【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１部門第１区分
【発行日】令和6年2月28日(2024.2.28)

【国際公開番号】WO2021/201092
【出願番号】特願2022-512615(P2022-512615)
【国際特許分類】
C12N 15/09(2006.01)
C12Q 1/6813(2018.01)
C12Q 1/6837(2018.01)
C12Q 1/6844(2018.01)
C12Q 1/6851(2018.01)
C12Q 1/686(2018.01)
C12Q 1/6883(2018.01)
C12M 1/34(2006.01)
【ＦＩ】
C12N 15/09 200
C12Q 1/6813 ZZNA
C12Q 1/6837 Z
C12Q 1/6844 Z
C12Q 1/6851 Z
C12Q 1/686 Z
C12Q 1/6883 Z
C12M 1/34 Z

【手続補正書】
【提出日】令和6年2月19日(2024.2.19)
【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】
海馬萎縮マーカーである、miR－6757－5p、miR－3131、miR－4706、miR－5001－5p、miR－3180－3p、miR－642b－3p、miR－4655－5p、miR－6819－5p、miR－937－5p、miR－4688、miR－6741－5p、miR－7107－5p、miR－4271、miR－1229－5p、miR－4707－5p、miR－6808－5p、miR－4656、miR－6076、miR－6762－5p、miR－7109－5p、miR－6732－5p、miR－3195、miR－7150、miR－642a－3p、miR－1249－5p、miR－3185、miR－4689、miR－3141、miR－6840－3p、miR－3135b、miR－1914－3p、miR－4446－3p、miR－4433b－3p、miR－6877－5p、miR－6848－5p、miR－3620－5p、miR－6825－5p、miR－5739、miR－3663－3p、miR－4695－5p、miR－3162－5p、miR－3679－5p、miR－8059、miR－7110－5p、miR－1275、miR－6779－5p、miR－197－5p、miR－6845－5p、miR－4327、miR－4723－5p、miR－4530、miR－6771－5p、miR－614、miR－92a－2－5p、miR－6891－5p、miR－6124、miR－4687－3p、

ｍｉＲ－４４４２、ｍｉＲ－７９７７、ｍｉＲ－６７８５－５ｐ、ｍｉＲ－４４９７、ｍｉＲ－８０７１、ｍｉＲ－６６３ｂ、ｍｉＲ－３１８０、ｍｉＲ－４２５１、ｍｉＲ－１２８５－３ｐ、ｍｉＲ－６８７０－５ｐ、ｍｉＲ－４４８４、ｍｉＲ－４４７６、ｍｉＲ－６７４９－５ｐ、ｍｉＲ－４４５４、ｍｉＲ－６８９３－５ｐ、ｍｉＲ－６０８５、ｍｉＲ－４７８７－５ｐ、ｍｉＲ－１４９－３ｐ、ｍｉＲ－７７０４、ｍｉＲ－６１２５、ｍｉＲ－６０９０、ｍｉＲ－３１９７、ｍｉＲ－６８５０－５ｐ、ｍｉＲ－４４６７、ｍｉＲ－６８８５－５ｐ、ｍｉＲ－６８０３－５ｐ、ｍｉＲ－６７９８－５ｐ、ｍｉＲ－６７８０ｂ－５ｐ、ｍｉＲ－６７６８－５ｐ、ｍｉＲ－５１００、ｍｉＲ－６７２４－５ｐ、ｍｉＲ－６８７９－５ｐ、ｍｉＲ－７１０８－５ｐ、ｍｉＲ－４６４９－５ｐ、ｍｉＲ－４７３９、ｍｉＲ－６０８９、ｍｉＲ－１９０８－５ｐ、ｍｉＲ－４５１６、ｍｉＲ－２８６１、ｍｉＲ－４４９２、ｍｉＲ－４２９４、ｍｉＲ－６７９１－５ｐ、ｍｉＲ－１４６９、ｍｉＲ－６７５２－５ｐ、ｍｉＲ－４７３０、ｍｉＲ－６１２６、ｍｉＲ－６８６９－５ｐ、ｍｉＲ－１２６８ａ、ｍｉＲ－６７９９－５ｐ、ｍｉＲ－８０６９、ｍｉＲ－３６２１及びｍｉＲ－４７６３－３ｐからなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖と、特異的に結合可能な核酸を含む、海馬萎縮の検出用キット。

【請求項２】

前記核酸が、下記の（ａ）～（ｅ）のポリヌクレオチド：

（ａ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｂ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｃ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｄ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｅ）前記（ａ）～（ｄ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項１に記載のキット。

【請求項３】

前記キットが、別の海馬萎縮マーカーである、ｍｉＲ－１２２８－５ｐ、ｍｉＲ－７６０、ｍｉＲ－１８７－５ｐ、ｍｉＲ－７１１１－５ｐ、ｍｉＲ－６０８８、ｍｉＲ－６８０５－３ｐ、ｍｉＲ－４６４０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２１－５ｐ、ｍｉＲ－６８８０－５ｐ、ｍｉＲ－７１１、ｍｉＲ－１２８－１－５ｐ、ｍｉＲ－４５２５、ｍｉＲ－４８６－３ｐ、ｍｉＲ－６７５６－５ｐ、ｍｉＲ－１２６０ｂ、ｍｉＲ－３１８４－５ｐ、ｍｉＲ－６０７５、ｍｉＲ－２０４－３ｐ、ｍｉＲ－４７２８－５ｐ、ｍｉＲ－４５３４、ｍｉＲ－４７５８－５ｐ、ｍｉＲ－８０６３、ｍｉＲ－６８３６－３ｐ、ｍｉＲ－６７８９－５ｐ、ｍｉＲ－７４４－５ｐ、ｍｉＲ－１９０９－３ｐ、ｍｉＲ－８８７－３ｐ、ｍｉＲ－４７４５－５ｐ、ｍｉＲ－４４３３ａ－３ｐ、ｍｉＲ－５０９０、ｍｉＲ－２９６－５ｐ、ｍｉＲ－９３９－５ｐ、ｍｉＲ－３６４８、ｍｉＲ－３１９６、ｍｉＲ－６７２２－３ｐ、ｍｉＲ－６８０５－５ｐ、ｍｉＲ－１２０２、ｍｉＲ－６７７５－５ｐ、ｍｉＲ－６０８７、ｍｉＲ－６７６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８７５－５ｐ、ｍｉＲ－４６７４、ｍｉＲ－１２３３－５ｐ、ｍｉＲ－７１１４－５ｐ、ｍｉＲ－５７８７、ｍｉＲ－８０７２、ｍｉＲ－３６１９－３ｐ、ｍｉＲ－４６３２－５ｐ、ｍｉＲ－６８００－５ｐ、ｍｉＲ－４６３４、ｍｉＲ－４４８６、ｍｉＲ－６７２７－５ｐ、ｍｉＲ－４５０５、ｍｉＲ－４７２５－３ｐ、ｍｉＲ－１５３８、ｍｉＲ－３２０ｂ、ｍｉＲ－１９１５－５ｐ、ｍｉＲ－３２８－５ｐ、ｍｉＲ－６８２０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２６－５ｐ、ｍｉＲ－３６６５

、ｍｉＲ－６３８、ｍｉＲ－７６２、ｍｉＲ－４４６６、ｍｉＲ－３９４０－５ｐ、ｍｉＲ－１２３７－５ｐ、ｍｉＲ－５７５、ｍｉＲ－３６５６、ｍｉＲ－４４８８、ｍｉＲ－４２８１、ｍｉＲ－６７８１－５ｐ、ｍｉＲ－４５３２、ｍｉＲ－４６６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８１６－５ｐ、ｍｉＲ－４５０８、ｍｉＲ－６７８４－５ｐ、ｍｉＲ－６７８６－５ｐ、ｍｉＲ－４７４１、ｍｉＲ－１３４３－５ｐ、ｍｉＲ－１２２７－５ｐ、ｍｉＲ－４７３４、ｍｉＲ－３９６０、ｍｉＲ－１２８－２－５ｐ、ｍｉＲ－６７４３－５ｐ、ｍｉＲ－６６３ａ、ｍｉＲ－６７２９－５ｐ、ｍｉＲ－１９１５－３ｐ、ｍｉＲ－１２６８ｂ、ｍｉＲ－４６５１、ｍｉＲ－３１７８及びｍｉＲ－４４６３からなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖と、特異的に結合可能な核酸をさらに含む、請求項１又は２に記載のキット。

【請求項４】

前記核酸が、下記の（ｆ）～（ｊ）のポリヌクレオチド：

（ｆ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｇ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｈ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｉ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｊ）前記（ｆ）～（ｉ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項３に記載のキット。

【請求項５】

海馬萎縮マーカーである、ｍｉＲ－６７５７－５ｐ、ｍｉＲ－３１３１、ｍｉＲ－４７０６、ｍｉＲ－５００１－５ｐ、ｍｉＲ－３１８０－３ｐ、ｍｉＲ－６４２ｂ－３ｐ、ｍｉＲ－４６５５－５ｐ、ｍｉＲ－６８１９－５ｐ、ｍｉＲ－９３７－５ｐ、ｍｉＲ－４６８８、ｍｉＲ－６７４１－５ｐ、ｍｉＲ－７１０７－５ｐ、ｍｉＲ－４２７１、ｍｉＲ－１２２９－５ｐ、ｍｉＲ－４７０７－５ｐ、ｍｉＲ－６８０８－５ｐ、ｍｉＲ－４６５６、ｍｉＲ－６０７６、ｍｉＲ－６７６２－５ｐ、ｍｉＲ－７１０９－５ｐ、ｍｉＲ－６７３２－５ｐ、ｍｉＲ－３１９５、ｍｉＲ－７１５０、ｍｉＲ－６４２ａ－３ｐ、ｍｉＲ－１２４９－５ｐ、ｍｉＲ－３１８５、ｍｉＲ－４６８９、ｍｉＲ－３１４１、ｍｉＲ－６８４０－３ｐ、ｍｉＲ－３１３５ｂ、ｍｉＲ－１９１４－３ｐ、ｍｉＲ－４４４６－３ｐ、ｍｉＲ－４４３３ｂ－３ｐ、ｍｉＲ－６８７７－５ｐ、ｍｉＲ－６８４８－５ｐ、ｍｉＲ－３６２０－５ｐ、ｍｉＲ－６８２５－５ｐ、ｍｉＲ－５７３９、ｍｉＲ－３６６３－３ｐ、ｍｉＲ－４６９５－５ｐ、ｍｉＲ－３１６２－５ｐ、ｍｉＲ－３６７９－５ｐ、ｍｉＲ－８０５９、ｍｉＲ－７１１０－５ｐ、ｍｉＲ－１２７５、ｍｉＲ－６７７９－５ｐ、ｍｉＲ－１９７－５ｐ、ｍｉＲ－６８４５－５ｐ、ｍｉＲ－４３２７、ｍｉＲ－４７２３－５ｐ、ｍｉＲ－４５３０、ｍｉＲ－６７７１－５ｐ、ｍｉＲ－６１４、ｍｉＲ－９２ａ－２－５ｐ、ｍｉＲ－６８９１－５ｐ、ｍｉＲ－６１２４、ｍｉＲ－４６８７－３ｐ、ｍｉＲ－４４４２、ｍｉＲ－７９７７、ｍｉＲ－６７８５－５ｐ、ｍｉＲ－４４９７、ｍｉＲ－８０７１、ｍｉＲ－６６３ｂ、ｍｉＲ－３１８０、ｍｉＲ－４２５１、ｍｉＲ－１２８５－３ｐ、ｍｉＲ－６８７０－５ｐ、ｍｉＲ－４４８４、ｍｉＲ－４４７６、ｍｉＲ－６７４９－５ｐ、ｍｉＲ－４４５４、ｍｉＲ－６８９３－５ｐ、ｍｉＲ－６０８５、ｍｉＲ－４７８７－５ｐ、ｍｉＲ－１４９－３ｐ、ｍｉＲ－７７０４、ｍｉＲ－６１２５、ｍｉＲ－６０９０、ｍｉＲ－３１９７、ｍｉＲ－６８５０－５ｐ、ｍｉＲ－４４６７、ｍｉＲ－６８８５－５ｐ、ｍｉＲ－６８０３－５ｐ、ｍｉＲ－６７９８－５ｐ、ｍｉＲ－６

７８０ｂ－５ｐ、ｍｉＲ－６７６８－５ｐ、ｍｉＲ－５１００、ｍｉＲ－６７２４－５ｐ、ｍｉＲ－６８７９－５ｐ、ｍｉＲ－７１０８－５ｐ、ｍｉＲ－４６４９－５ｐ、ｍｉＲ－４７３９、ｍｉＲ－６０８９、ｍｉＲ－１９０８－５ｐ、ｍｉＲ－４５１６、ｍｉＲ－２８６１、ｍｉＲ－４４９２、ｍｉＲ－４２９４、ｍｉＲ－６７９１－５ｐ、ｍｉＲ－１４６９、ｍｉＲ－６７５２－５ｐ、ｍｉＲ－４７３０、ｍｉＲ－６１２６、ｍｉＲ－６８６９－５ｐ、ｍｉＲ－１２６８ａ、ｍｉＲ－６７９９－５ｐ、ｍｉＲ－８０６９、ｍｉＲ－３６２１及びｍｉＲ－４７６３－３ｐからなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖と、特異的に結合可能な核酸を含む、海馬萎縮の検出用デバイス。

【請求項６】

前記核酸が、下記の（ａ）～（ｅ）のポリヌクレオチド：

（ａ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｂ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｃ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｄ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｅ）前記（ａ）～（ｄ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項５に記載のデバイス。

【請求項７】

前記デバイスが、別の海馬萎縮マーカーである、ｍｉＲ－１２２８－５ｐ、ｍｉＲ－７６０、ｍｉＲ－１８７－５ｐ、ｍｉＲ－７１１１－５ｐ、ｍｉＲ－６０８８、ｍｉＲ－６８０５－３ｐ、ｍｉＲ－４６４０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２１－５ｐ、ｍｉＲ－６８８０－５ｐ、ｍｉＲ－７１１、ｍｉＲ－１２８－１－５ｐ、ｍｉＲ－４５２５、ｍｉＲ－４８６－３ｐ、ｍｉＲ－６７５６－５ｐ、ｍｉＲ－１２６０ｂ、ｍｉＲ－３１８４－５ｐ、ｍｉＲ－６０７５、ｍｉＲ－２０４－３ｐ、ｍｉＲ－４７２８－５ｐ、ｍｉＲ－４５３４、ｍｉＲ－４７５８－５ｐ、ｍｉＲ－８０６３、ｍｉＲ－６８３６－３ｐ、ｍｉＲ－６７８９－５ｐ、ｍｉＲ－７４４－５ｐ、ｍｉＲ－１９０９－３ｐ、ｍｉＲ－８８７－３ｐ、ｍｉＲ－４７４５－５ｐ、ｍｉＲ－４４３３ａ－３ｐ、ｍｉＲ－５０９０、ｍｉＲ－２９６－５ｐ、ｍｉＲ－９３９－５ｐ、ｍｉＲ－３６４８、ｍｉＲ－３１９６、ｍｉＲ－６７２２－３ｐ、ｍｉＲ－６８０５－５ｐ、ｍｉＲ－１２０２、ｍｉＲ－６７７５－５ｐ、ｍｉＲ－６０８７、ｍｉＲ－６７６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８７５－５ｐ、ｍｉＲ－４６７４、ｍｉＲ－１２３３－５ｐ、ｍｉＲ－７１１４－５ｐ、ｍｉＲ－５７８７、ｍｉＲ－８０７２、ｍｉＲ－３６１９－３ｐ、ｍｉＲ－４６３２－５ｐ、ｍｉＲ－６８００－５ｐ、ｍｉＲ－４６３４、ｍｉＲ－４４８６、ｍｉＲ－６７２７－５ｐ、ｍｉＲ－４５０５、ｍｉＲ－４７２５－３ｐ、ｍｉＲ－１５３８、ｍｉＲ－３２０ｂ、ｍｉＲ－１９１５－５ｐ、ｍｉＲ－３２８－５ｐ、ｍｉＲ－６８２０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２６－５ｐ、ｍｉＲ－３６６５、ｍｉＲ－６３８、ｍｉＲ－７６２、ｍｉＲ－４４６６、ｍｉＲ－３９４０－５ｐ、ｍｉＲ－１２３７－５ｐ、ｍｉＲ－５７５、ｍｉＲ－３６５６、ｍｉＲ－４４８８、ｍｉＲ－４２８１、ｍｉＲ－６７８１－５ｐ、ｍｉＲ－４５３２、ｍｉＲ－４６６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８１６－５ｐ、ｍｉＲ－４５０８、ｍｉＲ－６７８４－５ｐ、ｍｉＲ－６７８６－５ｐ、ｍｉＲ－４７４１、ｍｉＲ－１３４３－５ｐ、ｍｉＲ－１２２７－５ｐ、ｍｉＲ－４７３４、ｍｉＲ－３９６０、ｍｉＲ－１２８－２－５ｐ、ｍｉＲ－６７４３－５ｐ、ｍｉＲ－６６３ａ、ｍｉＲ－６７２９－５ｐ、ｍｉＲ－１９１５－３ｐ、ｍｉＲ－１２６

８ｂ、ｍｉＲ－４６５１、ｍｉＲ－３１７８及びｍｉＲ－４４６３からなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖と、特異的に結合可能な核酸をさらに含む、請求項５又は６に記載のデバイス。

【請求項８】

前記核酸が、下記の（ｆ）～（ｊ）のポリヌクレオチド：

（ｆ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｇ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｈ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｉ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｊ）前記（ｆ）～（ｉ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項７に記載のデバイス。

【請求項９】

前記デバイスが、ハイブリダイゼーション技術による測定のためのデバイスである、請求項５～８のいずれか１項に記載のデバイス。

【請求項１０】

前記ハイブリダイゼーション技術が、核酸アレイ技術である、請求項９に記載のデバイス。

【請求項１１】

被験体の検体において、海馬萎縮マーカーである、ｍｉＲ－６７５７－５ｐ、ｍｉＲ－３１３１、ｍｉＲ－４７０６、ｍｉＲ－５００１－５ｐ、ｍｉＲ－３１８０－３ｐ、ｍｉＲ－６４２ｂ－３ｐ、ｍｉＲ－４６５５－５ｐ、ｍｉＲ－６８１９－５ｐ、ｍｉＲ－９３７－５ｐ、ｍｉＲ－４６８８、ｍｉＲ－６７４１－５ｐ、ｍｉＲ－７１０７－５ｐ、ｍｉＲ－４２７１、ｍｉＲ－１２２９－５ｐ、ｍｉＲ－４７０７－５ｐ、ｍｉＲ－６８０８－５ｐ、ｍｉＲ－４６５６、ｍｉＲ－６０７６、ｍｉＲ－６７６２－５ｐ、ｍｉＲ－７１０９－５ｐ、ｍｉＲ－６７３２－５ｐ、ｍｉＲ－３１９５、ｍｉＲ－７１５０、ｍｉＲ－６４２ａ－３ｐ、ｍｉＲ－１２４９－５ｐ、ｍｉＲ－３１８５、ｍｉＲ－４６８９、ｍｉＲ－３１４１、ｍｉＲ－６８４０－３ｐ、ｍｉＲ－３１３５ｂ、ｍｉＲ－１９１４－３ｐ、ｍｉＲ－４４４６－３ｐ、ｍｉＲ－４４３３ｂ－３ｐ、ｍｉＲ－６８７７－５ｐ、ｍｉＲ－６８４８－５ｐ、ｍｉＲ－３６２０－５ｐ、ｍｉＲ－６８２５－５ｐ、ｍｉＲ－５７３９、ｍｉＲ－３６６３－３ｐ、ｍｉＲ－４６９５－５ｐ、ｍｉＲ－３１６２－５ｐ、ｍｉＲ－３６７９－５ｐ、ｍｉＲ－８０５９、ｍｉＲ－７１１０－５ｐ、ｍｉＲ－１２７５、ｍｉＲ－６７７９－５ｐ、ｍｉＲ－１９７－５ｐ、ｍｉＲ－６８４５－５ｐ、ｍｉＲ－４３２７、ｍｉＲ－４７２３－５ｐ、ｍｉＲ－４５３０、ｍｉＲ－６７７１－５ｐ、ｍｉＲ－６１４、ｍｉＲ－９２ａ－２－５ｐ、ｍｉＲ－６８９１－５ｐ、ｍｉＲ－６１２４、ｍｉＲ－４６８７－３ｐ、ｍｉＲ－４４４２、ｍｉＲ－７９７７、ｍｉＲ－６７８５－５ｐ、ｍｉＲ－４４９７、ｍｉＲ－８０７１、ｍｉＲ－６６３ｂ、ｍｉＲ－３１８０、ｍｉＲ－４２５１、ｍｉＲ－１２８５－３ｐ、ｍｉＲ－６８７０－５ｐ、ｍｉＲ－４４８４、ｍｉＲ－４４７６、ｍｉＲ－６７４９－５ｐ、ｍｉＲ－４４５４、ｍｉＲ－６８９３－５ｐ、ｍｉＲ－６０８５、ｍｉＲ－４７８７－５ｐ、ｍｉＲ－１４９－３ｐ、ｍｉＲ－７７０４、ｍｉＲ－６１２５、ｍｉＲ－６０９０、ｍｉＲ－３１９７、ｍｉＲ－６８５０－５ｐ、ｍｉＲ－４４６７、ｍｉＲ－６８８５－５ｐ、ｍｉＲ－６８０３－５ｐ、ｍｉＲ－６７９８－５ｐ、ｍｉＲ－６７８０ｂ－５ｐ、ｍｉＲ－６７６８－５ｐ、ｍｉＲ－５１００、

ｍｉＲ－６７２４－５ｐ、ｍｉＲ－６８７９－５ｐ、ｍｉＲ－７１０８－５ｐ、ｍｉＲ－４６４９－５ｐ、ｍｉＲ－４７３９、ｍｉＲ－６０８９、ｍｉＲ－１９０８－５ｐ、ｍｉＲ－４５１６、ｍｉＲ－２８６１、ｍｉＲ－４４９２、ｍｉＲ－４２９４、ｍｉＲ－６７９１－５ｐ、ｍｉＲ－１４６９、ｍｉＲ－６７５２－５ｐ、ｍｉＲ－４７３０、ｍｉＲ－６１２６、ｍｉＲ－６８６９－５ｐ、ｍｉＲ－１２６８ａ、ｍｉＲ－６７９９－５ｐ、ｍｉＲ－８０６９、ｍｉＲ－３６２１及びｍｉＲ－４７６３－３ｐからなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチドの発現量を測定し、該測定された発現量を用いて、被験体の海馬が萎縮しているか否かを評価することを含む、海馬萎縮の検出方法。

【請求項１２】

請求項１～４のいずれか１項に記載のキット又は請求項５～１０のいずれか１項に記載のデバイスを用いて、前記ポリヌクレオチドの発現量を測定する、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

測定された前記ポリヌクレオチドの前記発現量を、海馬が萎縮していることが既知である被験体由来の検体における前記ポリヌクレオチドの発現量と海馬が萎縮していないことが既知である被験体由来の検体における前記ポリヌクレオチドの発現量を教師サンプルとして作成された海馬の萎縮又は非萎縮を区別的に判別することが可能な判別式に代入し、それによって、海馬の萎縮又は非萎縮を評価することを含む、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記核酸が、下記の（ａ）～（ｅ）のポリヌクレオチド：

（ａ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｂ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｃ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｄ）配列番号２、１、３～１０９のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｅ）前記（ａ）～（ｄ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項１２又は１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記キット又はデバイスが、別の海馬萎縮マーカーである、ｍｉＲ－１２２８－５ｐ、ｍｉＲ－７６０、ｍｉＲ－１８７－５ｐ、ｍｉＲ－７１１１－５ｐ、ｍｉＲ－６０８８、ｍｉＲ－６８０５－３ｐ、ｍｉＲ－４６４０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２１－５ｐ、ｍｉＲ－６８８０－５ｐ、ｍｉＲ－７１１、ｍｉＲ－１２８－１－５ｐ、ｍｉＲ－４５２５、ｍｉＲ－４８６－３ｐ、ｍｉＲ－６７５６－５ｐ、ｍｉＲ－１２６０ｂ、ｍｉＲ－３１８４－５ｐ、ｍｉＲ－６０７５、ｍｉＲ－２０４－３ｐ、ｍｉＲ－４７２８－５ｐ、ｍｉＲ－４５３４、ｍｉＲ－４７５８－５ｐ、ｍｉＲ－８０６３、ｍｉＲ－６８３６－３ｐ、ｍｉＲ－６７８９－５ｐ、ｍｉＲ－７４４－５ｐ、ｍｉＲ－１９０９－３ｐ、ｍｉＲ－８８７－３ｐ、ｍｉＲ－４７４５－５ｐ、ｍｉＲ－４４３３ａ－３ｐ、ｍｉＲ－５０９０、ｍｉＲ－２９６－５ｐ、ｍｉＲ－９３９－５ｐ、ｍｉＲ－３６４８、ｍｉＲ－３１９６、ｍｉＲ－６７２２－３ｐ、ｍｉＲ－６８０５－５ｐ、ｍｉＲ－１２０２、ｍｉＲ－６７７５－５ｐ、ｍｉＲ－６０８７、ｍｉＲ－６７６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８７５－５ｐ、ｍｉＲ－４６７４、ｍｉＲ－１２３３－５ｐ、ｍｉＲ－７１１４－５ｐ、ｍｉＲ－５７８７、ｍｉＲ－８０７２、ｍｉＲ－３６１９－３ｐ、ｍｉＲ－４６３２－５ｐ、ｍｉＲ－６８００－５ｐ、ｍｉＲ－４６３４、ｍｉＲ－４４８６、ｍｉＲ－６７２７－５ｐ、ｍｉＲ－４５０５

、ｍｉＲ－４７２５－３ｐ、ｍｉＲ－１５３８、ｍｉＲ－３２０ｂ、ｍｉＲ－１９１５－５ｐ、ｍｉＲ－３２８－５ｐ、ｍｉＲ－６８２０－５ｐ、ｍｉＲ－６７２６－５ｐ、ｍｉＲ－３６６５、ｍｉＲ－６３８、ｍｉＲ－７６２、ｍｉＲ－４４６６、ｍｉＲ－３９４０－５ｐ、ｍｉＲ－１２３７－５ｐ、ｍｉＲ－５７５、ｍｉＲ－３６５６、ｍｉＲ－４４８８、ｍｉＲ－４２８１、ｍｉＲ－６７８１－５ｐ、ｍｉＲ－４５３２、ｍｉＲ－４６６５－５ｐ、ｍｉＲ－６８１６－５ｐ、ｍｉＲ－４５０８、ｍｉＲ－６７８４－５ｐ、ｍｉＲ－６７８６－５ｐ、ｍｉＲ－４７４１、ｍｉＲ－１３４３－５ｐ、ｍｉＲ－１２２７－５ｐ、ｍｉＲ－４７３４、ｍｉＲ－３９６０、ｍｉＲ－１２８－２－５ｐ、ｍｉＲ－６７４３－５ｐ、ｍｉＲ－６６３ａ、ｍｉＲ－６７２９－５ｐ、ｍｉＲ－１９１５－３ｐ、ｍｉＲ－１２６８ｂ、ｍｉＲ－４６５１、ｍｉＲ－３１７８及びｍｉＲ－４４６３からなる群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖と、特異的に結合可能な核酸をさらに含む、請求項１２～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１６】

前記核酸が、下記の（ｆ）～（ｊ）のポリヌクレオチド：

（ｆ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｇ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｈ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、

（ｉ）配列番号１１０～２００のいずれかで表される塩基配列若しくは当該塩基配列においてｕがｔである塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、その変異体、その誘導体、又は１５以上の連続した塩基を含むその断片、及び

（ｊ）前記（ｆ）～（ｉ）のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

からなる群から選択されるポリヌクレオチドである、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記被験体が、ヒトである、請求項１１～１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

前記検体が、血液、血清又は血漿である、請求項１１～１７のいずれか１項に記載の方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００２５

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００２５】

【非特許文献１】Ｄａｎｉｅｌ Ｈ．Ｓ． ｅｔ ａｌ．、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｕｃｌｅａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００４ Ａｐｒ、ｖｏｌ．４５、Ｎｏ．４、５９４－６０７．

【非特許文献２】Ｎａｋａｍｕｒａ Ａ． ｅｔ ａｌ．、Ｎａｔｕｒｅ、２０１８ Ｊａｎ ３１、ｖｏｌ．５５４、ｐ．２４９－２５４

【非特許文献３】Ｇｒａｓｓｏ Ｍ． ｅｔ ａｌ．、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ． Ａｇｉｎｇ．、 ２０１９ Ｄｅｃ；８４：２４０．ｅ１－２４０．ｅ１２．

【非特許文献４】Ｋｕｍａｒ Ｓ． ｅｔ ａｌ．、Ｈｕｍ． Ｍｏｌ． Ｇｅｎｅｔ．、 ２０１７ Ｏｃｔ、１；２６（１９）：３８０８－３８２２

【非特許文献５】Ｂｈａｇａｔ Ｒ． ｅｔ ａｌ．、Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｆｆ

ｅｒ．、 ２０１８ Ｎｏｖ、：（１０）：１８３７－１８５４
【非特許文献６】Ｅｍｒａｈ Ｄｕｚｅｌ ｅｔ ａｌ．、Ａｌｚｈｅｍｅｒ’ｓ ＆ Ｄｅｍｅｎｔｉａ Ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ、 ２０１８，１０， ７８２－７９０
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６８】
本明細書で使用される「被験体」は、ヒト、チンパンジーやゴリラなどのサルを含む霊長類、イヌ、ネコなどのペット動物、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギなどの家畜動物、マウス、ラットなどの齧歯類、動物園で飼育される動物などの哺乳動物を意味する。好ましい被験体は、ヒトである。また、「海馬正常者」、「海馬が萎縮している被験者」及び「海馬が萎縮していない被験者」もまた、特記しない限り、このような哺乳動物を意味する。好ましい海馬正常者、海馬が萎縮している被験者、及び海馬が萎縮していない被験者は、ヒトである。なお用語「被験体」と「患者」は互換的に使用できるが、より典型的な「患者」はヒトである。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６０２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６０２】
一実施形態では、本発明の海馬萎縮の検出方法において、海馬萎縮について試験すべき被験体、例えば海馬萎縮が疑われる被験体の血液、血清、血漿、尿等の検体における、配列番号１～１０９の少なくとも１つで表される塩基配列、並びに場合により配列番号１１０～２００の少なくとも１つで表される塩基配列、からなるポリヌクレオチドの発現量が、海馬が萎縮していない被験体の血液、血清、血漿、尿等の検体中のその発現量と比べて高い又は低い場合（好ましくは、統計学的に有意に高い場合又は低い場合）（例えば、表３～６の、海馬萎縮群の海馬非萎縮群に対する差分（Ｆｏｌｄ ｃｈａｎｇｅ）参照）に、その海馬萎縮について試験すべき被験体、例えば海馬萎縮が疑われる被験体では海馬が萎縮していると評価することができる。