

【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1部門第1区分

【発行日】平成24年3月8日(2012.3.8)

【公表番号】特表2011-510650(P2011-510650A)

【公表日】平成23年4月7日(2011.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2011-014

【出願番号】特願2010-544810(P2010-544810)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月19日(2012.1.19)

【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】

HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の、少なくとも2つの臓器不全を伴う重症敗血症の患者の予後予測を補助するデータの取得用マーカーとしての使用。

【請求項2】

前記少なくとも1つの遺伝子が、HLA-DRB4、AREG、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、THBS1及びCTLS1からなる群より選択される請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記少なくとも1つの遺伝子が、HLA-DRB4、AREG及びFOSBからなる群より選択される請求項1又は2に記載の使用。

【請求項4】

少なくとも2つの臓器不全を伴う重症敗血症の対象者についての予後予測を補助するデータの取得方法であって、以下の工程：

(i) 前記対象者からの試料から、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される少なくとも2つの遺伝子を含む遺伝子セットの発現プロフィールを得る工程、及び  
(ii) 得られた発現プロフィールを、1又は2の参照発現プロフィールと比較する工程を含む方法。

【請求項5】

以下の工程：

(i) n個(n-2)の遺伝子の発現レベルを患者の生体試料中で測定する工程であって、これら遺伝子の少なくとも2つが、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される工程、  
(ii) 下記式：

## 【数1】

$$\text{スコア} = \hat{y} = \sum_{j=1}^n \hat{\beta}_j \tilde{X}_j \quad (1)$$

(式中、 $\tilde{X}_j$  ( $j = 1 \sim n$ )は、前記生体試料中で測定される前記遺伝子の発現レベルであり、 $\hat{\beta}_j$  ( $j = 1 \sim n$ )は、算出される回帰係数である)

に従ってスコアを算出する工程、及び

(iii)工程(ii)で得られたスコアを、予め決定した閾値との比較によって解釈する工程を含む請求項4に記載の方法。

## 【請求項6】

工程(i)で選択される遺伝子の少なくとも1つが、HLA-DRB4、AREG及びFOSBからなる群より選択される請求項4又は5に記載の方法。

## 【請求項7】

工程(i)で選択される遺伝子セットが、HLA-DRB4、AREG及びFOSBを含む請求項4～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項8】

工程(i)で選択される遺伝子セットが、HLA-DRB4、AREG、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、THBS1及びCTLS1を含む請求項4～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項9】

工程(i)で選択される遺伝子セットが、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1を含む請求項4～8のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項10】

少なくとも1つの更なる臓器不全を伴う敗血症性ショックの患者についての予後予測を補助するデータを取得するための請求項1～3のいずれか1項に記載の使用又は請求項4～9のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項11】

前記生体試料が、(i)全血試料、又は(ii)末梢血単核細胞(PBMC)を含む血液画分若しくは該単核細胞からなる血液画分、又は(iii)成熟顆粒球を除去後の白血球細胞を含む血液画分若しくは該白血球細胞からなる血液画分である請求項4～10のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項12】

少なくとも2つの臓器不全を伴う重症敗血症の対象者が、医薬製品投与の恩恵を得ることができるかを決定するための方法であって、前記患者がHLA-DRB4を発現するかをインピトロで決定する工程を含む方法。

## 【請求項13】

HLA-DRB4発現の不在が、前記患者への活性化プロテインCの投与が適切であることを示す請求項12に記載の方法。

## 【請求項14】

HLA-DRB4発現の不在下で、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1及びTNFRSF17から選択される1若しくは数個の遺伝子のアップレギュレーション、及び/又はAREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1から選択される1若しくは数個の遺伝子のダウンレギュレーションが、前記患者が活性化プロテインCに対して良好に応答する者であることを示す請求項12又は13に記載の方法。

## 【請求項15】

少なくとも2つの臓器不全を伴う重症敗血症の対象者に施された医薬的処置の有効性をインピトロで評価するための方法であって、以下の工程：

(i) 前記医薬的処置の開始前に前記対象者から得られた試料から、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される少なくとも2つの遺伝子を含む遺伝子セットの発現プロフィールを決定する工程、

(ii) 前記医薬的処置の開始後に前記対象者から得られた少なくとも1つの別試料から、(i)と同じ遺伝子セットの発現プロフィールを決定する工程、及び

(iii) 得られた発現プロフィールを比較する工程

を含む方法。

【請求項16】

前記医薬的処置の開始の後のFOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1及びTNFRSF17から選択される1若しくは数個の遺伝子のアップレギュレーション、並びに/又はAREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1から選択される1若しくは数個の遺伝子のダウンレギュレーションが、前記処置が患者に有益であることを示す請求項15に記載の方法。

【請求項17】

少なくとも2つの臓器不全を伴う重症敗血症の治療において医薬製品を評価する臨床試験に参加する対象者を選択するための方法であって、

(i) 前記対象者からの試料から、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、AREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される少なくとも2つの遺伝子を含む遺伝子セットの発現プロフィールを得る工程、及び

(ii) 得られた発現プロフィールを、1又は2の参照発現プロフィールと比較する工程を含む方法。

【請求項18】

臨床試験に参加する前記対象者が、前記1又は2の参照発現プロフィールと比較して、HLA-DRB4、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1及びTNFRSF17から選択される1若しくは数個の遺伝子のダウンレギュレーション、並びに/又はAREG、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1から選択される1若しくは数個の遺伝子のアップレギュレーションを示す者である請求項17に記載の方法。

【請求項19】

一対又は数対のプライマーを含み、各対が、HLA-DRB4、AREG及びFOSBから選択される遺伝子に特異的である請求項4～18のいずれか1項に記載の方法を行うためのキット。

【請求項20】

追加の一対又は数対のプライマーを更に含み、各対が、18S rRNA、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1遺伝子からなる群より選択される1つの配列に特異的である請求項19に記載のキット。

【請求項21】

増幅反応を行うための試薬及び/又は酵素を更に含む請求項19又は20に記載のキット。

【請求項22】

HLA-DRB4、AREG、FOSB、GPR109B、RBP7、TLR7、IL15、HLA-C、AMFR、LOC96610、IRF5、MGC29506、EDG3、IGLV1-44、IFIT2、IFI44、EPSTI1、TNFRSF17、THBS1、CTLS1、TFPI、PHACTR2、PFKFB2及びCHIT1からなる群より選択される少なくとも2つの遺伝子に特異的な核酸のハイブリダイゼーションを可能にするチップを含む請求項4～18のいずれか1項に記載の方法を行うためのキット。

【請求項23】

PBMC単離のための試薬を更に含む請求項19～22のいずれか1項に記載のキット。