【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第６部門第１区分
【発行日】令和4年10月12日(2022.10.12)

【公開番号】特開2022-141736(P2022-141736A)
【公開日】令和4年9月29日(2022.9.29)
【年通号数】公開公報(特許)2022-179
【出願番号】特願2022-108270(P2022-108270)
【国際特許分類】
Ｇ０１Ｎ 33/68(2006.01)
Ｇ０１Ｎ 33/53(2006.01)
Ｃ１２Ｑ 1/686(2018.01)
Ｃ１２Ｑ 1/6851(2018.01)
Ｃ１２Ｑ 1/6837(2018.01)
【ＦＩ】
Ｇ０１Ｎ 33/68
Ｇ０１Ｎ 33/53 Ｄ
Ｇ０１Ｎ 33/53 Ｐ
Ｃ１２Ｑ 1/686 Ｚ
Ｃ１２Ｑ 1/6851 Ｚ
Ｃ１２Ｑ 1/6837 Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和4年8月23日(2022.8.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下のステップを含む、プライマリーケアセッティング内において神経学的疾患をスクリーニングするためのデータを収集する方法。
プライマリーケアセッティングにおいて対象から得られた血液被検試料における、ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される、２又は３以上のバイオマーカーを測定するステップ；
前記バイオマーカーの１つ又は組み合わせのレベルを、正常血液試料における相当するバイオマーカーの１つ又は組み合わせのレベルと比較するステップ；
前記対象が神経学的疾患を有する可能性が高いことを示す、前記正常血液試料のレベルに関連した前記血液被検試料における前記２又は３以上のバイオマーカーのレベルの増加を測定するステップ；
測定された前記２つのバイオマーカーに基づき前記神経学的疾患を同定するためのデータを収集するステップ；及び
予測された前記神経学的疾患に基づき前記対象のための治療コースを選択するためのデータを収集するステップ；
【請求項２】
バイオマーカー測定値のうち少なくとも１つが、イムノアッセイ及び酵素活性アッセイからなる群から選択される方法によって得られる、請求項１に記載の方法。

【請求項３】
個体又はプライマリーケア従事者に、計算されたリスクの変化を通知するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
個体又はプライマリーケア従事者に、計算されたリスクの変化を通知するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２又は１３のバイオマーカーを用いて、神経学的疾患を区別するためのデータを収集する、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
単離された生物学的試料が、血清又は血漿である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
試料が血清試料であり、プライマリーケアクリニック内における神経学的疾患の仮判定後に、このプライマリーケア提供者に、この特別な血液スクリーニングの知見に適切な特定の種類の専門医の紹介に関する情報を提供し、個体を前記神経学的疾患及びそれに従った治療の専門医に導く、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
神経学的疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症及び神経変性疾患から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
患者年齢及び認知神経科学的スクリーニング検査のパラメータを含むことにより、解析を緻密化するステップであって、本発明の血清に基づくマーカー、年齢及び認知神経科学的スクリーニング検査のうちの２又は３以上の組み合わせが、神経学的疾患又は障害を持たない対照対象と比較して、アルツハイマー病の判定のためのプライマリーケアセッティングにおいて少なくとも９０％正確であるステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
神経変性疾患の正確な検出及び識別のために、睡眠障害（はい／いいえ）、幻視（はい／いいえ）、精神医学的／人格変化（はい／いいえ）、年齢、認知神経科学的スクリーニング及び２又は３以上の本発明の血清に基づくマーカーのパラメータのうちの１又は２以上を判定するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
様々なタンパク質の発現レベルが、蛍光検出、化学発光検出、電気化学発光検出及びパターン形成アレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、抗体結合、蛍光励起分取、検出可能ビーズ分取、抗体アレイ、マイクロアレイ、酵素アレイ、受容体結合アレイ、アレル特異的プライマー伸長、標的特異的プライマー伸長、固相結合アレイ、液相結合アレイ、蛍光共鳴移動又は放射性標識化のうちの少なくとも１つによって測定される、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
全体的精度９４、９５、９６、９７、９８、９９若しくは１００％（感度（ＳＮ）、特異性（ＳＰ）（ＳＮ＝０．９４、ＳＰ＝０．８３））による軽度ＡＤ（ＣＤＲグローバルスコア１．０以下）、又は全体的精度９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９若しくは１００％（ＳＮ＝０．９７、ＳＰ＝０．７２）による非常に初期のＡＤ（ＣＤＲグローバルスコア＝０．５）のうちの少なくとも１つのスクリーニングに用いられる、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
感度よりも高い特異性を用いるプライマリーセッティングにおいてスクリーニングに用いられ、前記特異性が０．９７～１．０の範囲内であり、前記感度が０．８０～１．０の範囲内である、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
以下のステップを含む、１又は２以上の神経学的疾患状態を区別するためのデータを収集

する方法。
神経学的疾患を有すると疑われる個体から単離された少なくとも１つの生物学的試料から、バイオマーカーＩＬ－７及びＴＮＦαを含むバイオマーカーの測定値を得るステップ；
対象の年齢及び前記対象から得られた１又は２以上の認知神経科学的スクリーニング検査（時計描画、言語流暢性、睡眠障害、幻視、行動障害、運動障害）の結果を加えるステップ；
モデルの出力から前記神経学的疾患を発症する前記個体のリスクを計算するステップであって、前記モデルへの入力が、前記２つのバイオマーカーの前記測定値、前記対象の年齢及び１又は２以上の認知検査の前記結果を含み、さらに、前記モデルが、選択された個体集団の縦断的研究のデータを適合させることにより開発され、前記適合されたデータが、前記選択された個体集団における前記バイオマーカーのレベル、前記対象の年齢及び１又は２以上の認知検査の前記結果並びに神経学的疾患を含むステップ；及び
前記個体の前記計算されたリスクを、前記個体由来の少なくとも１つのより初期の試料から得られる以前に計算されたリスクと比較するステップ；
【請求項１５】
バイオマーカー測定値のうち少なくとも１つが、蛍光検出、化学発光検出、電気化学発光検出及びパターン形成アレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、抗体結合、蛍光励起分取、検出可能ビーズ分取、抗体アレイ、マイクロアレイ、酵素アレイ、受容体結合アレイ、アレル特異的プライマー伸長、標的特異的プライマー伸長、固相結合アレイ、液相結合アレイ、蛍光共鳴移動又は放射性標識化のうち少なくとも１つから選択される方法によって得られる、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
バイオマーカー測定のための方法のうち２又は３以上が、神経学的疾患の交差検証に用いられる、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
個体又は医療従事者に、計算されたリスクの変化を通知するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
個体又は医療従事者に、計算されたリスクの変化を通知するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１９】
バイオマーカーが、ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される１又は２以上のバイオマーカーをさらに含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項２０】
３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２又は１３のバイオマーカーを用いて、神経学的疾患を区別する、請求項１４に記載の方法。
【請求項２１】
単離された生物学的試料が、血清又は血漿である、請求項１４に記載の方法。
【請求項２２】
試料が血清試料であり、神経学的疾患の仮判定後に、個体を前記神経学的疾患の専門医に導く、請求項１４に記載の方法。
【請求項２３】
神経学的疾患が、アルツハイマー病、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病及び認知症から選択される、請求項１４に記載の方法。
【請求項２４】
アルツハイマー病、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病及び認知症から選択される１又は２以上の神経学的疾患を除外するために用いられる

、請求項１４に記載の方法。
【請求項２５】
感度よりも高い特異性を用いるプライマリーセッティングにおけるスクリーニングに用いられ、前記特異性が０．９７～１．０の範囲内であり、前記感度が０．８０～１．０の範囲内である、請求項１４に記載の方法。
【請求項２６】
以下のステップを含む、臨床治験を行って、神経学的疾患の治療において有用であると考えられる候補薬物を評価する方法。
（ａ）神経学的疾患を有すると疑われる患者から得られた１又は２以上の血液試料からの、ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される２又は３以上のバイオマーカー、前記患者の年齢並びに前記患者の１又は２以上の認知神経科学的スクリーニング検査の結果を測定するステップ；
（ｂ）候補薬物を前記患者の第１のサブセットに投与し、プラセボを前記患者の第２のサブセットに投与するステップ；
（ｃ）前記候補薬物又は前記プラセボの前記投与後に、ステップ（ａ）を反復するステップ；及び
（ｄ）前記候補薬物が、前記第２のサブセットの患者において生じるいかなる低下と比較して統計的に有意に、前記１又は２以上のバイオマーカーの発現を低下させるか否かを判定するステップであって、統計的に有意な低下が、前記候補薬物が前記神経学的疾患の治療において有用であることを示す、ステップ；
【請求項２７】
所定の時間の後の患者から得られた１又は２以上の追加的な血液試料由来のバイオマーカーのレベルを比較して、疾患進行を判定するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
所定の時間の治療後の患者から得られた１又は２以上の追加的な血液試料由来のバイオマーカーのレベルを比較して、疾患進行を判定するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
以下のステップを含む、臨床治験のための対象を選択して、神経学的疾患の治療において有用であると考えられる候補薬物を評価する方法。
（ａ）対象から得られた血液試料におけるＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される２又は３種以上のバイオマーカー、前記患者の年齢並びに１又は２以上の認知神経科学的スクリーニング検査の結果を測定して、神経変性疾患プロファイルを判定するためのデータを収集するステップ；及び
（ｂ）前記ステップ（ａ）から得られた前記対象の前記神経変性疾患プロファイルの同定結果に基づき、前記対象が、臨床治験に参加するべきか否かを判定するためのデータを収集するステップであって、前記神経変性疾患プロファイル及び前記候補薬物が前記神経学的疾患の治療において有用である可能性が高い場合のみ、前記対象が選択される、ステップ；
【請求項３０】
以下のステップを含む、神経学的疾患の治療の効果を評価する方法。
神経学的疾患に関して治療を受け、かつ、神経学的疾患を有すると疑われる患者から得られた血液試料から２又は３以上のバイオマーカー、前記患者の年齢、及び前記患者の１又は２以上の認知検査の結果を測定するステップ；及び
前記治療が、治療していない前記第２のサブセットの患者又は前記患者から得られた先の

試料において生じるいかなる低下と比較しても統計的に有意に、前記１又は２以上のバイオマーカーの発現を低下させるか否かを判定するステップであって、統計的に有意な低下が、前記治療が前記神経学的疾患の治療において有用であることを示す、ステップ；
【請求項３１】
以下のステップを含む、神経学的疾患の診断を補助する方法。
ヒト個体から得られた血液試料由来のＩＬ－７及びＴＮＦαバイオマーカーの正規化された測定レベルを、各神経学的疾患診断バイオマーカーの参照レベルと比較するステップであって、神経学的疾患診断バイオマーカーの群が、ＩＬ－７及びＴＮＦαを含む、ステップ；及び
前記患者の年齢及び前記患者の１又は２以上の認知検査の結果を得るステップであって、各神経学的疾患診断バイオマーカーの前記参照レベルが、神経学的疾患ではないヒト個体の１又は２以上の血液試料由来の前記神経学的疾患診断バイオマーカーの正規化された測定レベルを含み、各神経学的疾患診断バイオマーカーの前記参照レベルを超える神経学的疾患診断バイオマーカーのレベル、前記患者の年齢、及び前記患者の１又は２以上の認知検査の結果が、前記個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示す、ステップ；
【請求項３２】
参照レベルと比較して上昇した血液中のＩＬ－７及びＴＮＦアルファの発現レベルが、個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示す、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される１又は２以上のバイオマーカーの血液レベルを判定するステップをさらに含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２又は１３のバイオマーカーを用いて、神経学的疾患を区別するためのデータを収集する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
参照レベルと比較してより低いＣＲＰ及びＩＬ１０のレベルが、個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示す、請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
所定の時間の後の患者から得られた１又は２以上の追加的な血液試料由来の前記バイオマーカーのレベルを比較して、疾患進行を判定するためのデータを収集するステップをさらに含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
単離された血液試料が血清試料である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３８】
血液試料が血清試料であり、神経学的疾患の仮判定後に、個体を前記神経学的疾患の専門医に導く、請求項３１に記載の方法。
【請求項３９】
神経学的疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病及び認知症から選択される、請求項３１に記載の方法。
【請求項４０】
感度よりも高い特異性を用いるプライマリーセッティングにおけるスクリーニングに用いられ、前記特異性が０．９７～１．０の範囲内であり、前記感度が０．８０～１．０の範囲内である、請求項３１に記載の方法。
【請求項４１】
ヒト個体から得られた血液試料におけるＩＬ－７及びＴＮＦαの発現レベルを検出するための１又は２以上の試薬と、１又は２以上の神経学的スクリーニング検査シートと、

前記個体の血液試料由来の前記ＩＬ－７及びＴＮＦαバイオマーカーの正規化された測定レベル、前記患者の年齢及び前記患者の前記神経学的スクリーニング検査の結果を参照レベルと比較するための説明書であって、各神経学的疾患診断バイオマーカーの前記参照レベルが、神経学的疾患ではないヒト個体の１又は２以上の血液試料由来の前記神経学的疾患診断バイオマーカーの正規化された測定レベルを含み、各神経学的疾患診断バイオマーカーの前記参照レベルに満たない神経学的疾患診断バイオマーカーのレベルが、前記個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示し、前記検査が少なくとも９０％正確である、前記説明書と
を含む、プライマリーケアセッティングにおける神経学的疾患の診断を補助するための迅速スクリーニングキット。

【請求項４２】
参照レベルと比較して上昇した血液中のＩＬ－７及びＴＮＦアルファの発現レベルが、個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示す、請求項４１に記載のキット。

【請求項４３】
ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される発現マーカーのレベルを検出するための１又は２以上の試薬をさらに含む、請求項４１に記載のキット。

【請求項４４】
参照レベルと比較してより低いＣＲＰ及びＩＬ１０のレベルが、個体が神経学的疾患を患っている可能性がより高いことを示す、請求項４３に記載のキット。

【請求項４５】
試料が血清試料であり、神経学的疾患の仮判定後に、個体を前記神経学的疾患の専門医に導く、請求項４１に記載のキット。

【請求項４６】
神経学的疾患が、アルツハイマー病、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病及び認知症から選択される、請求項４１に記載のキット。

【請求項４７】
様々なタンパク質の発現レベルが、核酸、タンパク質レベル又は機能的タンパク質レベルのうち少なくとも１つにおいて測定される、請求項４１に記載のキット。

【請求項４８】
様々なタンパク質の発現レベルが、蛍光検出、化学発光検出、電気化学発光検出及びパターン形成アレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、抗体結合、蛍光励起分取、検出可能ビーズ分取、抗体アレイ、マイクロアレイ、酵素アレイ、受容体結合アレイ、アレル特異的プライマー伸長、標的特異的プライマー伸長、固相結合アレイ、液相結合アレイ、蛍光共鳴移動又は放射性標識化のうち少なくとも１つによって測定される、請求項４１に記載のキット。

【請求項４９】
以下のステップを含む、患者プロファイルに最もマッチする１又は２以上の神経学的疾患プロファイルを判定する方法。
（ａ）適切にプログラムされたコンピュータにおいて、１又は２以上の神経学的疾患を有すると疑われる患者由来の血液試料におけるＩＬ－７及びＴＮＦαの発現レベルを、参照データベースにおける参照プロファイルと比較して、前記患者プロファイルと前記参照プロファイルのそれぞれとの間の類似性の尺度を判定するステップ；
（ｂ）適切にプログラムされたコンピュータにおいて、ステップ（ａ）において判定された類似性の前記尺度間の最大類似性に基づき、前記患者プロファイルに最もマッチする参照データベースにおける参照プロファイルを同定するステップ；及び
（ｃ）ユーザー・インターフェース・デバイス、コンピュータ可読記憶媒体又はローカル

若しくは遠隔コンピュータシステムに出力するステップ、或いは前記最大類似性又は前記患者プロファイルに最もマッチする前記参照データベースにおける前記参照プロファイルの前記疾患細胞試料の前記疾患を表示するステップ；

【請求項５０】

ＩＬ７、ＴＮＦα、ＩＬ５、ＩＬ６、ＣＲＰ、ＩＬ１０、ＴＮＣ、ＩＣＡＭ１、ＦＶＩＩ、Ｉ３０９、ＴＮＦＲ１、Ａ２Ｍ、ＴＡＲＣ、エオタキシン３、ＶＣＡＭ１、ＴＰＯ、ＦＡＢＰ、ＩＬ１８、Ｂ２Ｍ、ＳＡＡ、ＰＰＹ、ＤＪ１及びα－シヌクレインから選択される、血液試料由来の１又は２以上のマーカーの発現レベルを判定するステップをさらに含む、請求項４９に記載の方法。

【請求項５１】

３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２又は１３のバイオマーカーを用いて、神経学的疾患を区別するためのデータを収集する、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

感度よりも高い特異性を用いるプライマリーセッティングにおけるスクリーニングに用いられ、前記特異性が０．９７～１．０の範囲内であり、前記感度が０．８０～１．０の範囲内である、請求項５０に記載の方法。