

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4625800号  
(P4625800)

(45) 発行日 平成23年2月2日 (2011.2.2)

(24) 登録日 平成22年11月12日 (2010.11.12)

(51) Int. Cl.

F I

G O 1 N 33/493 (2006.01)

G O 1 N 33/493 A

G O 1 N 33/68 (2006.01)

G O 1 N 33/68

A 6 1 K 33/06 (2006.01)

A 6 1 K 33/06

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

請求項の数 4 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-503224 (P2006-503224)  
 (86) (22) 出願日 平成16年2月2日 (2004.2.2)  
 (65) 公表番号 特表2006-517670 (P2006-517670A)  
 (43) 公表日 平成18年7月27日 (2006.7.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/002802  
 (87) 国際公開番号 W02004/071273  
 (87) 国際公開日 平成16年8月26日 (2004.8.26)  
 審査請求日 平成19年1月31日 (2007.1.31)  
 (31) 優先権主張番号 60/444,730  
 (32) 優先日 平成15年2月4日 (2003.2.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591069318  
 ジ アドミニストレイターズ オブ ザ  
 チューレン エデュケイショナル ファン  
 ド  
 アメリカ合衆国 ルイジアナ州 7011  
 2, ニューオリンズ, チューレン アヴェ  
 ニュー 1430  
 (74) 代理人 100066728  
 弁理士 丸山 敏之  
 (74) 代理人 100100099  
 弁理士 宮野 孝雄  
 (74) 代理人 100111017  
 弁理士 北住 公一  
 (74) 代理人 100119596  
 弁理士 長塚 俊也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マリノブファゲニンの増加を利用して子癇前症の有無を判定する方法及び関連装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者が子癇前症を起こしているかどうかを判定する方法であって、  
 マリノブファゲニンを含む検体を取得し、  
 尿を検体として使用し、  
 マリノブファゲニンのレベルを検出し、  
 前記マリノブファゲニンのレベルを、正常な者のマリノブファゲニンの範囲と比較し、  
 マリノブファゲニンのレベルが前記正常な者の範囲から有意の増加があるときを、子癇前  
 症であることの指標とし、及び

マリノブファゲニンが、正常な者のマリノブファゲニンの範囲よりも約 50% 以上増加  
 しているとき、マリノブファゲニンに有意の増加があると判定される、方法。

10

【請求項 2】

マリノブファゲニンの濃度を、正常な者のマリノブファゲニンの濃度範囲と比べて有意  
 の増加があるときを、血管収縮の有無とは関係なく子癇前症であることの指標とする請求  
 項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

マリノブファゲニンに有意の増加があると判定されるのは、その増加が正常な者のマリ  
 ノブファゲニンの範囲から約 100 ~ 200% のときである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

マリノブファゲニンが、正常な者のマリノブファゲニンの範囲と比べて有意の増加があ

20

るときを、他の種類の高血圧の有無とは関係なく子癇前症であることの指標とする請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 1 . 発明の分野 >

本発明は、患者が子癇前症を起こしているかどうかを判定する手段を提供するものである。より具体的には、妊娠女性の検体中のマリノブファゲニンの増加に基づく方法を提供する。本発明はまた、そのような判定を行なうのに使用可能な診断装置に関するものである。

10

【背景技術】

【0002】

< 2 . 先行技術の説明 >

子癇(eclampsia)は、妊婦に起こる病気であって、妊娠期間中に、他の病因によるのではなく、一般的には、意識消失及び/又はけいれん発作を伴う。子癇前症(preeclampsia)を治療しないでおくと、突然、子癇に進行することがある。子癇を治療しないでおくと、通常は死に到る。

子癇前症の特徴として、一般的には、高血圧、タンパク尿及び浮腫を伴う。この子癇前症は、通常、妊娠20週を過ぎた女性にだけ起こる病気である。

【0003】

20

血圧の上昇つまり高血圧は、長い間、健康問題として認識されている。それは、患者の体の広範囲に影響を及ぼす可能性のある、広く知られた疾病であり、他の多くの疾病とは異なり、しばしば無症候性である。

患者の血圧を測定する血圧計等の手段は既知であるが、動脈の血圧がより高い体液量依存性高血圧(volume dependent hypertension)を、血清又は血漿のような検体を用いて、高い信頼性を以て正確に検出する手段はない。

【0004】

本態性高血圧(essential hypertension)は、その発病原因の点から、(a)体液量増加高血圧(volume expansion hypertension)と、(b)血管収縮高血圧(vasoconstriction hypertension)の2つの大きなカテゴリーに分けられる。人間の本態性高血圧の約30~40%は、特に特定の人工統計学上のグループにおいて、体液量増加による高血圧と恒久的な関連があると推定されている。本発明者が参加したこれまでの研究の中に、実験用ラットの急激な塩増加の後に、近位尿細管膜タンパク質のリン酸化反応に変化を示したものがある[Puschett et al. Volume Expansion Induced Changes in Renal Tubular Membrane Protein Phosphorylation, Biochem. Biophys. Res. Commun., 143:pp. 74-80 (1987)]。

30

【0005】

米国特許第5,770,376号は、急性心筋梗塞の指標としての高血圧の診断に血液試料を用いることを開示している。それは、マリノブファゲニン様免疫活性の血漿レベルを、高血圧のマーカーとして使用する。

米国特許出願第10/109,203号は、検体から得られた特定タンパク質のリン酸化反応又は濃度の有意の減少により、子癇前症を起こしているかどうかを判断できることを開示している。

40

米国特許出願第09/990,432号は、2001年11月21日に本願発明者によって出願されたもので、CLAMPタンパク質を用いて慢性的な体液依存性高血圧の判定を行なうことを開示しており、その開示は、引用を以て明示的に本願に組み入れられるものとする。

【0006】

子癇前症の診断に関する厳格な規則は無く、これまで幾つかの標準が適用されてきた。妊婦の血圧が140/90に達し、顔又は手に浮腫があり、尿タンパク質の濃度が24時間の採尿で0.3グラムを超える場合、それは、一般的には、子癇前症の兆候を示してい

50

る。

それゆえ、妊婦が子癇前症にかかっているかどうかを効果的に判定する方法及び装置について、非常に現実的かつ実的な要請がある。

【発明の開示】

【0007】

< 発明の要旨 >

上記の要請に応えるために、本発明は、患者の子癇前症の有無を判定する(determining)方法を提供するもので、血液検体又は尿検体中のマリノブファゲニン(marinobufagenin)に有意の増加があるかどうかを調べて、増加が認められる場合、子癇を起こしていると判定することを含んでいる。

10

マリノブファゲニンの増加は、子癇前症にかかる前のマリノブファゲニンと比べて、約100~200%を超えることが好ましく、好適には少なくとも約50~75%以上である。本発明の方法の実施に際しては、尿、又は血液タンパク質を含む血清若しくは血漿等の血液が用いられる。

【0008】

子癇前症にかかっていると判定した後、子癇前症の症状が改善されるように、進行を定期的にモニタリングしながら、患者に所望の治療を施すことができる。

本発明はまた、患者が子癇前症にかかっているかどうかを判定する装置を提供するもので、該装置は、尿検体又は血液検体を入れる検体容器と、マリノブファゲニンの有意の増加を調べるためのアナライザーとを含んでいる。血液検体は、例えば、血清又は血漿である。

20

【0009】

本発明の目的は、患者が子癇前症を起こしているかどうかを、高い信頼性を以て迅速に判定できる方法及びそれに関連する装置を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者の血清、血漿又は尿等の検体を使用し、そのような判定を容易に行なうことができる装置を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、マリノブファゲニンの有意の増加に基づいて、子癇前症の有無を判定することができる診断システムを提供することである。

【0010】

本発明の他の目的は、経済的であって、準専門職の者でも正確に実行できる方法及びそれに関連する装置を提供することである。

30

本発明のさらなる目的は、子癇前症の診断検査として、また、後で起こり得る疾病進行の早期警告サインとして利用するために、妊娠の様々な段階におけるマリノブファゲニン濃度の判定を行なうことである。

本発明のこれら及びその他の目的は、発明の実施例及び以下の説明から十分に理解されるであろう。

【0011】

< 望ましい実施例の説明 >

この明細書で使用する「患者」という語は、人間を意味する。

「検体(body specimen)」という語は、マリノブファゲニンを含む患者から得た試料を意味し、例えば、血清、血漿及び尿が挙げられる。

40

この明細書において、「子癇前症を起こしているかどうか(presence of preeclampsia)」の判定とは、子癇を起こしているかどうかの判定も含むものと解されるべきである。

【0012】

マリノブファゲニンの濃度に関して用いられる「有意の増加(substantial elevation)」という語は、妊婦のマリノブファゲニンの増加が、正常と考えられる範囲を超える増加であることを意味する。

子癇前症は、一般的には、妊娠20週を過ぎた女性に限って起こる疾病である。これは、高血圧、一般的にはタンパク尿症のやタンパク尿、過度の浮腫の併発等の症状がある。

【0013】

50

本願発明者は、子癇前症は、体液量増加による高血圧の他の例であって、腎臓が、妊娠に関連するストレスを受けている点において、本態性高血圧に見られる高血圧とは異なるものと考えている。患者は、腎臓のナトリウム排泄能力に関して、遺伝的欠陥又は後天性欠陥を有している可能性がある。この欠陥は、患者が妊娠に関連するストレスを経験するまでわからないことがある。患者は、塩を排泄することができないから、通常は、体液量が増加して高血圧になる。腎臓のナトリウム輸送に欠陥があると、塩は蓄積される傾向があり、それによって、高血圧や浮腫を引き起こす。この体液量の増加により、マリノブファゲニンとして知られているナトリウム利尿因子が合成されると考えられる。本発明では、マリノブファゲニンを子癇前症診断用マーカーとして使用し、また、診断装置及び方法にも使用するものである。

10

## 【0014】

マリノブファゲニンは、血管収縮性の強心ステロイドである。それは、Na/K-ATPase酵素の阻害剤である。ナトリウム輸送経路に前述の欠陥があると、過剰のナトリウムが排泄されることができない。

## 【0015】

子癇前症では、流体は、血管内腔(intravascular space)から漏出し、主として間質腔(interstitial space)の中にある。本願発明者は、循環因子が、この血管樹(vascular tree)の「漏れやすさ(leakiness)」において役割を有すると考えている。子癇前症患者の子宮の脈管系は、脱落膜の微細動脈を正常に希釈できないという特徴がある。この希釈は、胎盤及び胎児に栄養を与えるチャンネルを大径化して抵抗を小さくするためのものである。このため、希釈ができないと、これらの細動脈は、小径の儘であり、血管の抵抗が高くなる。これについて、本発明者は、循環因子の影響からもたらされるものと考えている。子宮胎盤の灌流の低下は、子宮内胎児発育遅延、未熟児、胎児喪失を引き起こすことになる。

20

## 【0016】

子癇前症に関してラットモデルに対して行なった実験結果では、正常な妊娠では、マリノブファゲニンは緩やかに増加した。これは、妊娠は自然な体積膨張の例であるからである。子癇前症のラットには、マリノブファゲニンに有意の増加が認められた。ラットの個々の血管を解剖したところ、マリノブファゲニンで灌流した正常妊娠ラットの血管は収縮しなかったが、マリノブファゲニンで灌流した子癇前症のラットの血管は、対照と比べて、平均約36%の収縮が観察された。

30

## 【0017】

子癇前症を起こしているかどうかの判定を目的とする本発明の望ましい実施例では、血液検体又は尿検体のマリノブファゲニン濃度に、有意の増加があったかどうかを判定することを含んでいる。この評価のベースライン(base line)は、正常妊娠のヒト患者を基準にして得られる。マリノブファゲニンの増加があると、子癇前症を起こしていると判定される。これは、患者が血管収縮性高血圧又は他の種類の高血圧であるかどうかとは関係なく、この判定を行なうことができる方法である。

## 【0018】

一般的に、マリノブファゲニンの正常範囲からの有意の増加とは、子癇前症を起こしていないと判定される正常妊娠者のマリノブファゲニンの濃度範囲を約50%以上越えるときであると考えることが好ましく、約100~200%以上の増加が好ましい。この濃度増加は、患者の検体のマリノブファゲニン濃度を測定し、それを、正常妊娠と判定された者の検体のマリノブファゲニン濃度範囲と比較することによって決定される。

40

## 【0019】

本発明の方法の実施に使用される検体は、尿検体、又は血清若しくは血漿等の血液検体であることが好ましい。

子癇前症の患者は、体液量が増加するが、過剰流体の大部分は、血管内コンパートメントではなく間質内コンパートメントに存在する。

## 【0020】

50

診断後の評価において、患者が子癇前症を起こしていると判定された場合、患者は、治療的に効果のある方法で治療が施される。子癇前症の発症が確認された場合、現在の望ましい治療法として、マグネシウム含有薬の投与、アルファメチルドーパの投与、安静療法及び出産からなる群からの少なくとも1つの処置が挙げられる。適当なマグネシウム含有化合物は、硫酸マグネシウムである。適当なアルファメチルドーパとして、商品名Aldometとして販売されているものがある。子癇前症の悪影響により過度の危険を伴うことがなければ、出産をできるだけ長く延ばせるようにすることが望ましい。本発明は、子癇前症を起こしているかどうかを調べることに重点をおいており、子癇前症を起こしていることが確認された後、患者は所望の方針に沿った治療を施されることは理解されるであろう。

【0021】

10

他の治療方法として、マリノブファゲニンに対する抗体を、所定の頻度で患者に適量注射することが挙げられる。

本発明の装置は、患者の血清若しくは血漿検体又は尿検体を収容するための試料容器を含んでいる。この容器として、適当なサイズ及び形状の1又は複数の容器、或いは特定の血液タンパク質又は尿タンパク質を入れる複数の凹部が形成されたトレイを挙げることができる。容器はまた、タンパク質がリン酸化反応又は濃度を実質的に減じたかどうかを判定する手段を含んでいる。

【0022】

装置は、マリノブファゲニンの濃度を測定する手段、又はマリノブファゲニンの増加が約100～200%を越えるか若しくは少なくとも50～75%の範囲内かどうかを測定する手段を有するキットであってよい。マリノブファゲニンの増加がこれらの基準数値を超えると、その患者は子癇前症を起こしていることを示している。必要に応じて、判定を実行又は補助する自動装置を用いることもできる。

20

【0023】

本発明は、患者の血液又は尿を使用し、患者が子癇前症を起こしているかどうかを判定することにより、適当な治療手段を選択することを可能にする方法及びそれに関連装置を提供するものであることは理解されるであろう。子癇は生命に危険を及ぼす可能性があり、またしばしば無症候の期間があることから、妊婦及び胎児の死亡を招く可能性があるため、このシステムは特に重要である。

【0024】

30

本発明はまた、前述の判定を行なった後、患者の健康状態や子癇前症の体液依存性高血圧の重症度に応じて、所定量の適当な薬剤を投与することにより、患者に対して治療処置を施す方法を含むものである。

【0025】

本発明はまた、患者が子癇前症を発症しているかどうかを判定するキット形態の装置を提供するもので、血液由来マリノブファゲニン又は尿由来マリノブファゲニンを含む患者の検体を収容する装置と、マリノブファゲニンの濃度が正常な妊婦のものと比較して有意に増加したかどうかを判定する装置を含んでいる。

【0026】

40

本発明の方法及び装置は、患者が子癇前症を起こしているかどうかの初期判断を行なうのに適用可能であるだけでなく、子癇前症に施される治療の効果をモニタリングする場合にも適用可能である。

本発明の具体的実施例を例示して説明したが、当該分野の専門家であれば、特許請求の範囲に規定される発明から逸脱することなく、その詳細について種々の変更をなし得ることは理解されるであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00

(72)発明者 プシェット, ジュールズ ビー .  
 アメリカ合衆国 7 0 1 3 1 ルイジアナ, ニューオーリンズ, ミューアフィールド プレース  
 1 1

審査官 白形 由美子

(56)参考文献 特表平 0 4 - 5 0 5 8 0 4 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 1 - 5 0 1 5 9 8 ( J P , A )  
 特表平 0 7 - 5 0 8 2 8 5 ( J P , A )  
 特開平 1 1 - 2 7 1 2 2 2 ( J P , A )  
 BAGROV, A.Y. et al. , Characterization of a urinary bufodienolide Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor in patients after acute myocardial infarction , Hypertension , 1 9 9 8 年 , Vol.31, No. 5 , p.1097-103

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
 G01N 33/48 - G01N 33/98  
 A61K 31/198  
 A61K 33/06  
 A61P 9/12  
 A61P 13/00  
 A61P 15/00  
 A61P 25/00  
 PubMed  
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)