

【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23年12月8日(2011.12.8)

【公表番号】特表2011-502244(P2011-502244A)

【公表日】平成23年1月20日(2011.1.20)

【年通号数】公開・登録公報2011-003

【出願番号】特願2010-529401(P2010-529401)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)
G 0 1 N	33/548	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)

A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

## 【 F I 】

G 0 1 N	33/53	Z N A D
G 0 1 N	33/543	5 7 5
G 0 1 N	33/548	A
G 0 1 N	33/543	5 2 1
G 0 1 N	33/531	B
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	5/00	1 0 2
A 0 1 K	67/027	
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	5/00	1 0 3
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/15	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/08	

A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 19/08  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 9/12  
 C 1 2 N 15/00 A  
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月17日(2011.10.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

本発明の一態様においては、2価金属イオンが除去された試料内におけるERACの存在を検出するキットが提供され、該キットは以下のi)~iii)を含む：

i) 固体担体

ii) 該固体担体と接触させる試料にERACが存在する場合に、前記固体担体に結合され、ERACを直接検出することができる第1の標的種、及び

iii) 少なくとも1種の標識。

本発明の態様は以下を含む。

[実施態様1]

2価金属イオンが除去された試料中のERACの存在を検出するキットであって、

i) 固体担体、

ii) 前記固体担体と接触する試料中にERACが存在する場合に前記固体担体に結合し、ERACを直接検出することができる第1の標的種、及び

iii) 少なくとも1種の標識

を含むキット。

[実施態様2]

前記第1の標的種は、抗原；ハプテン；モノクローナル及びポリクローナル抗体；遺伝子プローブ；天然及び合成オリゴ及びポリヌクレオチド；天然及び合成单糖、オリゴ糖及び多糖；レクチン；アビジン及びストレプトアビジン；ビオチン；成長因子；ホルモン；受容体分子；プロテインA；プロテインGからなる群から選択される、実施態様1に記載のキット。

[実施態様3]

前記第1の標的種はモノクローナル及びポリクローナル抗体から選択される、実施態様1又は2に記載のキット。

[実施態様4]

前記第1の標的種はERACに特異的に結合することができる、実施態様1~3のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様5]

前記第1の標的種は、ERACに特異的に結合することができる抗体である、実施態様1~4のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様6]

前記標識が、色素、染料、磁性粒子、重原子標識、金粒子、ラテックス、蛍光標識、発色団、フルオロフォア、蛍光色素、発光、リン光、放射性標識及び酵素標識からなる群から選択される、実施態様1～5のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様7]

前記標識が、マレイミド化合物、ビマン化合物及びハロアセトアミド化合物からなる群から選択される、実施態様6に記載のキット。

[実施態様8]

前記標識が、直接結合した又は共有結合性リンカーを介して間接的に結合した蛍光又は芳香族基を有する化合物から選択される、実施態様6に記載のキット。

[実施態様9]

前記蛍光基が、フルオロン、ローダミン、アクリジン、シアニン、チオニン、サフラニン、クマリン及びフェナントリジンから選択される、実施態様8に記載のキット。

[実施態様10]

前記蛍光又は芳香族基が、水溶性及び/又は前記試料による溶解性を増加又は減少させる置換基を有する、実施態様8に記載のキット。

[実施態様11]

前記フルオロン蛍光基が、CFDA-SE、CFSE、カルセイン、カルボキシフルオレセイン、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、フルオレセインアミダイト、フルオレセインイソチオシアネート、インド黄及びメルプロミンから選択される、実施態様9に記載のキット。

[実施態様12]

前記ローダミン蛍光基が、ローダミン、スルホローダミン 101、スルホローダミンB及びテキサスレッドから選択される、実施態様9に記載のキット。

[実施態様13]

前記アクリジン蛍光基が、アクリジンオレンジ及びアクリジンイエローから選択される、実施態様9に記載のキット。

[実施態様14]

前記シアニン蛍光基が、DiOC6及びSYBRグリーンから選択される、実施態様9に記載のキット。

[実施態様15]

前記フェナントリジン蛍光基が、臭化エチジウム及びヨウ化プロピジウムから選択される、実施態様9に記載のキット。

[実施態様16]

前記芳香族基が、フェニル、ナフチル、アントラセン、フッ化アクリジン、ピリジン、ピリミジン、プリン、インドールから選択される、実施態様10に記載のキット。

[実施態様17]

i) 前記第1の標的種に結合された担体分子

をさらに含む、実施態様1～16のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様18]

前記担体分子が、少なくとも1種の反応性官能基を複数含む高分子担体分子である、実施態様17に記載のキット。

[実施態様19]

前記担体分子が、天然及び合成多糖；ホモポリアミノ酸；天然及び合成ポリペプチド及びタンパク質；及び求核性官能基を有する合成ポリマーからなるポリマー群から選択される、実施態様17又は18に記載のキット

[実施態様20]

前記担体分子が、ポリビニルアルコール、ポリアリルアルコール、ポリエチレングリコール及び置換ポリアクリレートからなるポリマー群から選択される、実施態様17～19のいずれか1態様に記載のキット

[実施態様21]

前記担体分子が、デキストラン、カルボキシメチルデキストラン、澱粉、ヒドロキシエチル澱粉、ヒドロキシプロピル澱粉、グリコーゲン、アガロース誘導体、セルロース誘導体及び天然ガムからなる群から選択される、実施態様17～20のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様22]

前記担体分子がデキストランである、実施態様17～21のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様23]

前記担体分子が、ヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される、実施態様17～22のいずれか1態様に記載のキット

[実施態様24]

前記担体分子が標識されている、実施態様17～23のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様25]

前記標識が実施態様6に記載の標識である、実施態様24に記載のキット。

[実施態様26]

i) 対照タンパク質、及び  
ii) 前記対照タンパク質に特異的に結合することができる第2の標的種、をさらに含む、実施態様1～25のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様27]

前記第2の標的種が実施態様2又は3に記載の標的種である、実施態様26に記載のキット

[実施態様28]

前記第2の標的種が、前記対照タンパク質に特異的に結合することができる抗体である、実施態様26又は27に記載のキット。

[実施態様29]

前記対照タンパク質に特異的に結合することができる前記第2の標的種の少なくとも一部が標識され、これにより標識された第2の標的種を構成し、前記対照タンパク質に特異的に結合することができる前記第2の標的種の少なくとも一部が標識されておらず、標識されていない第2の標的種を構成する、実施態様26～28のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様30]

前記対照タンパク質及び前記標識された第2の標的種が前記固体担体の結合領域に含まれる、実施態様29に記載のキット。

[実施態様31]

前記標識されていない第2の標的種が前記固体担体の対照領域に結合している、実施態様29又は30に記載のキット。

[実施態様32]

ERACを直接検出することができる前記第1の標的種の少なくとも一部が標識されておらず、標識されていない第1の標的種を構成する、実施態様1～32のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様33]

前記標識されていない第1の標的種の少なくとも一部が前記固体担体の対照領域に結合している、実施態様32に記載のキット。

[実施態様34]

ERACを直接検出することができる前記第1の標的種の少なくとも一部が前記少なくとも1種の標識を含み、標識された第1の標的種を構成する、実施態様1～33のいずれか1態様に記載のキット。

[実施態様35]

前記固体担体が、前記固体担体の結合領域に標識された第1の標的種を含む、実施態様34に記載のキット。

**[実施態様36]**

前記固体担体の結合領域に含まれる前記標識された第1の標的種がERACオリゴマーに結合している、実施態様35に記載のキット。

**[実施態様37]**

前記試料を添加するための添加領域をさらに含む、実施態様35又は36に記載のキット。

**[実施態様38]**

前記添加領域が前記結合領域と完全に又は部分的にオーバラップしている、実施態様37に記載のキット。

**[実施態様39]**

i) 標識された第3の標的種によって結合された所定量のERACを含む少なくとも1つの領域を含む標準領域

をさらに含む、実施態様1～38のいずれか1態様に記載のキット。

**[実施態様40]**

前記第3の標的種が実施態様2～5のいずれか1態様に記載の標的種である、実施態様39に記載のキット。

**[実施態様41]**

ラテラルフロー装置又はマイクロフロー装置の形態である、実施態様1～40のいずれか1態様に記載のキット。

**[実施態様42]**

実施態様1～41のいずれか1態様に記載のキットの製造方法であって、

i) 固体担体を用意する工程、

ii) 前記固体担体と接触させる試料にERACが存在する場合に、ERACを直接検出することができる標識された第1の標的種を前記固体担体の結合領域に添加する工程、及び

iii) 標識されていない第1の標的種を前記固体担体の試験領域に添加する工程、

を含む方法。

**[実施態様43]**

i) 対照タンパク質及び前記対照タンパク質と結合することができる標識された第2の標的種を前記結合領域に添加し、

前記対照タンパク質と結合することができる標識されていない第2の標的種を前記固体担体の対照領域に添加する

工程をさらに含む、実施態様42に記載の方法。

**[実施態様44]**

i) 標識された第3の標的種によって結合された所定量のERACを含む標準を前記固体担体の標準領域に添加する工程をさらに含む、実施態様42又は43に記載の方法。

**[実施態様45]**

前記固体担体の前記結合領域に含まれる前記標識された第1の標的種がERACに結合している、実施態様42～44のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様46]**

試料中のERACの検出又は定量のための、実施態様1～41のいずれか1態様に記載のキットの使用。

**[実施態様47]**

前記試料が、生体試料、体液試料、滑液、血液、血清、血漿、尿、大便、組織、唾液、粘液、唾液、創傷流体、結膜液、鼻分泌物、咽頭分泌物、口内洗剤、気管支洗剤、頸管分泌物、膣分泌液、腹水、小胞、病巣滲出液及び脳脊髄液からなる群から選択される、実施態様46に記載の使用。

**[実施態様48]**

前記試料が2価金属イオンキレート剤によって処理されている、実施態様46又は47に記載の使用。

**[実施態様49]**

前記2価金属イオンキレート剤がEDTAである、実施態様48に記載の使用。

**[実施態様50]**

ERACを検出する方法であつて、

i)試料を用意する工程、

ii)前記試料中の遊離2価金属イオンの量を減少させるかなくすために、前記試料中の遊離2価金属イオンを除去する工程、

iii)前記試料にERACが存在する場合にERACを直接検出することができる標識された第1の標的種を用意する工程、

iv)処理された前記試料を前記標識された第1の標的種と接触させる工程、及び

v)前記標識された第1の標的種に結合されたERACの存在を検出する工程、  
を含む方法。

**[実施態様51]**

iv.a)ERACに結合することができる第2の標的種を用意する工程、及び

iv.b)前記試料を前記第2の標的種と接触させる工程、

の追加の工程を含む、実施態様50に記載の方法。

**[実施態様52]**

前記工程(iii)で用意する前記標識された第1の標的種はS100A12オリゴマーに結合する、実施態様50又は51に記載のキット。

**[実施態様53]**

前記試料が実施態様47～49のいずれか1態様に特定された試料である、実施態様50～52のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様54]**

前記標識された第1の標的種が、実施態様6～16のいずれか1態様に特定された標識で標識されている、実施態様50～53のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様55]**

前記第1及び/又は第2の標的種が、実施態様2～5のいずれか1態様に記載の標的種から選択される、実施態様50～54のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様56]**

前記第1及び/又は第2の標的種が担体分子に結合されている、実施態様50～55のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様57]**

前記担体分子が実施態様18～25のいずれか1態様に記載の担体分子である、実施態様56に記載の方法。

**[実施態様58]**

天然のS100A12を検出することを含まない、実施態様50～57のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様59]**

前記天然のS100A12が、2価金属イオンキレート剤で処理したとき、モノマーに解離するオリゴマーを形成する、実施態様58に記載の方法。

**[実施態様60]**

EDTA等の2価金属イオンキレート剤で前記試料を処理することによって前記2価金属イオンを除去する、

実施態様50～59のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様61]**

前記試料が実施態様47～49のいずれか1態様に記載の試料である、実施態様50～60のいずれか1態様に記載の方法。

**[実施態様62]**

試料中に存在するERACを定量する方法であつて、

i)実施態様1～41のいずれか1態様に記載のキットを用意する工程、

ii)試料を用意する工程、

iii)前記試料を前記キットと接触させる工程、

- iv) 前記試料中のERACの存在を検出する工程、及び
- v) 前記試料中において検出されたERACを定量する工程、  
を含む方法。

[実施態様63]

前記試料が実施態様47～49のいずれか1態様に記載の試料である、実施態様62に記載の方法。

[実施態様64]

試料中に存在するERACを定量する方法であって、

- i) 実施態様50～61のいずれか1態様に記載の方法を実施する工程、及び
- ii) 前記標識された第1の標的種に結合されたERACを定量する工程、  
を含む方法。

[実施態様65]

前記定量を標準との目視比較によって行う、実施態様64に記載の方法。

[実施態様66]

前記定量をデジタル画像解析によって行う、実施態様64に記載の方法。

[実施態様67]

前記デジタル画像解析が、

- i) 前記標識された第1の標的種に結合されたERACを示すデジタル画像を取得する工程、
- ii) 前記デジタル画像を分析し、  
前記標識された第1の標的種に結合されたERACの量の尺度である結果を得る工程、及び
- iii) 所望により前記結果を標準及び/又は対照と比較する工程、  
を含む、実施態様66に記載の方法。

[実施態様68]

前記デジタル画像をデジタル写真撮影又は走査によって取得し、次いでコンピュータ装置又はコンピュータ読み取り可能な媒体に送信及び/又は保存する、実施態様67に記載の方法。

[実施態様69]

前記画像を自動走査又は写真撮影によって得、次いでコンピュータ装置又はコンピュータ読み取り可能な媒体に送信及び/又は保存する、実施態様67又は68に記載の方法。

[実施態様70]

前記工程(ii)の分析を、標識された前記第1の抗体の標識の強度を測定することによって行う、実施態様67～69のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様71]

前記標識の強度を標準と比較する、実施態様70に記載の方法。

[実施態様72]

前記標準が、異なる標識の強度が標識された第1の抗体に結合したS100A12オリゴマーの異なる所定の量を反映する標準曲線である、実施態様71に記載の方法。

[実施態様73]

前記対照が標識のバックグラウンドレベルを示す、実施態様67～72のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様74]

前記デジタル画像をデジタル写真によって得、次いでマルチメディアメッセージングサービス(MMS)によって送信側から分析のためのコンピュータシステムの形式で受信側へと送信する、実施態様68～73のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様75]

前記方法の結果を自動的かつ電子的に受信側に送信する、実施態様64～74のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様76]

試料又は個体をプロファイリングする方法であって、

- i) 実施態様50～61のいずれか1態様に従って試料中におけるERACの存在を検出する工程

、又は実施態様62～75のいずれか1態様に従って試料中におけるERACの量を定量する工程、及び

ii)前記試料中における少なくとも1種の他の免疫学的マーカーの存在を定性的又は定量的に検出する工程、

を含む方法。

[実施態様77]

前記少なくとも1種の他の免疫学的マーカーが、S100A1、S100A2、S100A3、S100A4、S100A5、S100A6、S100A7、S100A8、S100A9、S100A10、S100A11、S100A13、S100A14、S100A15、S100A16からなる群から選択される、実施態様76に記載の方法。

[実施態様78]

試料中におけるERACの存在を監視する方法であって、

i)実施態様50～61のいずれか1態様に従って体液試料中におけるERACの存在を検出する工程、又は

実施態様62～75のいずれか1態様に従って試料中におけるERACを定量する工程、及び

ii)所望により所定の間隔で前記工程(i)を繰り返す工程、  
を含む方法。

[実施態様79]

臨床症状を診断する方法であって、

i)実施態様50～61のいずれか1態様に従って試料中におけるERACの存在を検出する工程、又は

実施態様62～75のいずれか1態様に従って試料中におけるERACを定量する工程、又は

実施態様76又は77に従ってプロファイリングする工程、又は

実施態様78に記載に従って監視する工程、及び

ii)前記臨床症状を診断する工程、

を含む方法。

[実施態様80]

個体の臨床症状の結果、進展、再発又は緩解を予測する方法であって、

i)実施態様50～61のいずれか1態様に従って試料中におけるERACの存在を検出する工程、又は

実施態様62～75のいずれか1態様に従って試料中におけるERACの量を定量する工程、又は

実施態様76又は77に従ってプロファイリングする工程、又は

実施態様78に従って監視する工程、及び

ii)前記個体の予後を決定する工程、

を含む方法。

[実施態様81]

臨床症状を治療する方法であって、

i)治療を必要とする個体の体液内に存在するERACの量を減少させる工程  
を含む方法。

[実施態様82]

前記個体の体液内に存在するERACの量を減少させることができる薬剤

を投与することを含む、実施態様81に記載の方法。

[実施態様83]

前記薬剤が、ERACをS100A12モノマーに解離させることができる、実施態様82に記載の方法。

[実施態様84]

前記個体の体液を濾過及び/又は透析することを含む、実施態様81に記載の方法。

[実施態様85]

前記個体の体液を置換することを含む、実施態様81に記載の方法。

[実施態様86]

前記体液が、滑液、血液、血清、血漿、結膜液及び脳脊髄液からなる群から選択される、実施態様81～85のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様87]

臨床症状を治療する方法であって、

i)受容体への結合においてERACと競合することができる化合物を治療を必要とする個体に投与する工程、

を含む方法。

[実施態様88]

前記化合物が天然のS100A12オリゴマーである、実施態様87に記載の方法。

[実施態様89]

前記受容体が終末糖化産物受容体(RAGE)である、実施態様87又は88に記載の方法。

[実施態様90]

臨床症状を治療する方法であって、

i)実施態様78に従ってERACの存在を監視する工程、及び

ii)実施態様81～85のいずれか1態様に従って前記臨床症状を治療する工程、

を含む方法。

[実施態様91]

i)実施態様79に従って診断を行う工程、及び

ii)実施態様81～85のいずれか1態様に従って前記臨床症状を治療する工程、

を含む方法。

[実施態様92]

臨床症状を治療する方法であって、

i)実施態様80に従って予後診断を行う工程、及び

ii)実施態様81～85のいずれか1態様に従って前記臨床症状を治療する工程、

を含む方法。

[実施態様93]

抗炎症薬を使用して前記臨床症状の治療と組み合わせて実施する、実施態様81～95のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様94]

前記抗炎症剤が、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、又は炎症過程に関する1以上の酵素又はサイトカインと反応し、阻害する物質、好ましく抗体からなる群から選択される、実施態様93に記載の方法。

[実施態様95]

前記臨床症状が、慢性及び急性炎症性疾患、自己免疫疾患、癌、腎臓疾患又は機能不全、心臓血管疾患及び感染症からなる群から選択される、実施態様79～94のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様96]

前記臨床症状が、

放線菌症、アデノウイルス感染症、炭疽病、細菌性赤痢、ボツリヌス中毒症、例えばブルセラメリテンシス及びブルセラ-スイスによるブルセラ症(バング病)、カンジダ症、蜂巣炎、軟性下疳、コレラ、コクシジオデス症、急性無熱性疾患(afebril)、結膜炎、膀胱炎、皮膚糸状菌症、細菌性心内膜炎、喉頭蓋炎、丹毒、類丹毒、胃腸炎、生殖器ヘルペス、腺、淋疾、肝炎、ウイルス肝炎、ヒストプラスマ症、膿瘍疹、マラリア、単症、インフルエンザ、レジオネラ症、レプトスピラ症、ライム病、類鼻疽、髄膜炎、ノカルジア-アステロイデスによるノカルジア症、非淋菌性尿道炎、ピント、肺炎球菌肺疾患、脊髄性小児マヒ、原発性肺感染症、偽膜性腸炎、抗生物質関連産褥熱、狂犬病、回帰熱、リウマチ熱、ロッキー山紅斑熱、風疹、麻疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、連鎖球菌咽頭炎、梅毒、破傷風、毒素性ショック症候群、トキソプラズマ症、結核、野兎病、腸チフス熱、チフス、腔炎、水痘、疣贅、百日咳、いちご腫及び黄熱病からなる群から選択される、実施態様95に記載の方法。

[実施態様97]

前記臨床症状が、喘息、自己免疫疾患、慢性炎、慢性前立腺炎、腎炎、移植片対宿主疾患、宿主対移植片疾患、過敏症、炎症性腸疾患、炎症性筋疾患、骨盤内炎症性疾患、子癇前症、再灌流損傷、関節リウマチ、シェーグレン症候群、移植拒絶及び脈管炎からなる群から選択される、実施態様95に記載の方法。

[実施態様98]

前記臨床症状が、動脈瘤、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管疾患、鬱血性心不全、冠動脈障害、高血圧症、心筋梗塞、安定狭心症、発作及び不安定狭心症からなる群から選択される、実施態様95に記載の方法。

[実施態様99]

前記臨床症状が関節リウマチである、実施態様95に記載の方法。

[実施態様100]

前記臨床症状がシェーグレン症候群である、実施態様95に記載の方法。

[実施態様101]

前記臨床症状が子癇前症である、実施態様95に記載の方法。

[実施態様102]

受容体との結合においてERACと競合する化合物を特定する方法であって、

i)ERACを用意する工程、

ii)ERACが結合する受容体を用意する工程、

iii)少なくとも1種の非ERAC化合物を用意する工程、及び

iv)前記ERAC受容体への前記非ERAC化合物の結合に関して試験を行う工程、  
を含む方法。

[実施態様103]

前記受容体がRAGEである、実施態様102に記載の方法。

[実施態様104]

実施態様64～75のいずれか1態様に記載の方法を実施するための命令を含むコンピュータ読み込み可能な媒体。

[実施態様105]

実施態様64～75のいずれか1態様に記載の方法を実施するため好適な自動システムであって、

i)複数のデジタル画像を含むことができるデータベース、

ii)デジタル画像から複数の画素を分析するためのソフトウェアモジュール、及び

実施態様64～75のいずれか1態様に記載の方法を実施するための命令を含む制御モジュール、

を組み合わせて含む自動システム。

[実施態様106]

コンピュータのメモリにロードすることができるソフトウェアプログラムであって、実施態様64～75のいずれか1態様に記載の方法を実施するための命令を含むソフトウェアプログラム。

[実施態様107]

複数のS100A12モノマー又はオリゴマーを含むポリペプチド複合体であって、S100A12のモノマーが次のアミノ酸配列番号1を有するか、

TKLEEHLEGI VNIFHQYSVR KGHFDTLSKG ELKQLLTKEI ANTIKNIKDK AVIDEIFQGL DANQDEQVDF Q  
EFISLVAIA LKAAHYHTHK E(配列番号1)

又はアミノ酸配列番号1と実質的に同一であるポリペプチド複合体。

[実施態様108]

少なくとも500kDa、

例えば少なくとも800kDa、

例えば少なくとも1000kDa、

例えば少なくとも1200kDa、

例えば少なくとも1400kDa、  
例えば少なくとも1600kDa、  
例えば少なくとも1800kDa、  
例えば少なくとも2000kDa

の分子量を有する、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

[実施態様109]

前記複合体のS100A12モノマー又はオリゴマーが、低濃度、例えば5mMのEDTAの存在下において解離しない、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

## [実施態様110]

pH8.8の60mMバルビタール緩衝液を含むアガロースゲルに2V/cmで2時間通過させた場合に、 $\alpha$ ~ $\beta$ グロブリンと同等な電気泳動移動度を有する、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

### [実施態様111]

5.5~7.5の範囲のpIを有する、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

### [実施態様112]

DEAEセファロースのような弱アニオン交換材料を使用してイオン交換クロマトグラフィーを行った場合に、約200mMナトリウムで溶出する反応性を有する、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

### [実施態様113]

ヒト細胞内又は細胞外タンパク質から群から選択されるポリペプチドをさらに含む、実施態様1に記載のポリペプチド複合体。

### [実施態様114]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体、及び製薬学的に許容し得る担体、を含む医薬組成物。

[実施態様115]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチドに特異的な抗体又はその結合フラグメント。

### [実施態様116]

ERACに特異的に結合する、実施態様115に記載の抗体。

### [実施態様117]

天然のS100A12オリゴマーに結合しない、実施態様116に記載の抗体。

### [実施態様118]

ポリクローナル抗体である、実施態様115に記載の抗体。

### [実施態様119]

モノクローナル抗体である、実施態様115に記載の抗体。

### [実施態様120]

F(ab')2、F(ab)2、Fab' 及びFabからなる群から選択される抗体の一部を含む、実施態様115に記載の抗体フラグメント。

### [実施態様121]

特定の抗原に結合する合成又は遺伝子組換えポリペプチドである、実施態様115に記載の抗体フラグメント。

## [実施態様122]

軽鎖可変領域を含む又はからなる抗体フラグメント、重鎖及び軽鎖の可変領域からなる“Fv”フラグメントを含む又はからなる抗体フラグメント、ペプチドリンカーによって重鎖及び軽鎖可変領域が連結された組換え型単鎖ポリペプチド分子からなるFvフラグメントを含む又はからなる抗体フラグメント（「scFvタンパク質」）、および超可変領域を模倣するアミノ酸残基からなる最小認識単位を含む又はからなる抗体フラグメントからなる群から選択される、実施態様115に記載の抗体フラグメント。

[ 実施態様 123 ]

齧歯動物の抗体に由来する可変ドメインと相補性決定領域を含み、抗体分子の残りの部

分がヒト抗体に由来する組換えタンパク質の形態のキメラ抗体である、実施態様115に記載の抗体。

[実施態様124]

モノクローナル抗体のマウス相補性決定領域がマウス免疫グロブリンの可変重鎖及び軽鎖からヒト可変ドメインに転移した組換えタンパク質の形態のヒト化抗体である、実施態様115に記載の抗体。

[実施態様125]

抗体部位に結合してより容易に検出することができる部位を生成する分子又は原子の形態の検出可能な標識を含むか、該標識に関連付けられている、実施態様115～124のいずれか1態様に記載の抗体。

[実施態様126]

前記標識が、キレート剤、光活性剤、放射性同位元素、蛍光剤及び常磁性イオンからなる群から選択される、実施態様125に記載の抗体。

[実施態様127]

実施態様116又は117に記載の抗体に特異的に結合するポリペプチド。

[実施態様128]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を含む宿主細胞。

[実施態様129]

哺乳動物の宿主細胞である、実施態様128に記載の宿主細胞。

[実施態様130]

ヒト以外の宿主細胞である、実施態様128に記載の宿主細胞。

[実施態様131]

植物細胞、真菌細胞、酵母細胞及び細菌細胞からなる群から選択される、実施態様128に記載の宿主細胞。

[実施態様132]

実施態様128に記載の宿主細胞を含むトランスジェニック動物。

[実施態様133]

ヒト以外の動物である、実施態様132に記載のトランスジェニック動物。

[実施態様134]

体液試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出するキットであって、

a) 体液試料の量を得るための手段、及び

b) 前記ポリペプチド複合体が前記試料中に存在している場合に、検出するための検定を行うための指示又は試薬、

を含むキット。

[実施態様135]

EDTA又は同様なカルシウム結合性物質を含む溶液をさらに含む、実施態様134に記載のキット。

[実施態様136]

試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する方法であって、

a) 実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を含む試料を用意する工程、

b) 実施態様115～126のいずれか1態様に記載の抗体を用意する工程、

c) 前記試料を前記抗体に接触させる工程、及び

d) 前記試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、

を含む方法。

[実施態様137]

タンパク性物質及び/又は生体分子をさらに含む試料から実施態様107～113のいずれか1

態様に記載のポリペプチド複合体を精製する方法であって、

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体の1以上の物理的又は機能的特性に従って、前記試料の前記タンパク性物質及び/又は生体分子の少なくとも一部から、前記ポリペプチド複合体を分離する工程、及び

前記試料の前記タンパク性物質及び/又は生体分子の少なくとも一部から前記ポリペプチド複合体を分離することによって

実施態様107～113のいずれか1態様に記載の前記ポリペプチド複合体を精製する工程、を含む方法。

[実施態様138]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を単離する工程をさらに含み、前記単離によって99%(w/w)を超える前記ポリペプチドを含む組成物を得る、実施態様137に記載の方法。

[実施態様139]

患者の心臓血管(CV)疾患を診断する方法であって、

a)患者から体液試料を得る工程、

b)前記試料を2価金属イオンキレート剤と共に培養する工程、及び

c)前記試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、

を含み、前記検出が前記患者のCV疾患と正の相関を有する方法。

[実施態様140]

患者の心臓血管(CV)疾患の発症可能性を予測する方法であって、

a)患者から体液試料を得る工程、

b)前記試料を2価金属イオンキレート剤と共に培養する工程、及び

c)前記試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、

を含み、前記検出が前記患者のCV疾患の発症可能性と正の相関を有する方法。

[実施態様141]

前記患者が関節リウマチに罹患していると診断されている、又は関節リウマチに罹患する可能性が高い、実施態様139又は140に記載の方法。

[実施態様142]

前記患者のCV疾患を予防及び/又は軽減及び/又は治療及び/又は監視するために前記患者を治療する工程をさらに含む、実施態様139～141のいずれか1態様に記載の方法。

[実施態様143]

患者の関節リウマチを診断する方法であって、

a)患者から体液試料を得る工程、

b)前記試料を2価金属イオンキレート剤と共に培養する工程、及び

c)前記試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、

を含み、前記検出が前記患者の関節リウマチと正の相関を有する方法。

[実施態様144]

患者の関節リウマチの発症可能性を予測する方法であって、

a)患者から体液試料を得る工程、

b)前記試料を2価金属イオンキレート剤と共に培養する工程、及び

c)前記試料中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、

を含み、前記検出が前記患者の関節リウマチの発症可能性と正の相関を有する方法。

[実施態様145]

前記患者の関節リウマチを予防及び/又は軽減及び/又は治療及び/又は監視するために前記患者を治療する工程をさらに含む、実施態様143又は144に記載の方法。

[実施態様146]

炎症又は感染症等に罹患した患者の血液等の体液から実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を除去する方法であって、

前記患者の前記体液中の実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、及び

前記体液から実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を除去する工程、

を含む方法。

[実施態様147]

前記患者が心臓血管疾患に罹患している、実施態様146に記載の方法。

[実施態様148]

前記患者が関節リウマチに罹患している、実施態様146に記載の方法。

[実施態様149]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体の終末糖化産物受容体(receptor for advanced glycation end products(RAGE))への結合のアンタゴニストを特定する方法であって、

a)候補アンタゴニストを実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体と接触させる工程、及び

b)前記候補アンタゴニストの実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体に対する結合親和力を決定する工程、

を含み、

前記候補アンタゴニストが実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体に対して高い結合親和力を有する場合は、前記候補アンタゴニストが実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体に結合することができ、実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体のRAGEへの結合を競合的に阻害することを示す方法。

[実施態様150]

実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体を宿主細胞内において製造する方法であって、実施態様107～113のいずれか1態様に記載のポリペプチド複合体をコードするポリヌクレオチドを用意する工程、及び前記宿主細胞内において前記ポリヌクレオチドを発現させる工程、

を含む方法。

【手続補正2】

【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】

ERACを検出する方法であって、

i)試料を用意する工程、

ii)前記試料中の遊離2価金属イオンの量を減少させるかなくすために、前記試料中の遊離2価金属イオンを除去する工程、

iii)前記試料にERACが存在する場合にERACを直接検出することができる標識された第1の標的種を用意する工程、

iv)処理された前記試料を前記標識された第1の標的種と接触させる工程、及び

v)前記標識された第1の標的種に結合されたERACの存在を検出する工程、

を含む方法。

【請求項2】

複数のS100A12モノマー又はオリゴマーを含むポリペプチド複合体であって、S100A12のモノマーが次のアミノ酸配列番号1を有するか、

TKLEEHLEGI VNIFHQYSVR KGHFDTLSKG ELKQLLTKEI ANTIKNIKDK AVIDEIFQGL DANQDEQVDF Q  
EFISLVAIA LKAAHYHTHK E(配列番号1)

又はアミノ酸配列番号1と実質的に同一であるポリペプチド複合体。

【請求項3】

患者の関節リウマチを判定する方法であって、

- a)患者から体液試料を得る工程、
- b)前記試料を2価金属イオンキレート剤と共に培養する工程、及び
- c)前記試料中の請求項2に記載のポリペプチド複合体を検出する工程、  
を含み、前記検出が前記患者の関節リウマチと正の相関を有する方法。