

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-511721**(P2015-511721A)**(43) 公表日 **平成27年4月20日 (2015. 4. 20)**

(51) Int. Cl.

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

F I

G O 1 N 33/53

テーマコード (参考)

K

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願2015-502555 (P2015-502555)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月21日 (2013. 3. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年11月25日 (2014. 11. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2013/050277
 (87) 国際公開番号 W02013/144957
 (87) 国際公開日 平成25年10月3日 (2013. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/615, 465
 (32) 優先日 平成24年3月26日 (2012. 3. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514045290
 イエダ リサーチ アンド ディベロップ
 メント カンパニー リミテッド
 イスラエル国 7 6 1 0 0 レホボト, ピ
 ー オー ボックス 95 アット ワイ
 ツマン インスティテュート オブ サイ
 エンス
 (71) 出願人 514243759
 ニューロクエスト リミテッド
 イスラエル国 2 0 1 7 9 ミスガブ ビ
 ジネス パーク, ミスガブ ペンチャー
 アクセラレーター
 (74) 代理人 100077012
 弁理士 岩谷 龍

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病の診断のための細胞マーカーおよびアルツハイマー病の進行の細胞マーカー

(57) 【要約】

本発明は、アルツハイマー病の早期診断方法、およびアルツハイマー病患者におけるアルツハイマー病の治療の有効性を測定する方法、すなわち、血液中の細胞マーカーを使用してアルツハイマー病の進行をモニタリングする方法；ならびにこれらの方法を実施するためのキットを提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

試験した個体がアルツハイマー病（A D）である可能性を診断する方法であって、
（i）前記個体から得た末梢血試料中のガンマ・デルタ（ $\gamma\delta$ ）T細胞のレベルと、少なくとも1種の骨髓由来抑制細胞（M D S C）のレベルとを測定すること；ならびに
（ii）（i）で測定したレベルと、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベル範囲および前記少なくとも1種のM D S Cのレベル範囲により示される基準レベルとを比較して、（i）の測定レベルを基準レベルに対する相対レベルとして表した分析結果を得ること

を含み、

前記個体の $\gamma\delta$ T細胞のレベルに上昇が見られ、かつ前記少なくとも1種のM D S Cのレベルのいずれにも変化が見られない場合、前記個体がA Dである可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記少なくとも1種のM D S Cが、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞、またはLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記少なくとも1種のM D S CがCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞であることを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記工程（i）において、前記血液試料中の少なくとも1種の炎症性単球のレベルを測定すること；および

前記工程（ii）において、前記少なくとも1種の炎症性単球のレベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の前記少なくとも1種の炎症性単球のレベル範囲で示される基準レベルと比較すること

をさらに含み、

前記個体の $\gamma\delta$ T細胞のレベルに上昇が見られ、前記少なくとも1種のM D S Cのレベルのいずれにも変化が見られず、かつ前記少なくとも1種の炎症性単球のうちの少なくとも1種においてレベルの上昇が見られる場合、前記個体がA Dである可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも1種の炎症性単球がCD14⁺/CD16⁺細胞であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記工程（i）において、 $\gamma\delta$ T細胞のレベルと、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞のレベルと、CD14⁺/CD16⁺細胞のレベルとを測定することを特徴とする請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記個体から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベルが、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベルよりも少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または100%高いこと；および

前記個体から得た血液試料中のCD14⁺/CD16⁺細胞のレベルが、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のCD14⁺/CD16⁺細胞のレベルよりも少なくとも30%、35%、40%、45%または50%高いことを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

試験した個体がアルツハイマー病である可能性を診断する方法であって、

（i）前記個体から得た末梢血試料中のガンマ・デルタ（ $\gamma\delta$ ）T細胞のレベルと、CD11

10

20

30

40

50

b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞のレベルと、CD14⁺/CD16⁺細胞のレベルとを測定すること；ならびに
(ii) (i) で測定したレベルと、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベル範囲、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞のレベル範囲およびCD14⁺/CD16⁺細胞のレベル範囲で示される基準レベルとを比較して、(i) の測定レベルを基準レベルに対する相対レベルとして表した分析結果を得ること

を含み、

前記個体の $\gamma\delta$ T 細胞レベルに上昇が見られ、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞レベルに変化が見られず、かつCD14⁺/CD16⁺細胞レベルに上昇が見られる場合、前記個体がADである可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法。

【請求項 9】

アルツハイマー病 (AD) に罹患していると診断された患者におけるADの治療の有効性を測定する方法であって、

(i) 2つの時点、すなわち前記治療の実施前または実施中である先の時点と、前記治療の実施中である後の時点とにおいて、前記患者から得た末梢血試料中のガンマ・デルタ ($\gamma\delta$) T 細胞のレベルを測定すること；および

(ii) 2つの時点で測定した $\gamma\delta$ T 細胞レベルを比較すること

を含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点先の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T 細胞レベルの低下が、前記治療の有効性と相関していることを特徴とする方法。

【請求項 10】

前記工程 (i) において、前記 2つの時点で前記血液試料中の少なくとも1種の炎症性単球のレベルを測定すること；および

前記工程 (ii) において、前記 2つの時点で測定した前記少なくとも1種の炎症性単球のレベルを比較すること

をさらに含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベル範囲および前記少なくとも1種の炎症性単球のうちの少なくとも1種のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点先の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T 細胞のレベルおよび / または前記少なくとも1種の炎症性単球のうちの少なくとも1種のレベルの低下が、前記治療の有効性と相関していることを特徴とする請求項 9に記載の方法。

【請求項 11】

前記少なくとも1種の炎症性単球がCD14⁺/CD16⁺細胞であることを特徴とする請求項 10に記載の方法。

【請求項 12】

前記先の時点が前記治療の実施前または実施中であり、前記後の時点が、前記先の時点から約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、またはそれ以降であることを特徴とする請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

試験した個体がアルツハイマー病 (AD) である可能性を診断するため、またはADに罹患していると診断された患者におけるADの治療の有効性を測定するためのキットであって、

(i) ガンマ・デルタ ($\gamma\delta$) T 細胞と少なくとも1種の骨髓由来抑制細胞 (MDSC) とを含む複数種の細胞；

(ii) 前記各細胞種に対する抗体；

(iii) 前記抗体を検出するための試薬；

(iv) 年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の前記各細胞種のレベル範囲で示される基準レベル；および

10

20

30

40

50

(v) 使用説明書

を含むキット。

【請求項 14】

前記複数種の細胞が少なくとも 1 種の炎症性単球をさらに含むことを特徴とする請求項 13 に記載のキット。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 種の炎症性単球が CD14⁺/CD16⁺ 細胞であることを特徴とする請求項 14 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、アルツハイマー病の早期診断方法およびアルツハイマー病の進行のモニタリング方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患はいずれも慢性進行性の経過をたどり、最終的には神経軸索損傷、アポトーシス、グリオシスなどの神経変性を引き起こす。これらの神経変性疾患の発生機序および病態生理は極めて複雑であり、部分的にしか理解されていない。疾患の違いに依らず、年齢は神経変性疾患の病態生理において重要な役割を果たす共通のリスクファクターである。さらに、興奮毒性、酸化ストレス、タンパク質の凝集、炎症、アポトーシスなどの病的事象がこれらの疾患の進行において一定の役割を果たしていることを示す実質的証拠がある。科学界および医学界により、20 年以上にわたり世界中で努力が尽くされ、知識が蓄積されてきたにもかかわらず、神経変性疾患はなお予防することができず、不治の病であり、その大部分は治療できない。さらに、確定診断を行うための客観的検査法も存在しない。一般的な神経変性疾患の診断は、進行期に臨床的評価を行うことによって実施されるが、そのときには損傷は既に深刻なものとなっており、疾患の進行を遅らせることのできる可能性は低い。

20

【0003】

免疫系は、多彩な細胞ネットワークを利用した元来生体に備わっているメカニズムであり、外来物に対する宿主防御や、組織の維持、治癒、再生および異常細胞増殖の監視 (すなわち腫瘍細胞または形質転換細胞の認識) を行っている。しかしながら、中枢神経系 (CNS) における末梢免疫細胞の活動は、どのようなものであっても望ましくないと長い間考えられてきた。脊椎動物の CNS には「血液脳関門」と呼ばれる特殊な防御機構 (CNS 内の毛細血管のタイトジャンクションによる物理的な防御障壁システム) が存在し、これによって、毒素、侵入病原体、炎症性細胞および巨大分子から保護されている。病態が存在しない正常な状態では、血液によって脳へと運ばれた免疫細胞が標準的な組織学的方法によって検出されることはほとんどない。健常な CNS 実質においては血液に運ばれた免疫細胞がほとんど存在しないことと、CNS は「免疫特権部位」であるという概念から、正常な状態の CNS は免疫細胞の活動が全く存在しない条件下において最も効果的に機能するという見解が一般的である。

30

40

【0004】

このような一般的な見解とは対照的に、神経系と免疫系とは相互に密接なコミュニケーションをとっていることが最近明らかになった。さらに、免疫細胞は、神経前駆細胞の増殖、生存、遊走および分化を包含する神経発生の様々なステップで一定の役割を果たしていることが分かっている (Ziv および Schwartz (2008) ; Ekdahl ら (2008)) 。

【0005】

活性化 T 細胞は、正常な状態、病的な状態のいずれにおいても CNS を常に監視していることが報告されており、また、活性化 T 細胞を除去した動物においては記憶力が低下するが、T 細胞を補充することによって記憶力を回復させることができることが報告されて

50

いる (Butovskyら (2006a) ; Kipnisら (2004) ; Zivら (2006)) 。

【 0 0 0 6 】

自己反応性 T 細胞は、正常な状態、病的な状態のいずれにおいても脳の正常な活動を維持するという有益な役割を果たしていることが様々な文献で報告されている (Schwartz (2001) ; Schoriら (2001) ; Mizrahiら (2002) ; Nevoら (2003) ; Nevoら (2004)) 。病態が存在しない条件下において、脳の活動 (たとえば集中的な学習活動など) に、ホメオスタシスの回復に必要な自己反応性 T 細胞による継続的支援が関わっていることが示唆されている。このような T 細胞は脳の辺縁部に存在する。「CNS の辺縁部」では、CNS に特異的な T 細胞が活性化されて、サイトカインおよび増殖因子を分泌するとともに、ミクログリアに直接作用し、ミクログリアがニューロンの生存および増殖を助けている。

10

【 0 0 0 7 】

最近になって分かったことであるが、損傷を受けた CNS において、免疫系は、増殖因子の分泌、死につつあるニューロンの除去、および環境からの毒性排除によって神経毒性を調節しており、このような知見は、免疫系が有益な作用と有害な作用とを拮抗させながら複雑な機構で CNS を調節していることを示唆している (Shakedら (2005) ; Shakedら (2004) ; Zivら (2006) ; Kipnisら (2004) ; Ron-Harel および Schwartz (2009)) 。

【 0 0 0 8 】

さらに、急性損傷に対する応答には、自己抗原に対するエフェクター T 細胞 (T - e f f) (自己免疫 T 細胞) が修復応答の一部として必要とされる (Rapalinoら (1998) ; Haubenら (2000) ; Haubenら (2003) ; Schwartz および Hauben (2002) ; Moalemら (1999) ; Yolesら (2001) ; Kipnisら (2001) ; Schwartzら (2003)) 。ただし、この活性は、自己免疫疾患を制御するためのメカニズムの一部を担う制御性 T 細胞 (T - r e g) によって嚴重に調節されなければならない (Taams および Akbar (2005)) (Kipnisら (2002) ; Schwartz および Kipnis (2002) ; Schwartz および Kipnis (2004) ; Kipnis および Schwartz (2005)) 。このように、自己免疫性の増強は、急性または慢性神経変性障害の動物モデルにおいて有益であることが示されている。

20

【 0 0 0 9 】

免疫老化として知られている年齢に依存した免疫力の低下は、宿主防御能の低下と関連しており、感染症に対する感受性の増加およびワクチン接種後の免疫獲得能の低下として現れる (Awら (2007)) 。高齢者における免疫力の低下の大部分は、造血幹細胞の機能が変化すること、および造血幹細胞から様々な免疫細胞系統への分化能が変化することに起因する。これは、年齢とともに胸腺が萎縮するのに伴って起こり、その結果、新たな外来抗原に対する応答に利用されるナイーブ細胞の数も減少する。しかしながら、組織の維持、治癒および再生における免疫系の役割については、ほとんど注目されてこなかった。免疫系のこのような役割は、脳の老化と記憶力の低下と免疫の老化との関連性を理解する上で特に重要である。

30

【 0 0 1 0 】

A D は年齢関連疾患である。A D の動物モデルにおいて、酢酸グラチラマーワクチン接種により適応免疫応答を増強すると、斑形成が低下し、神経発生が誘導された (Butovskyら (2006b)) 。さらに、この治療によって、A D 罹患脳への血液単球の動員が誘導された。また、血液から血液単球を除去すると、アミロイド斑の形成が有意に増加した (Butovskyら (2007)) 。さらに、同一の動物モデルを使用した進行病期における実験では、T 細胞応答の誘導に伴い、アミロイド斑が減少したことが示された (Nicholら (2008)) 。斑形成に関与する免疫細胞の別のサブセットとして、天然型 CD4⁺CD25⁺ 制御性 T 細胞が報告されている。凝集 β アミロイドの眼内注射によって引き起こされたニューロンの喪失は、正常マウスよりも免疫不全マウスにおいて顕著に多かった。この神経変性は、天然型 CD4⁺CD25⁺ 制御性 T 細胞 (T r e g) を除去することによって減弱され、天然型 CD4⁺CD25⁺ 制御性 T 細胞 (T r e g) を投与することによって増強された (Avidanら (2004)) 。

40

【 0 0 1 1 】

脳に存在する自己タンパク質を認識する免疫は、CNS のホメオスタシスから逸脱した

50

様々な状態を感知してそれに応答することにより組織の統合性を維持することができるメカニズムを担っていることが示唆されている (SchwartzおよびZiv (2008a) ; SchwartzおよびZiv (2008b))。したがって、老年期になると、組織の維持を行う必要性が増すにもかかわらず、老化した免疫系は必要とされるこのような支援を提供することができない。抗自己応答において中心的な役割を果たす免疫成分のレベル / 作用強度が閾値レベルに達したときに、神経変性疾患が発症すると考えられる。

【 0 0 1 2 】

WO 2 0 1 1 / 1 1 1 0 4 3 には、血液中細胞マーカーを使用した A L S の早期診断方法および A L S の進行のモニタリング方法が開示されている。開示された特定の方法では、試験対象の個体から得た末梢血試料中の $\gamma \delta$ T 細胞、CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD3⁺細胞、およびCD14⁺/CD16⁺細胞のレベルをそれぞれ測定し、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種のレベル範囲と比較する。この方法において、CD14⁺/CD16⁺細胞のレベルに変化が見られず、これ以外の細胞種のレベルがそれぞれ上昇した場合、試験した個体は年齢を一致させた対照群よりも A L S である可能性が高い。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

本発明によれば、アルツハイマー病患者、A L S 患者および健常ボランティアから得た血液中のリンパ球および単球の量には差異は見られなかったが、アルツハイマー病患者においては適応免疫応答の調節に通常関与するリンパ球および単球の亜集団に有意な差異が観察されたことが分かった。具体的には、そのような差異の 1 つは、ガンマ・デルタ ($\gamma \delta$) T 細胞のレベルに見られ、健常対照群と比較してアルツハイマー病患者では $\gamma \delta$ T 細胞レベルが有意に上昇していた (ただし A L S 患者よりは低かった) 。また、炎症性サブセットであるCD14⁺/CD16⁺単球においても差異が見られ、A L S 患者では上昇していなかったが、アルツハイマー病患者では顕著に上昇していた。さらに、A L S 患者の血液中においては、骨髓由来抑制細胞 (M D S C) に関連する表現型であるCD14⁻/CD11b⁺/CD15⁺マーカーを有する単球のパーセンテージが劇的に上昇していることが見出されたが、この細胞のパーセンテージは、アルツハイマー病患者と健常対照群とでは差がないことが分かった。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

したがって、一態様において、本発明は、試験した個体が A D である可能性を診断する方法であって、
(i) 上記個体から得た末梢血試料中の $\gamma \delta$ T 細胞のレベルと、少なくとも 1 種の M D S C のレベルとを測定すること ; ならびに
(ii) (i) で測定したレベルと、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma \delta$ T 細胞のレベル範囲および上記少なくとも 1 種の M D S C のレベル範囲により示される基準レベルとを比較して、(i) の測定レベルを基準レベルに対する相対レベルとして表した分析結果を得ること
を含み、
上記個体の $\gamma \delta$ T 細胞のレベルに上昇が見られ、かつ上記少なくとも 1 種の M D S C のレベルのいずれにも変化が見られない場合、上記個体が A D である可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法
に関する。

【 0 0 1 5 】

特定の実施形態において、この方法は、
上記工程 (i) において、上記血液試料中の少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを測定すること ; および
上記工程 (ii) において、上記少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の上記少なくとも 1 種の炎症性単球のレベル範囲で示される

基準レベルと比較すること

をさらに含み、

上記個体の $\gamma\delta$ T 細胞のレベルに上昇が見られ、上記少なくとも 1 種の M D S C のレベルのいずれにも変化が見られず、かつ上記少なくとも 1 種の炎症性単球のうちの少なくとも 1 種においてレベルの上昇が見られる場合、上記個体が A D である可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする。

【0016】

別の一態様において、本発明は、

A D に罹患していると診断された患者における A D の治療の有効性を測定する方法であって、

(i) 2 つの時点、すなわち上記治療の実施前または実施中である先の時点と、上記治療の実施中である後の時点とにおいて、上記患者から得た末梢血試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベルを測定すること；および

(ii) 2 つの時点で測定した $\gamma\delta$ T 細胞レベルを比較すること

を含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を実際の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T 細胞レベルの低下が、上記治療の有効性と相関していることを特徴とする方法

に関する。

【0017】

特定の実施形態において、この方法は、

上記工程 (i) において、上記 2 つの時点で上記血液試料中の少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを測定すること；および

上記工程 (ii) において、上記 2 つの時点で測定した上記少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを比較すること

をさらに含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T 細胞のレベル範囲および上記少なくとも 1 種の炎症性単球のうちの少なくとも 1 種のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を実際の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T 細胞のレベルおよび / または上記少なくとも 1 種の炎症性単球のうちの少なくとも 1 種のレベルの低下が、上記治療の有効性と相関していることを特徴とする。

【0018】

さらなる一態様において、本発明は、

試験した個体が A D である可能性を診断するため、または A D に罹患していると診断された患者における A D の治療の有効性を測定するためのキットであって、

(i) $\gamma\delta$ T 細胞と少なくとも 1 種の M D S C とを含む複数種の細胞；

(ii) 上記各細胞種に対する抗体；

(iii) 上記抗体を検出するための試薬；

(iv) 年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の上記各細胞種のレベル範囲で示される基準レベル；および

(v) 使用説明書

を含むキット

を提供する。

【0019】

特定の実施形態では、本発明のキットに含まれる上記複数種の細胞には、少なくとも 1 種の炎症性単球がさらに含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】生きている P B M C 全体における単一マーカーの分布を示す。F I T C、P E ま

10

20

30

40

50

たはA P Cで標識した、C D 3、C D 1 4、C D 1 9、C D 1 5、C D 1 1 cまたはC D 3 4に対する単核細胞抗体を用いて、健常ボランティアから新たに単離したP B M Cを染色した。各マーカーの比率（陽性細胞のパーセンテージ；図1 A）および発現レベル（平均蛍光強度；図1 B）をF A C Sで分析した。4～6個の血液試料の平均値±標準誤差（S E）を図に示す。

【図2】リンパ球の亜集団を示す。C D 3に対するA P C標識単核細胞抗体と、F I T CまたはP Eで標識した、C D 4、C D 8、C T L A 4またはT C R g dに対する単核細胞抗体とを用いて、健常ボランティアから新たに単離したP B M Cを二重染色した。グラフの棒は、C D 3陽性細胞集団のうち各マーカーを発現する細胞のパーセンテージ（図2 A）および各マーカーの発現強度（図2 B）の平均値±標準誤差（S E）を表す。4つの実験から得たデータを示す。

【図3】実施例2に記載の研究で得られた結果に基づいて分析した $\gamma\delta$ T細胞の受信者操作特性（R O C）曲線を示す。リンパ球および単球全体に対する $\gamma\delta$ T細胞のパーセンテージを使用して感度および正確度の高いA D診断を実施できることが示唆された。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、A Dの発症の初期危険因子としての、加齢に伴う末梢血中の免疫変化を同定するための新たなアプローチを提供する。

【0022】

本発明に従って実施された後述する予備的研究では、特異的かつ一貫した変化、具体的には、アルツハイマー病患者の末梢血試料中の $\gamma\delta$ T細胞レベルおよびCD14⁺/CD16⁺炎症性単球レベルにおいて、年齢を一致させた対照群から得た末梢血試料中の測定レベルからの上昇が見られ、一方、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺M D S Cレベルにはなんら変化は観察されなかった。このような変化パターンは、上記のW O 2 0 1 1 / 1 1 1 0 4 3に開示されているA L Sを示す変化パターン、すなわちA L S患者の末梢血試料中ではCD14⁺/CD16⁺細胞レベルに変化が見られず、様々なM D S Cのレベルの上昇が明確に観察されるという変化パターンとは、大いに異なるものである。これらの知見は、上述のような特定のT細胞サブセットまたは単球サブセットのレベルの特異的变化を、A Dの診断とA Dの進行および治療効果のモニタリングのための血液マーカーとして、他のマーカーとは別個にまたは他のマーカーと組み合わせて使用することができることを示している。

【0023】

したがって、一態様において、本発明は、

試験した個体がA Dである可能性を診断する方法であって、

(i) 上記個体から得た末梢血試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベルと、少なくとも1種のM D S Cのレベルとを測定すること；ならびに

(i i) (i)で測定したレベルと、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベル範囲および上記少なくとも1種のM D S Cのレベル範囲により示される基準レベルとを比較して、(i)の測定レベルを基準レベルに対する相対レベルとして表した分析結果を得ること

を含み、

上記個体の $\gamma\delta$ T細胞のレベルに上昇が見られ、かつ上記少なくとも1種のM D S Cのレベルのいずれにも変化が見られない場合、上記個体がA Dである可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法に関する。

【0024】

本明細書において「ガンマ・デルタT細胞」（ $\gamma\delta$ T細胞）は、特徴的なT細胞受容体（T C R）を表面に持つT細胞の小さなサブセットを指す。大部分のT細胞のT C Rは、T C R α 鎖およびT C R β 鎖と呼ばれる2種の糖タンパク質鎖から構成されているが、 $\gamma\delta$ T細胞のT C Rは γ 鎖および δ 鎖で構成されている。 $\gamma\delta$ T細胞は免疫監視および免疫制御において一定の役割を果たしていることが示されており（Girardi（2006））、I L

10

20

30

40

50

- 17の重要な供給源であること (Roarkら (2008))、および強力なCD8⁺細胞傷害性T細胞応答を誘導すること (Brandesら (2009)) が分かっている。

【0025】

本明細書において「骨髄由来抑制細胞」(MDSC)は、骨髄系前駆細胞および未熟骨髄細胞(IMC)からなる不均一な細胞集団を指す。健常者では、骨髄中で急速に産生されるIMCは、成熟顆粒球、マクロファージまたは樹状細胞(DC)へと分化する。IMCの成熟骨髄細胞への分化が阻害されると、MDSC集団が増加する。がんおよび他の疾患の免疫応答において、MDSCが負の調節に寄与していることを示す証拠が相次いで報告されている。ヒトがんでは、骨髄細胞サブセットがアルギナーゼ活性を有意に上昇させてT細胞受容体CD3ζ鎖の発現をダウンレギュレートすること、さらに、T細胞の増殖を抑制することが分かっており、骨髄細胞が腫瘍関連免疫抑制を媒介する可能性が示唆されている(Ochoaら (2007); Zeaら (2005))。また、MDSCの抑制活性においてIL-13が重大な役割を果たしていることが報告されていることから(Beersら (2008))、MDSC活性が疾患の進行と関連しているという本発明者らの提案は、ALS患者の血液中のCD4⁺IL-13⁺T細胞およびCD8⁺IL-13⁺T細胞のパーセンテージがいずれも健常対照群よりも有意に高いことを示した報告と一致していると見ることができる。CD4⁺IL-13⁺T細胞の比率は、ALS機能評価スケールのスコアと有意な負の相関を示し、疾患の進行速度とは有意な正の相関を示すことが報告されている(Chiuら (2008))。

10

【0026】

MDSCとしては、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞、およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0027】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程(i)において血中レベルを測定する対象細胞は、γδT細胞と、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞、Lin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞のうちのいずれか1種とである。

30

【0028】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程(i)において血中レベルを測定する対象細胞は、γδT細胞と、上に挙げたMDSCの任意の2種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞およびCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびCD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；

40

50

+細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

10

【 0 0 2 9 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の3種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞

20

30

40

50

50

CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；またはCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

【 0 0 3 0 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の4種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞

0
20
40
60

1b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；またはARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

【 0 0 3 1 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 γ δ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の5種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/C

50

【 0 0 3 2 】

50

13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；Lin⁻/DR⁻細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；またはLin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

10

【 0 0 3 3 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の7種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびARG⁺/CD14⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11

20

30

40

50

b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；またはLin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

10

【 0 0 3 4 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の8種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；またはCD11b⁺/CD14⁻細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

20

【 0 0 3 5 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げたM D S Cの任意の9種、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびCD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞；CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞；またはCD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

30

【 0 0 3 6 】

特定の実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞と、上に挙げた10種すべてのM D S C、すなわち、CD11b⁺/CD14⁻細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺細胞、Lin⁻/DR⁻細胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺細胞、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺細胞、ARG⁺/CD14⁺細胞、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺細胞、CD14⁺/HLA-DR⁻/low細胞およびLin⁻/HLA-DR⁻/low/CD11b⁺/CD33⁺細胞である。

40

【 0 0 3 7 】

特定の一実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T細胞とCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞とである。

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態では、本発明は、

50

試験した個体が A D である可能性を診断する上記の方法であって、
上記工程 (i) において、上記血液試料中の少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを測定
すること ; および

上記工程 (ii) において、上記少なくとも 1 種の炎症性単球のレベルを、年齢を一致させ
た対照群から得た血液試料中の上記少なくとも 1 種の炎症性単球のレベル範囲で示される
基準レベルと比較すること

をさらに含み、

上記個体の $\gamma \delta$ T 細胞のレベルに上昇が見られ、上記少なくとも 1 種の M D S C のレベル
のいずれにも変化が見られず、かつ上記少なくとも 1 種の炎症性単球のうちの少なくとも
1 種においてレベルの上昇が見られる場合、上記個体が A D である可能性が、年齢を一致
させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法
に関する。

【 0 0 3 9 】

本明細書において「炎症性単球」は、CD14⁺⁺単球から発生した、CD14の低レベルの発現
とさらなるCD16受容体の共発現とを特徴とする非古典的単球 (CD14⁺/CD16⁺単球) を指す
。

【 0 0 4 0 】

したがって、このような実施形態のうちの特定の形態では、本発明の上記方法の工程 (i)
において血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T 細胞 ; 上に挙げた M D S C のうちの
少なくとも 1 種 ; および CD14⁺/CD16⁺細胞である。このような実施形態のうちのさらな
る特定の形態では、上記の M D S C のうちの 1 種、あるいは上記の M D C S のうちの 2 種
、 3 種、 4 種、 5 種、 6 種、またはそれ以上の任意の組み合わせを測定する。

【 0 0 4 1 】

本明細書において例示される特定の一実施形態では、本発明の上記方法の工程 (i) に
おいて血中レベルを測定する対象細胞は、 $\gamma \delta$ T 細胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞およびCD
14⁺/CD16⁺細胞であり、上記個体の $\gamma \delta$ T 細胞レベルに上昇が見られ、CD11b⁺/CD14⁻/CD15
⁺細胞レベルに変化が見られず、かつCD14⁺/CD16⁺細胞レベルに上昇が見られる場合、上記
個体が A D である可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示される。

【 0 0 4 2 】

したがって、このような態様のうちの特定の形態において、本発明は、
試験した個体が A D である可能性を診断する方法であって、

(i) 上記個体から得た末梢血試料中の $\gamma \delta$ T 細胞のレベルと、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞
のレベルと、CD14⁺/CD16⁺細胞のレベルとを測定すること ; ならびに

(ii) (i) で測定したレベルと、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma \delta$ T
細胞のレベル範囲、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞のレベル範囲およびCD14⁺/CD16⁺細胞のレベ
ル範囲で示される基準レベルとを比較して、(i) の測定レベルを基準レベルに対する相
対レベルとして表した分析結果を得ること

を含み、

上記個体の $\gamma \delta$ T 細胞レベルに上昇が見られ、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞レベルに変化が見
られず、かつCD14⁺/CD16⁺細胞レベルに上昇が見られる場合、上記個体が A D である可能
性が、年齢を一致させた対照群よりも高いことが示されることを特徴とする方法
に関する。

【 0 0 4 3 】

特定の実施形態において、本発明は、上記の方法であって、

上記工程 (i) において血中レベルが測定される対象細胞が、 $\gamma \delta$ T 細胞、CD11b⁺/CD14⁻
/CD15⁺細胞、およびCD14⁺/CD16⁺細胞であり、

上記工程 (ii) で得られ、工程 (i) で測定した各細胞種のレベルで表される分析結果に
おいて、分析した血液試料中すなわち試験対象の個体から得た血液試料中の $\gamma \delta$ T 細胞レ
ベルが、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma \delta$ T 細胞のレベル範囲で示され
る基準レベルと比較して、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少

10

20

30

40

50

なくとも80%、少なくとも90%、約100%、またはそれ以上、好ましくは約100%上昇している場合；分析した血液試料中のCD14⁺/CD16⁺細胞レベルが、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のCD14⁺/CD16⁺細胞のレベル範囲で示される基準レベルと比較して、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、約50%、またはそれ以上、好ましくは約50%上昇している場合などに、試験した個体がADである可能性が高いことが示されることを特徴とする方法に関する。

【0044】

本発明の上記方法の工程(i)において分析される末梢血試料は、ADである可能性の診断を受ける個体から血液試料を採取することによって得られ；この血液試料を、血中レベルを測定しようとしている各細胞種またはサブセット（すなわち、 $\gamma\delta$ T細胞、上記のMDS Cの少なくとも1種、および必要に応じて上記の炎症性単球の少なくとも1種）に対する様々な種類の抗体と接触させる。ここで使用される各種抗体は、たとえば蛍光マーカーなどで、直接的または間接的に標識されている。次いで、当技術分野で公知の任意の適切な技術、好ましくは後述の実施例に記載されているようなFACSを使用して、血液試料中の各細胞種またはサブセットのレベルを測定する。

10

【0045】

試験対象の各細胞種またはサブセットについて本発明の診断方法の工程(i)に従って測定したレベルは、年齢を一致させた対照群、すなわち、試験した個体と年齢が同じ集団に属する健常者群から得た血液試料中のこれらの細胞種またはサブセットのレベル範囲で示される基準レベルと比較する。本明細書において「正常レベル範囲」とも呼ばれる上記のレベル範囲は、利用可能な医学知識に基づくものであり、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中において試験された特定の細胞種またはサブセットのレベルの正常範囲を表す。

20

【0046】

この方法の工程(ii)によれば、試験した各細胞種またはサブセットの測定レベルを、これらの基準レベル（すなわち正常レベル範囲）と比較することによって、試験対象の個体から得た血液試料中の試験した各細胞種またはサブセットのレベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種またはサブセットのレベルに対する相対レベルとして表した分析結果が得られる。

【0047】

本発明の診断方法の工程(ii)で得られる分析結果は相対的な分析結果であり、試験対象の個体から得た血液試料中の各細胞種またはサブセットのレベルをこの診断方法によって測定し、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種またはサブセットの基準レベルに対する相対レベルとして表したものである。実際的には、測定レベルの比較対照としての基準レベルは、試験した個体と年齢が同じ集団に属する健常者の血液試料中の上記細胞種またはサブセットのレベル範囲で示されるため、試験した血液試料において測定された各レベルは、正常基準の中央値または上限値、好ましくは上限値と比較することができる。

30

【0048】

上記方法の工程(i)では、 $\gamma\delta$ T細胞のレベル、少なくとも1種のMDS Cのレベル、および必要に応じて少なくとも1種の炎症性単球のレベルが測定されるため、工程(ii)で得られる分析結果は、少なくとも2種の上記の細胞種またはサブセットのレベル、すなわち、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、またはそれ以上、好ましくは3種以上の上記の細胞種またはサブセットのレベルを含む。

40

【0049】

分析結果において、測定された各細胞種またはサブセットの相対レベルの「上昇」が示された場合、試験した血液試料中のこれらの細胞種またはサブセットのレベルが、正常レベル範囲の上限値、すなわち、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の上記細胞種またはサブセットのレベル範囲の上限値と比較して、少なくとも約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90

50

%、95%、100%、またはそれ以上上昇しており；「低下」が示された場合、試験した血液試料中の各細胞種またはサブセットのレベルが、正常レベル範囲の下限値と比較して、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、またはそれ以上低下しており；「変化なし」が示された場合、試験した血液試料中の各細胞種またはサブセットのレベルは上記のような上昇も低下もしておらず、すなわち、正常レベル範囲内、あるいは正常レベル範囲付近である。

【0050】

A Dの発症が完全に明らかになるまでにかかる時間は分かっておらず、患者によっても異なるため、何年も診断がされないまま疾患が進行する場合がある。さらに、A Dの初期症状はしばしば「加齢に伴う」問題やストレスの現れと誤解される。A Dは、通常、特徴的な神経学的症状および神経心理学的症状が存在することおよび他の疾患の兆候を示す状態が存在しないことに基づき、患者の既往歴、家族歴および臨床観察から臨床的に診断される。上述の方法は、試験した個体がA Dである可能性の診断、より具体的には試験した個体がA Dである可能性の早期診断を目的としており、この方法が適用される個体は、A Dに関連すると考えられる特定の徴候を示す個体、特に、（「エピソード記憶」とも呼ばれる個人の人生に関する古い記憶、学習した情報である「意味記憶」や、体で覚えた技能である「潜在記憶」よりも（これらの記憶は疾患の影響をそれほど受けない））最近の出来事を思い出す際に困難を生じる個体であり、これはA Dの初期段階において最も一般的に見られる症状である。

10

【0051】

本発明の方法によりA Dである可能性が高いと診断された個体には、次いで確定診断を行うことができる。あるいは、A Dの認知症状の治療を目的とした治療を開始してもよく、このような治療としては、たとえば、タクリン、リバスチグミン、ガラントミン、ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、メマンチンなどのN - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬、ならびに心理社会的介入が挙げられる。A Dが疑われる場合、診断は、通常、挙動および思考能力を評価する検査によって確認し、次いで、実施可能であれば神経画像検査とも呼ばれる脳スキャンを行うことが多い。コンピューター断層撮影（CT）もしくは磁気共鳴イメージング（MRI）、またはシングルフォトンエミッション断層撮影（SPECT）もしくはポジトロン放射断層撮影（PET）による高度な医用イメージングを使用することにより、他の脳病変または認知症の亜型を除外することができる。後続の確定診断が必要かどうか、または治療を行うことができるかどうかの判断は、医師によって適切に行われる。

20

30

【0052】

進行性A Dの患者の血液試料を測定した場合、第1の時点で特定の細胞種またはサブセットのレベルに関して観察される変化は、第1の時点から約1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、またはそれ以上経過した後の第2の時点で同一の患者から採取した血液試料において測定される変化よりも小さい、すなわち顕著でないことが予想される。言い換えれば、A Dの進行は、試験した1種以上の細胞種またはサブセットの測定レベルに反映されると仮定され、試験した少なくとも1種の細胞種またはサブセットの測定レベルとこれらの正常レベル範囲との差は、先の時点よりも後の時点の方が有意に大きいと考えられる。同様に、A Dに対して効果的な治療が上記患者に行われた場合、第1の時点で観察された変化のうちの少なくともいくつかは後の時点で緩和されていることが検出できると予想される。

40

【0053】

したがって、別の一態様において、本発明は、A Dに罹患していると診断された患者におけるA Dの治療の有効性を測定する方法であって、

（i）2つの時点、すなわち上記治療の実施前または実施中である先の時点と、上記治療の実施中である後の時点とにおいて、上記患者から得た末梢血試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベルを測定すること；および

50

(ii) 2つの時点で測定した $\gamma\delta$ T細胞レベルを比較すること

を含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を実験の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T細胞レベルの低下が、上記治療の有効性と相関していることを特徴とする方法

に関する。

【0054】

特定の実施形態では、本発明は、

ADに罹患していると診断された患者におけるADの治療の有効性を測定する上記の方法であって、

上記工程(i)において、上記2つの時点で上記血液試料中の少なくとも1種の炎症性単球のレベルを測定すること；および

上記工程(ii)において、上記2つの時点で測定した上記少なくとも1種の炎症性単球のレベルを比較すること

をさらに含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベル範囲および上記少なくとも1種の炎症性単球のうちの少なくとも1種のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を実験の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T細胞のレベルおよび/または上記少なくとも1種の炎症性単球のうちの少なくとも1種のレベルの低下が、上記治療の有効性と相関していることを特徴とする方法に関する。

【0055】

このような実施形態のうちの特定の形態において、本発明の上記の方法は、

工程(i)において、2つの時点、すなわち上記治療の実施前または実施中である先の時点と、上記治療の実施中である後の時点とにおいて、上記患者から得た末梢血試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベルとCD14⁺/CD16⁺細胞のレベルとを測定すること；および

工程(ii)において、2つの時点で測定した $\gamma\delta$ T細胞レベルおよびCD14⁺/CD16⁺細胞レベルをそれぞれ比較すること

を含み、

それぞれの時点の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の $\gamma\delta$ T細胞のレベル範囲およびCD14⁺/CD16⁺細胞のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を実験の時点と比較したときの $\gamma\delta$ T細胞レベルおよび/またはCD14⁺/CD16⁺細胞レベルの低下、すなわち、 $\gamma\delta$ T細胞レベルおよびCD14⁺/CD16⁺細胞レベルのいずれかまたはその両方の低下が、上記治療の有効性と相関していることを特徴とする。

【0056】

上述の診断方法、すなわち、試験対象の個体から得た血液試料中の特定の細胞種またはサブセットのレベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種またはサブセットのレベルと比較することによる診断方法とは異なり、アルツハイマー病患者におけるADの治療の有効性を測定する方法では、AD患者から得た末梢血試料中の特定の細胞種またはサブセットのレベルを2つの時点において測定し、次いでこれら2つの時点の測定値を比較することによって、ADの進行、またはAD患者に施されたAD治療の有効性を評価する。

【0057】

本明細書において、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の特定の細胞種またはサブセットについて述べるとき、「レベル範囲」は、上記で定義したように、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の特定の細胞種またはサブセットのレベルの正常範囲を指す。

【0058】

「それぞれの時点で測定した特定の細胞種またはサブセットのレベルを、年齢を一致さ

10

20

30

40

50

せた対照群から得た血液試料中の該細胞種のレベル範囲で示される基準レベルに対する相対レベルとし、後の時点を先の時点と比較したときの該細胞種またはサブセットのレベルの低下」とは、先の時点で測定した特定の細胞種またはサブセットのレベルと正常レベル範囲との差が、後の時点で測定した該細胞種またはサブセットのレベルと正常レベル範囲との差よりも有意に大きい場合を指す。したがって、この定義に従うと、「それぞれの時点で測定した特定の細胞種またはサブセットのレベルを、該細胞種またはサブセットの正常レベル範囲に対する相対レベルとし、後の時点を先の時点と比較したときの該細胞種またはサブセットのレベルの低下」は、先の時点において該細胞種またはサブセットの相対レベルが初めから上昇している場合にはわずかな上昇として認められる可能性がある。

【0059】

10

この方法によれば、上記2つの時点のうち、先の時点は上記治療の実施前または実施中であり、後の時点は上記治療の実施中である。したがって、特定の実施形態では、上記2つの時点のうち先の時点は上記治療の実施前であり、後の時点は上記治療の約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、またはそれ以降である。別の実施形態では、上記2つの時点のうち先の時点は、上記治療の実施期間中の任意の時点であり、後の時点は、先の時点から約1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、またはそれ以降である。

【0060】

上述したように、ALSなどの特定の神経変性疾患とは異なり、アルツハイマー病患者の末梢血試料中では、正常レベル範囲と比較してCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺ M D S Cレベルに変化は観察されなかった。したがって、試験した個体がADである可能性を診断する際に、この単球のレベルも、上述した他の細胞種またはサブセットのレベルと組み合わせて使用することはできるが、この特定の単球のレベルは、ADの進行のモニタリングやアルツハイマー病患者におけるAD治療の有効性の測定において重要ではない。

20

【0061】

しかしながら、上記の方法を実施する際に、2つの時点のそれぞれにおいて試験した様々な細胞種またはサブセットの測定レベルが炎症などの外的要因の影響を受けておらず、よって信頼に足るものであることを保証するために、アルツハイマー病患者におけるレベルが正常レベル範囲内（すなわち年齢を一致させた対照群から得た血液試料中におけるレベル範囲内）にある少なくとも1種の細胞種またはサブセットのレベルをこの方法の工程（i）においてさらに測定し、対照として使用することが推奨される。このような細胞種としては、上記のM D S Cのいずれか、たとえばCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺細胞などが挙げられ、該少なくとも1種の細胞種またはサブセットそれぞれの測定レベルは、両方の時点において正常範囲内に入っているべきである。

30

【0062】

アルツハイマー病患者におけるAD治療の有効性を測定する本発明の上記の方法では、ADの進行を評価すること、または上記治療によって患者の状態が改善したかどうかを評価することができる。患者の状態の有意な改善を示す指標がこの方法において得られた場合、臨床症状のある程度の改善が観察されと考えられる。しかしながら、患者の状態の改善を示す指標がそれほど顕著でない場合においては、臨床症状に改善が見られないことも予想される。いずれの場合においても、すなわち、本発明の方法によって得られる指標がどのようなものであっても、またどの程度のものであっても、得られた結果の分析は医師によって行われ、患者が受けているAD治療を継続するか変更するかに関わる判断もすべてその医師によって行われる。

40

【0063】

さらなる態様において、本発明は、試験した個体がADである可能性を診断するため、またはADに罹患していると診断された患者におけるADの治療の有効性を測定するためのキットであって、
（i） $\gamma\delta$ T細胞と上記M D S Cの少なくとも1種、すなわち、1種、2種、3種、4種、5種、6種またはそれ以上とを含む複数種の細胞；

50

(ii) 上記各細胞種に対する抗体；
(iii) 上記抗体を検出するための試薬；
(iv) 年齢を一致させた対照群から得た血液試料中の上記各細胞種のレベル範囲で示される基準レベル；および
(v) 使用説明書
を含むキット
を提供する。

【0064】

本発明のキットは、治療を目的としない上記の方法、すなわち、試験した個体がADである可能性を診断する方法、およびアルツハイマー病患者におけるADの治療の有効性を測定する方法のいずれを実施するためにも使用することができる。

10

【0065】

特定の実施形態において、本発明のキットは、上述のように、試験した個体がADである可能性を診断するため、またはADに罹患していると診断された患者におけるADの治療の有効性を測定するために使用され、上記複数種の細胞が上記の少なくとも1種の炎症性単球をさらに含むことを特徴とする。このような実施形態のうちの特定の形態において、上記炎症性単球はCD14⁺/CD16⁺細胞である。

【0066】

本発明のキットは、上記各細胞種に対する抗体と、各抗体の検出に必要な試薬とをさらに含む。これらの抗体は、モノクローナル抗体であってもポリクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。提供される抗体および試薬はいずれも、上記血液試料中の上記の細胞種のレベルを測定するために使用される。

20

【0067】

治療を目的としない本発明の方法のいずれでも説明したように、上記の各細胞種の測定レベルを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料におけるこれらの細胞種のレベル範囲と比較し、測定レベルがこれらの細胞種の正常レベル範囲（すなわち年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種のレベル範囲）よりも高いのか、あるいはその範囲内にあるのかを評価する。また、測定データを、年齢を一致させた対照群から得た血液試料中のこれらの細胞種のレベル範囲で示される基準レベル（この基準レベルもまたキットに含まれる）と比較することによって、試験した個体がADである可能性が、年齢を一致させた対照群よりも高いかどうかを判断する。別の方法において、すなわち、アルツハイマー病患者から採取した血液試料を試験する場合において、測定データを、先の時点または後の時点で同一患者から得たデータと比較し、これによって、患者に施されたAD治療が効果的であるかどうかを判断してもよい。

30

【0068】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【実施例】

【0069】

材料と方法

患者：

40

患者群には、ADに罹患していることが臨床的に診断されており、インフォームドコンセントへの署名に合意した患者（男性および女性）が含まれていた。対照群には、ADの臨床症状を示さず、インフォームドコンセントへの署名に合意した男女のボランティアが含まれていた。研究を実施する前に、参加したアルツハイマー病患者群および対照群に簡易知能検査を行い、認知能力を検査した。20 mL以下の血液試料を採取して実験室に送付し、HCV、HBsAg、HIV、HTLVまたはTPHAのウイルス反応が存在しないことを確認した後、様々な細胞成分について分析した。血液分析は採取から18～24時間後に行った。

【0070】

全血のFACS染色：

50

全血試料 50 μ L を指定の各モノクローナル抗体 5 μ L とともに 4 で 45 分間インキュベートした。FACSlyse (ベクトン・ディッキンソン社、カリフォルニア州サンノゼ) 2 mL を各チューブに加え、チューブを室温で 12 分間インキュベートし、PBS 2 mL で洗浄した。FACSCalibur (ベクトン・ディッキンソン社、カリフォルニア州サンノゼ) によって各試料から 10^5 のイベントを記録し、FCS Express V3 ソフトウェアで分析した。

【0071】

指定モノクローナル抗体：

CD3、CD4、CD8、CD14、CD15、CD11b、CD16、Lin、HLA-DR、CD33、TCRgd (ベクトン・ディッキンソン社、カリフォルニア州サンノゼ)

10

TLR4 (eBioscience 社、カリフォルニア州サンディエゴ)

【0072】

実施例 1 健常ボランティアから得た結果の正確性および頑健性

この研究では、生きている末梢血単核細胞 (PBMC) 全体における単一マーカーの分布を試験した。まず若年健常ボランティアから得た血液を使用して測定 of 正確性および頑強性を調査し、次いでアルツハイマー病患者と年齢を一致させた対照群とを比較した対照研究を行った。

【0073】

フルオレセインイソチオシアネート (FITC)、フィコエリトリン (PE) またはアロフィコシアニン (APC) で標識した、CD3、CD14、CD19、CD11c、CD34 または CD15 に対する単核細胞抗体を用いて、健常ボランティアから新たに単離した PBMC を染色し、これらの各マーカーの比率および発現レベルを蛍光活性化セルソーティング (FACS) で分析した (図 1A および図 1B)。

20

【0074】

CD3 に対する APC 標識単核細胞抗体と、FITC または PE で標識した、CD4、CD8、CTLA4 または TCRgd に対する単核細胞抗体とを用いて、健常ボランティアから新たに単離した PBMC を二重染色し、CD3 陽性細胞集団のうちこれらの各マーカーを発現している細胞のパーセンテージおよび各マーカーの発現強度を測定した (表 1; 図 2A および図 2B)。

30

【0075】

図 1 および図 2 に示した結果では、様々な血液試料間における各マーカーのばらつきの程度は比較的小さいことから、各マーカーのモニタリングが可能であることが示されている。表 1 に示した結果では、CD14 および CD16 の分布から末梢血単球を CD14 発現強陽性 (high)、弱陽性 (dim)、陰性の 3 つの亜集団へと分類できることが示されており、それぞれの亜集団は異なる細胞表現型を示している。

【0076】

【表 1】

単球の亜集団

	CD14 ⁺ CD40 ⁺	CD14high CD16 ⁻	CD14high CD16 ⁺	CD14dim CD16 ⁺	CD14 ⁻ CD15 ⁺ CD11b ⁺
陽性細胞の パーセンテージ	40.27 (4.72) n=4	75.23 (4.16) n=4	10.38 (3.71) n=4	4.44 (0.62) n=4	15.82 (2.81) n=4
平均蛍光強度	213.38 (17.45)	247.29 (44.64)	167.42 (27.99)	32.64 (1.78)	78.05 (20.97)

40

【0077】

実施例 2 健常対照群と比較したアルツハイマー病患者の PBMC における $\gamma\delta$ T 細胞レベルおよび CD14⁺/CD16⁺ 細胞レベルの上昇

50

この研究は、約 32 個の血液試料を使用して実施し、そのうちの約半数はアルツハイマー病患者から得たものであり、残りの半数は年齢を一致させた健常ボランティアから得たものであった。さらに、別の神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の患者から得た 7 個の血液試料も分析した。血液試料にはすべて符号を振り、結果の分析は盲検的に行った。

【0078】

【表 2】

末梢血単核細胞の分画測定 (PBMC 全体に対する%)

		平均	SD	最小値	中央値	最大値	n
単球 CD14	健常者	16.6	6.28	9.1	16.2	29.8	14
	AD	19.1	4.95	11.6	18.5	29.9	15
	ALS	18.9	4.3	13.4	17.3	25.7	7
T 細胞 CD3	健常者	53.9	11.95	27.7	57.6	69.7	14
	AD	57.5	9.39	40.4	56.5	73.2	16
	ALS	49.4	8.4	38.3	48	63.1	7
B 細胞 CD19	健常者	8.2	3.42	2.8	8.0	17.0	14
	AD	7.2	3.44	2.9	5.7	13.0	16
	ALS	ND	ND	ND	ND	ND	ND

10

【0079】

表 2 は、フローサイトメトリーによって測定した PBMC 集団の比率 (単球 - CD14、T 細胞 - CD3 および B 細胞 - CD19) を示し、患者群と健常対照群との間で有意差がないことが示されている。

20

【0080】

患者群および健常対照群から得た血液中の T 細胞 (CD3 陽性細胞) 全体に対するヘルパー T 細胞 (CD4 陽性細胞) および細胞傷害性 T 細胞 (CD8 陽性細胞) のパーセンテージ、ならびにこれら 2 つの細胞集団の比率をフローサイトメトリーによって測定した。患者群と健常対照群との間で差は見られなかった (表 3)。

【0081】

【表 3】

30

白血球亜集団

		平均	SD	最小値	中央値	最大値	n
単球 CD14	健常者	64.3	17.13	20.9	68.4	86.9	14
	AD	63.5	16.37	33.6	66.1	87.1	16
	ALS	65.5	5.2	59.3	65.2	75.4	7
T 細胞 CD3	健常者	31.7	16.47	11.7	29.3	78.2	14
	AD	30.5	14.59	11.3	29.7	56.6	16
	ALS	27.9	7.8	16.1	31.5	34.9	7
B 細胞 CD19	健常者	2.8	1.96	0.3	2.3	8.1	14
	AD	3.0	2.15	0.6	2.2	7.7	16
	ALS	2.6	1.1	1.7	2.0	4.3	7

40

【0082】

上記に示したように、血液中のリンパ球の量および単球の量は、AD 患者、ALS 患者、健常ボランティアの間で差は見られなかったが、表 4 に示すようにリンパ球および単球の亜集団においては有意差が見られた。これらの亜集団に属する細胞は、後述するように適応免疫応答の調節に通常関与する。

【0083】

【表 4】

リンパ球全体および単球全体それぞれに対する亜集団のパーセンテージ

		平均	SD	最小値	中央値	最大値	n
γδT 細胞	健常者	2.6	1.96	0.7	1.9	7.3	14
	AD	6.0	2.87	2.3	5.0	12.8	16
	ALS	12.9	8.1	1.8	11.8	26.8	7
CD14⁺/CD16⁺	健常者	10.5	5.78	2.4	9.7	20.4	14
	AD	16.3	8.70	3.2	17.4	34.9	16
	ALS	7.8	3.9	2.5	8.1	14.7	7
MDSC	健常者	1.9	2.0	0.04	1.05	6.94	14
	AD	1.7	1.8	0.2	0.9	5.8	16
	ALS	11.0	10.5	1.4	9.2	32.6	7

10

【0084】

ガンマ・デルタ (γδ) T細胞は、健常対照群と比較してAD患者で有意に増加していたが、その量はALS患者よりも少なかった。γδT細胞群は複雑な挙動を示し、「第1防衛線」、「制御性細胞」および「自然免疫応答と適応免疫応答の架け橋」として機能することが報告されている。ADの病的カスケードにおけるγδT細胞群の正確な役割についてはさらなる研究がなされるべきである。しかしながら、この実験の予備的な結果から、γδT細胞群を使用して比較的高い正確度でADを診断することができる可能性が示唆される。

20

【0085】

炎症性単球サブセット (CD14⁺/CD16⁺) レベルの上昇がAD患者において見られたが、ALS患者では見られなかった。より具体的には、健常ドナーにおいて、この単球は単球全体の約10%であったのに対し、AD患者では単球全体の約16%を占めた。CD14⁺/CD16⁺細胞は、炎症性サイトカインであるTNF-αを効率的に産生するが、抗炎症性サイトカインであるIL-10を全くあるいはほとんど産生しないことが示されている (Belgeら (2002))。CD14⁺/CD16⁺細胞がこのような特性を有することから、適応免疫応答の表現型が有益なTh2型応答ではなくTh1型応答へとシフトすると考えられる。したがって、CD14⁺/CD16⁺細胞レベルとADの重症度との相関性を評価することは重要である。

30

【0086】

単球集団うち、CD14⁺/CD11b⁺/CD15⁺マーカー (骨髓由来抑制細胞 (MDSC) に関連した表現型) を有する細胞のパーセンテージの劇的な増加がALS患者の血液中で見られたのに対し、AD患者および健常対照群においてはこの細胞のパーセンテージの変化は見られなかった。CD14⁺/CD11b⁺/CD15⁺細胞は強力な免疫抑制能を有する未熟骨髓細胞集団を構成している。

【0087】

上述したような、AD患者と、年齢を一致させた対照群およびALS患者とを比較した白血球組成の顕著な差を利用して、ADの正確な診断を行うことができる。

【0088】

上述の知見をADの正確な診断を行うためのバイオマーカーとして利用できるかどうかを評価するために分析を行った。この分析では、データ処理のための高度な分析アルゴリズムを使用して上記の独立した免疫系抗原を評価することにより、ADの診断に関してこれらの抗原と上記試験の性能との分子的関連性を明らかにすることを試みた。この際、さらに、上記マーカーの有用性についてマーカーごとに評価を行い、正確性に関する意義深い結果を得た。具体的には、感度と特異度の合計の最大値、および受信者操作特性曲線の下面積 (ROC曲線のAUC) を評価した。AUCは全体的な試験の正確性を示す。例外はあるものの、一般的に、マーカーが診断に使用可能であると判断するにはAUCは約0.8以上であるべきである。

40

【0089】

50

図3は、 $\gamma\delta$ T細胞のROC曲線を示す。表5に示すように、ADの診断においてこのマーカーは感度も正確度も高いと考えられる。このマーカーを別のマーカーと組み合わせて使用することによって、この試験の感度、選択度および特異度を上げることができると予想される。さらに、この細胞のレベルは疾患の重症度とも関連している可能性が示唆される。

【0090】

【表5】

ADの診断について評価したバイオマーカーの感度および特異度

	感度	特異度	AUC	P
$\gamma\delta$ T細胞	87%	85%	0.87	<0.001
CD14 ⁺ /CD16 ⁺	60%	85%	0.70	0.064

10

【0091】

引用文献

Avidan H., Kipnis J., Butovsky O., Caspi R.R., Schwartz M., Vaccination with a utoantigen protects against aggregated beta-amyloid and glutamate toxicity by co ntrolling microglia: effect of CD4⁺CD25⁺ T cells. Eur J Immunol., 2004, 34(12), 3434-3445

20

Aw D., Silva A.B., Palmer D.B., Immunosenescence: emerging challenges for an a geing population. Immunology, 2007, 120(4), 435-446

Beers D.R., Henkel J.S., Zhao W., Wang J., Appel S.H., CD4⁺ T cells support gl ial neuroprotection, slow disease progression, and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS, Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(40), 15558-155 63

Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler Heitbrock L., The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocy tes are a major source of TNF. J Immunol., 2002, 168(7), 3536-3542

Brandes M., Willmann K., Bioley G., Levy N., Eberl M., Luo M., Tampe R., Levy F., Romero P., Moser B., Cross-presenting human gammadelta T cells induce robu st CD8⁺ alphabeta T cell responses, Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(7), 2307-23 12

30

Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martin o G., Schwartz M., Mol Cell Neurosci., 2006a, 31(1), 149-160 3

Butovsky O., Koronyo-Hamaoui M., Kunis G., Ophir E., Landa G., Cohen H., Schwa rtz M., Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendri tic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. Proc Natl Acad Sci U SA., 2006b, 103(31) 29

Butovsky O., Kunis G., Koronyo-Hamaoui M., Schwartz M., Selective ablation of bone marrow-derived dendritic cells increases amyloid plaques in a mouse Alzheim er's disease model. Eur J Neurosci., 2007, 26(2), 413-416

40

Chiu I.M., Chen A., Zheng Y., Kosaras B., Tsiftoglou S.A., Vartanian T.K., Br own R.H. Jr, Carroll M.C., T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective i nflammation in a mouse model of ALS, Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(46), 1791 3-17918

Ekdahl C.T., Kokaia Z., Lindvall O., Brain inflammation and adult neurogenesis : The dual role of microglia. Neuroscience, 2009, 158(3), 1021-1029. Epub 2008

Girardi M., Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells, J I nvest Dermatol., 2006, 126(1), 25-31

50

- Hauben E., Nevo U., Yoles E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Akseirod S., Neeman M., Cohen I.R., Schwartz M., *Lancet*, 2000, 355(9200), 286-287
- Hauben E., Gothilf A., Cohen A., Butovsky O., Nevo U., Smirnov I., Yoles E., Akseirod S., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2003, 23(25), 8808-8819
- Kipnis J., Yoles E., Schori H., Hauben E., Shaked I., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2001, 21(13), 4564-4571
- Kipnis J., Mizrahi T., Hauben E., Shaked I., Shevach E., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(24), 15620-15625
- Kipnis J., Cohen H., Cardon M., Ziv Y., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(21), 8180-8185 10
- Kipnis J., Schwartz M., Controlled autoimmunity in CNS maintenance and repair: naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T-Cells at the crossroads of health and disease. *Neuromolecular Med.*, 2005, 7(3), 197-206
- Mizrahi T., Hauben E., Schwartz M., The tissue-specific self-pathogen is the protective self-antigen: the case of uveitis. *J Immunol.*, 2002, 169(10), 5971-5977
- Moalem G., Leibowitz-Amit R., Yoles E., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M., *Nat Med.*, 1999, 5(1), 49-55
- Nevo U., Kipnis J., Golding I., Shaked I., Neumann A., Akseirod S., Schwartz M., Autoimmunity as a special case of immunity: removing threats from within. *Trends Mol Med.*, 2003, 9(3), 88-93 20
- Nevo U., Golding I., Neumann A.U., Schwartz M., Akseirod S., Autoimmunity as an immune defense against degenerative processes: a primary mathematical model illustrating the bright side of autoimmunity. *J Theor Biol.*, 2004, 227(4), 583-592
- Nichol K.E., Poon W.W., Parachikova A.I., Cribbs D.H., Glabe C.G., Cotman C.W., Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*, 2008, 5, 13
- Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C., Rodriguez P.C., Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma, *Clin Cancer Res.*, 2007, 13(2 Pt 2), 721s-726s 30
- Rapalino O., Lazarov-Spiegler O., Agranov E., Velan G.J., Yoles E., Fraidakis M., Solomon A., Gepstein R., Katz A., Belkin M., Hadani M., Schwartz M., *Nat Med.*, 1998, 4(7), 814-821
- Roark C.L., Simonian P.L., Fontenot A.P., Born W.K., O'Brien R.L., Gammadelta T cells: an important source of IL-17, *Curr Opin Immunol.*, 2008, 20(3), 353-357
- Ron-Harel N., Schwartz M., Immune senescence and brain aging: can rejuvenation of immunity reverse memory loss? *Trends Neurosci.*, 2009, 32(7), 367-375
- Schori H., Yoles E., Schwartz M., T-cell-based immunity counteracts the potential toxicity of glutamate in the central nervous system. *J Neuroimmunol.*, 2001, 119(2), 199-204 40
- Schwartz M., Physiological approaches to neuroprotection. boosting of protective autoimmunity. *Surv Ophthalmol.*, 2001, 45 Suppl 3, S256-60
- Schwartz M., Hauben E., Differing views on spinal cord repair. *Science*, 2002, 296(5572), 1400
- Schwartz M., Kipnis J., Autoimmunity on alert: naturally occurring regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells as part of the evolutionary compromise between a 'need' and a 'risk'. *Trends Immunol.*, 2002, 23(11), 530-534
- Schwartz M., Shaked I., Fisher J., Mizrahi T., Schori H., *Trends Neurosci.*, 2003, 26(6), 297-302 50

Schwartz M., Kipnis J., Self and non-self discrimination is needed for the existence rather than deletion of autoimmunity: the role of regulatory T cells in protective autoimmunity. *Cell Mol Life Sci.*, 2004, 61(18), 2285-2289

Schwartz M., Ziv Y., Immunity to self and self-maintenance: a unified theory of brain pathologies. *Trends Immunol.*, 2008a, 29(5), 211-219

Schwartz M., Ziv Y., Immunity to self and self-maintenance: what can tumor immunology teach us about ALS and Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci.*, 2008b, 29(6), 287-293

Shaked I., Porat Z., Gersner R., Kipnis J., Schwartz M., *J Neuroimmunol.*, 2004, 146(1-2), 84-93

Shaked I., Tchoresh D., Gersner R., Meiri G., Mordechai S., Xiao X., Hart R.P., Schwartz M., *J Neurochem.*, 2005, 92(5), 997-1009

Taams L.S., Akbar A.N., *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2005, 293, 115-131

Yoles E., Hauben E., Palgi O., Agranov E., Gothilf A., Cohen A., Kuchroo V., Cohen I.R., Weiner H., Schwartz M., Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci.*, 2001, 21(11), 3740-3748

Zea A.H., Rodriguez P.C., Atkins M.B., Hernandez C., Signoretti S., Zabaleta J., McDermott D., Quiceno D., Youmans A., O'Neill A., Mier J., Ochoa A.C., Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion, *Cancer Res.*, 2005, 65(8), 3044-3048

Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M., Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci.*, 2006, 9(2), 268-275

Ziv Y., Schwartz M., Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immun.*, 2008, 22(2), 167-176

10

20

【 図 1 】

図 1A

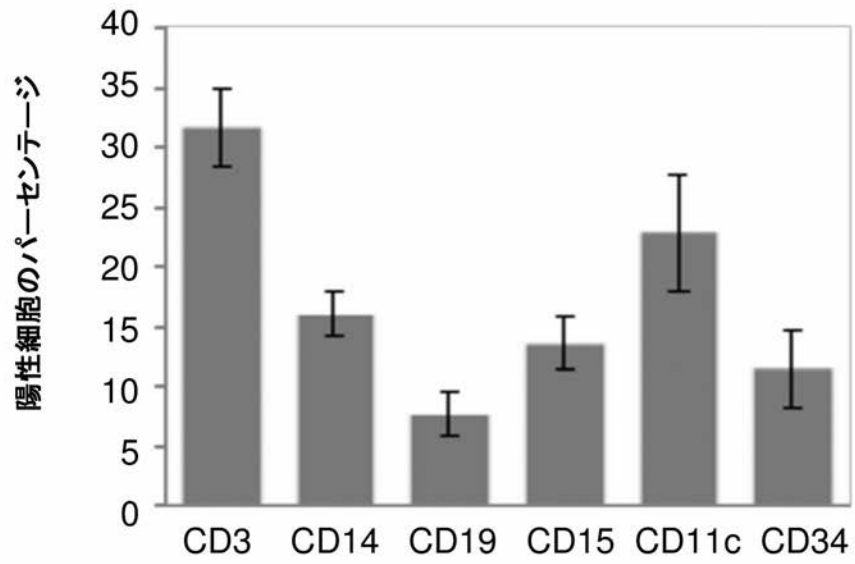
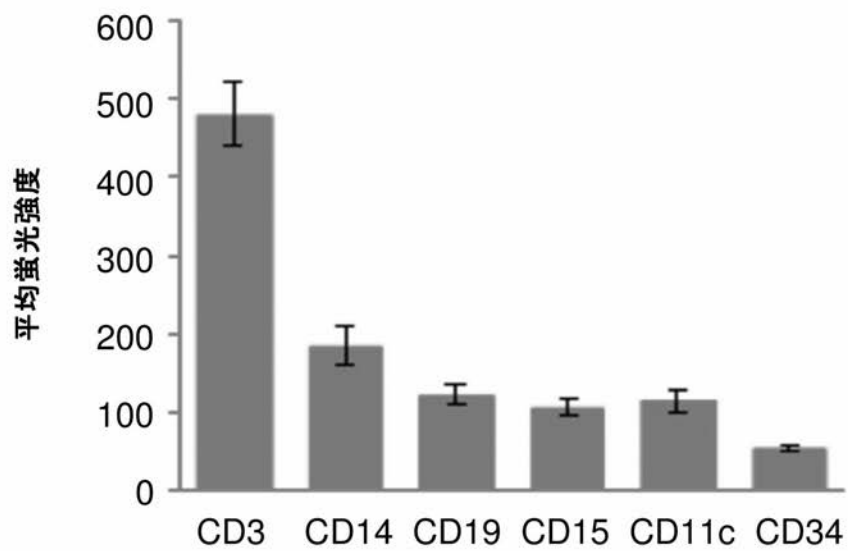


図 1B



【 図 2 】

図 2A

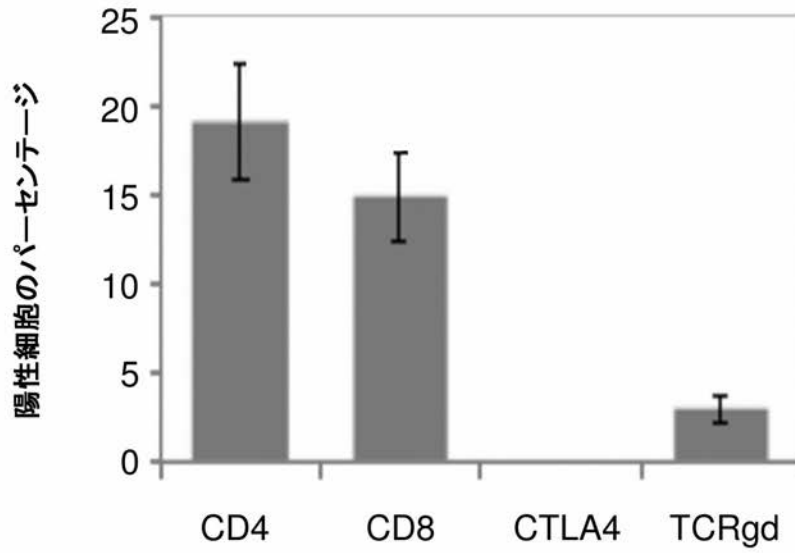
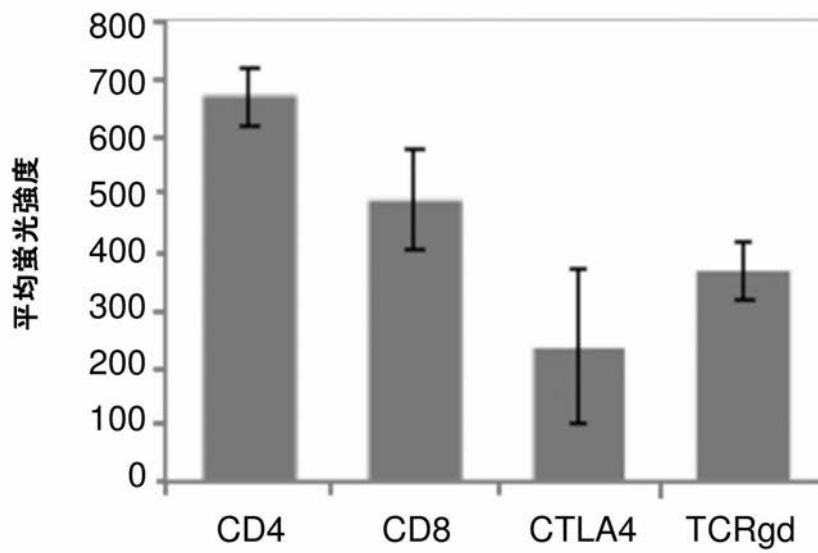
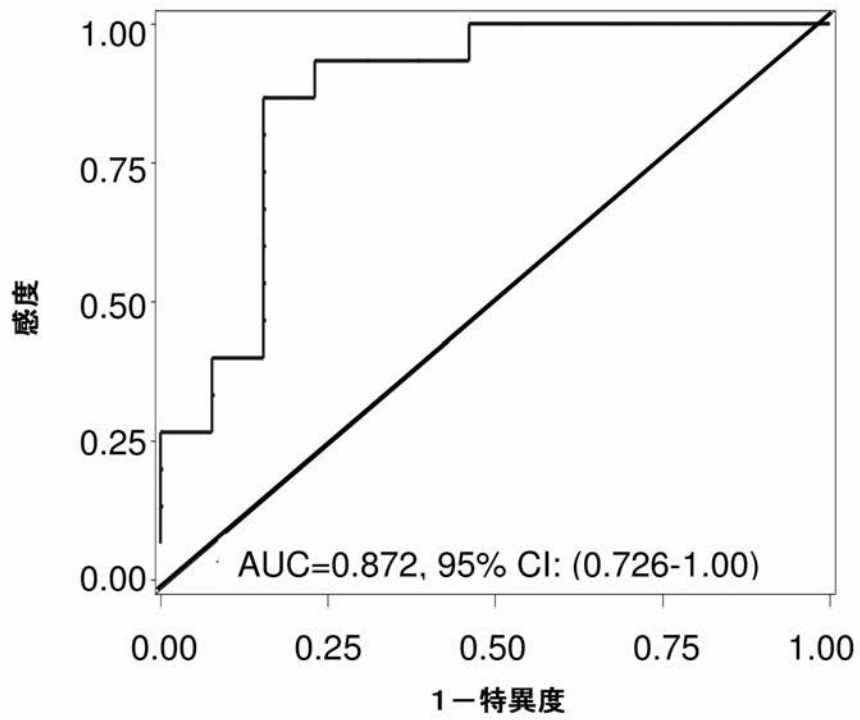


図 2B



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2013/050277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2013.01) G01N 33/53 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2013.01) G01N 33/53 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: NCBI, THOMSON INNOVATION, CAPLUS, BIOSIS, WPI Data, EPODOC, Google Scholar Search terms used: gamma-delta T cells, alzheimer, AD, neurodegenerative, dementia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/111043 A1 YEDA RES & DEV [IL] 15 Sep 2011 (2011/09/15) examples, figures	1-15
A	Fiszer U (1995) Role of gamma-delta T-cells and heat shock proteins in immunological response and in pathogenesis of neurological diseases. Neurol Neurochir Pol 29 (5): 737. Abstract (Article in Polish) Retrieved from the Internet: <URL: http://europepmc.org/abstract/MED/8584100 > 31 Oct 1995 (1995/10/31) abstract	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 Jun 2013		Date of mailing of the international search report 01 Jul 2013
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer KEDAR Laura Telephone No. 972-5651743

International application No.
PCT/IL2013/050277

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2011/111043 A1	15 Sep 2011	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 アイゼンバツハ - シュワルツ, ミハエル

イスラエル国 7 6 1 0 0 レホボト, ハウス 4 アレイ エイチ, ニュー サイエнтиスト
ハウジング, ザ ワイツマン インスティチュート オブ サイエンス

(72)発明者 ヨールズ, エステル

イスラエル国 7 6 8 8 0 ディー . エヌ . ナハル ソレク, モシャブ ベイト ガムリエル 9
4

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2015511721A5	公开(公告)日	2016-05-12
申请号	JP2015502555	申请日	2013-03-21
[标]申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司 神经探秘有限公司		
申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司 神经探秘有限公司		
[标]发明人	アイゼンバッハシュワルツミハエル ヨールズエステル		
发明人	アイゼンバッハ-シュワルツ,ミハエル ヨールズ,エステル		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/5047 G01N33/505 G01N2800/2821 G01N2800/52 G01N33/56972 G01N2800/50		
FI分类号	G01N33/53.K		
优先权	61/615465 2012-03-26 US		
其他公开文献	JP6276252B2 JP2015511721A		

摘要(译)

本发明涉及阿尔茨海默病的早期诊断方法和测定阿尔茨海默病患者阿尔茨海默病治疗效果的方法，即，使用血液中的细胞标记物监测阿尔茨海默病的进展的方法。用于实施该方法的试剂盒。