

【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31年4月18日(2019.4.18)

【公表番号】特表2018-514189(P2018-514189A)

【公表日】平成30年6月7日(2018.6.7)

【年通号数】公開・登録公報2018-021

【出願番号】特願2017-546801(P2017-546801)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/48 Z

C 1 2 M 1/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月5日(2019.3.5)

【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】

対象における敗血症の診断を補助するための方法であって、

a) 前記対象由来の生体試料中のバイオマーカーCEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1、及びHLA-DPB1の発現レベルを測定することと、

b) 前記バイオマーカーのそれぞれの基準値範囲に関連して各バイオマーカーの発現レベルを分析することと、を含み、非感染対照対象の前記バイオマーカーの前記基準値範囲と比較して、増加した前記バイオマーカーCEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、及びC3AR1の発現レベル、ならびに低下した前記バイオマーカーKIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1、及びHLA-DPB1の発現レベルが、前記対象が敗血症を有する可能性が高いことを示す、前記方法

【請求項2】

前記バイオマーカーの発現レベルが、感染対象または非感染対象の時間一致基準値範囲と比較される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

以下の式に従って前記バイオマーカーの発現レベルに基づいて前記対象の敗血症スコアを計算することをさらに含み、

【数 1】

$$\frac{6}{\sqrt{(CEACAM1 * ZDHHC19 * C9orf95 * GNA15 * BATF * C3AR1)}} - \frac{5}{6} \sqrt[5]{(KIAA1370 * TGFBI * MTCH1 * RPGRIP1 * HLA - DPB1)}$$

非感染対照対象の基準値範囲と比較してより高い前記対象の敗血症スコアが、前記対象が敗血症を有する可能性が高いことを示す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

敗血症の診断を非感染性炎症状態と区別することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記非感染性炎症状態が、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、自己免疫疾患、外傷性損傷、及び手術からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記バイオマーカの発現レベルの測定が、マイクロアレイ分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、ノーザンブロット、または遺伝子発現連続分析 (SAGE) を行うことを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記生体試料が、全血、パフィーコート、血漿、血清、末梢血単核細胞 (PBMC)、帯状核細胞、好中球、単球、または T 細胞を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

対象における敗血症の診断を補助するための方法であって、以下の式

【数 2】

$$\frac{6}{\sqrt{(CEACAM1 * ZDHHC19 * C9orf95 * GNA15 * BATF * C3AR1)}} - \frac{5}{6} \sqrt[5]{(KIAA1370 * TGFBI * MTCH1 * RPGRIP1 * HLA - DPB1)}$$

に従って前記バイオマーカの発現レベルに基づいて前記対象の敗血症スコアを決定することを含み、

非感染対照対象の基準値範囲と比較してより高い前記対象の敗血症スコアが、前記対象が敗血症を有する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項 10】

対象における敗血症を治療するための療法の有効性を監視するための方法であって、前記対象が前記療法を受ける前の前記対象由来の第 1 の試料中及び前記対象が前記療法を受けた後の前記対象由来の第 2 の試料中のバイオマーカ CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1、及び HLA-DPB1 の発現レベルを測定することを含み、前記第 1 の試料中の前記バイオマーカの発現レベルと比較して、前記第 2 の試料中の増加した前記バイオマーカ CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、及び C3AR1 の発現レベル、ならびに低下した前記バイオマーカ KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1、及び HLA-DPB1 の発現レベルが、前記対象が悪化している可能性が高いことを示し、前記第 1 の試料中の前記バイオマーカの発現レベルと比較して、前記第 2 の試料中の低下した前記バイオマーカ CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、及び C3AR1 の発現レベル、ならびに増加した前記バイオマーカ KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1、及び HLA-DPB1 の発現レベルが、前記対象が

改善している可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項 1 1】

前記対象の敗血症スコアを計算することをさらに含み、前記第 1 の試料の前記敗血症スコアと比較してより高い前記第 2 の試料の敗血症スコアが、前記対象が悪化している可能性が高いことを示し、前記第 1 の試料の前記敗血症スコアと比較してより低い前記第 2 の試料の敗血症スコアが、前記対象が改善している可能性が高いことを示す、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 の発現レベルを測定するための薬剤を含む、キット。

【請求項 1 3】

マイクロアレイをさらに含む、請求項 1 2 に記載のキット。

【請求項 1 4】

前記キットが、C E A C A M 1 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、Z D H H C 1 9 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、C 9 o r f 9 5 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、G N A 1 5 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、B A T F ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、C 3 A R 1 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、K I A A 1 3 7 0 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、T G F B I ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、M T C H 1 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、R P G R I P 1 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、及び H L A - D P B 1 ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含むマイクロアレイを含む、請求項 1 3 に記載のキット。

【請求項 1 5】

電子形態または紙形態で、各バイオマーカーの検出されたレベルを敗血症と関連させる指示を含む情報をさらに含む、請求項 1 2 に記載のキット。

【請求項 1 6】

敗血症を有する疑いのある患者の診断を補助するためのコンピュータ実施方法であって、前記コンピュータが、

a) 前記患者由来の生体試料中のバイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 の発現レベルの値を含む入力された患者データを受け取るステップと、

b) 各バイオマーカーの前記レベルを分析し、各バイオマーカーのそれぞれの基準値範囲と比較するステップと、

c) 以下の式に従って前記バイオマーカーの発現レベルに基づいて前記患者の敗血症スコアを計算するステップと、

【数 3】

$$\sqrt[6]{(CEACAM1 * ZDHHC19 * C9orf95 * GNA15 * BATF * C3AR1) -}$$

$$5/6 \sqrt[5]{(KIAA1370 * TGFBI * MTCH1 * RPGRIP1 * HLA - DPB1)}$$

d) 前記敗血症スコアの値に基づいて前記患者が敗血症を有する可能性を計算するステップであって、非感染対照対象の基準値範囲と比較してより高い前記患者の敗血症スコアが、前記患者が敗血症を有する可能性が高いことを示す、計算するステップと、

e) 前記患者の診断に関する情報を表示するステップと、を含むステップを行う、前記

方法。

【請求項 17】

前記生体試料が、全血、パフィーコート、血漿、血清、末梢血単核細胞（P B M C）、带状核細胞、好中球、単球、または T 細胞を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

請求項 16 に記載の方法を行うための診断システムであって、

- a) データを記憶するためのストレージコンポーネントであって、前記対象の診断を決定する指示を内部に記憶させている、ストレージコンポーネントと、
- b) データを処理するためのコンピュータプロセッサであって、前記ストレージコンポーネントに連結されており、前記ストレージコンポーネントに記憶された前記指示を実行して、患者データを受け取り、かつ 1 つ以上のアルゴリズムに従って患者データを分析するように構成されている、コンピュータプロセッサと、
- c) 前記患者の診断に関する情報を表示するためのディスプレイコンポーネントと、を備える、前記診断システム。

【請求項 19】

前記ストレージコンポーネントが、多変量線形判別分析（L D A）、受信者動作特性（R O C）分析、アンサンブルデータマイニング法、マイクロアレイ細胞特異的有意性分析（c s S A M）、及び多次元タンパク質同定技術（M U D P I T）分析を行う指示をさらに含む、請求項 18 に記載の診断システム。

【請求項 20】

複数のインビトロ複合体を含む組成物であって、前記複数のインビトロ複合体が、バイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 遺伝子配列を含む核酸にハイブリダイズされた標識プローブ、前記バイオマーカー遺伝子配列にハイブリダイズされた前記標識プローブ、またはそれらの補体を含み、前記核酸が、敗血症を有する患者から抽出されるか、または敗血症を有する前記患者から抽出された前記核酸の増幅産物である、前記組成物。

【請求項 21】

前記インビトロ複合体が検出デバイス内にある、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記標識プローブが、蛍光標識、生物発光標識、化学発光標識、比色標識、または同位体標識を含む、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

患者における敗血症の診断を補助するための方法であって、

- a) 前記患者由来の生体試料由来の前記バイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 核酸、または前記バイオマーカー核酸の増幅産物を、前記バイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 遺伝子配列を検出することができる標識プローブ、前記バイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、C 3 A R 1、K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、及び H L A - D P B 1 遺伝子配列にハイブリダイズすることができる前記標識プローブ、またはそれらの補体と接触させて、請求項 20 に記載の組成物を産生することと、
- b) 前記インビトロ複合体の量を測定して、前記生体試料中の前記バイオマーカー核酸の発現レベルを決定することと、
- c) 前記バイオマーカー核酸のそれぞれの基準値範囲に関連して前記バイオマーカー核酸の発現レベルを分析することと、を含み、対照対象の前記バイオマーカー核酸の基準値範囲と比較して、増加した前記バイオマーカー C E A C A M 1、Z D H H C 1 9、C 9 o r f 9 5、G N A 1 5、B A T F、または C 3 A R 1 核酸の発現レベルが、前記患者が敗

血症を有する可能性が高いことを示すか、または対照対象の前記バイオマーカー核酸の基準値範囲と比較して、低下した前記バイオマーカー K I A A 1 3 7 0、T G F B I、M T C H 1、R P G R I P 1、または H L A - D P B 1 核酸の発現レベルが、前記患者が敗血症を有する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項 2 4】

前記バイオマーカー核酸の発現レベルに基づいて前記患者の敗血症スコアを計算することをさらに含み、前記対照対象の前記基準値範囲と比較してより高い前記患者の敗血症スコアが、前記患者が敗血症を有する可能性が高いことを示す、請求項 2 3 に記載の方法。

