

【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28年2月25日(2016.2.25)

【公表番号】特表2015-508887(P2015-508887A)

【公表日】平成27年3月23日(2015.3.23)

【年通号数】公開・登録公報2015-019

【出願番号】特願2014-555851(P2014-555851)

【国際特許分類】

G 01 N 33/53 (2006.01)

G 01 N 33/543 (2006.01)

C 12 Q 1/02 (2006.01)

C 07 K 19/00 (2006.01)

【F I】

G 01 N 33/53 D

G 01 N 33/543 5 0 1 A

G 01 N 33/543 5 4 1 Z

C 12 Q 1/02 Z N A

C 07 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月25日(2015.12.25)

【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】

インフラマソームタンパク質プロファイルを、中枢神経系(CNS)損傷を有する患者についての予後の指標とする方法であって、

インフラマソームタンパク質プロファイルを作成するために、損傷の1週間以内に該患者から得られる生物学的サンプルにおける少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップを含み、該インフラマソームタンパク質プロファイルが、該患者の予後を示す方法。

【請求項2】

あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べた、少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの上昇が、経過観察評価に際して1~3のグラスゴーアウトカムスケール(GOS)スコアを有する患者を予測する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、ヌクレオチド結合ロイシンリチリピートピリンドメイン含有タンパク質1(NLRP1)、カスパーゼ動員ドメイン含有アポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)、カスパーゼ-1、またはその組み合わせである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、カスパーゼ-1のp20サブユニットである、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記CNS損傷が、脊髄損傷または外傷性脳損傷である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べた、少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの低下が、経過観察評価に際して4または5のGOSスコアを有する患者を予測する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記生物学的サンプルが、脳脊髄液(CSF)、CNS微小透析液、唾液、血清、プラスマ、または尿である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、免疫プロットまたはELISAによって測定される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記患者が、小児患者である、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記インフラマソームタンパク質プロファイルが、あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲と比べて、前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの上昇を含む場合、前記患者は神経保護処置が施される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記神経保護処置が、低体温、メチルプレドニゾロン、17-エストラジオール、17-エストラジオール、ジンセノサイド、プロゲステロン、シンバスタチン、デブレンール、ミノサイクリン、またはレスベラトロールである、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記神経保護処置が、インフラマソームタンパク質またはそのエピトープに結合する分子である、請求項10に記載の方法である。

【請求項13】

前記分子が、配列番号1、2、3または4を含むタンパク質に特異的に結合する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記分子が、アプタマー、抗体またはその結合フラグメントである、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

CNS損傷またはより重度のCNS損傷と関連するタンパク質の特徴の存在を、CNS損傷を有することが疑われる患者の指標とする方法であって、
CNS損傷と一致する臨床症状を示す患者由来の生物学的サンプルにおける少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップ、
該タンパク質の特徴の存在または非存在を決定するステップであって、該タンパク質の特徴が、前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの上昇を含むステップ、
を含み、該タンパク質の特徴の存在が、CNS損傷またはより重度のCNS損傷を有する患者を示す、方法。

【請求項16】

前記タンパク質の特徴における前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、コントロールサンプルにおける前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルに比べて増強される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記タンパク質の特徴における前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べて増強される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記CNS損傷が、脊髄損傷または外傷性脳損傷である、請求項15に記載の方法。

【請求項19】

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、NLRP1、ASC、およびカ

スパーゼ - 1 またはその組み合わせである、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記タンパク質の特徴が、カスパーゼ - 1、N L R P 1、およびA S C のそれぞれについてのレベルの上昇を含む、請求項 1_9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記タンパク質の特徴が、カスパーゼ - 1 の p 2 0 サブユニットについてのレベルの上昇を含む、請求項 1_9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる 1 週間以内に得られる、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる 5 日以内に得られる、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる 3 日以内に得られる、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記生物学的サンプルが、脳脊髄液 (C S F) 、C N S 微小透析液、唾液、血清、プラスマ、または尿である、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記患者が、American Spinal Cord Injury Association (ASIA) Impairment Scale で A または B の評点を有する、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記患者が、3 ~ 1 2 のグラスゴーコーマスケール (G C S) スコアを有する、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記患者が、3 ~ 8 の G C S スコアを有する、請求項 2_7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記患者が、小児患者である、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記少なくとも 1 つのインフラマソームタンパク質のレベルが、免疫プロットまたは E L I S A によって測定される、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記タンパク質の特徴が同定される場合に、前記患者は、神経保護処置を投与するのに適している、請求項 1_5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記神経保護処置が、低体温、メチルプレドニゾロン、17 - エストラジオール、17 - エストラジオール、ジンセノサイド、プロゲステロン、シンバスタチン、デブレンール、ミノサイクリン、およびレスベラトロールである、請求項 3_1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

神経保護処置後に該患者から得られる生物学的サンプルにおける前記少なくとも 1 つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップ、

該神経保護処置に対するポジティブな応答と関連する処置タンパク質の特徴を作成するステップであって、該処置タンパク質の特徴が、少なくとも 1 つのインフラマソームタンパク質のレベルの低下を含むステップ、

を含み、該処置タンパク質の特徴の存在が、該神経保護処置に対してポジティブに応答する患者を示す、請求項 3_1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

1 つ以上のインフラマソームタンパク質に対して特異的に結合する標識結合パートナー

を含む、CNS損傷と関連するインフラマソームタンパク質プロファイルを作成するためのキットであって、前記1つ以上のインフラマソームタンパク質が、NLRP1、ASC、カスパーゼ-1、およびその組み合わせからなる群から選択されるキット。

【請求項35】

前記キットが、NLRP1、ASC、およびカスパーゼ-1のそれぞれに対して特異的に結合する標識結合パートナーを含む、請求項34に記載のキット。

【請求項36】

前記標識結合パートナーが、標識抗体もしくはそのフラグメント、アブタマー、またはペプチドである、請求項34に記載のキット。

【請求項37】

前記結合パートナーが、金属ナノ粒子、蛍光標識、または酵素標識により標識される、請求項34に記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本発明はまた、CNS損傷と関連するインフラマソームタンパク質プロファイルを作成するためのキットを含む。一実施形態において、キットが、1つ以上のインフラマソームタンパク質に対して特異的に結合する、標識抗体またはそのフラグメントなどのような標識結合パートナーを含み、前記1つ以上のインフラマソームタンパク質が、NLRP1、ASC、カスパーゼ-1、およびその組み合わせからなる群から選択される。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目1)

中枢神経系(CNS)損傷を有することが疑われる患者を評価するための方法であって

CNS損傷と一致する臨床症状を示す患者由来の生物学的サンプルを提供するステップ、該生物学的サンプルにおける少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップ、

CNS損傷またはより重度のCNS損傷と関連するタンパク質の特徴の存在または非存在を決定するステップであって、該タンパク質の特徴が、前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの上昇を含むステップ、および

CNS損傷またはより重度のCNS損傷を有するとして、該タンパク質の特徴の存在を示す患者を選択するステップを含む方法。

(項目2)

該タンパク質の特徴における前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、コントロールサンプルにおける前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルに比べて増強される、項目1に記載の方法。

(項目3)

該タンパク質の特徴における前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べて増強される、項目1に記載の方法。

(項目4)

該CNS損傷が、脊髄損傷または外傷性脳損傷である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、ヌクレオチド結合ロイシンリップリピートビリンドメイン含有タンパク質1(NLRP1)、カスパーゼ動員ドメイン含有アポトーシス関連スペック様タンパク質(ASC)、およびカスパーゼ-1またはその組み合わせである、項目1に記載の方法。

(項目6)

該タンパク質の特徴が、カスパーゼ-1、NLRP1、およびASCのそれぞれについてのレベルの上昇を含む、項目6に記載の方法。

(項目7)

該タンパク質の特徴が、カスパーゼ-1のp20サブユニットについてのレベルの上昇を含む、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる1週間以内に得られる、項目1に記載の方法。

。(項目9)

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる5日以内に得られる、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記生物学的サンプルが、損傷が疑われる3日以内に得られる、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記生物学的サンプルが、脳脊髄液(CSF)、CNS微小透析液、唾液、血清、プラスマ、または尿である、項目1に記載の方法。

(項目12)

該患者が、American Spinal Cord Injury Association (ASIA) Impairment ScaleでAまたはBの評点を有する、項目1に記載の方法。

(項目13)

該患者が、3~12のグラスゴーコーマスケール(GCS)スコアを有する、項目1に記載の方法。

(項目14)

該患者が、3~8のGCSスコアを有する、項目13に記載の方法。

(項目15)

該患者が、小児患者である、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、免疫プロットまたはELISAによって測定される、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記タンパク質の特徴が同定される場合に、患者に対して神経保護処置を投与するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目18)

該神経保護処置が、低体温、メチルプレドニゾロン、17-エストラジオール、17-エストラジオール、ジンセノサイド、プロゲステロン、シンバスタチン、デプレニル、ミノサイクリン、およびレスベラトロールである、項目17に記載の方法。

(項目19)

神経保護処置後に該患者から得られる生物学的サンプルにおける前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップ、

該神経保護処置に対するポジティブな応答と関連する処置タンパク質の特徴を作成するステップであって、該処置タンパク質の特徴が、少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの低下を含むステップ、および

該神経保護処置に対してポジティブに応答するとして該処置タンパク質の特徴の存在を示す患者を同定するステップをさらに含む、項目17に記載の方法。

(項目20)

1つ以上のインフラマソームタンパク質に対して特異的に結合する標識結合パートナーを含む、CNS損傷と関連するインフラマソームタンパク質プロファイルを作成するためのキットであって、前記1つ以上のインフラマソームタンパク質が、NLRP1、ASC、カスパーゼ-1、およびその組み合わせからなる群から選択されるキット。

(項目21)

該キットが、NLRP1、ASC、およびカスパーゼ-1のそれぞれに対して特異的に結合する標識結合パートナーを含む、項目20に記載のキット。

(項目22)

該標識結合パートナーが、標識抗体もしくはそのフラグメント、アプタマー、またはペプチドである、項目20に記載のキット。

(項目23)

該結合パートナーが、金属ナノ粒子、蛍光標識、または酵素標識により標識される、項目20に記載のキット。

(項目24)

CNS損傷を有する患者についての予後を決定するための方法であって、損傷の1週間以内に該患者から得られる生物学的サンプルを提供するステップおよびインフラマソームタンパク質プロファイルを作成するために、該生物学的サンプルにおける少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルを測定するステップを含み、該インフラマソームタンパク質プロファイルが、該患者の予後を示す方法。

(項目25)

あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べた、少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの上昇が、経過観察評価に際して1～3のグラスゴーアウトカムスケール(GOS)スコアを有する患者を予測する、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、NLRP1、ASC、カスパーゼ-1、またはその組み合わせである、項目24に記載の方法。

(項目27)

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質が、カスパーゼ-1のp20サブユニットである、項目26に記載の方法。

(項目28)

該CNS損傷が、脊髄損傷または外傷性脳損傷である、項目24に記載の方法。

(項目29)

あらかじめ決定された基準値または基準値の範囲に比べた、少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルの低下が、経過観察評価に際して4または5のGOSスコアを有する患者を予測する、項目24に記載の方法。

(項目30)

前記生物学的サンプルが、CSF、CNS微小透析液、唾液、血清、プラスマ、または尿である、項目24に記載の方法。

(項目31)

前記少なくとも1つのインフラマソームタンパク質のレベルが、免疫プロットまたはELISAによって測定される、項目24に記載の方法。

(項目32)

該患者が、小児患者である、項目24に記載の方法。