療に有効な用量とは、例えば、その症状または状態を予防、改善、軽減、治療、逆行、抑制、修復または除去する有効成分（例えば、本発明に従って識別された光防護、光修復及び/または光治療用化合物または成分）の量を指す。一般に、投薬量は、用いられる剤形、患者の感受性、及び投与経路に依存してこの範囲内で変化する。治療が必要な個人に関連する因子を考慮する開業医が、正確な投薬量を決定するだろう。

40

【0067】

投薬量及び投与は、十分なレベルの活性部分が提供されるように、または所望の効果が

50

維持されるように調整される。典型的に考慮される因子には、個人の特定の必要性の深刻さ、患者の全身の健康状態、患者の年齢、体重及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬の組合せ（複数を含む）、反応感度、及び治療に対する耐性／応答が挙げられる。一般的なガイドとして、長時間作用性の医薬組成物は、その特定の調合物の半減期及びクリアランス率に依存して、3～4日に一度、1週間に一度、または2週間に一度投与することができる。これらの投薬レベルの変化は、当該技術分野においてよく知られているような、最適化のための標準的で経験的な日常の手順を用いて調整することができる。

【0068】

非限定的なガイドとして、正常な投薬量は、投与経路に依存して、0.1～100,000マイクログラム(μg)から全量約1グラム(g)まで変化しうる。特定の投薬量及び送達方法についてのガイダンスは、文献に提供されており、当該技術分野における開業医に一般に利用可能である。当業者は、光防護及び／または光治療用化合物の性質、例えば、構造、組成に依存して、異なる調合物を用いるだろう。

10

【0069】

もう一つの実施形態において、本発明は、個人、すなわち、本明細書に新しく記載されているようなUV線誘発マーカ－遺伝子セットにおける一つ以上のマーカ－遺伝子の発現を変調することによってUV線誘発遺伝子発現に反応する個人の部分集合を識別することができるスクリーニング法を提供する。一つ以上のUV線誘発マーカ－遺伝子の発現が変調した結果として、UV線に暴露した後、正常なヒトに比べ、皮膚の光損傷及び光老化に対して感受性である、または非常に美観である可能性が高いこうした個人は、本発明の方法を用いてスクリーニングすることにより識別することができる。例えば、この実施形態のスクリーニング法は、例えば実施例1に記載されているように、皮膚生検材料または皮膚ケラトームサンプルなどの皮膚サンプルを、試験を受ける個人から得ること；そのサンプルをUV線に暴露すること；そのUV線に暴露したサンプルから核酸を単離すること；及びアッセイ法、例えば、マイクロアレイシステム及び記載されているような新規識別マーカ－遺伝子を用いて、その個人における少なくとも一つのUV線誘発遺伝子の遺伝子発現が、対照を基準にして変調されるかどうかを評価することを含む。

20

【0070】

さらに、本スクリーニング法は、本明細書中に記載されているようなUV線誘発マーカ－遺伝子セットのうちの一つ以上の遺伝子の発現における変調を修飾することができる、または前記変調の修飾に影響を及ぼすことができる材料、調合成分、化合物、調合物及び組成物を伴う処置または治療に対して特に敏感に反応する個人の判定を可能ならしめる。識別またはスクリーニングされた個人は、本発明のUV線誘発光損傷及び光老化の改善、縮小、治療、予防、修復、軽減及びまたは逆行に特に適するだろう。

30

【0071】

本発明のさらにもう一つの実施形態は、開業医が、皮膚のUV線暴露に起因する光損傷及び／または光老化を改善、予防、抑止、阻止、抑制、軽減、修復、治療するまたは逆行させることができる化合物、試薬、調合成分、物質、薬剤などを識別する際に用いるために適する形態の、本明細書中に記載されているような新規遺伝子セットを含む、ナイロンもしくはニトロセルロース膜、またはプラスチックフィルム、またはガラス、またはマイクロアレイなど（これらに限定されない）の支持体または支持材料を備えるキットに関する。本キットは、適する支持体またはマイクロアレイ上の新規遺伝子マーカ－セットまたはこれらの遺伝子の部分集合もしくはこれらの遺伝子の固有の酸部分を備えることができる、これは、皮膚のUV線誘発光損傷及び／または光老化を修飾する（すなわち、減弱する、修飾を行う、または克服する）ことができる薬剤を識別するためのターゲット識別遺伝子マーカ－セットを提供する。加えて、本キットは、標識もしくは非標識核酸プローブ、検出標識、バッファ、対照及び使用説明書を含む、そのアッセイ法を実施するために必要な他の材料を場合によっては備えている。

40

【発明を実施するための最良の形態】**【0072】**

50

実施例

以下の実施例は、本発明を説明するために本発明の特定の側面を記載するものであり、当業者のために本発明の記載を提供する。本実施例は、本発明及びその様々な側面の理解及び実施に有用な特定の方法論を単に提供するものであるので、本実施例が本発明を制限するものと見なさないでいただきたい。

【実施例 1】

【0073】

細胞は、細胞機能におけるゲノム及び非ゲノム変化による刺激に応答する。細胞及び組織が、与えられた刺激にゲノム (RNA) レベルで応答する方法の理解は、個々の (単一の) 遺伝子ベースで伝統的に行われてきた。遺伝子アレイ技術の利用にともなって、数百、数千までもの遺伝子を 1 回の実験で研究することができる。

10

【0074】

この実施例に記載する実験の目的は、遺伝子アレイ技術及びヒトの皮膚を利用して、紫外線 (UVR) に起因する光損傷に呼応して生じる変化を識別することである。UVR は、皮膚の光損傷及び光老化の原因である原因因子であるため、光損傷に伴う急性及び慢性的変化を試験するために、UV の照射を受けた皮膚をモデル系として用いた。ヒトの皮膚サンプルをベースにしたモデル系を、急性 UV 暴露及び慢性 UV 暴露の両方に起因する光損傷作用を改善ならびに軽減、治療、修復、逆行または予防することができる材料をスクリーニングするための方法として用いた。

【0075】

20

この実験を行うために、表皮細胞及び皮膚細胞を含む約 2 cm x 5 cm の皮膚ケラトームを 5 人の正常なボランティアの臀部領域から採取した。ケラトームは、4 MED の UVR を暴露 (太陽刺激放射、SSR) から 32 時間後に採取した。対照ケラトームは、UVR 暴露を受けなかった。組織は、後の全 RNA 単離のために急速冷凍した。

【0076】

RNA を単離するために、ポリトロンにより、トリゾール試薬 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) 中で組織を均質化し、プールして、全 RNA をトリゾール試薬の使用説明書に従って単離した。単離したら、放射性 ³²P ラベルを組み込みながら、特異的遺伝子アレイプライマーセット (Clontech Laboratories, Palo Alto, CA) を用いて全 RNA を逆転写して、相補ヌクレオチド配列 (cDNA) を生じた。標識された cDNA を、1176 のヒト遺伝子を含むヒト Atlas 1.2 I Array (Clontech Laboratories, Palo Alto, CA) にハイブリダイズした。一晚のハイブリダイゼーションの後、膜供給業者の使用説明書に従って膜を洗浄し、約 10 日間、ホスホ-イメージングスクリーン上に置いておいた。密度値として表される遺伝子誘導を得、Atlas Image ソフトウェア (Clontech Laboratories, Palo Alto, CA) を用い、ホスホイメージャー (phosphoimage) 分析装置により分析した。ホスホイメージ (phosphoimage) 分析によって遺伝子発現を定量した後、遺伝子の発現を膜上のすべての遺伝子の平均密度に対して正規化し、ImageQuANT (商標) ソフトウェアを用いて、バックグラウンドハイブリダイゼーションに対して補正した。

30

40

【0077】

RNA 抽出、標識付け、ハイブリダイゼーション、及び遺伝子変化の計算のすべてを 4 回繰り返し、平均した。対照に対して約 2 ~ 2.5 倍、または基線 (対照) の上または下、いずれかの標準偏差 (SD) 2 の遺伝子発現変化は、この実施例において有意とみなした。皮膚組織の UV 線暴露後の発現に有意な変化 (アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションのいずれか) を示した遺伝子を本明細書に記載し、表 1 に呈示する。

【実施例 2】

【0078】

マイクロアレイ

50

マイクロアレイにおいて遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドを生産するために、ヌクレオチド配列の3'末端で開始するコンピュータアルゴリズムを用いて、特異的遺伝子配列(複数を含む)を試験する。このアルゴリズムは、その遺伝子に固有であり、且つ、ハイブリダイゼーションに適する範囲内のGC含量を有し、且つ、ハイブリダイゼーションに干渉すると予測される二次構造を欠く規定長のオリゴマーを識別する。このアルゴリズムは、特定長、例えば、20~100ヌクレオチド、例えば、20-mer、30-mer、50-mer、80-mer、100-merの特定のヌクレオチドを識別する。マッチしたオリゴヌクレオチドのセット(この場合、各配列の中心にある一つのヌクレオチドが変調されている)を作る。この方法をそのマイクロアレイ中の各遺伝子について繰り返し、蛍光または放射性ヌクレオチドの存在下で、倍のオリゴセットを合成し、基体の表面に配列する。その基体がシリコンチップである時、光指向型化学法を蒸着に用いる(例えば、国際公開公報第95/11995号、M. Cheeら、参照)。

10

【0079】

あるいは、化学結合手順及びインクジェット装置を用いて、基体表面でオリゴマーを合成する(例えば、(特許文献12)参照)。もう一つの代替法としては、例えば、真空系、または熱、UV、機械的もしくは化学結合法を用いてcDNAフラグメントまたはオリゴヌクレオチドを配列し、基体の表面に連結させるために、ドット(またはスロット)ブロットに類似している「グリッド状(gridded)」アレイを用いる。

【特許文献12】国際公開公報第95/25116号明細書

【0080】

典型的なアレイは、手作業によって、または利用可能な材料及び装置を用いることによって製造することができ、且つ、複数のドットから成るグリッドを含むことができる。ハイブリダイゼーション後、そのマイクロアレイを洗浄して、ハイブリダイズされていない一切のプロンプを除去し、検出装置を用いて、放射能または蛍光のレベル及びパターンを判定する。前記検出装置は、X線フィルムのごとく簡単なものであってもよいし、または光走査装置のごとく複雑なものであってもよい。走査された蛍光画像を試験して、好ましくは、対照と試験サンプルまたは材料との比較により、マイクロアレイ中の各オリゴヌクレオチド配列の相補性の度合い及びその相対存在度/発現レベルまたは発現レベルの変化を判定する。

20

【実施例3】

【0081】

インビトロ組織モデルまたは単層培養物に対する二つのタイプの遺伝子アレイ方法論の利用

100mmの組織培養皿に配置した(集密度70~80%)インビトロのヒト表皮組織(サイズ0.63cm²)または単層培養物に新鮮な培地を、試験暴露の24時間前に供給する。試験成分サンプルを、UV暴露の1時間前に、培地で希釈し、または前記組織については、そのモデルに塗布する。

【0082】

単層培養物の暴露については、UV暴露直前(例えば、約5分前)に、すべての利用可能な細胞培地を前記の皿からデカントする。UV線との直接的な相互作用を回避するために、組織中の一切の過剰な材料を、(生理)食塩水洗浄によって局所適用から外す。UV線暴露後、未処理対照(培地のみを含有する)、UV処理した対照(UV対照)及び未処理/非UV対照(基線)を含む三つの組織/単層培養物を各処理に用いる。組織は、RNAの単離まで、-80℃で冷凍保存する。

40

【0083】

Clontech Nucleospin RNA II Purification キット(Clontech Laboratories, Palo Alto, CA)を用いて、細胞培養物または組織(組織モデル)から全RNAを単離する。前記組織モデルを、市販のホモジナイザーを用いて均質化するか、または液体窒素の存在下で乳鉢及び乳棒を用いて粉碎する。均質化した組織モデルまたは単層細胞培養物を、このキットの供給

50

業者によって供給された溶解バッファで溶解し、得られた溶解材料を、その後、ピペティングして均質な懸濁液にする。(細胞懸濁液が、多少残存する無傷細胞または粒子のために濁っている、またはゲノムDNAにより非常に粘稠である場合には、Nucleospinフィルタユニット(Clontech Laboratories, Palo Alto, CA)を用いてサンプルを濾過する)。調製したDNアーゼI反応混合物をNucleospinのカラムに添加し、15分間、室温でインキュベートする。供給されているようなバッファで数回洗浄した後、ヌクレアーゼ非含有水を用いてRNAを溶離する時点で、そのNucleospinフィルタ管を1.5mLの試験管に入れる。RNAの純度及び収率は、UV分光法を用いて測定し、260nm/280nmの吸光比を判定する。RNAは、当該技術分野において一般に知られているような変性アガロースゲル電気泳動を用いて、純度及び強度についても検査する。

【0084】

測定される終点各々について10~20µgの全RNAをハイブリダイゼーションのために用いる。全RNAは、Clontech Altas Fluorescent Labeling Kit(Clontech Laboratories)ならびにCy3及びCy5ラベル(Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ)のいずれかを用いて標識するか、またはAltas cDNA発現Array Kit(Clontech Laboratories)を用い、その供給業者によって提供されたそのキットの使用説明書に従って、³³Pまたは³²P dATP(Amersham Pharmacia)で放射性標識する。

【0085】

標識RNAは、ハイブリダイゼーションのために、スライドガラスまたはナイロン膜の被覆に対応する量の供給されているようなハイブリダイゼーション溶液で希釈することにより、スライドガラス(蛍光標識RNA)またはナイロン膜(放射性標識RNA)に塗布する。インキュベーション(約16時間)後、そのスライドガラスまたは膜を、様々な濃度のSSCバッファで、その製造業者の使用説明書に従って洗浄する。CY3/CY5標識スライドガラスについては、乾燥窒素を用いてスライドを乾燥させ、Cy3/Cy5両方の蛍光マーカを励起する/放射するためのレーザーを具備する蛍光遺伝子アレイ読取機(Axon Instruments, Foster CA、Genepix 4000B)に入れる。

【0086】

放射標識ナイロン膜については、PhosphorImager(Molecular Dynamics Inc, Sunnyvale, CA、STORM 840)によるハイブリダイゼーションの前に、膜をホスホイメーキングスクリーンに約6~14日間暴露する。アレイ分析は、蛍光標識スライドガラスに対してはGenepix 4000Bスキャナーに装備されたGenepix Pro 3.0ソフトウェア(Axon Instruments)を用いて行い、または放射性標識ナイロン膜についてはAtlasImage 1.5(Clontech Laboratories)を用いて行い、その後、Atlas Navigator 1.0ソフトウェア(Clontech Laboratories)を用いてさらなる分析を行う。例えば、Genepix Pro 3.0は、スライドガラスマイクロアレイからのシグナル強度の定量分析及び比較が可能であり、AtlasImage 1.5は、Altasナイロンアレイからのシグナル強度の定量分析及び比較が可能であり; Atlas Navigatorは、遺伝子クラスタ分析、アレイデータの包括的正規化、オンラインでの遺伝子の注釈、線グラフ、棒グラフ、散布図及び定順リストによる遺伝子の呈示に用いられる。

【0087】

本発明が属する技術分野の状態をさらに十分に説明するために、本明細書中で引用したすべての特許、特許出願、出版物、抄録、本、参照マニュアル及び抄録、ゲンバンク配列アクセッション番号の内容は、全文、本明細書に参照として取り入れる。

【0088】

10

20

30

40

50

本発明の範囲及び精神を逸脱することなく上記の主題に関して様々な変化を成すことができるので、上の記述に含まれているまたは添付の特許請求の範囲において定義されているすべての主題は、本発明の記述及び説明と解釈されるものとする。上記技術に鑑みて、本発明の多くの変更及び変形が可能である。

【図面の簡単な説明】

【0089】

【図1】正常な対照皮膚における遺伝子発現パタンの代表 cDNA アレイ画像 (図1A) 及び4最小紅斑量単位 (4MED) のUV線に暴露してから32時間後の太陽刺激放射 (SSR) に暴露された皮膚における遺伝子発現パタンの代表 cDNA アレイ画像 (図1B) を呈示する。

10

【図2】同じ、プールされた皮膚サンプルでの二つの異なる実験に関する log 変換遺伝子発現の散剤プロット分析を示す。各点は、個々の遺伝子の正規化された発現レベルを表す。線は、最適回帰を示す。

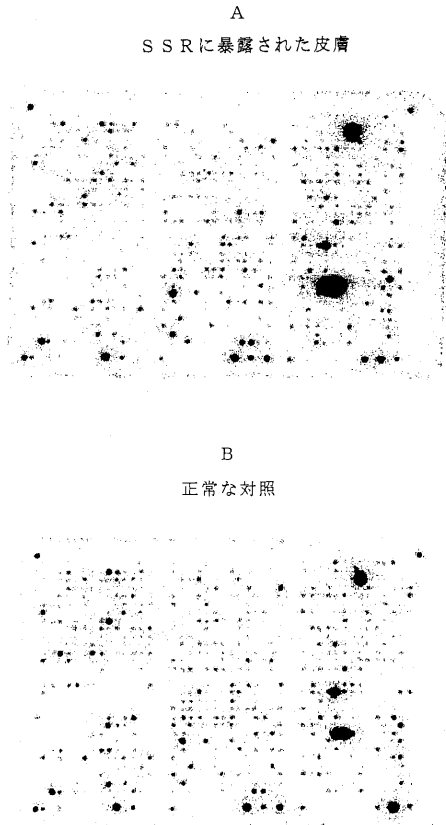
【図3】暴露された皮膚 対 正常な (暴露されていない) 対照に関する log 変換遺伝子発現の散剤プロット分析を呈示する。各点は、4つの実験での個々の遺伝子の正規化された発現レベルの平均を表す。線は、標準偏差約2にほぼ匹敵する (± 0.35) 信頼区間を示す。

【図4】本発明が記載しているような遺伝子マーカー、ヒト ディフェンシン2 (HBD2) 及びヒト ディフェンシン3 (HBD3) のうちの一方のアップレギュレーションを確認するために行った逆転写PCR (RT-PCR) の結果を示す。図4A: ヒトの皮膚のSSR後のHBD2遺伝子発現 (プールされたRNAのRT-PCR)。図4B: ヒトの皮膚のSSR後のHBD3遺伝子発現 (プールされたRNAのRT-PCR)。

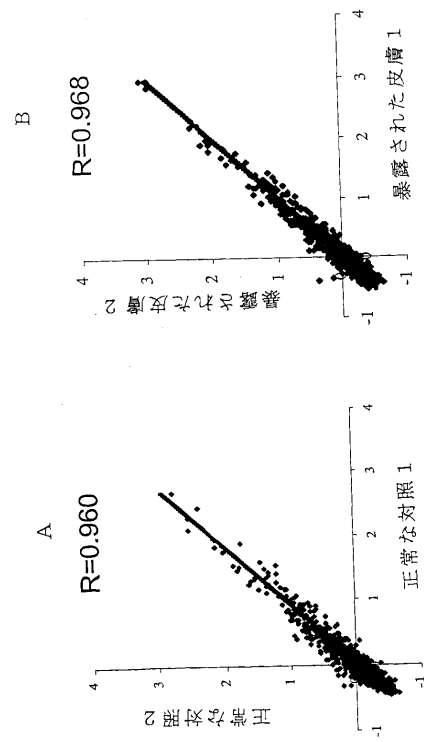
20

【図5】ヒトの皮膚のSSR暴露後のHBD2及びHBD3のRT-PCR経時分析を示す。これらの分析において、未照射の皮膚から、及び3MEDのSSRから8、24、32または48時間後の皮膚からケラトームを取った。ケラトームサンプルからRNAを抽出し、HBD2及びHBD3についてRT-PCRを行った (図5A)、(実施例1も参照)。正規化された相対比増加を図5Bに示す。

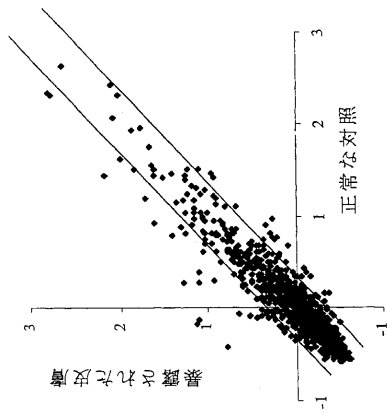
【 図 1 】



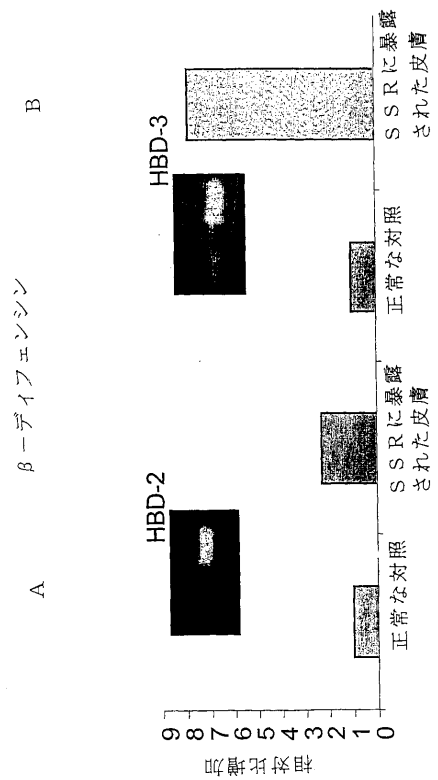
【 図 2 】



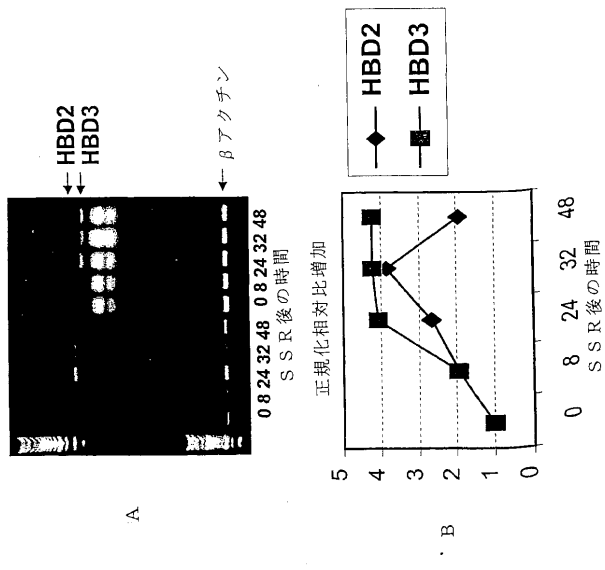
【 図 3 】



【 図 4 】



【図 5】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/14884		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : C12Q 1/68, C07H 21/04, C12N 15/01 US CL : 435/6, 448; 536/23.2 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) U.S. : 435/6, 448; 536/23.2				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched none				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A,E	US 2002/0197633 A1 (JONES et al) 26 December 2002, see entire document.	1-50		
A,E	US 2002/0090624 A1 (BLUMENBERG) 11 July 2002, see entire document.	1-50		
A,E	US 2003/0073888 A1 (BLUMENBERG) 17 April 2003, see entire document.	1-50		
Y	EP 1 085 093 A2 (NEW YORK UNIVERSITY) 21 March 2001, see entire document.	1-50		
Y,P	LI, D. et al. Rays and arrays: the transcriptional program in the response of human epidermal keratinocytes to UVB illumination. The FASEB Journal. November 2001, Vol. 15, No. 13, pages 2533-2535, see entire document.	1-50		
Y,P	SESTO, A. et al. Analysis of the ultraviolet B response in primary human keratinocytes using oligonucleotide microarrays. Proc Natl Acad Sci USA. 05 March 2002, Vol. 99, No. 5, pages 2965-2970, see entire document.	1-50		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 20 June 2003 (20.06.2003)		Date of mailing of the international search report 12 AUG 2003		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer: <i>Suresh Khushf</i> Ph.D. Telephone No. 703-308-0196		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/14884

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,E	DAZARD, J.-E. et al Genome-wide comparison of human keratinocyte and squamous cell carcinoma responses to UVB irradiation: implications for skin and epithelial cancer. Oncogene. May 2003, Vol. 22, No. 19, pages 2993-3006, see entire document.	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/14884

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

STN: medline, scisearch cancerlit, caplus, meidconf. EAST: ppub, epo, jpo, uspat, derwent.

Search Terms: Ultra-violet, Ultraviolet, UV, damage, skin, keratinocytes, epidermis, gene, microarrays, microchip, photodamage, photoaging.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/02	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/58	A
G 0 1 N 33/58	G 0 1 N 37/00	1 0 2
G 0 1 N 37/00	C 1 2 N 15/00	A

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ボスコ, キャロル
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 6 4 9 オラデル セCOND ストリート 4 2 8

(72) 発明者 クーパー, ケビン
 アメリカ合衆国オハイオ州 4 4 0 2 2 モアランド ヒルズ クエイル ホロウ ドライブ 5
 5

(72) 発明者 マコーミック, トーマス
 アメリカ合衆国オハイオ州 4 4 0 2 2 オレンジ ビレッジ エモリー ロード 2 8 5 5 0

F ターム(参考) 2G045 AA35 AA40 BB50 BB51 DA13 DA14 FA11 FB02 FB08 FB12
 GC15
 4B018 ME06 ME08 ME10 ME14
 4B024 AA01 AA05 AA10 AA11 CA04 CA09 CA12 CA20 HA11 HA13
 HA14
 4B063 QA01 QA05 QQ02 QQ08 QQ21 QQ41 QQ53 QQ61 QQ89 QQ91
 QR08 QR32 QR35 QR40 QR42 QR56 QR62 QR73 QR77 QS16
 QS25 QS34 QS36 QX01 QX02
 4C084 AA17 MA52 MA63 NA14 ZA89

专利名称(译)	使用与其相关的新型遗传标记，方法和组合物评估对皮肤的UV损伤		
公开(公告)号	JP2005520483A	公开(公告)日	2005-07-14
申请号	JP2002588146	申请日	2002-05-09
[标]申请(专利权)人(译)	克利夫兰大学医院		
申请(专利权)人(译)	克利夫兰大学医院		
[标]发明人	ジョーンズブライアンシー ボスコキャロル クーパーケビン マコーミックトーマス		
发明人	ジョーンズ,ブライアン シー ボスコ,キャロル クーパー,ケビン マコーミック,トーマス		
IPC分类号	G01N33/50 A23L33/00 A61K45/00 A61P17/16 C07H21/04 C12N15/01 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/68 C12Q1/6883 C12Q1/6886 G01N G01N33/15 G01N33/53 G01N33/58 G01N37/00 A23L1/29		
CPC分类号	A61P17/16 C12Q1/6883 C12Q1/6886 C12Q2600/158		
FI分类号	C12Q1/68.A A23L1/29 A61K45/00 A61P17/16 C12Q1/02 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/58.A G01N37/00.102 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA35 2G045/AA40 2G045/BB50 2G045/BB51 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/FA11 2G045/FB02 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/GC15 4B018/ME06 4B018/ME08 4B018/ME10 4B018/ME14 4B024/AA01 4B024/AA05 4B024/AA10 4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/CA20 4B024/HA11 4B024/HA13 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ21 4B063/QQ41 4B063/QQ53 4B063/QQ61 4B063/QQ89 4B063/QQ91 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR73 4B063/QR77 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/MA52 4C084/MA63 4C084/NA14 4C084/ZA89		
代理人(译)	齐藤雄彦		
优先权	60/289680 2001-05-09 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明描述了一种用于治疗 and/或评估由暴露于太阳紫外 (UV) 辐射引起的皮肤光损伤和/或光老化的方法。该方法使用一组独特的标记基因，其新发现的表达在皮肤暴露于UV辐射后发生改变。本发明提供了一种鉴定和评估物质的有利系统，所述物质能够调节，例如通过衰减，UV辐射诱导的改变或至少一种新提供的皮肤中标记基因的表达相对于基因表达水平的变化。皮肤未暴露于紫外线辐射。还提供了包含材料的组合物，所述材料在施用于皮肤后可以在皮肤暴露于UV辐射后调节标记基因组的至少一个基因的基因表达，从而为光损伤和光老化提供保护和治疗效果和治疗。可以使用本方法评估例如护肤，护发，化妆品和个人护理剂以及营养补充剂作为具有抗光损伤和/或抗光老化特性的材料的潜在益处。

遺伝子カテゴリー： 遺伝子マーカー	UV線照射遺伝子発現 における変化の指標	比変化
細胞シグナル伝達及び 細胞外マトリックス Fos 関連遺伝子 A B-7 【タンパク質アッセション 番号 X 5 3 4 9 3】	アップレギュレーションされた	2.6
ロスマジリチンカルボキシラーゼ 【タンパク質アッセション 番号 X 5 4 2 5 7】	ダウンレギュレーションされた	2.8
アムロジールA結合部位 【タンパク質アッセション 番号 M 1 4 2 0 0】	ダウンレギュレーションされた	3.3
細胞膜脂質及び膜受容体 コルチコステロイド 【タンパク質アッセション 番号 L 2 0 8 1 4】	アップレギュレーションされた	2.4
アロシリン 【タンパク質アッセション 番号 M 1 4 2 1 9】	ダウンレギュレーションされた	3.2
CD 4 抗原 【タンパク質アッセション 番号 M 5 9 0 4 0】	ダウンレギュレーションされた	2.5
増殖因子 サイトカイン、ケモカイン、 受容体 アンブレグリン 【タンパク質アッセション 番号 M 3 0 7 0 4】	アップレギュレーションされた	5.0
癌転移阻害因子 【カルダラズリンA】 【タンパク質アッセション 番号 X 0 5 2 3 3】	アップレギュレーションされた	2.8
癌転移阻害因子 【カルダラズリンB】 【タンパク質アッセション 番号 X 0 6 2 3 4】	アップレギュレーションされた	2.6
細胞膜受容体 【タンパク質アッセション 番号 X 7 8 0 8 6】	アップレギュレーションされた	3.9
細胞内伝達因子 細胞因子及び調節因子 エラスチン受容体 【山梨糖糖タンパク質 (ECIC)】 【タンパク質アッセション 番号 M 3 9 3 7 1】	ダウンレギュレーションされた	3.5
上皮シモイジン受容体 【タンパク質アッセション 番号 X 7 4 9 7 9】	ダウンレギュレーションされた	2.8
トロポニン受容体 【タンパク質アッセション 番号 M 6 2 4 2 4】	ダウンレギュレーションされた	3.2