

【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 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【公表番号】特表 2019-529959 (P2019-529959A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-538737 (P2019-538737)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 30 日 (2020.9.30)

【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】

癌を有することが疑われるもしくは分かっている対象、または癌が寛解したことがあらかじめ分かっている対象の癌の状態を評価する方法であって、前記方法は

(a) 前記対象から得た検査用全血サンプルと、好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な誘発物質を、そのような刺激に適切な条件下で、前記サンプル中で接触させるステップ、

(b) 一定期間後、前記検査用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加を決定して、第 1 の結果を得るステップ、および

(c) 前記第 1 の結果を、癌の状態に対応する 1 つまたは複数の判断基準と相関する予め定められた閾値である第 2 の比較用結果と比較して、それにより癌の状態を決定するステップ

を含み、

前記 1 つまたは複数の判断基準が、腫瘍なし、腫瘍サイズ範囲、転移ありまたは転移なしから選択され、

好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な前記誘発物質が、ホルボールミリステートアセテート (PMA) であり、スーパーオキシド産生が、ルミノールを増幅剤として用いて検出され、得られた化学発光が測定され、

それにより、ステップ (a) の前記条件が、腫瘍のサイズまたは転移への進行に基づく癌進行のランク付けが基礎値を超えて増加した化学発光に関連付けられるようなものである、方法。

【請求項 2】

ヒトの前立腺癌の状態を評価するための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ヒトの乳癌の状態を評価するための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記癌の状態が転移に進展しているまたは転移なしである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

持ち運び可能なルミノメーターを用いて化学発光が測定される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

化学発光の定量的な検出のための光子検出器、および結果を解析して腫瘍なし、腫瘍サイズの範囲、転移ありまたは転移無しから選択される興味のある癌の状態と関連付けられた好中球機能レベルに関して警告を発するように構成されたシステムを備えた請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法を実施するのに適したシステム。

【請求項 7】

前記光子検出器が持ち運び可能なルミノメーターである、請求項 6 に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本開示は以下の〔1〕から〔20〕を含む。

〔1〕対象において、一定期間の処置後の癌の再発を含む腫瘍または他の癌の存在の指標として好中球機能レベルを評価する方法であって、

（a）上記対象から得た好中球を含む検査用サンプルと、好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な誘発物質を、そのような刺激に適切な条件下で接触させるステップ、

（b）一定期間後、上記検査用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加を決定して、第 1 の結果を得るステップ、および

（c）上記第 1 の結果を第 2 の比較用結果と比較するステップ

を含み、これにより上記対象における、好中球機能に影響を及ぼすことが可能な腫瘍もしくは他の癌が存在すること、または腫瘍もしくは他の癌が存在しないことを決定する、方法。

〔2〕一定期間の癌処置後に、同じ対象に対してステップ（a）～（c）を繰り返すことをさらに含む上記〔1〕に記載の方法であって、ステップ（c）において、上記検査用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加を第 2 の対照結果と比較し、これにより対照結果と比較した上記検査用サンプル中の誘発されたスーパーオキシド産生増加の減少が、好中球機能レベルに対する上記処置の抑制効果を示す、方法。

〔3〕癌の再発と関係した生理学的状態の変化の指標として、癌処置後の対象の好中球機能レベルを評価するための上記〔1〕に記載の方法であって、上記検査用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加を癌処置後のより早い時点でかつ上記対象の癌が寛解していると考えられる期間に採取した第 2 の比較用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加と比較し、

上記第 2 の比較用サンプルと比較した上記検査用サンプル中の誘発されたスーパーオキシド産生の増加が癌再発の指標となる、方法。

〔4〕上記検査用サンプルが全血サンプルである、上記〔1〕から〔3〕のいずれか一項に記載の方法。

〔5〕上記対象がヒトである、上記〔1〕から〔4〕のいずれか一項に記載の方法。

〔6〕疾患進行に基づいて癌患者をランク付けする方法であって、上記患者が処置後に寛解の可能性を含む特定の癌タイプの様々な進行度合いにあると予想される患者群であり、上記〔1〕に記載の方法を上記患者由来のサンプルに適用することを含み、ステップ（c）が、上記第 1 の結果を疾患進行を示す 1 つまたは複数の判断基準と相関させることにより各サンプルを 1 つのランクに割り当てることをさらに含む、方法。

〔7〕上記サンプルが全血サンプルである、上記〔6〕に記載の方法。

〔8〕上記 1 つまたは複数の判断基準が、1 つまたは複数の腫瘍サイズ範囲、転移ありおよび転移なしから選択される、上記〔6〕または上記〔7〕に記載の方法。

[9] 上記患者がヒト前立腺癌患者である、上記 [6] から [8] のいずれか一項に記載の方法。

[10] 転移癌を有する癌患者を特定することができる、上記 [8] または上記 [9] に記載の方法。

[11] 癌を有することが疑われるもしくは分かっている対象、または癌が寛解したことがあら

かじめ分かっている対象の癌の状態を評価する方法であって、上記 [1] に記載の方法を上記対象に適用し、上記方法は

(a) 上記対象から得た好中球を含む検査用サンプルと、好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な誘発物質を、そのような刺激に適切な条件下で接触させるステップ、

(b) 一定期間後、上記検査用サンプル中の基礎値を超えたスーパーオキシド産生の増加を決定して、第 1 の結果を得るステップ、および

(c) 上記第 1 の結果を、癌の状態に対応する 1 つまたは複数の判断基準と相関する予め定められた閾値である第 2 の比較用結果と比較して、それにより癌の状態を決定するステップ

を含む、方法。

[12] 上記検査用サンプルが全血サンプルである、上記 [11] に記載の方法。

[13] 上記 1 つまたは複数の判断基準が、腫瘍サイズ範囲、転移ありおよび転移なしから選択される、上記 [11] または上記 [12] に記載の方法。

[14] ヒトの前立腺癌状態を評価するための、上記 [11] から [13] のいずれか一項に記載の方法。

[15] 上記癌状態が転移に進展しているまたは転移なしである、上記 [14] に記載の方法。

[16] 好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な上記誘発物質が、ホルボールミリスレートアセテート (P M A)、N - ホルミル - メチオニル - ロイシル - フェニルアラニン (f M L P 走化性ペプチド)、ザイモサン、リポ多糖またはアドレナリンである、上記 [1] から [15] のいずれか一項に記載の方法。

[17] スーパーオキシド産生をルミノールまたはイソルミノールを用いて検出し、得られた化学発光を測定する、上記 [1] から [16] のいずれか一項に記載の方法。

[18] 好中球におけるスーパーオキシド産生を刺激することが可能な上記誘発物質がホルボールミリスレートアセテート (P M A) であり、スーパーオキシド産生をルミノールを増幅剤として用いて検出し、得られた化学発光を測定する、上記 [16] または上記 [17] に記載の方法。

[19] 化学発光の定量的な検出のための光子検出器、および結果を解析して癌のリスクまたは癌の状態と関連付けられた好中球機能レベルに関して警告を発するためのシステムを備えた上記 [17] または上記 [18] に記載の方法を実施するのに適したシステム。

[20] 上記光子検出器が持ち運び可能なルミノメーターである、上記 [12] に記載のシステム。

上記したように、本発明は、全血中の好中球、または好ましくは全白血球成分が、適切なインビトロの化学物質チャレンジに応答してスーパーオキシドを産生する能力を評価することによる。全血サンプルによるこのような定量された応答は、一般に白血球対処能力 (L C C) スコアと呼ばれる。しかし、これは主として好中球がこのような外部刺激に対して活性酸素種 (R O S) を産生するという能力により決定されるため、代わりに個体の好中球機能レベル (neutrophil functionality level) を参照してもよい。好中球機能レベルがより高い個体はより多くのスーパーオキシドを産生する可能性があることになり、生理学的に好中球機能がより高いということになる。