

【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】平成30年10月25日 (2018.10.25)

【公表番号】特表2018-518147(P2018-518147A)

【公表日】平成30年7月12日 (2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2017-541658(P2017-541658)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 39/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6851 Z N A Z

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/48 M

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 39/06

A 6 1 K 45/00

C 1 2 N 15/09 2 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月12日 (2018.9.12)

【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】

患者における脳損傷の検出を補助する ex vivo での方法であって、  
 予め患者から得られた生物学的サンプルを、配列番号 1 ~ 69 から選択される配列に対して少なくとも 70 % の相補性を有する少なくとも 1 つの mi R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブと接触させる工程と、

前記少なくとも 1 つの mi R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブを定量することによって、配列番号 1 ~ 69 によって表される少なくとも 1 つのマイクロ RNA の発現レベルを決定する工程と、

前記発現レベルを 予め 健常被験体から得られた生物学的サンプルにおけるコントロール発現レベルと比較する工程と  
 を含み、

前記患者及びコントロールのマイクロ RNA 発現レベル間の差が 1 . 2 倍以上であることが、前記患者が脳損傷に罹患していることを示すことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記患者及びコントロールのマイクロ RNA 発現レベル間の差が、前記患者が脳損傷に罹患していることを示す場合、前記患者が治療的に有効な量の抗酸化剤での治療を必要としていると決定する工程を更に含む請求項 1 に記載の ex vivo での方法。

## 【請求項 3】

前記抗酸化剤が、アルファ - トコフェロール、アスコルベート、コエンザイム Q、アルファ - リポ酸、クルクミン、グルタチオン、尿酸、カロテン、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、ペルオキシレドキシニン、チオレドキシニン、メシル酸チリラザド、及び N X Y - 0 5 9 からなる群から選択される請求項 2 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 4】

前記患者が、ヒトである請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 5】

前記生物学的サンプルが、血液、脳脊髄液、唾液、又は脳組織である請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 6】

前記生物学的サンプルが、血漿又は血清である請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 7】

前記脳損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I ) 又は慢性外傷性脳症である請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 8】

前記 少なくとも 1 つの m i R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブの定量が、ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R )、インサイチュハイブリダイゼーション、ノーザンブロット、又は遺伝子チップ解析を 行うことを含む請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 9】

前記 m i R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブが、D N A を含む請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 10】

前記マイクロ R N A のコントロール発現レベルが、脳損傷に罹る前の前記患者から 予め得られたサンプルから得られる請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 11】

前記生物学的サンプルが、脳損傷が疑われてから 7 2 時間以内に前記患者から 予め得られたものである請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 12】

一定期間に亘って 予め前記患者から得られた生物学的サンプルに対して繰り返され、前記マイクロ R N A の発現レベルの経時変化が前記脳損傷の進行又は回復を示す請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 13】

前記 少なくとも 1 つの m i R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブが、配列番号 1 ~ 6 9 から選択される配列に対して 少なくとも 9 0 % の相補性を有する請求項 1 に記載の e x v i v o での方法。

## 【請求項 14】

患者における脳損傷の 検出を補助する e x v i v o での方法であって、

予め患者から得られた血液、血漿、又は血清サンプルを、配列番号 1 ~ 6 9 から選択される配列に対して 少なくとも 7 0 % の相補性を有する 少なくとも 1 つの m i R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブと接触させる工程と、

前記 少なくとも 1 つの m i R 特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブを定量することによって、配列番号 1 ~ 6 9 によって表される 少なくとも 1 つのマイクロ R N A の発現レベルを決定する工程と、

前記発現レベルを 予め健康被験体から得られた生物学的サンプルにおける コントロール発現レベルと比較する工程とを含み、

前記患者及びコントロールのマイクロ R N A 発現レベル間の差が 1 . 2 倍以上であることが、前記患者が脳損傷に罹患していることを示すことを特徴とする方法。

**【請求項 15】**

前記患者及びコントロールのマイクロRNA発現レベル間の差が、前記患者が脳損傷に罹患していることを示す場合、前記患者が治療的に有効な量の抗酸化剤での治療を必要として決定する工程を更に含む請求項14に記載のex vivoでの方法。

**【請求項 16】**

脳損傷を検出するためのキットであって、(a)配列番号1～69から選択される配列に対して少なくとも70%の相補性を有する1以上のmiR特異的オリゴヌクレオチドプローブと、(b)1以上のコントロールサンプルと、(c)脳損傷を検出するための前記プローブ及び前記コントロールサンプルの使用について示す説明書とを含むことを特徴とするキット。

**【請求項 17】**

以下の工程を含む方法により患者における脳損傷を検出するための組成物の製造における配列番号1～69から選択される配列に対して少なくとも70%の相補性を有する少なくとも1つのmiR特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブの使用：

(i) 予め患者から得られた生物学的サンプルを、配列番号1～69から選択される配列に対して少なくとも70%の相補性を有する少なくとも1つのmiR特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブと接触させる工程と、

(ii) 前記少なくとも1つのmiR特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブを定量することによって、配列番号1～69によって表される少なくとも1つのマイクロRNAの発現レベルを決定する工程と、

(iii) 前記発現レベルを予め健常被験体から得られた生物学的サンプルにおけるコントロール発現レベルと比較する工程とを含み、

前記患者及びコントロールのマイクロRNA発現レベル間の差が1.2倍以上であることが、前記患者が脳損傷に罹患していることを示す。

**【請求項 18】**

患者における脳損傷の治療における医薬の製造における治療的に有効な量の抗酸化剤の使用であって、

前記患者は、以下の工程を含む方法により脳損傷に罹患していると決定されている：

(i) 予め患者から得られた生物学的サンプルを、配列番号1～69から選択される配列に対して少なくとも70%の相補性を有する少なくとも1つのmiR特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブと接触させる工程と、

(ii) 前記少なくとも1つのmiR特異的オリゴデオキシヌクレオチドプローブを定量することによって、配列番号1～69によって表される少なくとも1つのマイクロRNAの発現レベルを決定する工程と、

(iii) 前記発現レベルを予め健常被験体から得られた生物学的サンプルにおけるコントロール発現レベルと比較する工程と、

(iv) 前記患者及びコントロールのマイクロRNA発現レベル間の差が1.2倍以上であると決定する工程。

**【請求項 19】**

前記抗酸化剤が、アルファ-トコフェロール、アスコルベート、コエンザイムQ、アルファ-リポ酸、クルクミン、グルタチオン、尿酸、カロテン、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、ペルオキシレドキシシ、チオレドキシシ、メシル酸チリラザド、及びNXY-059からなる群から選択される請求項18に記載の使用。