

【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】令和1年7月25日(2019.7.25)

【公表番号】特表2018-524575(P2018-524575A)

【公表日】平成30年8月30日(2018.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2018-033

【出願番号】特願2017-565057(P2017-565057)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68 Z N A

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月18日(2019.6.18)

【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】

対象から採取した生物学的試料中のシトルリン化ペプチドの量を検出することを含む、それを必要とする対象における疾患状態を検査するための方法であって、基準値に対する前記シトルリン化ペプチドの量の変化が、対象における疾患状態を示し

前記疾患状態が以下から選択される、前記方法：

慢性神経変性疾患であり、前記慢性神経変性疾患が、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、運動ニューロン疾患(MND)、ハンチントン病(HD)、脊髄小脳失調症(SCA)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、かつ前記シトルリン化ペプチドが、SEQ ID NO: 355、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 348、SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO: 428、SEQ ID NO: 373、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 316、SEQ ID NO: 340、SEQ ID NO: 377、SEQ ID NO: 331、SEQ ID NO: 332、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 429、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 313、SEQ ID NO: 366、SEQ ID NO: 360、SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 439、SEQ ID NO: 321、SEQ ID NO: 475、SEQ ID NO: 476、SEQ ID NO: 477、SEQ ID NO: 478、SEQ ID NO: 479、SEQ ID NO: 480、SEQ ID NO: 481、SEQ ID NO: 482、SEQ ID NO: 483、SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 485、SEQ ID NO: 486、SEQ ID NO: 487、SEQ ID NO: 488、SEQ ID

NO: 489、SEQ ID NO: 490、SEQ ID NO: 491、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 494、SEQ ID NO: 495、SEQ ID NO: 496、SEQ ID NO: 497、SEQ ID NO: 498、SEQ ID NO: 499、SEQ ID NO: 500、SEQ ID NO: 501、SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 504、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される；ならびに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) であり、かつ前記シトルリン化ペプチドが、(SEQ ID NO: 306)、(SEQ ID NO: 307)、(SEQ ID NO: 308)、(SEQ ID NO: 309)、(SEQ ID NO: 310)、(SEQ ID NO: 311)、(SEQ ID NO: 312)、(SEQ ID NO: 313)、(SEQ ID NO: 314)、およびこれら組み合わせからなる群より選択される。

**【請求項 2】**

前記生物学的試料が、血液、血漿、血清、組織、またはこれらの組み合わせのいずれか 1 つ以上である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記シトルリン化ペプチドの量が、質量分析、高分解能質量分析、タンデム型質量分析、結合試験、免疫学的検査、抗体結合、または免疫組織化学を用いて検出される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記シトルリン化ペプチドの存在が、前記慢性神経変性疾患の発症中の自己抗体の生成を示す、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記対象がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記生物学的試料が組織である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記組織が脳組織である、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記シトルリン化ペプチドの量が、質量分析、高分解能質量分析、またはタンデム型質量分析を用いて検出される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記シトルリン化ペプチドの量を検出するために、結合試験、免疫学的検査、抗体結合、または免疫組織化学を使用することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記慢性神経変性疾患がアルツハイマー病 (AD) である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記疾患状態が慢性神経変性疾患であり、前記慢性神経変性疾患がアルツハイマー病 (AD) である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記疾患状態が慢性神経変性疾患であり、前記慢性神経変性疾患が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、運動ニューロン疾患 (MND)、ハンチントン病 (HD)、脊髄小脳失調症 (SCA)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、かつ前記シトルリン化ペプチドが、SEQ ID NO: 377、SEQ ID NO: 366、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 321、SEQ ID NO: 478、SEQ ID NO: 491、SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 501、SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 504、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記質量分析が S W A T H - M S である、請求項 3 または 8 に記載の方法。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0016

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0016】**

本明細書では、それを必要とする対象において後天的脳損傷を治療する方法も提供する。この方法は、本明細書で説明する方法によって後天的脳損傷を診断すること、及び後天的脳損傷と診断された対象に対し、その対象の後天的脳損傷を治療するため有効量の治療薬を投与することを含む。代表的な実施形態において、後天的脳損傷には、外傷性脳損傷 ( T B I )、脳卒中、脳疾患、腫瘍、出血、及び他の種類の後天的に得た脳損傷が含まれるが、これらに限定されない。

[本発明1001]

それを必要とする対象において疾患状態を診断するための方法であって、

前記対象から生物学的試料を採取すること、及び

前記対象から採取した前記生物学的試料中のシトルリン化タンパク質またはシトルリン化ペプチドの量を検出すること

を含み、

基準値に対する前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドのレベルの変化が、前記対象における前記疾患状態のリスクの増加を示す、前記方法。

[本発明1002]

前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドが前記基準値に対して増加している、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記疾患状態が、慢性神経変性疾患、後天的脳損傷、心血管疾患、またはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上である、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記心血管疾患が虚血性心疾患または特発性心筋症である、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記慢性神経変性疾患が、アルツハイマー病 ( A D ) 及び他の認知症、パーキンソン病 ( P D ) 及び P D 関連疾患、プリオン病、運動ニューロン疾患 ( M N D )、ハンチントン病 ( H D )、脊髄小脳失調症 ( S C A )、脊髄性筋萎縮症 ( S M A )、またはこれらの組み合わせである、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記後天的脳損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I )、脳卒中、脳疾患、腫瘍、出血、またはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上である、本発明1003の方法。

[本発明1007]

前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドが分泌される、本発明1001の方法。

[本発明1008]

前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドが分泌されない、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記疾患状態が心血管疾患であり、前記シトルリン化ペプチドが、NIDALSGMEGRK (SEQ ID NO: 18), PRSFMPNLVPPK (SEQ ID NO: 20), ESLDLRAHLK (SEQ ID NO: 19), AEETQRSVNDLTSQRAK (SEQ ID NO: 24), FADLSEAANRNNDALRQAK (SEQ ID NO: 22)

もしくはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上であるか、またはそれと少なくとも80%が同一である、本発明1001の方法。

[本発明1010]

前記疾患状態がALSであり、前記シトルリン化ペプチドが、  
 PSGVQMDPCCRALYDFEPENEGELGFK (SEQ ID NO: 306), QYMRRSTCTINYSK  
 (SEQ ID NO: 307), LILIARNK (SEQ ID NO: 308),  
 VIVVWVGTNNHENTAEVAGGIEAIVQLINTRQPQAK (SEQ ID NO: 309),  
 EVDVGLAADVGTQLRQPK (SEQ ID NO: 310), HEEAPGHRPTTNPASK (SEQ ID  
 NO: 311), GETPVNSTMSIGQARK (SEQ ID NO: 312), VRIQTQPGYANTLRDAAPK  
 (SEQ ID NO: 313), NVGCLQEALQLATSFAQLRLGDVK (SEQ ID NO: 314)

もしくはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上であるか、またはそれと少なくとも80%が同一である、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記疾患状態が慢性神経変性疾患であり、前記シトルリン化ペプチドが、SEQ ID  
 NO: 355、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO  
 : 348、SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO: 428、SEQ ID NO: 373  
 、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 316、SEQ ID NO: 340、S  
 EQ ID NO: 377、SEQ ID NO: 331、SEQ ID NO: 332、SEQ  
 ID NO: 325、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 429、SEQ I  
 D NO: 414、SEQ ID NO: 313、SEQ ID NO: 366、SEQ ID  
 NO: 360、SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO  
 : 439、SEQ ID NO: 321、SEQ ID NO: 475、SEQ ID NO: 476  
 、SEQ ID NO: 477、SEQ ID NO: 478、SEQ ID NO: 479、S  
 EQ ID NO: 480、SEQ ID NO: 481、SEQ ID NO: 482、SEQ  
 ID NO: 483、SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 485、SEQ I  
 D NO: 486、SEQ ID NO: 487、SEQ ID NO: 488、SEQ ID  
 NO: 489、SEQ ID NO: 490、SEQ ID NO: 491、SEQ ID NO  
 : 492、SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 494、SEQ ID NO: 495  
 、SEQ ID NO: 496、SEQ ID NO: 497、SEQ ID NO: 498、S  
 EQ ID NO: 499、SEQ ID NO: 500、SEQ ID NO: 501、SEQ  
 ID NO: 502、SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 504もしくはこれ  
 らの組み合わせに示される配列を有するペプチドのいずれか1つ以上と同一であるか、ま  
 たはそれと80%が同一である、本発明1005の方法。

[本発明1012]

前記疾患状態が後天的脳損傷であり、前記シトルリン化ペプチドが、SEQ ID N  
 O: 125、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 5  
 05、SEQ ID NO: 506、SEQ ID NO: 507、SEQ ID NO: 508、  
 SEQ ID NO: 509、SEQ ID NO: 510、SEQ ID NO: 511、SE  
 Q ID NO: 512、SEQ ID NO: 513、SEQ ID NO: 514、SEQ  
 ID NO: 515、SEQ ID NO: 516、SEQ ID NO: 517、SEQ ID  
 NO: 518、SEQ ID NO: 519、SEQ ID NO: 520、SEQ ID N  
 O: 521、SEQ ID NO: 522、SEQ ID NO: 523、SEQ ID NO: 5  
 24、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 526、SEQ ID NO: 527、  
 SEQ ID NO: 528、SEQ ID NO: 529、SEQ ID NO: 530、SE  
 Q ID NO: 531、SEQ ID NO: 532、SEQ ID NO: 533、SEQ  
 ID NO: 534、SEQ ID NO: 535、SEQ ID NO: 536、SEQ ID  
 NO: 537、SEQ ID NO: 538、SEQ ID NO: 539、SEQ ID N  
 O: 540、SEQ ID NO: 541、SEQ ID NO: 542、SEQ ID NO: 5

43、SEQ ID NO : 544、SEQ ID NO : 545、SEQ ID NO : 546、SEQ ID NO : 547もしくはこれらの組み合わせに示される配列を有するペプチドのいずれか1つ以上であるか、またはそれと80%が同一である、本発明1005の方法。

[本発明1013]

前記生物学的試料が、血液、血漿、血清、組織生検材料またはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上である、本発明1001の方法。

[本発明1014]

前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドのレベルが、質量分析、高分解能質量分析、タンデム型質量分析、結合試験、免疫学的検査、抗体結合もしくは免疫組織化学を用いて検出される、本発明1001の方法。

[本発明1015]

心血管疾患、慢性神経疾患、後天的脳損傷、またはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上と診断された前記対象に対し、治療を指示することをさらに含む、本発明1003の方法。

[本発明1016]

前記治療が、治療的ライフスタイル変更、治療薬、外科的治療、またはこれらの組み合わせのいずれか1つ以上である、本発明1012の方法。

[本発明1017]

前記シトルリン化タンパク質または前記シトルリン化ペプチドの存在が、前記慢性神経変性疾患、後天的脳損傷、またはこれらの組み合わせの発症中の自己抗体の生成を示す、本発明1003の方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2018524575A5</a>	公开(公告)日	2019-07-25
申请号	JP2017565057	申请日	2016-06-20
[标]申请(专利权)人(译)	雪松-西奈医学中心		
申请(专利权)人(译)	雪松 - 西奈医疗中心		
当前申请(专利权)人(译)	雪松 - 西奈医疗中心		
[标]发明人	ヴァンアイクジェニファー フェルトボベルジャステイナ クロウギーエリン ホールウィンスキロナルド バーマンベンジャミンフィリップ		
发明人	ヴァン アイク ジェニファー フェルト-ボベル ジャステイナ クロウギー エリン ホールウィンスキ ロナルド バーマン ベンジャミン フィリップ		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 C07K7/06 C07K7/08		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N33/6896 G01N2440/18 G01N2800/28 G01N2800/2814 G01N2800/2835 G01N2800/32		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.D C07K7/06 C07K7/08		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 2G045/FB03 2G045/FB06 2G045/JA06 4H045/AA50 4H045/BA10 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/BA17 4H045/CA40 4H045/EA50		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/181665 2015-06-18 US 62/387149 2015-12-23 US 62/233231 2015-09-25 US		
其他公开文献	JP2018524575A		

#### 摘要(译)

本文提供了用于诊断受试者的心血管和/或神经变性疾病的方法和标志物。该方法包括从需要诊断的受试者中取出生物样品，并检测取自该受试者的生物样品中的瓜氨酸化蛋白质或瓜氨酸化肽的量。[选图]图6

NDALSGMEGRK (SEQ ID NO: 18), PRSEMPNLVPPK (SEQ ID NO: 20),

ESLDLRAHLK (SEQ ID NO: 19), AEETQRSVNDLTSQRAK (SEQ ID NO: 24),

FADLSEAANRNNDALRQAK (SEQ ID NO: 22)