

【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1年6月6日(2019.6.6)

【公表番号】特表2018-523092(P2018-523092A)

【公表日】平成30年8月16日(2018.8.16)

【年通号数】公開・登録公報2018-031

【出願番号】特願2017-557192(P2017-557192)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/573	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	27/62	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	Z N A
G 0 1 N	33/573	A
G 0 1 N	33/53	W
G 0 1 N	27/62	V
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月24日(2019.4.24)

【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】

生き残る対象における外傷性脳損傷(TBI)の状態を検出またはモニターするための方法であって、

(a) 前記対象から得られた体液の標本を、アルドラーーゼC(ALDOC)またはALDOCの外傷特異的分解産物(BDP)から選択されるTBIのマーカーについてアッセイするための試薬と接触させることと、

(b) 対照試料と比較して前記標本中に存在するマーカーの量を測定することと、

(c) 前記対照試料と比較して増加した量のマーカーが前記標本中に存在する場合にTBIの存在を決定することと、

を含む方法。

【請求項2】

脳脂質結合タンパク質(BLBP/FABP7)またはそのBDPの量を測定することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

グルタミンシンテターゼ(GS)、星状細胞リンタンパク質PEA-15(PEA15)、B-クリスタリン(CRYAB/HSP27)、またはALDOC、GS、PEA15もしくはCRYABの外傷特異的タンパク質分解性切断産物、あるいはこれらのうちの2つ以上からなる任意の組み合わせ、の量を測定することをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

**【請求項4】**

A L D O C の外傷特異的タンパク質分解性切断産物が、38 kDa 断片、35 kDa 断片、30 kDa 断片および 23 kDa 断片からなる群から選択される、または

G S の外傷特異的タンパク質分解性切断産物が、37 + 35 kDa 二重線、32 kDa 断片、23 kDa 断片、20 kDa 断片および 18 kDa 断片からなる群から選択される、または

P E A 15 の外傷特異的タンパク質分解性切断産物が、12 + 13 kDa 二重線および 8 kDa 断片からなる群から選択される、または

B - クリスタリンの外傷特異的タンパク質分解性切断産物が、18 + 19 kDa 二重線、17 kDa 断片、15 + 14 kDa 二重線および 8 kDa 断片からなる群から選択される、

請求項3に記載の方法。

**【請求項5】**

前記対象から得られた脳脊髄液(CSF)試料中の血液特異的タンパク質の量を測定することをさらに含む、請求項1または2に記載の方法であって、任意選択で、前記血液特異的タンパク質がアポリポタンパク質B(APOB)であってよい、方法。

**【請求項6】**

前記対象から得られた脳脊髄液(CSF)試料中のプロスタグランジンシンターゼ(PTGDS)の量を測定することをさらに含み、PTGDSの量が減少している場合にTBIの存在が決定される、または

グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)の20~30 kDaのBDPの量を測定することをさらに含む、

請求項1または2に記載の方法。

**【請求項7】**

ステップ(a)の前記試薬は、前記TBIのマーカーを特異的に結合する抗体を含み、前記測定することはイムノアッセイを含む、請求項1または2に記載の方法であって、任意選択で、前記イムノアッセイはウェスタンプロット法またはELISAを含む、方法。

**【請求項8】**

前記対照試料は、前記対象から得られた損傷前試料である、または

前記対照試料は、健常対象者の対照コホートから得られた平均値である、

請求項1または2に記載の方法。

**【請求項9】**

追加のマーカーがアッセイされない、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項10】**

前記体液の標本は、血漿、血清、脳脊髄液(CSF)、鼻水、耳垢、尿、唾液、涙、または脳微小透析液を含む、請求項1~9のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項11】**

前記試薬が、タンパク質配列およびタンパク質配列断片に特異的なペプチドを含み、前記測定することが、標的指向化定量的質量分析を含む、請求項1または2に記載の方法。

**【請求項12】**

前記測定することは、多重または併行反応モニタリング質量分析を含む、請求項1または2に記載の方法。

**【請求項13】**

バイオマーカーのセットを特異的に結合する試薬を含むキットであって、

前記バイオマーカーは、

(a) アルドラーゼC(Aldoc)、および

(b) 脳脂質結合タンパク質(BLBPs)

を含み、

前記試薬は、ポリヌクレオチドまたは抗体であり、任意選択で、前記試薬は、検出可能なマーカーで標識されていてもよく、

任意選択で、前記キットは、前記試薬を収容するための少なくとも1つの容器および／または検査試料において外傷性脳損傷もしくは脊髄損傷の状態を決定するための前記試薬の使用のための説明書からさらになつてもよい、キット。

【請求項14】

(c) 星状細胞リントンパク質 PEA - 15 (PEA15)、および／または

(d) グリア線維性酸性タンパク質の20～30kダルトン断片 (GFA P - BDP) を特異的に結合する試薬をさらに含む、請求項13に記載のキット。

【請求項15】

前記抗体はモノクローナル抗体である、請求項13に記載のキット。

【請求項16】

G S、PEA - 15、CRYAB、または前述のもののいずれかのBDPを単独で、あるいはPTGDSおよびAPOBから選択される1つ以上の追加のマーカーと組み合わせて、さらに含む、請求項13に記載のキット。

【請求項17】

PTGDSおよびAPOBから選択される1つ以上の追加のマーカーの量を測定することをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項18】

対象においてTBIを検出するための請求項1に記載の方法であって、前記アッセイは、推定損傷の24時間以内に実施される、方法。

【請求項19】

対象においてTBIを検出するための請求項1に記載の方法であって、前記対象は乳児または児童である、方法。

【請求項20】

TBIが、軽度のTBIである、請求項1～12および17～19のいずれか1項に記載の方法。