

(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2008-512646

(P2008-512646A)

(43) 公表日 平成20年4月24日(2008.4.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	4 B O 2 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 B O 6 3
A 6 1 P 41/00 (2006.01)	A 6 1 P 41/00	4 C O 8 4
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-528790 (P2007-528790)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成17年9月5日(2005.9.5)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月2日(2007.3.2)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/009526	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 国際公開番号	W02006/027192	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(87) 国際公開日	平成18年3月16日(2006.3.16)	(72) 発明者	フリードリッヒ・ラウルフ ドイツ連邦共和国デー79104フライ ブルク、メリアンシュトラーセ29番 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	0419728.1		
(32) 優先日	平成16年9月6日(2004.9.6)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

(54) 【発明の名称】 急性移植拒絶反応のためのバイオマーカー

(57) 【要約】

移植対象においてARの完全な臨床的顕在化が検出される前に、末梢血または移植生検組織において異なった量で発現する遺伝子に基づく、移植対象における急性拒絶(AR)の早期非侵襲性診断、ARを発症する危険性のある移植対象におけるARのモニタリング、移植対象におけるARの予防、阻止、軽減もしくは処置、またはARの予防、阻止、軽減もしくは処置の使用のための薬剤の同定のための方法を開示する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a) 体液、例えば末梢血の臨床前急性同種移植片拒絶反応 (AR) モデルから得られる少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現またはコードタンパク質レベルを基準値としてとり;

b) 定期的、例えば 4 週間ごとに、移植患者の体液、例えば末梢血の少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現またはコードタンパク質レベルを検出し;

c) 1 回目の値と 2 回目の値を比較することを含み、ここで 2 回目の値よりも低いまたは高い 1 回目の値が、移植対象が AR を発症することを予測する、を含む、移植対象における AR の早期診断方法。

10

【請求項 2】

a) 薬剤の投与前に、移植対象から投与前サンプルを得、

b) 投与前サンプルにおける、臨床前 AR モデルから得られる少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現またはコードタンパク質レベルを検出し、

c) 移植患者から 1 個またはそれ以上の投与後サンプルを得、

d) 投与後サンプル (複数を含む) における、少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現またはコードタンパク質レベルを検出し、

e) 投与前サンプルにおける、少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現レベルまたはコードタンパク質と、投与後サンプル (複数を含む) における、少なくとも 1 個の遺伝子に対応する mRNA 発現レベルまたはコードタンパク質を比較し、そして

20

f) それにより薬剤を調整すること

を含む、AR を発症するリスクのある移植対象における AR をモニタリングする方法。

【請求項 3】

臨床前 AR モデルから得られる 1 個またはそれ以上の遺伝子または遺伝子産物の合成、発現または活性を調節し、少なくとも 1 種の AR の症状を改善することができる化合物を対象に投与することを含む、このような処置を必要とする移植対象における AR 予防、阻止、軽減、または処置のための方法。

【請求項 4】

例えば移植対象における AR の予防または処置のための医薬としての使用のための、臨床前 AR モデルから得られる 1 個またはそれ以上の遺伝子または遺伝子産物の合成、発現または活性を調節する化合物。

30

【請求項 5】

移植対象における AR の予防または処置のための、臨床前 AR モデルから得られる 1 個またはそれ以上の遺伝子または遺伝子産物の合成、発現または活性を調節する化合物。

【請求項 6】

移植対象における AR の予防または処置用医薬の製造のための、臨床前 AR モデルから得られる 1 個またはそれ以上の遺伝子または遺伝子産物の合成、発現または活性を調節する化合物の使用。

【請求項 7】

急性移植拒絶反応に関する早期バイオマーカーとしての、表 1 に記載の遺伝子または遺伝子発現産物の使用。

40

【請求項 8】

移植対象が腎臓、心臓、肝臓、肺または腸移植対象である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

【請求項 9】

遺伝子が表 1 に特定される遺伝子の群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

【請求項 10】

遺伝子発現の発現レベルを遺伝子発現産物に対応するタンパク質の存在の検出により評価する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

50

【請求項 1 1】

タンパク質に特異的に結合する試薬を使用してタンパク質の存在を検出する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

【請求項 1 2】

1 個またはそれ以上の遺伝子の mRNA 発現レベルをノーザンプロット分析、逆転写 PCR およびリアルタイム定量 PCR からなる群から選択される技術により検出する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

【請求項 1 3】

遺伝子セットの mRNA 発現レベルを検出する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法、化合物または使用。

10

【請求項 1 4】

実質的に上記定義および上記記載の方法、化合物、遺伝子もしくは遺伝子発現産物または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、移植者の移植組織または臓器状態をモニタリングする方法に関する。特に、本発明は、急性同種移植片拒絶反応の早期非侵襲性診断測定のための遺伝子発現分析の使用に関する。

【背景技術】

20

【0002】

腎臓移植 1 年後の移植臓器の生着率は、シクロスポリン A (Neoral (登録商標)) のような免疫抑制剤により約 90% であるが、急性および慢性拒絶反応の両方とも、移植片喪失の原因としてまだ重要な過程である。今日、生検しか急性拒絶反応発現を確認できないため、非侵襲方法による急性腎臓同種移植片拒絶反応の早期検出は、いまだ満たされていない医学的要求である。急性拒絶 (AR) に関する現在の標準診断アッセイは、血清クレアチニン (sCrea) の測定であるが、sCrea の上昇は腎臓移植片の約 70% が既に損傷を受けているときの遅い事象であり、そしてそれはあまり特異的ではなく、診断生検による最終確認を必要とする。

【0003】

30

予測できる、感度の良い、信頼できる、および容易に測定できる非侵襲性急性拒絶バイオマーカーの必要性がある。このような援助は、例えば生検を減らし、それにより移植患者の生活の質を向上させるために、AR 発現の早期検出による薬剤処置調節の最適化のために、そして最終的には AR 事象の数および重症度と密接な相関関係を示す長期間移植臓器生着率の改善により、価値がある。

【発明の開示】

【0004】

本発明は、AR を発症している患者における、末梢血ならびに移植生検材料、例えば腎臓生検材料で発現量の異なる遺伝子の同定に関する。該遺伝子のサブセットの得られる遺伝子発現パターンは、AR 発症の高い統計学的に有意な予測性を可能にする。例えば、生命維持的他家移植腎臓モデル (BN から Lewis) の、AR 発症前の 3、4 および 5 日目および発症時の 7 日目のラットの血液において、mRNA 転写物として同定された遺伝子を表 1 に示す。本明細書に記載の 28 個の遺伝子の NCBI RefSeq または GenBank 受入番号を表 1 に列挙し、そして NCBI から検索できる。対応する NCBI GenBank / RefSeq 受入番号の下に示された配列は、引用により本明細書の一部とする。

40

【0005】

加えて、タンパク質マーカー、例えば表 4 に記載のマーカーは、腎臓移植片が AR を有するおよび有さないラットの血清において同定されている。

【0006】

50

本発明により同定される遺伝子は、移植対象におけるA Rの早期診断のための予測バイオマーカーとして有用である。これらの遺伝子の任意の少なくとも1個の選択が、A Rの早期診断のための代用バイオマーカーとして利用できる。特に有用な態様において、これらの遺伝子の複数を選択し、そして同時にこれらのmRNA発現を患者血液においてモニタリングし、様々な局面において使用するための発現プロフィールを提供できる。

【0007】

よって、本発明は、急性移植拒絶反応に関する早期バイオマーカー、例えば明白な臨床的または組織学的顕在化前のA Rに関するバイオマーカーとして、例えば表1に記載のとおり遺伝子の使用を提供する。

【0008】

さらなる態様において、遺伝子発現産物(タンパク質)のレベルは、限定はしないが、血漿、血清、リンパ液、尿、便および胆汁を含む様々な体液または生検組織においてモニタリングできる。この発現産物レベルは、A Rの早期診断のための代用マーカーとして使用でき、治療応答の指標を提供できる。例としては、例えば前駆B細胞コロニー促進因子(NCBI RefSeq 受入番号NM_005746)のコードタンパク質または表4のタンパク質の少なくとも1個である。

【0009】

mRNA発現レベルの検出方法は当分野で既知であり、限定はしないが、逆転写PCR、リアルタイム定量PCR、ノーザンブロットおよび他のハイブリダイゼーション法を含む。

【0010】

よって、本発明は、表1に記載の遺伝子の発現産物(例えばコードタンパク質)および/または急性移植拒絶反応に関する早期バイオマーカー、例えば明白な臨床的または組織学的顕在化前のA Rに関するバイオマーカーとしての、表4に記載のとおりタンパク質の使用を提供する。

【0011】

複数の記載の遺伝子から得られるmRNA転写レベルの特に有用な検出方法は、オリゴヌクレオチドの秩序配列への標識mRNAのハイブリダイゼーションを含む。このような方法は、複数のこれらの遺伝子の転写レベルを、遺伝子発現プロフィールまたはパターンを産生するために同時に決定できる。A Rを発症するリスクのある移植対象から得られる血液または生検試料由来の遺伝子発現プロフィールは、A Rを発症するリスクのない移植対象から得られるサンプル由来の遺伝子発現プロフィールと比較できる。

【0012】

さらなる態様において、これらの遺伝子もしくはコードタンパク質の1個または複数の発現プロフィール測定が、A R抑制、例えば予防または処置のための薬剤の効力試験に関する、価値のある分子ツールを提供できる。移植患者が治療に暴露されている間、基準プロフィールが発現プロフィールから変化する。よって、本発明はまた、対象がA R治療に応答する可能性を決定するための移植対象のスクリーニング方法、A R徴候を有する移植対象の処置に有用である薬剤の同定方法およびA Rのための特定の薬剤処置の効力のモニタリング方法を提供する。

【0013】

1つの態様において、本発明は、

i) 基準値として参照を使用して、異なる時間点で遺伝子に対応するmRNA発現レベルを測定し; および/または

ii) 基準値として参照を使用して、異なる時間点で遺伝子に対応するタンパク質発現レベルを測定し; そして

iii) 変化倍率(fold change)および/または統計試験でフィルターをかけ、該発現レベルデータを分析すること

により、移植対象の末梢血でA Rの発症前に異なった量で発現する少なくとも1個の遺伝子および/または1個のタンパク質の同定方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0014】

“異なった量で発現”なる用語は、所定の同種移植片遺伝子の発現レベルを示し、対応する基準発現レベルの量より実質的に多いまたは少ない量として定義する。

【0015】

(ii)または(iii)における参照とは、ARを発症しないことが既知の、例えば1つまたはそれ以上の対象であり得る。

【0016】

さらなる局面において、本発明は、所定の体液または同種移植片組織サンプルにおける異なった量で発現される遺伝子の検出による、移植対象の、例えばインビトロでの早期AR診断方法を提供する。例えば、該方法は、

10

a) 体液、例えば末梢血の少なくとも1個の遺伝子(臨床前ARモデルから生じた遺伝子、例えば表1に特定されている遺伝子)に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルを基準値としてとり;

b) 定期的、例えば4週間ごとに、移植患者の体液、例えば末梢血の少なくとも1個の遺伝子に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルの検出し;

c) 1回目の値と2回目の値を比較することを含み得て、ここで2回目の値よりも低いまたは高い1回目の値が、移植対象がARを発症することを予測する。

【0017】

ARの発症前またはARの早期診断は、ARの何らかの明白な臨床的もしくは組織学的顕在化前に、移植対象で検出することを意味する。

20

【0018】

さらなる局面において、本発明は、ARを発症するリスクのある移植対象において、AR阻害剤、例えば小分子、抗体もしくは他の治療剤または候補薬剤での、ARのモニタリング、例えば予防、阻止、軽減または処置方法を提供する。本発明のマーカーの発現レベルに対する、薬剤、例えば薬剤化合物の影響をモニタリングすることは、基本的薬剤スクリーニングにおいて適用できるだけでなく、臨床試験でもまた適用できる。例えば、マーカー発現に影響する薬剤の有効性を、AR阻止のための処置を受けている移植対象の臨床試験においてモニタリングできる。

【0019】

このような方法は、

30

a) 薬剤の投与前に、移植対象から投与前サンプルを得、

b) 投与前サンプルにおける、少なくとも1個の遺伝子に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルを検出し、

c) 移植患者から1個またはそれ以上の投与後サンプルを得、

d) 投与後サンプル(複数を含む)における、少なくとも1個の遺伝子に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルを検出し、

e) 投与前サンプルにおける、少なくとも1個の遺伝子に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルと、投与後サンプル(複数を含む)における、少なくとも1個の遺伝子に対応するmRNA発現またはコードタンパク質レベルを比較し、そして

f) それにより薬剤を調整することを含む。

40

【0020】

例えば、薬剤投与量の増加または減少が、少なくとも1個の遺伝子の発現レベルを検出されるよりも高いまたは低いレベルに変化するために望ましいことがある。上記方法において、薬剤はまた、単独でまたは組合せ治療において他の薬剤、好ましくは免疫抑制剤および/またはARにおいて有効な薬剤と組み合わせて投与できる。

【0021】

よって、ヒト体液、例えば末梢血または生検材料、例えばヒト腎臓プロトコール生検材料由来の遺伝子発現プロファイリングデータの取り込みが、ARの処置およびそれに向かう進行の予防の両方を目的とする、臨床試験中の、患者の選択工程の向上に役立つであろう。

50

【0022】

さらなる局面において、本発明はさらに、上記の少なくとも1個の遺伝子またはコードタンパク質のmRNA発現レベルをモニタリングすることを含む、AR予防、阻止、軽減または処置に使用するための薬剤の同定方法を提供する。

【0023】

さらなる局面において、本発明は、このような処置を必要とする移植対象に、少なくとも1種のAR症状を改善することができる、例えば表1および/または4に記載のとおり、1個またはそれ以上の遺伝子または遺伝子発現産物の、合成、発現または活性を調節する化合物を対象に投与することを含む、AR予防、阻止、軽減または処置法を提供する。

10

【0024】

さらなる局面において、本発明は、移植対象におけるARの例えば予防または処置用薬剤として使用するための、1個またはそれ以上の上記定義の、例えば表1および/または4に記載のとおり、遺伝子または遺伝子発現産物の、合成、発現または活性を調節する化合物、例えば小分子、抗体もしくは他の治療剤または候補薬剤を提供する。

【0025】

さらなる局面において、本発明は、移植対象におけるARの予防または処置のための、1個またはそれ以上の上記で、例えば表1および/または4において定義の遺伝子または遺伝子発現産物の、合成、発現または活性を調節する化合物、例えば小分子、抗体もしくは他の治療剤または候補薬剤の使用を提供する。

20

【0026】

さらなる局面において、本発明は、移植対象におけるARの予防または処置用医薬の製造のための、1個またはそれ以上の上記で、例えば表1および/または4において定義の遺伝子または遺伝子発現産物の、合成、発現または活性を調節する化合物、例えば小分子、抗体もしくは他の治療剤または候補薬剤の使用を提供する。

【0027】

移植対象とは、ドナーから、好ましくは同種から組織または臓器、例えば腎臓、心臓、肺、心臓および肺の組合せ、肝臓、膵臓、腸（例えば、大腸、小腸、十二指腸）、神経組織、脾臓、四肢を受け取った対象を意味する。

【0028】

好ましくは1個またはそれ以上の遺伝子、例えば1セットの遺伝子を、本発明の方法で使用する。

30

【0029】

既に言及したとおり、表1に記載の遺伝子のおよび/または、例えば表4に記載のとおり、遺伝子発現産物の少なくとも1個の任意の選択が使用できる。

【0030】

遺伝子発現プロフィールは、例えばAffymetrixマイクロアレイ技術を使用して生成できる。マイクロアレイは当分野で既知であり、そして遺伝子産物（例えばmRNA、ポリペプチド、それらのフラグメントなど）と順に対応するプローブが、既知の位置に特異的にハイブリダイズまたは結合できる表面からなる。スキャナーにより検出されるハイブリダイゼーション強度データは、AffymetrixマイクロアレイSuite (MAS5)ソフトウェアにより自動的に得られ、処理される。標的強度150を使用して、生データを発現レベルに対して標準化する。

40

【0031】

少数の異なる遺伝子の遺伝子発現プロフィールを評価する別のかつ好ましい方法は、例えば標準のTaqMan（登録商標）遺伝子発現アッセイまたはTaqMan（登録商標）低密度アレイ-マイクロ流体カード（Applied Biosystems）のいずれかによるものである。ここで、定量データを小反応量におけるリアルタイムRT-PCRにより入手する。

【0032】

細胞の転写状態は、当分野で既知の他の遺伝子発現技術により評価する。いくつかのこ

50

のような技術、例えば二重制限酵素消化とフェイジングプライマー（phasing primer）との組合せ方法（例えばEP-A1-0 534858）、または定義されたmRNA末端に最も近い部分の制限フラグメントを選択する方法（例えばPrashar et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 93, 659-663, 1996）は、電気泳動分析のために、限定された複雑さの制限フラグメントのプールを産生する。他の方法は、例えば各cDNAを同定するために、各多数のcDNAにおいて十分な塩基（例えば20 - 50塩基）をシーケンシングすることにより、または定義されたmRNA末端（例えばVelculescu, Science, 270, 484-487, 1995）経路パターンに対する既知の位置で生じる、小タグ（例えば9 - 10塩基）をシーケンシングすることにより、統計学的にcDNAプールをサンプリングする。

【0033】

本発明の他の態様において、マーカーに対応するタンパク質を検出する。本発明のタンパク質を検出するための好ましい薬剤は、例えばタンパク質に結合能力のある抗体、好ましくは検出可能標識を有する抗体である。抗体はポリクローナル、または好ましくはモノクローナルであり得る。完全な抗体またはそれらのフラグメント（例えばFabまたはF(ab')₂）を使用できる。“標識”なる用語は、抗体に検出可能な物質をカップリングすることによる抗体の直接標識、ならびに直接標識された別の試薬との反応性により抗体を間接標識することを包含することを意図する。様々な形式が、サンプルが、所定の抗体に結合するタンパク質を含むかどうかを決定するために使用できる。このような形式の例は、例えば酵素イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロット分析およびELISAを含む。

【0034】

好ましい態様において、上記の方法の計算段階は、生物系モデルの形成および試験のための強力かつ便利な設備を提供するために、コンピューターシステムまたは1個またはそれ以上のネットワークコンピューターシステムで実行される。コンピューターシステムは、内部コンポーネントを含み、外部コンポーネントにリンクしている単一のハードウェアプラットフォームであり得る。コンピューターシステムの内部コンポーネントは、メインメモリーと相互接続した処理エレメントを含む。外部コンポーネントは、大量データ記憶装置を含む。このデータ記憶装置は、1個またはそれ以上のハードディスクであり得る。他の外部コンポーネントは、位置決め装置または他の図形入力装置と一体となった、モニターおよびキーボードであり得るユーザーインターフェース装置を含む。一般的に、コンピューターシステムはまた、他のローカルコンピューターシステム、遠隔コンピューターシステムまたは広域コミュニケーションネットワーク、例えばインターネットにリンクされている。このネットワークリンクは、コンピューターシステムが、データおよび処理作業の他のコンピューターシステムとの共有を可能にする。

【0035】

このシステムの操作中のメモリーにロードされるのは、当分野で一般的および本発明に専用である両方のいくつかのソフトウェアコンポーネントである。これらのソフトウェアコンポーネントは、集合的に本発明の方法により機能するためのコンピューターシステムをもたらす。これらのソフトウェアコンポーネントは、一般的に大容量または取り外し可能な媒体、例えばフロッピーディスクまたはCD-ROMに保存される。ソフトウェアコンポーネントは、コンピューターシステムおよびそのネットワーク相互接続の処理を担うオペレーティングシステムを示す。好ましくは、本発明の方法は、方程式の記号入力および、使用されるアルゴリズムを含む処理の高レベルの特定化ができる、数学パッケージソフトウェア中にプログラミングされ、そしてそれにより、ユーザーが個々の方程式またはアルゴリズムを進行的にプログラミングする必要をなくす。

【0036】

好ましい態様において、分析ソフトウェアコンポーネントは現に、互いに相互作用する別々のソフトウェアコンポーネントを含む。分析ソフトウェアは、システムの操作のために必要なすべてのデータを含むデータベースを示す。このようなデータは、限定はしないが、一般に前の実験の結果、ゲノムデータ、実験手順ならびにコスト、および当業者には

10

20

30

40

50

明白である他の情報を含み得る。分析ソフトウェアは、本発明の分析方法を実行する1種またはそれ以上のプログラムを含むデータ整理および計算コンポーネントを含む。分析ソフトウェアはまた、ネットワーク試験モデルおよび、所望により、実験データのコントロールおよびインプットを備えたコンピュータシステムをユーザーに提供する、ユーザーインターフェースを含む。ユーザーインターフェースは、システムに仮説を特定させるために、ドラッグ・アンド・ドロップ・インターフェースを含み得る。ユーザーインターフェースはまた、大容量記憶コンポーネントから、取り外し可能な媒体から、またはネットワークを介して本システムと接続する異なるコンピュータシステムから実験データをローディングする手段を含む。

【0037】

本発明はまた、本発明で述べる少なくとも1個のマーカー、例えばmRNAを含む、データベース作成法を提供する。例えば、ポリヌクレオチド配列は、データ処理システムがARの早期診断を同定する遺伝子を標準化された表示するように、デジタル記憶媒体に保存する。データ処理システムは、異なる時間、例えば移植日および移植後に得られる2つの体液または組織サンプル間の遺伝子発現分析に有用である。単離ポリヌクレオチドをシーケンシングする。サンプルの配列は、相同性検索技術を使用して、データベースに存在する配列（複数も含む）と比較し得る。本発明の分析方法を実行するための、代替りのコンピュータシステムおよび方法は、当業者に明らかであり、添付の特許請求の範囲内に包含されることを意図する。

【実施例】

【0038】

診断マーカーの同定のための臨床前ARモデル

生命維持的BNからLewis腎臓移植ラットモデル（7日目にAR発症）におけるバイオマーカー試験に関して、10匹の同種異系移植および10匹の同種同系移植ラットのすべてに各々に免疫抑制レジメンなしで同時に移植し、異なる3つの時点（移植後3、4、5日）で終了する。加えて、非生命維持的同種同系移植対照を各6匹のラット、2グループで行った。約1360個のプロープ（血液、血清、尿、移植組織）を一斉にサンプル化する。移植組織および血液化学変化の測定をプロテオーム、トランスクリプトーム、およびメタボノミクス分析を組み合わせて一緒に適用する。

【0039】

RNA抽出：全血をEDTA-ETチューブ（Sarstedt）に回収し、2アリコート（2ml、0.25ml）を、各々Ca²⁺/Mg²⁺非含有、同量のPBSで満たした15ml Falconまたは2ml エッペンドルフチューブに各々移す。混合後、同量のNucleic Acid Purification Lysis Solution（Applied Biosystems）を加え、チューブをボルテックスし、-20で保存する。全RNAを製造業者の指示にしたがって6100 Nucleic Acid Prep Station（Applied Biosystems）により、血液溶解物から抽出する。腎臓皮質同種異系移植片サンプルをRNA Later（Ambion）に回収し、一晚+4、次いで-80で保存する。最後に、組織をFastPrep FP120（Savant）でホモジェナイズし、全RNAをRNeasyキット（Qiagen）を使用して単離する。RNAの質をAgilentの2100 Bioanalyzer LabChipsによりコントロールし、量を分光光度法で測定する。

【0040】

遺伝子チップ分析：全体で、3種の移植（同種異系移植（BNからLewis）、同種同系移植（LewisからLewis）ならびに非生命維持的同種同系移植（LewisからLewis））および3つの時点（生命維持的同種異系移植および同種同系移植操作後3、4、5日、非生命維持的同種同系移植後3、4日）を含む、末梢血由来の60サンプルが、遺伝子チップ分析のための質および量（5-10μg 全RNA）基準に適合し、これは6個の血液RNAサンプルが最小グループサイズである合計8グループをもたら

10

20

30

40

50

す。

【0041】

RNAサンプルを、製造業者のプロトコールにしたがってAffymetrix GeneChip (登録商標) Rat Expression 230Aで、処理し、標識化し、ハイブリダイズする。発現値をAffymetrix Microarray Suite (MAS) バージョン5の統計的アルゴリズムにより計算する。MAS5標準化データをGeneSpring (登録商標) 6.2 (Silicon Genetics) により分析する。値を標準化し(チップあたり: 定常値 - 150)、すべてのプローブセットを、生の値(80以上)およびフラグ(存在および境界)でふるいにかけ、15923個のプローブセットの約半分を取り除く。すべてのサンプルを、Affymetrix Quality featuresおよび条件クラスタリングを使用して質特性に関して確認する。

10

【0042】

データを、対応するグループ(d3同種移植片対d3同種同系移植など)間の統計学的検定と組み合わせた対応するグループ(d3同種移植片対d3同種同系移植など - カットオフ: 2倍)間の変化倍率の統計学的ふるいを使用して分析する。試験として、0.005または0.005のP値カットオフを使用するノンパラメトリックWilcoxon-Mann-Whitney検定および多試験補正(Benjamini and Hochberg False Discovery Rate)を使用する。有意に異なった量で発現する遺伝子の計算した変化倍率を、表2に記載する。

20

【0043】

TaqMan確認: 選択し同定された候補ARマーカ-遺伝子発現を、製造業者の標準プロトコールにしたがって、7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) での、市販TaqMan (登録商標) Gene Expression AssaysおよびUniversal PCR Master Mix (Applied Biosystems) を用いる定量リアルタイムRT-PCRにより確認する。結果を表3に記載する。

【0044】

トランスクリプトーム分析と同時に、10匹の個々のラットの等量の血清を、二次元ゲル電気泳動法に使用する差次的発現のためのサンプルを提供するために集める。10 μ lの集めた血清を記載のとおり390 μ lのサンプルバッファーで希釈する(Rabilloud T, Electrophoresis 19 (1998), 758-60)。二次元電気泳動を記載のとおりに行う(Hoving et al., Electrophoresis 21 (2000), 2617-21)。5つのゲルの各サンプルを同時に流し、蛍光染色剤Sypro Ruby (Molecular Probes) で染色する。染色したゲルを16ピットのピクセルの深さのTIFFファイルとして、FLA-3000蛍光画像装置(Fuji)でデジタル化する。画像解析をProgenesis (Non-Linear Dynamics) ソフトウェアパッケージで行う。スポット強度(スポット量、エリア全体の光学密度の積分)を標準化し、統計学的にスチューデントt検定を使用して比較する。同種異系移植動物と対応する同種同系移植対照間の有意な差異(t検定で $p < 0.05$ 、および ≥ 2 倍の量の差異)であるスポットをゲルから切り出し、含有タンパク質を、4700 Proteomic Analyzer (Applied Biosystems) を使用してMALDI-MSおよびMS/MSにより同定する。タンパク質同定は、Mascot (Matrix Science) ソフトウェアを使用する、SwissProtおよび/またはGenBankデータベースでの実験的に得られたマスペクトルの適合に基づいている。

30

40

【0045】

【表1】

表1: 非拒絶反応状態に対する比較で急性拒絶状態において、異なった量で発現する28個の遺伝子のリスト (NCBI RefSeq/GenBank受入番号付き)

Affym etrix プローブセ ット	ラット受入 番号	ヒト受入番 号	遺伝子記号	遺伝子名	注	
13709 64__at	NM__01 3157	NM__00 0050、N M__054 012	ASS	アルギニノ コハク酸合 成酵素		10
13708 92__at	NM__03 1504	NM__00 7293 □	C4A	補体成分4 a		
13878 18__at	NM__05 3736	NM__00 1225、N M__033 306、NM __0333 07	CASP1 1	カスパーゼ 11	ヒトオー ソログ:C asp4	20
13692 90__at	NM__05 3960	NM__00 0579	CCR5	ケモカイン (C-Cモ チーフ) 受容 体5		
13869 07__at	NM__01 2949	NM__00 1976、N M__053 013	ENO3	エノラーゼ 3、β		30

【0046】

【表2】

Affymetrix プローブセット	ラット受入 番号	ヒト受入番 号	遺伝子記号	遺伝子名	注
13683 32__a t	NM__13 3624	NM__00 4120	GBP2	グアニル酸 結合タンパ ク質2、イン ターフェロ ン誘導	10
13704 91__a__ a t	NM__01 7016	NM__00 2112	HDC	ヒスチジン ジカルボキ シラーゼ	
13680 73__a t	NM__01 2591	NM__00 2198	IRF1	インターフ ェロン調節 因子1	
13700 56__a t	NM__02 0103	◆	Ly6c	Ly6-C 抗原遺伝子	
13685 01__s__ a t	NM__01 9323	◆	MCPT9	肥満細胞プ ロテアーゼ 9	20
13890 14__a t	NM__17 7928	NM__00 5746、N M__182 790	PBEF	前駆B細胞 コロニー促 進因子	

【0047】

【表3】

Affymetrix プローブセット	ラット受入 番号	ヒト受入番 号	遺伝子記号	遺伝子名	注
13706 36__a t	NM__15 3721	NM__00 2704	PPBP	前血小板基 本タンパク 質	
13677 86__a t	NM__08 0767	NM__00 4159、N M__148 919	PSMB8	プロテオソ ーム(プロソ ーム、マクロ メイン)サブ ユニット、 β 型8	10
13701 86__a t	NM__01 2708	NM__00 2800、N M__148 954	PSMB9	プロテオソ ーム(プロソ ーム、マクロ メイン)サブ ユニット、 β 型9	20
13688 35__a t 13873 54__a t	NM__03 2612	NM__00 7315、N M__139 266	STAT1	シグナル変 換および転 写活性化因 子1	
13881 49__a t	NM__03 2055	NM__00 0593	TAP1	トランスポ ーター1、A TP結合カ セット、サブ ファミリー B(MDR/ TAP)	30
13722 36__a t	BI279 079	◆		マウス転写 配列、可能性 のある遺伝 子名:Car d4*	
13725 85__a t	BM388 445	◆		マウス転写 配列	40

【0048】

【表4】

Affymetrix プローブセット	ラット受入 番号	ヒト受入番 号	遺伝子記号	遺伝子名	注
13726 04_at	BI289 459	◆		タンパク質 ref:NP _0551 64.1アポ リポタンパ ク質L3;T NF誘導タ ンパク質C G12-1 (H. sapiens)に 少し同類で あるマウス 転写配列	10
13736 70_at	AA799 569	NM_00 5419		シグナル変 換および転 写活性2 (L OC288 774)に同 類、mRNA	ヒトオー ソログ:T AT2
13739 92_at	XM_22 5907	◆		マウスイン ターフェロ ン誘導GT Pase (L OC307 414)に同 類、mRNA	30

【0049】

【表5】

Affymetrix チップセット	ラット受入番号	ヒト受入番号	遺伝子 記号	遺伝子名	注	
137579 6__a t	BI3007 70	XM_293 893 □		マウスAc2 -233 (LOC30316 3) に同類、可 能性のある遺 伝子名: Tgt p / Igtb *	予測ヒトオー ソログ: LRG -47-様タ ンパク質mR NA	10
137614 4__a t	AA8196 79	NM_031 458 □		タンパク質R efSeqP :NP_113 646 B攻 撃的リンパ腫 遺伝子 (H. s apiens) に同類である マウス転写配 列	可能性のある 遺伝子名: BA L*	20
137615 1__a__a t	AI4079 53	◆		タンパク質s p: P0072 2 (E. coli i) BGAL_ ECOLI β-ガラクト シダーゼ (ラク ターゼ) に適度 に同類である マウス転写配 列	可能性のある 遺伝子名: Gt pi*	30
138225 5__a t	BE1107 85	◆		マウスcDN Aクローン UI-R-B J1-avd -e-09- 0-UI 3' 、mRNA配列	可能性のある 遺伝子名: St at2*	40
138823 5__a t	X77816 ◆			PR-Vβ1 に関するマウ スVSC-β 1 mRNA	可能性のある 遺伝子名: VS C-β1*	

【0050】

【表6】

Affymetrix プローブセット	ラット受入 番号	ヒト受入番 号	遺伝子記号	遺伝子名	注	
13884 01__at	BI296 155	NM_00 1457 <input type="checkbox"/>		アクチン結 合タンパク 質ホモログ ABP-2 78 (LOC 30620 4) と同類、 mRNA	可能性の ある遺伝 子名: Fl nb*	10
13885 74__at	BG670 966	NM_00 4184 <input type="checkbox"/> NM_ 17370 1 <input type="checkbox"/> N M_213 645 <input type="checkbox"/> NM_2 13646 <input type="checkbox"/>		トリプトフ アン-tR NA合成酵 素 (LOC3 62785) と同類、mR NA	可能性の ある遺伝 子名: Wa rs*	20

推定ヒトオーソログ配列

◆ ヒトオーソログ未知

* ホモロジー検索により同定された遺伝子名

【0051】

【表 7】

Affymetrix probe set	遺伝子記号	d 3 同種異系移植/ 同種同系移植血液比	d 4 同種異系移植/ 同種同系移植血液比	d 5 同種異系移植/ 同種同系移植血液比
1370964 _a t	ASS	1.8	3.5	1.9
1370892 _a t	C4A	3.4	3.3	3.5
1387818 _a t	CASP11	2.4	2.4	2.8
1369290 _a t	CCR5	2.8	3.0	4.6
1386907 _a t	ENO3	-2.1	-2.5	-2.5
1368332 _a t	GBP2	9.2	6.0	4.7
1370491 _a_a t	HDC	4.5	7.2	4.4
1368073 _a t	IRF1	4.1	3.7	2.5
1370056 _a t	Ly6c	2.1	2.1	1.9
1368501 _s_a t	MCPT9	4.3	31.6	8.4
1389014 _a t	PBEF	7.4	5.3	2.9
1370636 _a t	PPBP	1.4	-2.3	-1.9
1367786 _a t	PSMB8	1.8	2.1	1.7
1370186 _a t	PSMB9	1.8	2.8	1.8
1368835 _a t 1387354 _a t	STAT1	3.0/3.2	3.0/2.6	1.95/1.91
1388149 _a t	TAP1	1.9	2.7	1.9
1372236 _a t		3.1	3.1	2.2

10

20

30

40

【0052】

【表 8】

Affymetrix プローブ セット	遺伝子記号	d 3 同種異系移植/ 同種同系移植血液比	d 4 同種異系移植/ 同種同系移植血液比	d 5 同種異系移植/ 同種同系移植血液比
1372585 __a t		2. 5	2. 6	1. 7
1372604 __a t		3. 9	2. 8	2. 2
1373670 __a t		3. 9	3. 0	2. 3
1373992 __a t		2. 7	3. 7	2. 1
1375796 __a t		3. 8	2. 8	2. 4
1376144 __a t		2. 2	2. 0	1. 8
1376151 __a__a t		5. 4	5. 0	2. 7
1382255 __a t		3. 1	3. 2	2. 0
1388235 __a t		-3. 2	-2. 6	-2. 4
1388401 __a t		-2. 0	-3. 1	-2. 8
1388574 __a t		4. 3	3. 5	2. 5

10

20

【0053】

30

【表9】

表3 定量RT-PCRによる血液ARマーカー発現のTaqMan
確認[ARと対照サンプルとの変化倍率]

遺伝子	3日		4日		5日		確認
	Affymetrix	TaqMan	Affymetrix	TaqMan	Affymetrix	TaqMan	
Mcpt9	4.3	2.0	31.6	13.4	8.4	12.2	✓
Hdc	4.5	3.8	7.2	19.1	4.4	8.4	✓
Gbp2	9.2	5.2	6.0	7.6	4.7	4.4	✓
CCR5	2.8	1.6	3.0	4.8	4.6	4.3	✓
Pbef	7.4	4.1	5.3	5.9	2.9	2.9	✓
Irf1	4.1	2.7	3.7	4.1	2.5	2.2	✓
Psmb8	1.8	1.7	2.1	3.3	1.7	2.9	✓
Tap1	1.9	1.2	2.7	2.7	1.9	2.7	✓
Psmb9	1.8	1.9	2.8	3.5	1.8	2.6	✓
Ass	1.8	1.7	3.5	4.6	1.9	1.8	✓
Ly6c	2.1	1.3	2.1	2.6	1.9	1.4	✓
Stat1	3.0	1.2	3.0	2.5	1.9	1.1	(✓)
Ppbp	1.4	0.8	-2.3	0.6	-1.9	0.8	✓

10

20

TaqManデータ: X日(n=6)の同種異系移植片血液 対 4日(n=3)の
同種同系移植血液における平均変化倍率

【0054】

B NからL e w i s腎臓移植試験由来、同種異系および同種同系移植ラットの末梢血での定量T a q M a n実験を、市販T a q M a n登録商標遺伝子発現アッセイ(A p p l i e d B i o s y s t e m s)で既知の遺伝子について行う。相対定量を18S r R N Aへの標準化により適用する。一般的に、得られたすべての値は、グループあたり6個のランダムに選択した血液サンプルの分析によるA f f y m e t r i x遺伝子チップデータとよく一致し、そして4日目の3個の同種同系移植血液サンプルのすべての平均値と比較する。

30

【0055】

【表 10】

表4. 腎臓移植片のARを有するおよび有さないラットの血清において異なった量で発現されるタンパク質							
	参照スポット番号	受入番号		タンパク質ID	イソ型(a pp. pI) ¹	P値 ²	変化倍率(同種異系/同種同系移植) ³
		SwissProt	GenBank				
1	1743	P04276	J05148	ビタミンD-結合タンパク質前駆体		0.002	4.2
2	1991	P81827	AA945585	尿タンパク質1前駆体(RUP-1)	A(4.6)	3.0×10^{-5}	27
	1993				B(4.3)	0.020	55
	1994				C(5.0)	2.0×10^{-5}	33
3	1109	P26644	X15551	β -2-糖タンパク質I前駆体(アポH)		0.003	同種異系移植片でde novo
4	1374	P55159	U94856	パラオキシナゼ1	A(4.3)	0.027	-2.0
	1376				B(4.4)	0.007	-2.3

10

20

¹ 多数のイソ型の場合、各々のイソ型の見かけのpIを、任意に指定して示す；² P値(5日目のサンプル)、t検定による；³ 5日目のサンプルで決定される値、同種異系移植片サンプルにおける正の値は上方制御、負の値は下方制御を示す、de novoは、1グループだけにおいて見いだされたスポットを示す。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		National application No PCT/EP2005/009526
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12Q1/68		
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) C12Q		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/113744 A1 (O' TOOLE MARGOT M ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) paragraphs '0264! - '0276!, '0281! - '0283!; tables 5,7	1,2,7-13
Y	SAIURA A ET AL: "A COMPARISON OF GENE EXPRESSION IN MURINE CARDIAC ALLOGRAFTS AND ISOGRAFTS BY MEANS DNA MICROARRAY ANALYSIS" TRANSPLANTATION, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 72, no. 2, 27 July 2001 (2001-07-27), pages 320-329, XP009045202 ISSN: 0041-1337 abstract; table 1	1,2,7-13
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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		Date of mailing of the international search report
20 December 2005		22.02.2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Leber, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/009526

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JURCEVIC S ET AL: "GENE MICROARRAYS IN TRANSPLANTATION" CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION, RAPID SCIENCE, LONDON, GB, vol. 12, no. 6, 2003, pages 577-579, XP009045204 ISSN: 1062-4821 the whole document -----	

International Application No. PCT/EP2005 /009526

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 4,5,6,8,14(fully); 9-13(partly)

Claim 3 of the present application refers to a method of treatment of the human or animal body whereby a compound is administered that "modulates the synthesis , expression or activity of one or more genes or gene products, the gene originating from a reclinical AR model, so that at least one symptome of AR is ameliorated". - The compounds are thus defined by a desired property only, without providing any structural features of the compound as such. The description, moreover, fails to disclosure any compound that may possibly fall under the scope of claim 3 (Art 6 PCT). Thus, claim 3 lacks clarity to such an extent that no meaningful search can be carried out for claim 3. For the same reasons, also no search was performed for independent claims 4, 5, 6, 8 and 14 and dependent claims 9-13 to the extent as these claims refer to any of the above excluded independent claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/EP2005 /009526

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-14 (partly)

Methods, compounds and uses relating to acute allograft rejection and the 1. gene mentioned in Table 1 of the present application.

Invention 2: claims 1-14(partly)

Methods, compounds and uses relating to acute allograft rejection and the 2. gene mentioned in Table 1 of the present application.

Invention 3-28: claims 1-14(partly)

Methods, compounds and uses relating to acute allograft rejection and the 3./4./5. 27./28. gene mentioned in Table 1 of the present application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/009526

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003113744	A1	19-06-2003	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/09	(2006.01)	G 0 1 N 33/53		D
		C 1 2 N 15/00		A

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. フロッピー

(72) 発明者 ルーカス・ロト
スイス、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、リュウヒリッヒヴェーク 9 5 番

(72) 発明者 ヨハネス・フォショル
スイス、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、デルンリヴェーク 2 3 番

F ターム(参考) 4B024 AA11 CA12 HA12
4B063 QA19 QQ02 QQ53 QR08 QR32 QR42 QR55 QR62 QS25 QX02
4C084 AA17 NA14 ZA811 ZB081 ZC511 ZC781

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2008512646A5	公开(公告)日	2008-10-23
申请号	JP2007528790	申请日	2005-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份公司		
[标]发明人	フリードリッヒラウルフ ルーカスロト ヨハネスフォシヨル		
发明人	フリードリッヒ・ラウルフ ルーカス・ロト ヨハネス・フォシヨル		
IPC分类号	G01N33/53 A61K45/00 A61P41/00 A61P37/06 C12Q1/68 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6881 C12Q2600/118 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	G01N33/53.M A61K45/00 A61P41/00 A61P37/06 C12Q1/68.A G01N33/53.D C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA12 4B024/HA12 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA811 4C084/ZB081 4C084/ZC511 4C084/ZC781		
代理人(译)	田中，三夫 山田卓司		
优先权	2004019728 2004-09-06 GB		
其他公开文献	JP2008512646A		

摘要(译)

在移植受试者中检测到基于在外周血或移植的活组织检查组织中以不同量表达的基因的移植受试者中的急性排斥 (AR) 的早期非侵入性诊断在移植受试者中，监测移植受试者AR的AR，预防，抑制，缓解或治疗移植受试者的AR，或鉴定预防，抑制，缓解或治疗AR的药物公开了一种方法。