

【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】平成22年11月25日(2010.11.25)

【公表番号】特表2010-509575(P2010-509575A)

【公表日】平成22年3月25日(2010.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-012

【出願番号】特願2009-535557(P2009-535557)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月5日(2010.10.5)

【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】

調査される患者における糖尿病のインビトロ指標および／またはリスク層化のために、
中央領域プロアドレノメデュリン(MR-プロADM：配列番号2)もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメントを使用する方法。

【請求項2】

I型糖尿病およびその後遺症および同時の病気、特に、内皮機能障害、高リポ蛋白血症、心臓血管系の高血圧調節障害、糖尿病性網膜症、腎症、腎不全、神経障害、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症の指標および／またはリスク層化が行われることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

調査される患者において、指標および／またはリスク層化のために、炎症性マーカー、血管マーカー、および／または糖尿病マーカー／因子の群から選択されるさらなるマーカーをさらに使用する、請求項1または2のいずれか1項に記載の方法。

【請求項4】

前記炎症性マーカーが、C-反応性プロテイン(CRP)、例えば、TNF-αのようなサイトカイン、IL-6、インターロイキン-1αのようなインターロイキン、プロカルシトニン(1-116、3-116)、アンギオテンシンII、エンドセリン-1の群の少なくとも1つのマーカーから選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記血管マーカーが、クレアチンキナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、ミオグロビン、ナトリウム排泄増加タンパク質、特にANP(もしくはANF)、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、またはプロ-ガストリン放出ペプチド(proGRP)、プロ-エンドセリン-1、プロ-レプチン、プロ-神経ペプチド-Y、プロ-ソマトスタチン、プロ-神経ペプチド-YY、プロ-オピオメラノコルチン、または各事例におけるそれらの部分配列のような、心臓血管系を調節する(プロ)ホルモン類の群の少なくとも1つのマーカーから選択されることを特徴とする、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

前記マーカーの平行決定または同時決定が実施されることを特徴とする、請求項1～5

のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

上記決定が、少なくとも 1 つの患者サンプルに対して実行されることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記決定が、自動化分析デバイスを用いて、特に Kryptor により実行されることを特徴とする、請求項 6 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記決定が、迅速試験により、特に単一パラメーター決定または複数パラメーター決定で実行されることを特徴とする、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

糖尿病、特に I 型糖尿病、およびその同時の病気および後遺症の前記指標が、臨床決定、特に、薬物適用によるさらなる処置のための患者の層化のためになされるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記指標および / またはリスク層化が、治療の随伴物として、予後のため、予防のため、初期検出および鑑別診断による検出のため、重篤の程度の評価のため、および糖尿病、特に I 型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症の経過の評価のためのものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM : 配列番号 2) もしくはその部分ペプチドもしくはその部分フラグメントの、またはマーカー組み合わせにおいて含まれるそれらの、糖尿病、特に I 型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ指標および / またはリスク層化のための使用であって、該マーカー組み合わせが、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項によるその他のマーカー、または必要に応じて別の適切なマーカーを含む、使用。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法を実行するための診断デバイス。

【請求項 14】

糖尿病、特に I 型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ診断および / またはリスク層化のためのキットであって、

マーカーである中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM : 配列番号 2) もしくはその部分ペプチドもしくはフラグメント、またはマーカー組み合わせに含まれるそれらを決定するための検出試薬であって、ここで、該マーカー組み合わせが、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項によるその他のマーカーである検出試薬、および補助物質を含む、キット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明の範囲内で、用語「糖尿病」、特に I 型糖尿病（インシュリン抵抗性）は、臍臓中のランゲルハンス島の 細胞においてインシュリンの産生が邪魔されるか、またはインシュリンは存在するが、その標的位置である細胞膜で正確に作用できない、慢性の糖尿病を意味することが理解される。この邪魔されたインシュリンの産生および影響の結果は、高められた血糖値（高血糖症）である。糖尿病プロフィールでは、鑑別が前糖尿病間でなされ、そこでは、実験室化学によって検出され得る「邪魔されたグルコース負荷」は、終期ステージ、そして実際の明らかな糖尿病においてのみ起こる。インシュリン抵抗性

は、前糖尿病の病気相の初期に起こる。ほぼ同時に、高リポ蛋白血症および心臓血管系の高血圧機能障害とともに、内皮機能障害が既に発症する。このリスクの群れの結果は、さらに、血管壁における動脈硬化変化である（微小血管障害および大血管障害）、ならびに微小循環問題の結果としての血管合併症である。その他の後遺症および同時の病気は、盲目までに至る糖尿病性網膜症、ならびに腎臓機能不全に至る腎症、神経障害、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

すべての前述の適応症は、さらに、例えば、P s c h y r e m b e l 、 D e G r u y t e r 、 B e r l i n 、 2 0 0 4 に記載されている。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目1)

糖尿病のインビトロ診断および／またはリスク層化のための方法であって、中央領域プロアドレノメデュリン (M R - プロ A D M : 配列番号 2) もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメントの決定が、調査される患者において実行されることを特徴とする、方法。

(項目2)

I I 型糖尿病およびその後遺症および同時の病気、特に、内皮機能障害、高リポ蛋白血症、心臓血管系の高血圧調節障害、糖尿病性網膜症、腎症、腎不全、神経障害、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症のインビトロ診断および／またはリスク層化が行われることを特徴とする、項目1に記載の方法。

(項目3)

調査される患者において、決定が、炎症性マーカー、血管マーカー、および／または糖尿病マーカー／因子の群から選択される少なくとも1つのさらなるマーカーでさらに実施される、項目1または2のいずれか1項に記載の方法。

(項目4)

上記炎症性マーカーが、C - 反応性プロテイン (C R P) 、例えば、T N F - のようなサイトカイン、I L - 6 、インターロイキン - 1 のようなインターロイキン、プロカルシトニン (1 - 1 1 6 、 3 - 1 1 6) 、アンギオテンシン I I 、エンドセリン - 1 の群の少なくとも1つのマーカーから選択される、項目1～3のいずれか1項に記載の方法。

(項目5)

上記血管マーカーが、クレアチンキナーゼ、骨髄ペルオキシダーゼ、ミオグロビン、ナトリウム排泄増加タンパク質、特にA N P (もしくは A N F) 、プロ A N P 、N T - プロ A N P 、B N P 、プロ B N P 、N T - プロ B N P 、またはプロ - ガストリン放出ペプチド (p r o G R P) 、プロ - エンドセリン - 1 、プロ - レブチン、プロ - 神経ペプチド - Y 、プロ - ソマトスタチン、プロ - 神経ペプチド - Y Y 、プロ - オピオメラノコルチン、または各事例におけるそれらの部分配列のような、心臓血管系を調節する (プロ) ホルモン類の群の少なくとも1つのマーカーから選択されることを特徴とする、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

上記マーカーの平行決定または同時決定が実施されることを特徴とする、項目1～5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

上記決定が、少なくとも1つの患者サンプルに対して実行されることを特徴とする、項目1～6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

上記決定が、自動化分析デバイスを用いて、特に Kryptor により実行されることを特徴とする、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

上記決定が、迅速試験により、特に単一パラメーター決定または複数パラメーター決定で実行されることを特徴とする、項目1～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

臨床決定、特に、糖尿病、特にⅠ型糖尿病、およびその同時の病気および後遺症の処置または治療のための薬物適用によるさらなる処置のための患者の層化のための診断が実行されることを特徴とする、項目1～9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

治療の随伴物として、予後のため、予防のため、初期検出および鑑別診断による検出のため、重篤の程度の評価のため、および糖尿病、特にⅠ型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症の経過の評価のための診断および／またはリスク層化が行われることを特徴とする、項目1～10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM : 配列番号2) もしくはその部分ペプチドもしくはその部分フラグメントの、またはマーカー組み合わせにおいて含まれるその糖尿病、特にⅠ型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ診断および／またはリスク層化のための使用であって、該マーカー組み合わせが、項目3～5のいずれか1項によるマーカー、または必要に応じて別の適切なマーカーを含む、使用。

(項目13)

項目1～11のいずれか1項に記載の方法を実行するための診断デバイス。

(項目14)

糖尿病、特にⅠ型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ診断および／またはリスク層化のためのキットであって、

マーカーである中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM : 配列番号2) もしくはその部分ペプチドもしくはフラグメント、またはマーカー組み合わせに含まれるそれを決定するための検出試薬を含み、ここで、該マーカー組み合わせが、項目3～5のいずれか1項によるその他のマーカー、および補助物質を含む、キット。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明の範囲内では、「中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM : 配列番号2)」は、プロプロアドレノメデュリンの配列番号1(図1)を有する45～92のアミノ酸配列(45位はGluであり、92位はVal)(Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. Biochem Biophys Res Commun 1993; 194: 720～725)、および／または配列番号2(図2)を有するアミノ酸配列1～48を有するヒトタンパク質またはポリペプチドであることが理解される。プロアドレノメデュリンのこのフラグメントは、「中央領域プロアドレノメデュリン (MR - proADM)」(欧州特許第EP1488209B1号明細書)と呼ばれ、そして大きな血漿安定性を示し、これは、特に有利である。

【手続補正5】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0020**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0020】**

本発明によれば、上記炎症性マーカーは、C - 反応性タンパク質 (C R P) 、T N F - のようなサイトカイン、例えば I L - 6 、インターロイキン - 1 のようなインターロイキン 、プロカルシトニン (1 - 1 1 6 、 3 - 1 1 6) 、アンギオテンシン II 、エンドセリン - 1 、および V C A M または I C A M のような接着分子の群の少なくとも 1 つのマーカーから選択され得、そして上記血管マーカーは、クレアチニナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、ミオグロビン、ナトリウム排泄増加タンパク質、特に A N P (または A N F) 、プロ A N P 、 N T - プロ A N P 、 B N P 、プロ B N P 、 N T - プロ B N P 、各例におけるそれらの部分配列、 C R P の群の少なくとも 1 つのマーカーから選択され得る。さらに、この用語はまた、特にプロ - ガストリン放出ペプチド (p r o G R P) 、プロ - エンドセリン - 1 、プロ - レプチン、プロ - 神経ペプチド - Y 、プロ - ソマトスタチン、プロ - 神経ペプチド - YY 、プロ - オピオメラノコルチン、または各事例におけるそれらの部分配列のような、心臓血管系を調節する (プロ) ホルモン類を意味することが理解される。

【手続補正6】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0021**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0021】**

別の実施形態では、少なくとも 1 つの糖尿病マーカー / 因子がさらに決定され得る。糖尿病マーカー / 因子は、本発明によれば、アディポネクチン、炭水化物、コレステロール (L D H) およびその他のような脂質、肥満度指数 (B M I) 、年齢、血圧、 H O M A - I R (恒常性モデル評価 - インシュリン抵抗性指数、測定のために、 M a t t h e w s D R , H o s k e r J P , R u d e n s k i A S , N a y l o r B A , T r e a c h e r D F , T u r n e r R C , H o m e o s t a s i s M o d e l A s s e s s m e n t : I n s u l i n R e s i s t a n c e a n d B - c e l l F u n c t i o n f r o m F a s t i n g P l a s m a G l u c o s e a n d I n s u l i n C o n c e n t r a t i o n s i n M a n . D i a b e t o l o g i a 2 8 : 4 1 2 - 4 1 9 . 1 9 8 5 を参照のこと) のようなものである。

【手続補正7】**【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0030**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0030】**

(実施例 1)

M R - プロ A D M アッセイは、 M o r g e n t h a l e r ら (M o r g e n t h a l e r N G , S t r u c k J , A l o n s o C , B e r g m a n n A . M e a s u r e m e n t o f m i d r e g i o n a l p r o a d r e n o m e d u l l i n i n p l a s m a w i t h a n i m m u n o l u m i n o m e t r i c a s s a y . C l i n C h e m . 2 0 0 5 O c t ; 5 1 (1 0) : 1 8 2 3 - 9) に従って実行した。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

MR - プロADMは、邪魔されないグルコース負荷をもつ100人の健常試験被験体、邪魔されたグルコース負荷を既にもつ60人の患者、および明らかなII型糖尿病（「DMI」：と略される）を有する200人の患者で決定された。これら200人の患者は、任意の後遺症を患わない100人の糖尿病患者、および糖尿病性腎症および糖尿病性網膜症のような後遺症を既に患っていた100人の糖尿病患者に分割された。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

図3は、DMIの重篤の増加した程度とともにMR - プロADM値における顕著な増加を示す。DMI患者のこれら2つの群は、特に、健常コントロールおよび邪魔されたグルコース負荷を有する患者とは異なる。驚くべきことに、最も高いMR - プロADM値は、既に糖尿病後遺症を示したDMI患者で見出された。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

【表1-2】

病気の持続時間（年）	-	-	16(7)	17(9)	0.55
肥満度指数 (kg/m ²)	22.9(3.7)	24.1(4.2)	25.8(4.2)	26.1(4.5)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	121(14)	126(22)	136(17)	147(21)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	77(8)	78(12)	81(8)	81(11)	0.02
絶食グルコース負荷 (mmol/L)	4.9(0.3)	5.9(0.4)	7.0(1.2)	8.5(3.5)	<0.001
HbA1c (%)	-	-	7.8(1.3)	8.1(1.6)	0.07
中央領域-プロアドレノメデュリン (nmol/L)	0.27 (0.09)	0.29 (0.13)	0.42(0.13)	0.81(0.54)	<0.001

既に存在する制限された微小循環とMR - プロADM値との間の関係はまた、DMIを有する50人の患者におけるMR - proADM値と、休止前腕皮膚反応微小循環灌流 (RCMP: A Enrique Caballero, Rola Saouaf, Subodh Arora, SUC Lim, Frank W Logerfo, Edward S Horton, Aristidis Verves. Reactivity o

f the micro- and macro-circulation is impaired in those at risk for type 2 diabetes. Diabetes 48 : 1856 - 1862, 1999)として測定された循環流れとの間顕著な相関 ($r = 0.43$ 、 $P = 0.002$) によって示される。_____