

【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30年7月26日(2018.7.26)

【公表番号】特表2017-519989(P2017-519989A)

【公表日】平成29年7月20日(2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2016-573763(P2016-573763)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/92 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/92 Z

G 0 1 N 33/50 D

G 0 1 N 27/62 V

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月12日(2018.6.12)

【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】

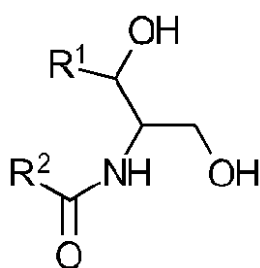
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象が、1つ又は複数の心血管系(CV)合併症を発症するリスクを有するかどうかを判定するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも1つの式 I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 1】



(I)

(式中、

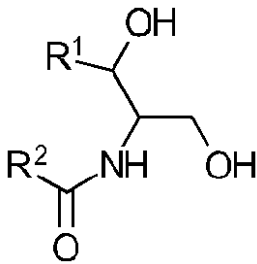
R¹は、炭素原子13個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子15個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R²は、炭素原子21～25個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも1つの式(I I)のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 2】



(II)

(式中、

R^1 は、直鎖状の炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 15 個若しくは 17 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 21 ~ 23 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 23 個若しくは 25 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度、及び前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記生体サンプルが含有する前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度が低下しており、且つ前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度が増加している場合には、前記対象は、1 つ又は複数の C V 合併症を発症するリスクが高まっていると判定するステップと、

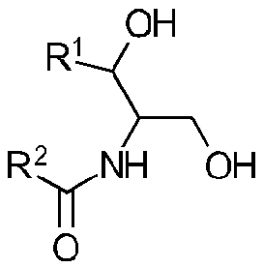
を含む前記方法。

【請求項 2】

ヒト対象が、1 つ又は複数の C V 合併症を発症するリスクを有するかどうかを判定するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 3】



(III)

(式中、

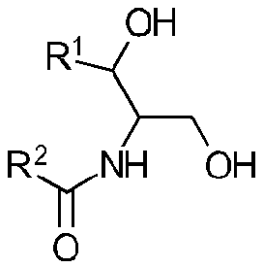
R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 21 ~ 23 個又は 25 個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 4】



(IV)

(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である、或いは、

式中、

R¹は、炭素原子 1 5 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 1 ~ 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度、及び前記少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

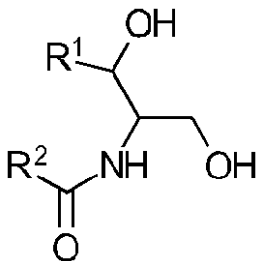
(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記生体サンプルが含有する前記少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度が低下しており、且つ前記少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度が増加している場合には、前記ヒト対象は、1 つ又は複数の C V 合併症を発症するリスクが高まっていると判定するステップと、
を含む前記方法。

【請求項 3】

ヒト対象において、C V D 及び / 又はその合併症のうちの 1 つ又は複数に対する治療の有効性を評価するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 5】



(I)

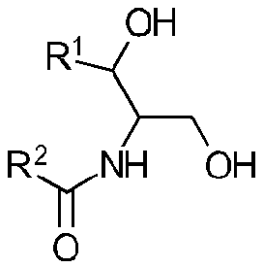
(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 1 5 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 2 1 ~ 2 5 個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である、前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 6】



(II)

(式中、

R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 15 個若しくは 17 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 21 ~ 23 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 23 個若しくは 25 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度、及び前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

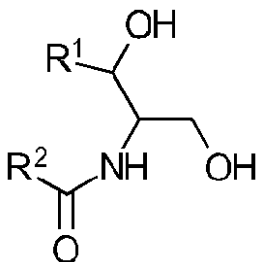
(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記サンプルが含有する前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度が増加しており、且つ前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度が低下している場合には、治療は有効であると判定するステップと、を含む前記方法。

【請求項 4】

ヒト対象において、CVD 及び / 又はその合併症のうちの 1 つ又は複数に対する治療の有効性を評価する ためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 7】



(III)

(式中、

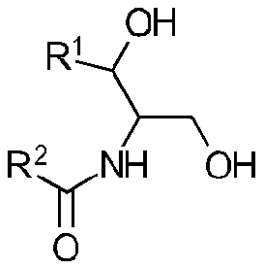
R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 21 ~ 23 個又は 25 個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 8】



(IV)

(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である、或いは、

式中、

R¹は、炭素原子 1 5 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 1 ~ 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度、及び前記少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

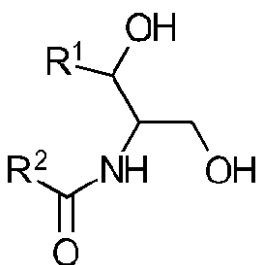
(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記サンプルが含有する前記少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度が増加しており、且つ前記少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度が低下している場合には、治療は有効であると判定するステップと、を含む前記方法。

【請求項 5】

ヒト対象において、C V D 及び / 又はその合併症のうちの 1 つ又は複数について、適切な治療を選択するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 9】



(I)

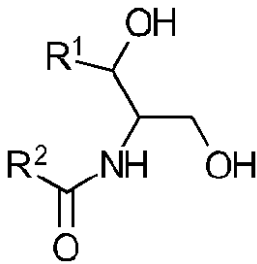
(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 1 5 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、R²は、炭素原子 2 1 ~ 2 5 個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 1 0】



(II)

(式中、

R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 15 個若しくは 17 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 21 ~ 23 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 23 個若しくは 25 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度、及び前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

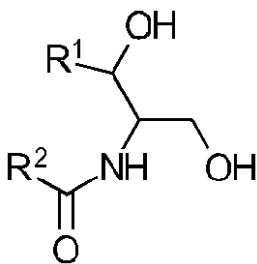
(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記サンプルが含有する前記少なくとも 1 つの式 I のセラミドの濃度が低下しており、且つ前記少なくとも 1 つの式 I I のセラミドの濃度が増加している場合には、前記ヒト対象が、治療を必要とする、又はすでに実施されている治療の変更若しくは補充を必要すると判定するステップと、を含む前記方法。

【請求項 6】

ヒト対象において、CVD 及び / 又はその合併症の 1 つ又は複数について、適切な治療を選択するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I I I のセラミドの濃度を測定するステップであって、

【化 1 1】



(III)

(式中、

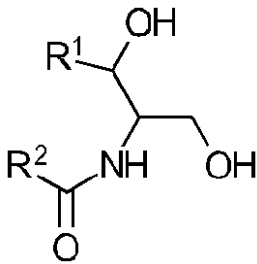
R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 21 ~ 23 個又は 25 個を有する飽和アルキル鎖である)

前記生体サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、又はそれから取得されたりポタンパク質分画である前記ステップと、

(b) 前記ヒト対象から得られた生体サンプル中で、少なくとも 1 つの式 I V のセラミドの濃度を測定するステップと、

【化 1 2】



(IV)

(式中、

R^1 は、炭素原子13個を有するモノ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子15個若しくは17個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子23個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子23個を有するジ不飽和アルキル鎖である、或いは、

式中、

R^1 は、炭素原子15個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子15個若しくは17個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子21～23個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子23個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

(c) 前記少なくとも1つの式IIIのセラミドの濃度、及び前記少なくとも1つの式IVのセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップと、

(d) 前記コントロールサンプルと比較して、前記サンプルが含有する前記少なくとも1つの式IIIのセラミドの濃度が低下しており、且つ前記少なくとも1つの式IVのセラミドの濃度が増加している場合には、前記ヒト対象が、治療を必要とする、又はすでに実施されている治療の変更若しくは補充を必要すると判定するステップと、を含む前記方法。

【請求項7】

対象から得られた生体サンプル中で、式(I)のセラミド、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、及びCer(d18:1/24:1)のうち、その少なくとも1つの濃度を検出する方法。

【請求項8】

式(I)のセラミド、Cer(d18:1/24:0)の濃度を測定するステップを更に含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

少なくとも1つの式IIのセラミドの濃度、又は式Iのセラミドの濃度を、コントロールサンプルと比較するステップを更に含む、請求項7又は8に記載の方法。

【請求項10】

マスマススペクトロメトリーを用いて、前記少なくとも1つの式(I)のセラミド及び前記少なくとも1つの式(II)のセラミドの濃度、又は前記少なくとも1つの式(III)のセラミド及び前記少なくとも1つの式(IV)のセラミドの濃度が測定される、請求項1から9までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

直接サンプル注入法又は高性能分離法と連結したマスマススペクトロメトリー装置を用いて、前記少なくとも1つの式(I)のセラミド及び前記少なくとも1つの式(II)のセラミドの濃度、又は前記少なくとも1つの式(III)のセラミド及び前記少なくとも1つの式(IV)のセラミドの濃度が測定される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

少なくとも2つ若しくは少なくとも3つの式(I)のセラミドの濃度、又は少なくとも2つ若しくは少なくとも3つの式(III)のセラミドの濃度が測定される、請求項1から11までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

少なくとも2つ若しくは少なくとも3つの式(I I)のセラミドの濃度、又は少なくとも2つ若しくは少なくとも3つの式(I V)のセラミドの濃度が測定される、請求項1から12までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

$Z = (\text{式 I のセラミド})^a / (\text{式 I I のセラミド})^b$ 、又は $Z = (\text{式 I I I のセラミド})^a / (\text{式 I V のセラミド})^b$ の式(式中、 a 、 b R である)により、前記コントロールサンプルと比較して前記生体サンプルが有する Z 値が高い場合に、前記対象は1つ又は複数のC V合併症を発症するリスクが高まっている、請求項1から13までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

式(I I)のセラミド、Cer(d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer(d 18 : 1 / 18 : 0)、及びCer(d 18 : 1 / 24 : 1)の濃度が測定される、請求項1、3、5、及び10から14までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

式(I)のセラミド、Cer(d 18 : 1 / 24 : 0)の濃度が測定される、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記1つ又は複数のC V合併症が、AMI(急性心筋梗塞)、ACS(急性冠状動脈症候群)、脳卒中、又はC V死のうちの1つ又は複数である、請求項1から6、及び10から16までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

前記少なくとも1つの式Iのセラミド及び前記少なくとも1つの式I Iのセラミドの濃度、又は前記少なくとも1つの式I I Iのセラミド及び前記少なくとも1つの式I Vのセラミドの濃度を測定する前に、前記生体サンプルから脂質を抽出するステップを更に含む、請求項1から17までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

前記少なくとも1つの式Iのセラミド及び前記少なくとも1つの式I Iのセラミドの濃度を測定する前に、少なくとも1つの同位体標識された式Iのセラミド及び少なくとも1つの同位体標識された式I Iのセラミドで、前記生体サンプルをスパイクするステップを更に含む、請求項1、3、5、及び7から18までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 20】

前記少なくとも1つの式I I Iのセラミド及び前記少なくとも1つの式I Vのセラミドの濃度を測定する前に、少なくとも1つの同位体標識された式I I Iのセラミド及び少なくとも1つの同位体標識された式I Vのセラミドで、前記生体サンプルをスパイクするステップを更に含む、請求項2、4、6、及び7から18までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項 21】

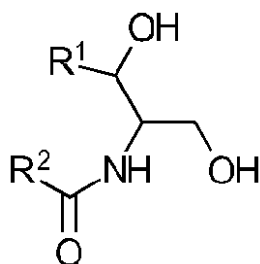
前記少なくとも1つの同位体標識されたセラミドの同位体が、重水素である、請求項19又は20に記載の方法。

【請求項 22】

C V合併症を予測するための組成物又はキットであって、

(a) 少なくとも1つの同位体標識された式(I)のセラミドと、

【化 1 3】



(I)

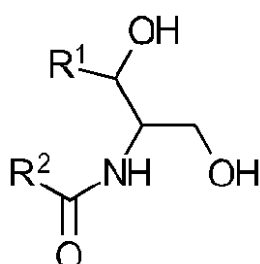
(式中、

R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 21 ~ 25 個を有する飽和アルキル鎖である)

(b) 少なくとも 1 つの同位体標識された式 (II) のセラミドと、

【化 1 4】



(II)

(式中、

R^1 は、炭素原子 13 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 15 個を有する飽和、モノ不飽和、若しくはジ不飽和アルキル鎖であり、

R^2 は、炭素原子 15 個若しくは 17 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 21 ~ 23 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 23 個若しくは 25 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

を含む前記組成物又はキット。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つの同位体標識された式 (II) のセラミドが、Cer (d18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d18 : 1 / 18 : 0)、及び Cer (d18 : 1 / 24 : 1) である、請求項 22 に記載の組成物又はキット。

【請求項 24】

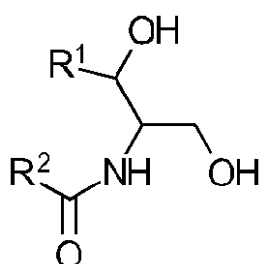
前記少なくとも 1 つの同位体標識された式 (I) のセラミドが、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) である、請求項 23 に記載の組成物又はキット。

【請求項 25】

CV 合併症を予測するための組成物又はキットであって、

(a) 少なくとも 1 つの同位体標識された式 III のセラミドと、

【化 1 5】



(III)

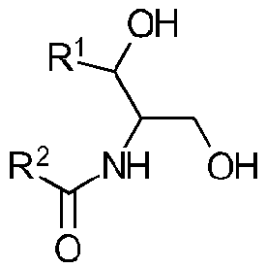
(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 1 5 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R²は、炭素原子 2 1 ~ 2 3 個又は 2 5 個を有する飽和アルキル鎖である)

(b) 少なくとも 1 つの同位体標識された式 I V のセラミドと、

【化 1 6】



(IV)

(式中、

R¹は、炭素原子 1 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖であり、

R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である、或いは、

式中、

R¹は、炭素原子 1 5 個を有するジ不飽和アルキル鎖であり、

R²は、炭素原子 1 5 個若しくは 1 7 個を有する飽和アルキル鎖、炭素原子 2 1 ~ 2 3 個を有するモノ不飽和アルキル鎖、又は炭素原子 2 3 個を有するジ不飽和アルキル鎖である)

を含む前記組成物又はキット。

【請求項 2 6】

前記少なくとも 1 つの同位体標識されたセラミドの同位体が、重水素である、請求項 2 2 から 2 5 までのいずれか 1 項に記載の組成物又はキット。