

【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 ( T B I ) 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、アルドラーゼ C ( A L D O C ) または A L D O C の外傷特異的分解産物 ( B D P ) から選択される T B I 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 T B I 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 ( B L B P / F A B P 7 ) またはその B D P 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 ( G S )、星状細胞リンタンパク質 P E A - 1 5 ( P E A 1 5 )、B - クリスタリン ( C R Y A B / H S P 2 7 )、または A L D O C、G S、P E A 1 5 もしくは C R Y A B 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 k D a 断片、35 k D a 断片、30 k D a 断片および23 k D a 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 k D a 二重線、32 k D a 断片、23 k D a 断片、20 k D a 断片および18 k D a 断片からなる群から選択される、または

P E A 1 5 の外傷特異的タンパク質分解性切断産物が、12 + 13 k D a 二重線および8 k D a 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 k D a 二重線、17 k D a 断片、15 + 14 k D a 二重線および8 k D a 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 ( C S F ) 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 ( A P O B ) 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 ( C S F ) 試料中のプロスタグランジンシンターゼ ( P T G D S ) の量を測定することをさらに含み、P T G D S の量が減少している場合に T B I 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 ( G F A P ) の 20 ~ 30 k D a の B D P 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 T B I 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ブロット法または E L I S A 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 ( C S F )、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 ) アルドラゼ C ( A L D O C )、および

( b ) 脳脂質結合タンパク質 ( B L B P )

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ってもよい、  
キット。

【請求項１４】

（ｃ）星状細胞リントパク質 P E A - 1 5（P E A 1 5）、および／または  
（ｄ）グリア線維性酸性タンパク質の 2 0 ～ 3 0 k ダルトン断片（G F A P - B D P）  
を特異的に結合する試薬をさらにも含む、請求項 1 3 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 1 3 に記載のキット。

【請求項１６】

G S、P E A - 1 5、C R Y A B、または前述のもののいずれかの B D P を単独で、あるいは P T G D S および A P O B 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、さらにも含む、請求項 1 3 に記載のキット。

【請求項１７】

P T G D S および A P O B 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も含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項１８】

対象において T B I 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 2 4 時間以内に実施される、方法。

【請求項１９】

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

【請求項２０】

T B I が、軽度の T B I である、請求項 1 ～ 1 2 および 1 7 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。