

【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24年12月13日(2012.12.13)

【公表番号】特表2012-507026(P2012-507026A)

【公表日】平成24年3月22日(2012.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-012

【出願番号】特願2011-533750(P2011-533750)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/48 Z

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月26日(2012.10.26)

【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】

心臓病を進行させる危険性が増加している心筋梗塞患者を同定する方法であって、
 - 梗塞後に、患者からの体液試料を、血管内皮増殖因子B(VEGFB)、トロンボスポンジン-1(THBS1)および/または胎盤増殖因子(PGF)のレベルについてアッセイするステップと、
 - VEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルを、対照と比較するステップと、
 - 前記比較に基づいて、患者が心臓病を進行させる危険性が増加しているかを決定するステップと
 を含む方法。

【請求項2】

対照が、種々の臨床成績を有する梗塞患者の集団から得ることができる参照値である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

対照が、前記患者からのさらなる試料からのVEGFB、THBS1および/またはPGFの対応するレベルである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

さらなる試料が、患者からの先行試料であり、以下の少なくとも1つが、前記患者が前記心臓病に罹患する可能性の増加を示す、請求項3に記載の方法：

- アッセイした患者試料における、先行試料のVEGFBと比較してより低いレベルのVEGFB；

- アッセイした患者試料における、先行試料のTHBS1と比較してより高いレベルのTHBS1；お

よび/または

-アッセイした患者試料における、先行試料のPGFと比較してより高いレベルのPGF。

【請求項 5】

心臓病が、心筋梗塞、急性冠症候群、虚血性心筋症もしくは非虚血性心筋症であるか、または患者が、心不全もしくは心室リモデリングを進行させるかまたはそれに罹患する、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

患者から採集される体液試料が、血液試料、組織液試料、血漿試料、血清試料または尿試料である、請求項1から5のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

アッセイされるVEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルが、mRNAレベルまたは血漿タンパク質レベルである、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

VEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルが、心筋梗塞の日にアッセイされる、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

決定が、最近傍統計解析比較法による、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

1または複数のMI患者について、VEGFB、THBS1および/もしくはPGFの少なくとも1つのレベルまたは値の分析、ならびにその患者についての関連する臨床成績を含むデータを収集して、特定の臨床成績と関連するVEGFB、THBS1および/またはPGFについての特徴データを創出するステップをさらに含む、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

分類器が、予後を決定するために用いられ、分類器が、PAM、KstarおよびSVMのようなプログラムを含む、請求項1から10のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

体液試料が、VEGFBのレベルについてアッセイされ、VEGFB参照レベルと比較され、所望により、体液試料が、THBS1もしくはPGFのいずれかまたは両方のレベルについてアッセイされ、対応するTHBS1またはPGF参照レベルと比較される、請求項1から11のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

心臓病を進行させる危険性が増加している心筋梗塞患者を同定する方法であって、
-MI後患者からの体液試料を、VEGFB、THBS1および/もしくはPGFのmRNAまたは血漿タンパク質レベルについて分析して、患者の特徴データを決定し、この特徴データを、前記患者における心不全の発症率に關係する特定の臨床成績と関連付け、この特徴データをデータベースに入力するステップと、
-前記分析を複数のMI後患者について反復して、HFとVEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルとの關係に関する参照情報を含むようにデータベースに格納するステップと、
-予後が未知のMI後患者の特徴データを決定するステップと、
-前記患者からのVEGFB、THBS1および/またはPGFレベルについての特徴データを処理して、それをデータベース内の特徴データと比較するステップと、
-比較の結果に応じて、患者についての可能性のある予後を出力するステップとを含む方法。

【請求項 14】

心臓病の危険性の増加が、それぞれ照会した試料と比較して、比較的高いレベルのVEGFB mRNA(対数比>-1.4)、相対的に低いレベルのTHBS1(対数比<0)および/または相対的に低いレベルのPGF(対数比<-0.1)を有する梗塞参照試料に關係して決定される、請求項1から13のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

比の値が、少なくとも1または2%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも10%、少な

くとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、および50%までからなる群より選択される量で変動する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

BNPのレベルをアッセイするステップと、これをBNP参照試料と比較するステップとをさらに含む、請求項1から15のいずれかに記載の方法。

【請求項17】

心筋梗塞患者についての予後を確立する方法であって、

- 梗塞後に、患者からの体液試料を、血管内皮増殖因子B(VEGFB)のレベルならびにトロンボスポンジン-1(THBS1)および/または胎盤増殖因子(PGF)のレベルについてアッセイするステップと、

- VEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルを、対照と比較するステップと、

- 前記比較に基づいて前記患者についての予後を決定するステップと

を含む方法。

【請求項18】

心筋梗塞患者についての予後を確立する方法であって、

- 梗塞後に、患者からの体液試料を、血管内皮増殖因子B(VEGFB)のレベルならびにトロンボスポンジン-1(THBS1)および/または胎盤増殖因子(PGF)のレベルについてアッセイするステップと、

- 予め構築された統計プログラム(「分類器」ともよばれる)に、VEGFB、THBS1およびPGFのレベルを問い合わせるステップと

を含み、

- 高いレベルのVEGFBと低いレベルのTHBS1およびPGFとが、前記心臓病を進行させる可能性の減少と関連し、

- 分類器により、患者が前記心臓病を進行させる可能性が減少しているかが示される方法。

【請求項19】

心臓病の危険性が低減している心筋梗塞患者を同定する方法であって、

- 梗塞後に、患者からの体液試料を、血管内皮増殖因子B(VEGFB)のレベルならびにトロンボスポンジン-1(THBS1)および/または胎盤増殖因子(PGF)のレベルについてアッセイするステップと、

- VEGFB、THBS1および/またはPGFのレベルを、対照と比較するステップと、

- 前記比較に基づいて、患者が心臓病を発症する危険性が低減しているかを決定するステップと

を含む方法。

【請求項20】

試料中のVEGFBレベルをアッセイする方法であって、

(a) 試料を、支持体に固定化された少なくとも1つの捕捉試薬と接触させて、固定化捕捉試薬-試料複合体を形成するステップと、

(b) 試料を、少なくとも1つの固定化捕捉試薬から分離するステップと、

(c) 固定化捕捉試薬-試料複合体を、VEGFBに特異的な二次抗体と接触させ、所望により、二次抗体を、二次抗体に特異的な三次抗体と接触させるステップと、

(d) 二次抗体または三次抗体を、検出手段と接合したストレプトアビジンのような結合分子と接触させるステップと、

(e) 捕捉試薬と結合した二次抗体または三次抗体のレベルを、検出手段を用いて測定するステップと

を含む方法。

【請求項21】

(a) 支持体に固定化された少なくとも1つの捕捉試薬と、

(b) VEGFB186および/またはVEGFB167に特異的な二次抗体と、

(c) 所望により、二次抗体に特異的な三次抗体と、

(d)検出手段と接合したストレプトアビジンのような結合分子と、
(e)捕捉試薬と結合した二次抗体または三次抗体のレベルを、検出手段を用いて測定するための手段と

を含む、生体液中のVEGFB186およびVEGFB167のレベルを測定するためのELISAキット。

【請求項 2 2】

MI患者からの特徴データを含むデータベースであって、データが、MI後にアッセイされたVEGFB、THBS1およびPGFのレベルの少なくとも1つと一致する患者の臨床成績を含むデータベース。

【請求項 2 3】

患者の臨床成績が、MI後にアッセイされたVEGFBのレベルと一致する、請求項22に記載のデータベース。

【請求項 2 4】

請求項22もしくは23のいずれか一項に記載のデータベースにアクセスし、かつ/またはクエリを処理するための比較デバイス。

【請求項 2 5】

請求項22または23のいずれか一項に記載のデータベースと、データベースにアクセスしかつ/またはそれを操作するための請求項24に記載の少なくとも1つの比較デバイスとを含むシステム。

【請求項 2 6】

MI患者からの特徴データを含むデータベース、ならびに前記データベースにアクセスしかつ/または前記データベースを操作し、かつクエリを処理するための少なくとも1つの比較デバイスを含むシステムであって、前記データが、MI後にアッセイされたVEGFB、THBS1およびPGFのレベルの少なくとも1つと一致する患者の臨床成績を含む、システム。

【請求項 2 7】

前記患者の前記臨床成績が、MI後にアッセイされたVEGFBのレベルと一致する、請求項26に記載のシステム。