(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-78720
(P2017-78720A)
(43)公開日　平成29年4月27日(2017.4.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/68	***(2006.01)***	G01N	33/68	ZNA	2G045
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	4B063
C12Q 1/68	***(2006.01)***	C12Q	1/68	Z	

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　（全 39 頁）

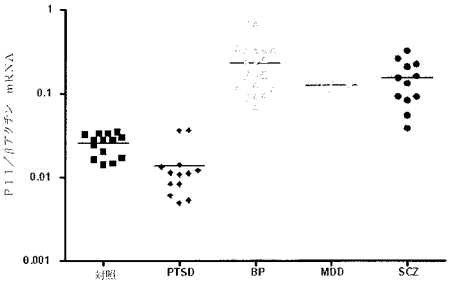
(21)出願番号　特願2016-241059 (P2016-241059)
(22)出願日　平成28年12月13日 (2016.12.13)
(62)分割の表示　特願2014-530910 (P2014-530910)の分割
原出願日　平成24年9月14日 (2012.9.14)
(31)優先権主張番号　61/569,047
(32)優先日　平成23年12月9日 (2011.12.9)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/534,560
(32)優先日　平成23年9月14日 (2011.9.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　514055369
ザ　ヘンリー　エム.　ジャクソン　ファウンデーション　フォー　ザ　アドバンスメント　オブ　ミリタリー　メディシン，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国，メリーランド州　２０８５２，ロックヴィル，スイート　６００，１４０１　ロックヴィル　パイク
(71)出願人　510212823
バンヤン・バイオマーカーズ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９２１２７，サンディエゴ，１６７４４　ウェスト　バーナード　ドライブ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）のための診断用バイオマーカーを検出及び監視するため、並びに同障害の自殺型と非自殺型とを識別するためのプロセス及びキット

(57)【要約】　（修正有）
【課題】心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）として知られる感情障害及び行動障害等につき、診断方法及び治療計画作成方法を提供する。
【解決手段】ＰＴＳＤを有する疑いのある対象及び／又は希死念慮傾向性を有する対象の生物学的検体中のＰ－１１、ＵＢＥ３Ａ、ＳＴＹ１、ＥＭＡＰ－１１、ＳＩＰ１、ＯＲＣ５Ｌ、ＤＣＸ、ＳＣＹＥタンパク質等の、少なくとも１つのマーカー量を、精神障害を有さない正常な対象における前記少なくとも１つのマーカーの正常な対象の量、又は前記罹患対象の前記少なくとも１つのマーカーの過去の量と比較すること、を含み、前記量と、前記正常な対象の量又は前記過去の量との差が、前記罹患対象における精神障害の指標である方法。
【選択図】図７



【特許請求の範囲】
【請求項１】
精神障害の存在を判定するプロセスであって、
精神障害の疑いのある罹患対象から生物学的検体を採取することと、
少なくとも１つのマーカーが、（ｉ）シナプトタグミン１（ＳＴＹ１）；（ｉｉ）ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａポリメラーゼ（ＵＢＥ３Ａ）；（ｉｉｉ）デルタ１触媒サブユニット１２５ｋＤａ、（ｉＶ）小誘導性サイトカインサブファミリーＥ、メンバー１（ＳＣＹＥ１）；（ｖ）非転移性細胞１タンパク質（ＮＭ２３Ａ）；（ｖｉ）タンパク質キナーゼＣ様１；核タンパク質、毛細血管拡張性運動失調症遺伝子座；（ｖｉｉ）モノクローナル抗体Ｋｉ－６７によって特定される抗原；（ｖｉｉｉ）ホスホリパーゼＣベータ１（ホスホイノシチド特異的）；（ｉｘ）カリウム電位依存性チャネル、サブファミリーＨ（ｅａｇ関連）、メンバー６；（ｘ）内皮単球活性化ポリペプチド（ＥＭＡＰ－ＩＩ）；（ｘｉ）生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質（ＳＩＰ１）；（ｘｉｉ）複製開始点認識複合体サブユニット５様タンパク質（ＯＲＣ５Ｌ）；（ｘｉｉｉ）ダブルコルテックス；Ｘ染色体連鎖性滑脳症（ＤＣＸ）；（ｘｉｖ）ユビキチンカルボキシル末端エラスターゼＬ－１（ＵＣＨ－Ｌ１）；（ｘｖ）グリア筋原繊維酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）；（ｘｖｉ）α２－スペクトリン；（ｘｖｉｉ）シナプトフィシン、（ｘｖｉｉｉ）α－シヌクレイン、（ｘｉｘ）ニューログラニン、（ｘｘ）Ｓ－１００β、（ｘｘｉ）ニューロフィラメントタンパク質Ｆ、Ｈ及びＮ、（ｘｘｉｉ）マイクロチューブリンタンパク質、（ｘｘｉｉｉ）ミエリン塩基性タンパク質、（ｘｘｉｖ）コラプシン応答仲介タンパク質（ＣＲＭＰ）、及び（ｘｘｖ）Ｐ－１１、並びに（ｘｘｘｖｉ）Ｐ２ＲＸ７、或いはこれらの組み合わせであり、精神障害に関連する前記少なくとも１つのマーカーの量について前記検体を測定することと、
前記少なくとも１つのマーカーの量を、精神障害を有さない正常な対象における前記少なくとも１つのマーカーの正常な対象の量、又は前記罹患対象の前記少なくとも１つのマーカーの過去の量と比較することと、を含み、
前記量と、前記正常な対象の量又は前記過去の量との差が、前記罹患対象における精神障害の指標である、プロセス。
【請求項２】
前記少なくとも１つのマーカーが、ＵＢＥ３Ａ、ＳＴＹ１、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＳＩＰ１、ＯＲＣ５Ｌ、ＤＣＸ、ＳＣＹＥ、ＵＣＨ－Ｌ１、Ｐ－１１又はこれらの組み合わせのタンパク質である、請求項１に記載のプロセス。
【請求項３】
前記プロセスが、
心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）を有する疑いのある男性患者を選択することと、
ＰＴＳＤを有する疑いのある対象から得た生物学的検体中の、ＰＴＳＤに関連する、ユビキチン結合酵素Ｅ２Ｌ　３；Ｆａｓ（ＴＮＦＲＳＦ６）結合デスドメインタンパク質；タンパク質キナーゼＡＭＰ活性化ベータ１非触媒サブユニット；カリクレイン１０；マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ４；ＴＡＦ６　ＲＮＡポリメラーゼＩＩ、ＴＡＴＡボックス結合タンパク質（ＴＢＰ）関連因子８０ｋＤａ；タンパク質キナーゼＣアルファ；ＤＮＡ断片化因子４５ｋＤａアルファポリペプチド；テトラトリコペプチド反復配列４を有するインターフェロン誘導性タンパク質；ストリアチン・カルモジュリン結合タンパク質；ホスホイノシチド－３－キナーゼ触媒性アルファポリペプチド；腫瘍壊死因子受容体・スーパーファミリーメンバー６；核自己抗原性精子タンパク質（ヒストン結合）；ｒａｓホモログ遺伝子ファミリー、メンバーＡ；ＮＩＭＡ（never in mitosis gene a）関連キナーゼ２；クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス結合アクチン依存性レギュレータサブファミリーａメンバー２；アリール炭化水素受容体核トランスロケータ；シナプトソーム結合タンパク質９１ｋＤａホモログ（マウス）；Ｇ１～Ｓ期移行２；又はインテグリンアルファ２（ＣＤ４９Ｂ、ＶＬＡ－２受容体のアルファ２サブユニット）のうちの少なくとも１つのＰＴＳＤマーカーの量について、前記検体を測定することと、

前記少なくとも１つのタンパク質の量を、ＰＴＳＤ又はその他の精神障害を有さない正常な対象における前記少なくとも１つのマーカーの正常な対象の量又は前記罹患対象の前記少なくとも１つのマーカーの過去の量と比較することと、を更に含み、
前記量と、前記正常な対象の量又は前記過去の量との差が、前記罹患対象における精神障害の指標である、請求項１に記載のプロセス。
【請求項４】
前記プロセスが、
心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）を有する疑いのある女性患者を選択することと、
ＰＴＳＤを有する疑いのある対象から得た生物学的検体中のＰＴＳＤに関連する、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質１（ＳＩＰ１）；プラコフィリン２；分泌タンパク質ＳＥＣ８；上皮細胞増殖因子受容体経路基質８；ジアシルグリセロールキナーゼシータ１１０ｋＤａ；セントロソームタンパク質２；一般転写因子ＩＩＦポリペプチド２３０ｋＤａ；ニューロゲニン３；又はＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼの中の少なくとも１つのＰＴＳＤマーカーの量について、前記検体を測定することと、
前記少なくとも１つのタンパク質の量を、ＰＴＳＤ又はその他の精神障害を有さない正常な対象における前記少なくとも１つのマーカーの正常な対象の量又は前記罹患対象の前記少なくとも１つのマーカーの過去の量と比較することと、を更に含み、
前記量と、前記正常な対象の量又は前記過去の量との差は、前記罹患対象における精神障害の指標である、請求項１に記載のプロセス。
【請求項５】
前記プロセスが、
自殺型の疑いのある患者を選択することと、
自殺型の疑いのある対象から得た生物学的検体中の自殺型に関連する、Ｐ－１１又はＰ２ＲＸ７である少なくとも１つのマーカーの量について、前記検体を測定することと、
前記少なくとも１つの自殺マーカーの量を、自殺型ではない対象又はその他の精神障害を有さない正常な対象における前記少なくとも１つの自殺マーカーの正常な対象の量、若しくは前記罹患対象の前記少なくとも１つの自殺マーカーの過去の量と比較することと、を更に含み、
前記量と、前記正常な対象の量又は前記過去の量との差が、前記罹患対象における自殺の指標である、請求項１に記載のプロセス。
【請求項６】
前記生物学的検体が、全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、汗、前頭前皮質組織、海馬組織、又は同側性皮質組織である、請求項１、３、４又は５に記載のプロセス。
【請求項７】
時間の関数として連続生物学的検体を採取し、回復の指標として、前記量が前記正常な対象の量又は前記過去の量と実質的に等しくなるまで、前記罹患対象の前記生物学的検体中の前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーの前記量の経時変化を監視することを更に含む、請求項１、３、４又は５に記載のプロセス。
【請求項８】
精神障害を治療するために治療薬を投与することと、連続生物学的検体を時間の関数として採取して、回復及び治療の有効性の指標として、前記量が前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーの前記正常な対象の量又は前記過去の量と実質的に等しくなるまで、前記罹患対象の前記生物学的検体中の前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーの前記量の経時変化を監視することとを更に含む、請求項１、３、４又は５に記載のプロセス。
【請求項９】
請求項１、３、４又は５に記載のプロセスを使用するキットであって、
ヒト対象から単離された生物学的検体を保持するための基材と、
精神障害に関連する前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーと特異的に相互作用する薬剤と、

対象における精神障害を診断するために、前記薬剤を前記検体又は前記検体の一部分と反応させて、前記マーカーの前記存在又は量を検出するための印刷された説明書と、を含むキット。

【請求項１０】

前記薬剤が、前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーに対してそれぞれの自己抗体に特異的かつ独立して結合する抗原である、請求項９に記載のキット。

【請求項１１】

前記薬剤が、前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーのそれぞれのタンパク質に特異的かつ独立して結合する抗体である、請求項９に記載のキット。

【請求項１２】

前記１つ以上の薬剤が、前記生物学的検体中の前記少なくとも１つのマーカー、ＰＴＳＤマーカー又は自殺マーカーに結合するかどうかを判定するために酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）が使用される、請求項９に記載のキット。

【請求項１３】

対象における精神障害を検出するための体外診断装置であって、

前記対象から採取された第１の生物学的検体を保持するための検体チャンバと、

前記検体チャンバと流体連通しており、請求項１、３、４又は５に記載の前記プロセスを使用するアッセイモジュールと、

電源と、

前記電源と前記アッセイモジュールに動作可能に通信するデータ処理モジュールと、を備え、前記アッセイモジュールが、前記第１の生物学的検体を分析し、前記生物学的検体中に存在する精神障害に関連する前記タンパク質マーカーの少なくとも１つを検出し、前記第１の生物学的検体中の検出されたマーカーの存在を、前記データ処理モジュールに電気的に通信し、

前記データ処理モジュールが、前記対象における神経損傷又はニューロン障害を検出することに関連する出力と、前記測定されたマーカーの前記量、前記精神障害の存在又は不在、或いは前記精神障害の前記重症度である出力とを有する、装置。

【請求項１４】

前前記第１の検体が採取された後に同時に、前記対象から得た第２の生物学的検体を分析することを更に含み、前記装置が、前記第１の検体に対して前記第２の検体中で前記測定されたマーカーの異なる量を検出したときに、前記データ処理モジュールによって、前記経時変化を指摘する出力が提供される、請求項１３に記載の装置。

【請求項１５】

データ処理モジュールと電気的に通信し、精神医学的マーカーの量、前記精神医学的マーカーの量と対象の量の間の比較、精神障害の存在、又は精神障害の重症度の少なくとも１つとして前記出力を表示するディスプレイを更に含む、請求項１３に記載の装置。

【請求項１６】

前記出力を遠隔地に通信するための送信器を更に含む、請求項１３に記載の装置。

【請求項１７】

前記出力がディジタルである、請求項１に記載の装置。

【請求項１８】

対象における神経損傷又はニューロン障害を検出するための体外診断装置であって、

前記対象から得た第１の生物学的検体を保持するためのハンドヘルド検体チャンバと、

前記検体チャンバと流体連通しており、請求項１、３、４又は５を使用するアッセイモジュールと、

前記第１の生物学的検体中に存在する少なくとも１つの測定された精神医学的マーカーに応答する比色変化を提供する染料と、を含む装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１１年９月１４日に出願された米国特許仮出願第６１／５３４，５６０号及び２０１１年１２月１１日に出願された米国特許仮出願第６１／５６９，０４７号の優先権を主張する。各関連出願は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。
米国政府支援
【０００２】
本発明は、米国軍隊により与えられる助成金第＃ＤＡＭＤ１７－００－１－０１１０号による並びに国立衛生保健研究所により与えられる助成金第＃０２－Ｍ－０３１７号による米国政府の援助を受けて行われたものである。政府は本発明において特定の権利を有する。
【０００３】
本発明は、一般に、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）を有する対象で産生されるマーカーの信頼性の高い検出及び同定に関し、同障害を有する対象における神経病理の自殺型と非自殺型とを識別するための信頼性の高い基準値を提供する。特に、本発明は、同障害の患者のための治療及び治療薬の投与のプロセスに加えて、ＰＴＳＤ及び自殺の検出のためのプロセス及びキットに関する。また、本発明は、ＰＴＳＤ及び自殺の診断及び予後に重要であるマーカーの信頼性の高い検出及び同定を可能にする体外診断装置を提供する。
【背景技術】
【０００４】
心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）は、米国において、一般人では７～８％、戦闘地域から帰還した退役軍人では約１５％に発症する。症状は、数ヶ月又は数十年にわたって持続する。残念なことに、ＰＴＳＤの多くは誤診され、ＰＴＳＤを発症している一般市民及び軍人は治療されないままであり、このような患者の生活の質、家族及び子供、並びに我々の健康管理システムを混乱に陥れる。診断される場合であっても、ＰＴＳＤ進行の重症度は、依然として治療することが困難であるままである。この病態の細胞的及び分子的な機序は、基礎となる病理を理解するための努力と共に、この障害の神経生物学的相関物の広範囲な研究に関わらず、未だ十分には理解されていない。
【０００５】
ＰＴＳＤは、対象が傷害又は死の恐怖を伴う外傷事象を目撃又は経験した後に発症し得る重度の身体障害性の不安障害であり、臨床において急性型又は慢性型で見出され得る。関連する心的外傷経験としては、小児虐待、交通事故、医学的合併症、身体的暴行、自然災害、留置、又は戦争の経験又は目撃が挙げられる。ＰＴＳＤの症状としては、高度の不安症に特徴がある周期的な悪夢又は昼間のフラッシュバック、闘争又は逃避のために恒常的に過敏に準備することを意味する過覚醒、及び患者に外傷のことを思い出させる可能性がある何か又は誰かとの接触の回避が挙げられる。急性ＰＴＳＤは、３～６ヶ月以内に解消するが、慢性ＰＴＳＤは、数ヶ月、数年又は数十年間にわたって持続する漸増－漸減の障害である。ＰＴＳＤは、多くはその他の神経障害、特にうつ病、薬物乱用、及び自殺念慮を併発する。したがって、ＰＴＳＤは実質的な身体障害を発症する。
【０００６】
ＰＴＳＤの現行の診断は、臨床的に構成された面接、症状チェックリスト、又は患者の自己報告を使用する、病歴及び主観的精神状態検査に基づいて行われる。しかしながら、これら主観的テストでは、ＰＴＳＤをその他の精神障害から識別することが困難なままであり、治療介入及び病因のより明確な理解の双方に関して、困難である治療の判断をもたらす。現行の臨床的評価の既存の制限は、ＰＴＳＤ患者を特定するための能力を改善するためのより客観的な手段から実質的に有益であると考えられ、したがって、ＰＴＳＤを他の神経障害から識別することが可能であると考えられる。
【０００７】

自殺は、全世代における１０の主要死因の１つであり、１５～３４歳の人々の死因の上位の１つでもある。自殺傾向は、その診断、並びにその傾向の進行の診断が極めて困難である。通常、自殺傾向は、精神状態検査によって予防的に診断され得るにすぎないが、より一般的には、自殺未遂後に行われる。全ての主な精神障害が自殺のリスクを保有するために、自殺は、深刻な精神衛生的な問題である。ＢＰ、ＭＤＤ、ＳＣＺ又はＰＴＳＤなどの精神障害は、自殺を遂行する人々並びに自殺のリスクがある大部分の集団に寄与する人々の約９０％で存在する。自殺犠牲者の死亡時点におけるこれら精神障害の発生率は、８７．３％～９８％の範囲である。

【０００８】

ＰＴＳＤ患者の自殺未遂を増加させる危険因子は数多く存在し、そのような因子としては、１）複数回の入院、２）うつ病、３）ＰＴＳＤ発病前のストレスの多い生活上の出来事、４）ＰＴＳＤ発病の若年齢、５）ＰＴＳＤ症状のエピソード間の無病期間の欠失、６）女性、７）性的活動、８）ＰＴＳＤ症状のより多くの以前のエピソード、及び９）循環気質が挙げられる。これらの特徴は、過程全体を通して自殺に対するリスクの高い患者を特定するために従来使用されてきた。

【０００９】

自殺予防は、軍隊組織の別の主な問題点になりつつある。米軍単独で、自殺の発生率は、現在の経済危機並びにイラク及びアフガニスタン戦争の間に着実に増加した。自殺のリスクを増加させ得る生物学的因子を理解するための並びに自傷行為に向かう性癖によるもので起こる客観的な生物学的変化を特定するための努力に多大な労力が費やされてきたが、現時点で、自殺を予防するための客観的な生物学的マーカーは存在しない。ＰＴＳＤの最近の研究は、ＰＴＳＤ患者における実質的に増加した自殺及び自殺未遂のリスクを見出した。ＰＴＳＤと診断された個人の６２％が、人の自殺のリスクを一般的に増大させる外傷的事象で、自殺念慮を有すると診断された。ＰＴＳＤを有する個人の自殺未遂の可能性は、ＰＴＳＤを有さない個人の約１５倍である。したがって、ＰＴＳＤに冒された患者の自殺の危険性を判定する必要性が存在する。

【００１０】

ＰＴＳＤのための治療は、精神療法、特に認知行動療法と、主にセロトニン特異的再吸収阻害薬（ＳＳＲＩ）による補助的薬物療法とを含む。多くの異なる薬理学的アプローチが検討されている。１つのアプローチは、大うつ病性障害（ＭＤＤ）及びＰＴＳＤが共通して多くのものを有するという臨床的仮説に基づいている。例えば、これら実体は、一般的な危険因子を共有し、症状の重複があり、多くの場合併発する。このため、ＳＳＲＩ薬剤のフルオキセチン（プロザック）及びパロキセチン（パキシル）などの抗うつ剤が、ＰＴＳＤの一部の症状の治療に有効であると広く考えられている。他の一般的に投与されるＳＳＲＩ抗うつ剤としては、ベンラファキシン（エフェキソール）、及びセルトラリン（ゾロフト）が挙げられる。

【００１１】

しかしながら、ＰＴＳＤを有する患者は、他の共存する又は合併性の臨床的問題も有する。これらの合併性状態により、医療設備に他のタイプの薬剤が追加で用意されるようになった。一般的に投与される抗精神病剤としては、ミルタザピン（レメロン）、オランザピン（ジプレキサ）、及びクエチアピン（セロクエル）が挙げられる。また、ベータブロッカープロプラノロールも、ＰＴＳＤ患者の記憶形成を遮断するために使用されてきた。α１選択性アドレナリン作動性受容体拮抗薬であるプラゾシンは、外傷に関連する悪夢及びＰＴＳＤに関連する睡眠障害を低減することが報告されている。したがって、合併症は、原因的又は補償的のいずれかであっても、ＰＴＳＤ薬物療法への可能なアプローチを複雑化し得る。これら問題は、ＰＴＳＤのためのより客観的な生物学的ベースの基準が必要であり得ることを示唆している。

【００１２】

ＰＴＳＤを有する患者を特定するための臨床的戦略を開発するための努力がなされてきたが、患者のこのようなリスクを検出するための生物学的アッセイは現時点では存在しな

い。したがって、ＰＴＳＤを有する患者の診断は、多くの場合臨床的に構成された面接、症状チェックリスト及び患者の自己報告を使用する、病歴及び精神状態検査に基づいて確立されているにすぎない。現行の臨床的評価は、より客観的なテストから利益を受けるであろう。

【００１３】

バイオマーカーは、迅速かつ正確に疾患を診断するために、並びに臨床症状が起こる前に特定の状態及び傾向性に関する高リスクにある個人を特定するために使用が増加している。現時点では、診断を検証するための又はＰＴＳＤのための療法についての客観的な代用エンドポイントとして役立つための客観的マーカーは存在しない。ＰＴＳＤを有する患者のための臨床的に使用されるマーカーの不在下では、診断は、主観的臨床評価、又は精神科医による無症候性診断に依存してきた。ＰＴＳＤは、患者の個人面接によって診断され得るにすぎないために、ここでは、患者は、彼らが正しいと知っていることを答えるよう認識している場合があり、現行法は、これら障害を有する対象を診断することを依然として困難にしている。結果的に、大部分のＰＴＳＤの症例は、数千人の患者のうち、多くが見落とされるか、誤診されるか、又は治療されないままである。これら障害が見落とされている一部の症例では、一般市民の安全が脅かされることもある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

マーカー分析による今日の技術にも関わらず、ＰＴＳＤ、ＭＤＤ、ＳＣＺ及びＢＰなどの精神障害の客観的検出において補助し得る予後指標への未達成の問題がいまだ存在する。更に、自殺のリスクがあるこのような患者を診断する上で、精神障害を有するこれら患者を特定することを補助する基準を提供することに対するニーズも存在する。また、ＰＴＳＤを客観的に診断するプロセスに対するニーズ、ＰＴＳＤ進行及び自殺予防を客観的に監視することに対するニーズ、臨床症状に先立ってＰＴＳＤを検出するためのプロセスに対するニーズ、並びに適切な治療過程へと向かわせる神経化学的マーカーを特定するための体外診断装置の使用による臨床介入に対するニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）及び／又は自殺の臨床評価のための診断ツールが、単独で、或いは、面接に基づく評価又はＭＤＤ、ＳＣＺ及びＢＰなどの他の障害に関する他の生物学的マーカーレベルと組み合わせて提供される。更に、マーカーの使用によるＰＴＳＤ及び自殺のリスク評価を向上させるための客観的基準が提供される。反復試験により、ライフスタイル又は治療法計画の有効性に関して、フィードバックが提供される。

【００１６】

本発明は、ＰＴＳＤ、ＭＤＤ、ＳＣＺ、ＢＰ及び自殺などの精神障害の患者の検体中に選別的に存在するニューロンタンパク質マーカーを検出するために特別に設計されかつ校正された体外診断装置を更に提供する。これら装置は、精神障害の指標であるマーカーの量を検出かつ判定することによって、精神障害の診断において補助するための高感度で、迅速かつ非侵襲的方法を提示する。患者検体中のこれらマーカーの測定は、単独で又は患者面接と組み合わせて、診断医が特定の精神障害の程度の推定診断に相関させ得る情報を提供する。

【００１７】

本発明は、ＰＴＳＤの検出のために、性別特異的及び非性別特異的の両方のタンパク質を検出する方法を更に提供する。代表的なＰＴＳＤマーカーは、ＰＴＳＤに特異的な、少なくとも１つ、複数、又は全ての性中立的タンパク質、ペプチド、その変異体又は断片であり、これは、シナプトタグミン１、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ、ポリメラーゼ（ＤＮＡ指向性）・デルタ１触媒サブユニット１２５ｋＤａ、小誘導性サイトカインサブファミリーＥメンバー１（内皮単球活性化）、非転移性細胞１タンパク質（Ｎｍ２３Ａ）、タンパク質キナーゼＣ様１、核タンパク質、毛細血管拡張性運動失調症遺伝子座、モ

ノクローナル抗体ＫＩ－８７によって特定される抗原、ホスホリパーゼＣベータ１（ホスホイノシチド特異的）、カリウム電位依存性チャネル、及びサブファミリーＨ（ｅａｇ関連）メンバー６、Ｐ－１１並びにＰ２ＲＸ７から選択される。Ｐ－１及びＰ２ＲＸ＆のマーカーもまた、自殺型患者を判定するために同様に使用される。

【００１８】

代表的な男性特異的ＰＴＳＤマーカーは、ＰＴＳＤに特異的な少なくとも１つ、複数、又は全ての男性特異的タンパク質、ペプチド、その変異体又は断片であり、これは、ユビキチン結合酵素Ｅ２Ｌ３、Ｆａｓ（ＴＮＦＲＳＦ６）結合デスドメインタンパク質、タンパク質キナーゼ、ＡＭＰ活性化ベータ１非触媒サブユニット、カリクレイン１０、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ４、ＴＡＦ６　ＲＮＡポリメラーゼＩＩ、ＴＡＴＡボックス結合タンパク質（ＴＢＰ）関連因子（８０ｋＤａ）、タンパク質キナーゼＣα、ＤＮＡ断片化因子４５ｋＤａ・αポリペプチド、テトラトリコペプチド反復配列４を有するインターフェロン誘導性タンパク質、ストリアチン・カルモジュリン結合タンパク質、ホスホイノシチド－３－キナーゼ・触媒性アルファポリペプチド、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー６、核自己抗原性精子タンパク質（ヒストン結合）、ｒａｓホモログ遺伝子ファミリーメンバーＡ、ＮＩＭＡ（never in mitosis gene a）関連キナーゼ２、クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス結合アクチン依存性レギュレータサブファミリーａメンバー２、アリール炭化水素受容体核トランスロケータ、シナプトソーム結合タンパク質（９１ｋＤａホモログ（マウス）、Ｇ１～Ｓ期移行２、及びインテグリンアルファ２（ＣＤ４９Ｂ、ＶＬＡ－２受容体のアルファ２サブユニット）から選択される。

【００１９】

代表的な女性特異的ＰＴＳＤマーカーは、ＰＴＳＤに特異的な少なくとも１つ、複数、又は全ての女性特異的タンパク質、ペプチド、その変異体又は断片であり、これは、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質１、プラコフィリン２、分泌タンパク質ＳＥＣ８、上皮細胞増殖因子受容体経路基質８、ジアシルグリセロールキナーゼシータ１１０ｋＤａ、セントロソームタンパク質２、一般転写因子ＩＩＦポリペプチド２　３０ｋＤａ、ニューロゲニン３、及びＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＤ＋；ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ）から選択される。

【００２０】

全血、ＣＮＳ組織、血清、血漿、ＣＳＦ、唾液、汗、涙液、尿、頬の検体又はこれらの組み合わせ中の、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ＵＢＥ３Ａ）、シナプトタグミン（ＳＴＹ１）、内皮単球活性化ポリペプチド（ＥＭＡＰ－ＩＩ）、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質（ＳＩＰ１）、複製開始点認識複合体・サブユニット５様タンパク質（ＯＲＣ５Ｌ）及びダブルコルテックス；Ｘ染色体連鎖性滑脳症（ダブルコルコルチン）（ＤＣＸ）のレベルを検出し、タンパク質の測定されたレベルを、これらマーカーが状態の指標である任意の精神障害又はニューロン障害に冒されていない健常で正常な対象のものと、あるいは比較を提供する個人から得た過去のレベルとを比較するために、プロセスが更に提供される。ＰＴＳＤ、自殺又は上記引用の障害のその他のものの診断は、対象から採取した検体における選択されたマーカーのレベルが、予め選択された正常の範囲外にある場合である。所与の対象についての正常範囲は、年齢、性別、投薬負荷、及び面接に基づく診断を例示的に含む患者に特異的な変数を基準として選択される。性別特異的である更なるマーカーが記述される。

【００２１】

これらタンパク質の検出のプロセスは、ウェスタンブロット又は酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）などの従来の免疫アッセイ技術により実行されるが、サンドイッチＥＬＩＳＡの使用により行われることが好ましい。タンパク質抗原又はタンパク質の分解生成物を検出するための抗体などの更なる試薬が使用される。

【００２２】

前述のマーカーに対する抗原が、身体の自己抗体応答を検出するようにも使用されることが理解される。いずれかの薬剤の使用は、ＰＴＳＤの存在を検出し、ＰＴＳＤ誘発自殺

への患者の性癖を判定するよう使用される測定基準を提供して、対象における測定されたマーカーの量の検出を可能にする。

【００２３】

末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中のＰ１１　ｍＲＮＡはまた、精神障害の進行を完全にマップするために、ＰＴＳＤ及びＭＤＤなどのその他の精神障害を検出するために使用される。ここでは、検出の好ましいプロセスが、ＰＴＳＤ、ＭＤＤ及び自殺対象者から得たＰＢＭＣ中のマーカーのｍＲＮＡレベルを測定する定量的ポリメラーゼ連鎖反応（Ｑ－ＰＣＲ）によって実行される。このプロセスは、対象のＰＢＭＣ中のｐ－１１のｍＲＮＡレベルを測定すること、及び健常な個人又は非精神障害患者、並びにＰＴＳＤ又はＭＤＤを有する非自殺型患者から得た検体中のＰ－１１　ｍＲＮＡの発現レベルと比較することを伴う。

【００２４】

患者検体中のＰ－１１タンパク質レベルは、院内又は現場で大部分はリアルタイムで、ハンドヘルド又はポイントオブケアプラットフォームで容易に検出される。Ｐ－１１　ｍＲＮＡは、個別に、又はＰ－１１タンパク質と一緒に組み合わせマーカー中で測定されることが認識される。これら技術のいずれかの使用による、患者の正常値よりも有意に低く検出されたｐ－１１レベル（ｍＲＮＡ又はタンパク質）は、ＰＴＳＤの自殺型に冒される患者の指標である。Ｐ－１１の検出レベルが正常値よりも高い場合は、このレベルは、ＰＴＳＤ、ＢＰ、ＭＤＤ又はＳＣＺの非自殺型の指標である。対象に好適な治療方法に関する評価は、対象から得た生物学的検体中のＰ－１１の測定レベルに基づいて選択される。診療報酬は、Ｐ－１１タンパク質レベル又はその他の本発明のマーカーの測定と引き換えに請求し得る。記載されたマーカーの少なくとも１つが、個別に、又は本明細書に記載の他のＰＴＳＤマーカーと組み合わせて測定される。

【００２５】

精神障害のタイプは、相補的精神鑑定によって主観的に、又はその他のマーカーの使用によって客観的に、問題となっている特定の障害に更に細分化される。例として、Ｐ２ＲＸ７タンパク質、Ｐ２ＲＸ　ｍＲＮＡレベル又はＵＢＥ３Ａが、ＰＴＳＤの他の精神障害からの識別において更に補助的に、患者のＰＴＳＤ及び自殺における追加的な指標予知因子を提供する診断の細分化として使用されてもよい。特定された２つ又はそれ以上のマーカーの使用は、対象における自殺及び／又はＰＴＳＤの検出で正確に補助するために相乗的診断テストを提供することが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００２６】

【図１】男性患者及び女性患者の双方についての、ＡＵＣが１００％である場合の、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ＵＢＥ３Ａ）の受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線を示す。

【図２】ＡＵＣが男性では９５％であり、女性では９８．１％である場合の、シナプトタグミン１（ＳＴＹ１）のＲＯＣ曲線を示す。

【図３】ＡＵＣが男性では９８．１％であり、女性では９７．９％である場合の、小誘導性サイトカインサブファミリーＥ（ＳＣＹＥ１）のＲＯＣ曲線を示す。

【図４】ＡＵＣが検体統計学的データについて８８％である場合、対照とＰＴＳＤ患者との間で画定された本発明のマーカーのＲＯＣ曲線を示す。

【図５】ＰＴＳＤ（ｎ＝１３）と対照被験者（ｎ＝１１）との間で血漿コルチゾールの基底レベルの有意差が認められない（ｐ＞０．０５）ことを示す。

【図６】グリココルチコイド受容体（ＧＲ）のｍＲＮＡレベルが、対照被験者よりもＰＴＳＤのＰＢＭＣ中で有意に低いことを示す。

【図７】対照（ｎ＝１４）に比較してＰＴＳＤを有する患者（ｎ＝１３）においてＰ－１１　ｍＲＮＡレベルが有意に低いことを示す（ｐ＜０．０５）。双極型障害、ＢＰ（ｎ＝２４）、大うつ病性障害、ＭＤＤ（ｎ＝１２）、精神分裂症、ＳＣＺ（ｎ＝１２）のＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルが、対照被験者（ｎ＝１４）よりも有意に高いことを示

す（ｐ＜０．００１）。
【図８Ａ】Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルが、対照被験者と比べてＰＴＳＤを有する自殺未遂者で有意に増加したことを示す（ｐ＜０．０５）、定量的リアルタイムＰＣＲ分析からの結果を示す。非自殺型患者と対照被験者との間でＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルで有意差は認められない。
【図８Ｂ】Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルが、対照被験者に比べてＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の双方で有意に増加することを示す（ｐ＜０．０５）。ＢＰを有する自殺未遂者と非自殺型患者との間でＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルの有意差は認められない。＊＊＊ｐ＜０．００１。
【図９】ＰＴＳＤを有する自殺未遂者と非自殺型投薬患者のＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルと症状との関係が不十分であることを示す。図９Ａ及び９Ｂは、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者におけるＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベル及びハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭＤ）又はハミルトン不安症評価尺度（ＨＡＲＳ）スコアを比較する。図９Ｃ及び９Ｄは、ＰＴＳＤを有する非自殺型患者におけるＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベル及びＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアを比較する。全てのテスト群で、ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアとＰ－１１　ｍＲＮＡレベルとの間に有意な相関性は認められない。
【図１０】ＢＰを有する自殺未遂者と非自殺型患者のＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルと症状との関係が不十分であることを示す。図１０Ａ及び１０Ｂは、ＢＰを有する自殺未遂者におけるＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現及びＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアを比較する。図１０Ｃ及び１０Ｄは、ＢＰを有する非自殺型患者におけるＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現及びＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアを比較する。全てのテストされた群において、ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアとＰ－１１　ｍＲＮＡレベルとの間の有意な相関は認められない。
【図１１】対照被験者、ＰＴＳＤ又はＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の間で、ＰＢＭＣ中のＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルが異なることを示す。図１１Ａは、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルが、対照被験者に比べて、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の双方で有意に減少する（ｐ＜０．０５）ことを示す、定量的リアルタイムＰＣＲ分析からの結果を示す。図１１Ｂは、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルが、対照被験者又はＢＰを有する自殺未遂者に比べ、ＢＰを有する非自殺型患者で有意に低い（ｐ＜０．０５）ことを示す。対照被験者に比べて、ＢＰを有する自殺未遂者で見出されたＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルにおける有意差は認められない。＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１。
【図１２】ＰＴＳＤを有する非自殺型患者においてＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベル間の関係がＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアと高い相関関係にあることを示す。ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアを、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者及び非自殺型患者におけるＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルに対してプロットする。このスコアは、自殺未遂者におけるＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルに相関が認められないが、非自殺型患者におけるＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルには相関が認められる（ｐ＜０．０５）。
【図１３】ＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者におけるＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベル間の関係が、ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアと相関しないということを示す。ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアを、ＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者におけるＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルに対してプロットする。全てのテストされた群において、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルとＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアとの間で有意な相関は認められない。
【図１４】Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルが、正常な対照被験者（Ｃ）に比べて、自殺未遂者（Ｓ）で有意に低く、非自殺未遂者（ＮＳ）で高いことを示す、定量的リアルタイムＰＣＲ分析の結果を示す。
【図１５】対照被験者、自殺未遂者及び非自殺未遂者のＰＢＭＣ中のＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルの差を示し、定量的リアルタイムＰＣＲ分析は、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルが、正常対照（Ｃ）に比べて、自殺未遂者（Ｓ）及び非自殺未遂者（ＮＳ）の双方で有意に

低いことを示している。
【図１６】体外診断装置の概略図である。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
本発明は、ＰＴＳＤ及び自殺などの精神障害をテストするための装置及びマーカーとしての有用性を有し、これによって、臨床介入を可能にする。本発明は、提供された神経タンパク質マーカーが併用され得る神経損傷又はニューロン障害を検出するために更に使用され得る。
【００２８】
以下の詳細な説明は、本質的に例示的なものにすぎず、変更する場合がある本発明の範囲、その用途、又は使用を決して限定するよう意図するものではない。本発明は、本明細書に含まれる非限定的定義及び専門用語に関して説明される。これら定義及び専門用語は、本発明の範囲又は実行への制限として機能するようデザインされておらず、単に例示的及び説明的目的で提示されている。本明細書及び特許請求の範囲にわたって使用される様々な用語は、これが本発明を理解する上で有用であり得るために、以下に記載されるように定義される。
【００２９】
本発明の文脈において、「マーカー」とは、ｍＲＮＡ、タンパク質又は分解生成物（ＢＤＰ）又は上記の１つに対する抗体で、対照被験者（例えば、陰性診断を有する人、正常又は健常な対象）から採取した比較可能な検体若しくはその患者の過去のマーカーの値から採取した比較可能な検体と比較した場合に、神経創傷及び／又は精神障害を有する患者から採取した検体中で選別的に存在するものを指す。
【００３０】
「分解生成物」は、検出可能であり、ベースｍＲＮＡ又はタンパク質と相関させるために十分なサイズを有するｍＲＮＡ又はタンパク質の断片として定義される。
【００３１】
用語「精神障害」は、本明細書において広義に使用され、人が行動し、他人と関わり、日常生活で機能する方法で妨害する心の障害を指す。アメリカ精神医学会によって発表された「精神疾患診断統計マニュアル」（ＤＳＭ）は、ＰＴＳＤ、ＭＤＤ、ＢＰ及びＳＣＺなどの精神障害を分類している。
【００３２】
用語「患者」、「個人」又は「対象、被験体」は、本明細書では互換的に使用され、治療される哺乳類対象を意味し、ここではヒトが好ましい。場合によっては、本発明のプロセスは、実験動物における、獣医学的用途における、並びに疾患に関する脊椎動物モデルの開発における使用を見出し、これらは、限定するものではないが、マウス、ラット、及びハムスターを含む齧歯類、鳥類、魚類、爬虫類、及び霊長類を挙げられる。
【００３３】
用語「正常被験体」とは、精神病的期間に顕在化する神経損傷に冒されていない又は冒されたことがなく、並びに過去の神経損傷又はいずれかの精神障害の病歴を有さない哺乳類対象を指し、ここではヒトが好ましい。
【００３４】
用語「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、本明細書で互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。この用語は、その中で１つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然型アミノ酸の類似体又は模倣体であるポリマー、並びに天然型アミノ酸ポリマーでマーカーに相関させるために十分なサイズを有するものに適用する。ポリペプチドは、例えば、糖タンパク質を形成するために炭水化物残基の付加によって修飾され得る。用語「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、糖タンパク質、並びに非糖タンパク質を含む。
【００３５】
「抗体」とは、少なくとも１つの免疫グロブリン遺伝子によって実質的にエンコードさ

れるポリペプチドリガンド、又はその断片を指し、これはエピトープ（例えば、抗原）に特異的に結合し、これを認識する。認識される免疫グロブリン遺伝子としては、カッパ及びラムダ軽鎖定常領域遺伝子、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン及びミュー重鎖定常領域遺伝子、及び無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が挙げられる。抗体は、例えば、完全な免疫グロブリンとして、又は様々なペプチダーゼによる消化で生成された多数の明確な特徴を有する断片として存在する。これは、例えば、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ）’２断片を含む。また、本明細書で使用される用語「抗体」は、全抗体の修飾によって生成された抗体又は組換えＤＮＡの技術的方法を使用して、デノボで合成されたもののいずれも包含する。これはまた、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、又は単鎖抗体も包含する。抗体の「Ｆｃ」部分は、１つ以上の重鎖定常領域ドメインＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３を備える免疫グロブリン重鎖の部分ではあるが、重鎖可変領域を含まないものを指す。

【００３６】

本明細書で使用される「生物学的検体」とは、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、ペプチド、抗体の断片及び相互関連性のある分解生成物が挙げられ、これは、体液；細胞調製物の可溶性画分、又はその中で細胞が増殖される培地；細胞から単離又は抽出された染色体、オルガネラ、又は膜；溶液中の又は基材に結合されたゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、又はｃＤＮＡ、ポリペプチド、若しくはペプチド；細胞；組織；組織プリント；フィンガープリント；皮膚；若しくは毛髪；並びに前述の断片である。

【００３７】

「基材」とは、核酸分子又はタンパク質が結合される任意の剛性又は半剛性の支持体を指し、ウェル、溝、ピン、チャネル及び孔を含む様々な表面形状を備えた膜、フィルタ、チップ、スライド、ウェハ、ファイバ、磁気又は非磁気ビーズ、ゲル、毛管又はその他のチューブ、プレート、ポリマー、及び微小粒子が挙げられる。

【００３８】

「免疫アッセイ」とは、抗原に特異的に結合する抗体又は抗体（例えば、マーカー）に結合する抗原を使用するアッセイである。免疫アッセイは、抗原を単離する、標的化する、及び／又は定量化するために、特定の抗体の特異的結合特性の使用に特徴がある。多くの免疫アッセイが存在し、本発明で互換的に使用され得ることが理解されるべきである。

【００３９】

本明細書で使用される用語「外傷性脳損傷」又は「ＴＢＩ」とは、当業者に周知であり、その中で、多くは頭蓋部を貫通することなく、頭部への外傷的打撃が、脳への損傷を引き起こす状態を含むことを意図する。通常は、初期外傷が血腫の拡大、くも膜下出血、脳浮腫、頭蓋内圧（ＩＣＰ）上昇、及び脳低酸素症をもたらし、これが、今度は、低大脳血流（ＣＢＦ）に起因する重篤な二次的事象に繋がる。重症度に応じて、ＴＢＩはまた、重度、軽度又は中等度として分類され得る。

【００４０】

タンパク質又はペプチドに言及する場合、抗体に「特異的に（又は選択的に）結合する」又は「特異的に（又は選択的に）免疫反応性を有する」との用語とは、タンパク質及びその他の生物製剤の異種集団中のタンパク質の存在の決定要因である結合反応を指す。したがって、指定された免疫アッセイ条件下で、特定された抗体は、バックグラウンドの少なくとも２倍の特定のタンパク質と結合し、検体中に存在するその他のタンパク質にかなりの量では実質的に結合することはない。かかる条件下における抗体への特異的結合は、特定のタンパク質に対するその特異性について選択される抗体を必要とする場合がある。例えば、ラット、マウス、又はヒトなどの特異的種から得たマーカーＮＦ－２００に対するポリクローナル抗体は、マーカーＮＦ－２００に特異的に免疫反応し、マーカーＮＦ－２００の多型変異体及び対立遺伝子を除き、その他のタンパク質とは免疫反応しないポリクローナル抗体のみを得るよう選択され得る。この選択は、その他の種からマーカーＮＦ－２００分子と交叉反応する抗体を除去することによって達成され得る。様々な免疫アッセイフォーマットが、特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために使

用されてもよい。例えば、固相ＥＬＩＳＡ免疫アッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために日常的に使用されている（特異的免疫反応性を決定するために使用され得る免疫アッセイフォーマット及び条件の説明のために、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ＆ Ｌａｎｅ、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（１９８８年）を参照されたい）。典型的には、特異的又は選択的反応は、バックグラウンドシグナル又はノイズの少なくとも２倍であり、より典型的には、バックグランドの１０～１００倍以上であるだろう。

【００４１】

本明細書で使用される用語「体外診断薬」とは、限定するものではないが、ＦＤＡによる認可又は承認を受けたＩｎ Ｖｉｔｏｒｏ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ（ＩＶＤ、体外診断薬）、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｅｄ Ｔｅｓｔ（ＬＤＴ、各研究室で独自開発された検査）、ダイレクト・トゥ・コンシューマー（ＤＴＣ、消費者向け医薬品）を含む診断試験医薬品又は試験サービスの任意の形態を意味し、これは検体をアッセイし、疾患、障害、状態、感染及び／又は治療反応に対する素因、又はリスクの存在を検出又は指示するために使用され得る。一実施形態では、体外診断薬は、研究室又はその他の医療従事施設で使用され得る。別の実施形態では、体外診断薬は、家庭で消費者によって使用されてもよい。体外診断試験は、疾患又はその後遺症を治癒し、緩和し、治療し又は予防するために、健康状態の判定を含む疾患又はその他の状態の体外診断における使用を意図するこれら試薬、機器、及びシステムを含む。一実施形態では、体外診断用医薬品は、ヒトの身体から採取される検体の採取、調製、及び検査で使用するよう意図されてもよい。特定の実施形態では、体外診断試験及び医薬品は、１つ以上の体外診断試験などの１つ以上の研究室試験を含んでもよい。本明細書で使用される用語「研究室試験」とは、血液、血清、血漿、ＣＳＦ、汗、唾液又は尿、頬の検体若しくはその他のヒト組織又は物質の検体を試験することを伴う１つ以上の医療手順又は研究室手順を意味する。

【００４２】

核酸プローブ又はプライマーは、標的マーカーｍＲＮＡにハイブリダイズすることができ、ＰＴＳＤに関するマーカータンパク質をエンコードするｍＲＮＡを検出する及び／又は定量化するために使用される。核酸プローブは、長さが少なくとも１０、１５、３０、５０又は１００ヌクレオチドであり、ストリンジェントな条件下でマーカータンパク質ｍＲＮＡ又はその相補的配列に特異的にハイブリダイズするのに十分なオリゴヌクレオチドであり得る。核酸プライマーは、長さが少なくとも１０、１５又は２０ヌクレオチドであり、ストリンジェントな条件下でｍＲＮＡ又はその相補的配列にハイブリダイズするのに十分なオリゴヌクレオチドであり得る。

【００４３】

「相補体」及び「相補的」とは、ヌクレオチド間のワトソン－クリック型塩基対形成を指し、具体的には、２つの水素結合によってアデニン残基に結合されたチミン又はウラシル残基並びに３つの水素結合によって結合されたシトシン及びグアニン残基で、互いに水素結合されたヌクレオチドを指す。広義では、核酸は、特定の第２のヌクレオチド配列に対して「相補性パーセント」を有するとして説明されるヌクレオチド配列を含む。例えば、あるヌクレオチド配列は、特定の第２のヌクレオチド配列に対して８０％、９０％、又は１００％の相補性を有することができ、これは配列の１０ヌクレオチドのうち８ヌクレオチド、１０のうち９ヌクレオチド、１０のうち１０ヌクレオチドが、特定の第２のヌクレオチド配列に対して相補的であることを示唆する。例えば、ヌクレオチド配列３’－ＴＣＧＡ－５’は、ヌクレオチド配列５’－ＡＧＣＴ－３’に対して１００％の相補性を有する。更に、ヌクレオチド配列３’－ＴＣＧＡ－は、ヌクレオチド配列５’－ＴＴＡＧＣＴＧＧ－３’の領域に対して１００％相補的である。

【００４４】

「ハイブリダイゼーション」及び「ハイブリダイズ」とは、相補的核酸の対形成及び結合を指す。ハイブリダイゼーションは、当業界で公知のように、核酸の相補性の程度、核酸の融解温度Ｔｍ、及びハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーなどの因子に

依存して２つの核酸間の程度を変えることによって生じる。

【００４５】

「ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシー」とは、温度、イオン強度、並びにホルムアミド及びデンハート溶液などの特定の一般的な添加剤に対するハイブリダイゼーション培地の組成の条件を指す。指定された核酸に関する特定のハイブリダイゼーション条件の決定は、例えば、Ｊ．Ｓａｍｂｒｏｏｋ及びＤ．Ｗ．Ｒｕｓｓｅｌｌ著、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ；第３版、２０１１年；及びＰ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ編集、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ；第５版、２００２年に記載されるように、当業界で公知である。高ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件は、実質的に相補的な核酸のハイブリダイゼーションのみを可能にするものである。典型的には、約８５～１００％の相補性を有する核酸は、高相補性であると考えられ、高ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする。中間ストリンジェンシー条件は、その下で約５０～８４％の相補性の中間的相補性を有する核酸、並びに高程度の相補性を有する核酸がハイブリダイズする条件によって例示される。これとは対照的に、低ストリンジェントの条件とは、その中で低程度の相補性を有する核酸がハイブリダイズするものである。

【００４６】

「特異的ハイブリダイゼーション」及び「特異的にハイブリダイズする」とは、検体中の標的核酸以外の核酸への実質的なハイブリダイゼーションがなく、標的核酸への特定の核酸のハイブリダイゼーションを指す。

【００４７】

ハイブリダイゼーションのストリンジェンシー及び洗浄条件は、当業者に周知であるように、プローブ及び標的のＴｍ並びにハイブリダイゼーション及び洗浄条件のイオン強度を含むいくつかの因子に依存する。所望のハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを達成するためのハイブリダイゼーション及び条件は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら著、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１年；及びＡｕｓｕｂｅｌ Ｆ．ら編集、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｗｉｌｅｙ、２００２年に記載されている。

【００４８】

高ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の例は、３７℃で一晩インキュベートされ、その後従来の洗浄が行われる、デンハート溶液及び３０％のホルムアミドなどの関連化学物質を含有する溶液中の長さが約１００ヌクレオチドにわたる核酸のハイブリダイゼーションである。

体外診断装置

【００４９】

図１６は、本発明の体外診断装置を概略的に図示する。本発明の体外診断装置は、少なくとも検体採取チャンバ１６０３と、精神障害のマーカーを検出するために使用されるアッセイモジュール１６０２とからなる。体外診断装置は、ハンドヘルド装置、ベンチトップ装置、又はポイントオブケア装置から構成されてもよい。

【００５０】

検体チャンバ１６０３は、生物学的液体を保持するための当該技術分野で既知の任意の検体採取装置であることができる。一実施形態では、検体採取チャンバは、全血、血漿、血清、尿、汗、唾液又は頬の検体などの本明細書中で用いられる生物学的液体の１つを収容することができる。

【００５１】

アッセイモジュール１６０２は、例えば、免疫アッセイにおける抗体の使用による、生物学的検体中のタンパク質抗原を検出するために使用され得るアッセイから構成されるこ

とが好ましい。アッセイモジュール１６０２は、当該技術分野において現時点で既知である任意のアッセイから構成され得るが、このアッセイは、対象の神経損傷、神経障害又は精神障害を検出するために使用される神経マーカーの検出用に最適化されねばならない。アッセイモジュール１６０２は、検体採取チャンバ１６０３と流体連通している。一実施形態では、アッセイモジュール１６０２は免疫アッセイから構成され、ここでは免疫アッセイは、放射線免疫アッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着検定法）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、蛍光免疫アッセイ、化学発光免疫アッセイ、リン光免疫アッセイ、又は陽極溶出ボルタンメトリー免疫アッセイのいずれか１つであってもよい。一実施形態では、比色アッセイが使用されてもよく、これは、検体採取チャンバ１６０３とアッセイのアッセイモジュール１６０２のみを備える場合がある。具体的には示さないが、これら構成部品は、１つの組立品１６０７内に収納されていることが好ましい。一実施形態ではアッセイモジュール１６０２は、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ＵＢＥ３Ａ）、シナプトタグミン（ＳＴＹ１）、内皮単球活性化ポリペプチド（ＥＭＡＰ－ＩＩ）、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質（ＳＩＰ１）、複製開始点認識複合体・サブユニット５様タンパク質（ＯＲＣ５Ｌ）及びダブルコルテックス；Ｘ染色体連鎖性滑脳症（ダブルコルチン）（ＤＣＸ）、Ｐ－１１、Ｐ２ＲＸ７若しくはこれらの任意の組み合わせ断片又は分解生成物を検出するために特異的な薬剤を具備する。アッセイモジュール１６０２は、本明細書に記載されるような追加のマーカーを検出するための追加の薬剤を具備してもよい。外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を伴う精神障害の共存症のために、本発明のＩＶＤはまた、ＴＢＩの存在及び重症度とマーカーの存在又は量を相関させるよう同一のマーカーを測定することも可能である。

【００５２】

別の好ましい実施形態では、本発明の体外診断装置は、電源１６０１と、アッセイモジュール１６０２と、検体チャンバ１６０３と、データ処理モジュール１６０５とを具備する。電源１６０１は、アッセイモジュール及びデータ処理モジュールに電気的に接続されている。アッセイモジュール１６０２及びデータ処理モジュール１６０５は、互いに電気的に接続されている。上述したように、アッセイモジュール１６０２は、当該技術分野において現時点で既知である任意のアッセイから構成され得るが、このアッセイは、対象の神経損傷、ニューロン障害又は精神障害を検出するために使用される神経マーカーの検出用に最適化されねばならない。アッセイモジュール１６０２は、検体採取チャンバ１６０３と流体連通している。アッセイモジュール１６０２は免疫アッセイから構成され、ここでは免疫アッセイは、放射線免疫アッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着検定法）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、蛍光免疫アッセイ、化学発光免疫アッセイ、リン光免疫アッセイ、又は陽極溶出ボルタンメトリー免疫アッセイのいずれか１つであってもよい。生物学的検体が、検体チャンバ１６０３内に配置され、精神障害のマーカーを検出するアッセイモジュール１６０２によってアッセイされる。アッセイモジュール１６０２による測定されたマーカーの量は、次いでデータ処理モジュール１６０４に電気的に通信される。データ処理モジュール１６０４は、当該技術分野で既知の任意の既知のデータ処理要素から構成され得、チップ、中央演算処理ユニット（ＣＰＵ）、又はアッセイモジュール１６０２から供給された情報を処理するソフトウェアパッケージから構成され得る。

【００５３】

一実施形態では、データ処理モジュール１６０４は、ディスプレイ１６０５、メモリ装置１６０６、若しくは外部装置１６０８又はソフトウェアパッケージ（研究室及び情報管理ソフトウェア（ＬＩＭＳ）など）と電気的通信状態にある。一実施形態では、データ処理モジュール１６０４は、データをユーザー定義の使用可能なフォーマットに処理するために使用される。このフォーマットは、検体中で検出された神経マーカーの測定量、神経損傷、神経障害、又は精神障害が存在することの表示、若しくは神経損傷、ニューロン障害、又は精神障害の重症度の表示からなる。データ処理モジュール１６０４からの情報は

、ディスプレイ１６０５上に表示され、機械読み取り可能なフォーマットでメモリ装置内に保存され、又は更なる処理又は表示のための外部装置１６０８に電気通信され得る。具体的には示してはいないが、これら構成部品は、組立品１６０７内に収納されることが好ましい。一実施形態では、データ処理モジュール１６０４は、アッセイモジュール１６０２から送信されたマーカーの検出量を比較器アルゴリズムと比較するようプログラムされてもよい。比較器アルゴリズムは、測定量を、ユーザーによって有用な任意の限度値であり得るユーザー定義の閾値と比較することができる。一実施形態では、ユーザー定義の閾値は、対照被験者で測定されたマーカーの量に設定されるか、又は対照集団の統計的に有意な平均値に設定される。

【００５４】

本明細書に記載の方法及び体外診断試験は、診断情報が、神経損傷、ニューロン障害又は精神障害を有する疑いのある患者における現行の診断的評価に含まれることを示唆することができる。別の実施形態では、本明細書に記載の方法及び体外診断試験は、精神障害に関連する可能性がある危険な非特異的症状からの進行のリスク、及び／又は完全に診断された精神障害をスクリーニングするために使用され得る。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法及び体外診断試験は、精神障害と症状を共有する疾患及び障害のスクリーニングを除外するために使用され得る。

【００５５】

一実施形態では、体外診断試験は、個人から得た生物学的検体を保持し又は採取するよう構成された１つ以上の装置、ツール、及び器具を含む。体外診断試験の一実施形態では、生物学的検体を採取するためのツールは、生物学的検体の採取、保管、及び輸送を容易にするよう設計された綿棒、解剖用メス、注射器、スクレーパ、容器、並びにその他の装置及び試薬を含んでもよい。一実施形態では、体外診断試験は、生物学的検体を採取し、安定化させ、保管し、かつ処理するための試薬又は溶液を含んでもよい。ヌクレオチド採取、安定化、保管、並びに処理のためのこのような試薬及び溶液は、当業者に周知であり、本明細書に記載されるような体外診断試験によって使用される特定の方法により指示され得る。別の実施形態では、本明細書で開示するような体外診断試験は、マイクロアレイ装置及び試薬、フローセル装置及び試薬、マルチプルヌクレオチド配列決定装置及び試薬、並びに遺伝子検体を特定の遺伝子マーカーについてアッセイするために、更に特定の生物学的マーカーを検出しかつ可視化するために必要な追加的ハードウェア及びソフトウェアを備えてもよい。

タンパク質バイオマーカー

【００５６】

本発明は、精神障害、例えばＰＴＳＤ及び自殺の検出のための、性別特異的及び非性別特異的の双方のタンパク質を検出するプロセスを提供する。これら同一の神経タンパク質はまた、多くの精神障害と併発することが多い、ＴＢＩなどの神経損傷及びニューロン障害を検出するために使用され得る。好ましい実施形態では、ＰＴＳＤに特異的な、少なくとも１つ、複数の、又は全ての無性タンパク質、ペプチド、これらの変異体又は断片が検出され、これは、シナプトタグミン１、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ、ポリメラーゼ（ＤＮＡ指向性）・デルタ１触媒サブユニット１２５ｋＤａ、小誘導性サイトカインサブファミリーＥ・メンバー１（内皮単球活性化）、非転移性細胞１タンパク質（Ｎｍ２３Ａ）、タンパク質キナーゼＣ様１、核タンパク質（毛細血管拡張性運動失調症遺伝子座）、モノクローナル抗体ＫＩ－８７によって特定される抗原、ホスホリパーゼＣベータ１（ホスホイノシチド特異的）、カリウム電位依存性チャネル、及びサブファミリーＨ（ｅａｇ関連）・メンバー６、ユビキチンカルボキシル末端エステラーゼＬ－１（ＵＣＨ－Ｌ１）、グリア原線維酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）、アルファ２－スペクチン分解生成物、シナプトフィシン、α－シヌクレイン、ニューログラニン、Ｓ－１００ベータ、ニューロフィラメントタンパク質－Ｆ、Ｈ及びＮ、マイクロチューブリンタンパク質、ミエリン塩基性タンパク質、コラプシン応答仲介タンパク質（ＣＲＭＰ）、Ｐ－１１並びにＰ２ＲＸ７から選択される。

【００５７】
男性特異的ＰＴＳＤマーカーもまた、本発明のプロセスで提供され、このマーカーは、ＰＴＳＤに特異的な少なくとも１つ、複数、又は全ての男性特異的タンパク質、ペプチド、その変異体又は断片であり、これは、ユビキチン結合酵素Ｅ２Ｌ３、Ｆａｓ（ＴＮＦＲＳＦ６）結合デスドメインタンパク質、タンパク質キナーゼ（ＡＭＰ活性化）・ベータ１・非触媒サブユニット、カリクレイン１０、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ４、ＴＡＦ６　ＲＮＡポリメラーゼＩＩ、ＴＡＴＡボックス結合タンパク質（ＴＢＰ）関連因子（８０ｋＤａ）、タンパク質キナーゼＣα、ＤＮＡ断片化因子（４５ｋＤａ）・αポリペプチド、テトラトリコペプチド反復配列４を有するインターフェロン誘導性タンパク質、ストリアチン・カルモジュリン結合タンパク質、ホスホイノシチド－３－キナーゼ・触媒性アルファポリペプチド、腫瘍壊死因子受容体・スーパーファミリー・メンバー６、核自己抗原性精子タンパク質（ヒストン結合）、ｒａｓホモログ遺伝子ファミリー・メンバーＡ、ＮＩＭＡ（never in mitosis gene a）関連キナーゼ２、クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス結合アクチン依存性レギュレータ・サブファミリーａ・メンバー２、アリール炭化水素受容体核トランスロケータ、シナプトソーム結合タンパク質（９１ｋＤａホモログ（マウス）、Ｇ１～Ｓ期移行２、及びインテグリン・アルファ２（ＣＤ４９Ｂ、ＶＬＡ－２受容体のアルファ２サブユニット）から選択される。

【００５８】
女性特異的ＰＴＳＤマーカーもまた、本発明のプロセスで提供され、このマーカーは、ＰＴＳＤに特異的な少なくとも１つ、複数、又は全ての女性特異的タンパク質、ペプチド、その変異体又は断片であり、これは、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質１、プラコフィリン２、分泌タンパク質ＳＥＣ８、上皮細胞増殖因子受容体経路基質８、ジアシルグリセロールキナーゼ・シータ・１１０ｋＤａ、セントロソームタンパク質２、一般転写因子ＩＩＦ、ポリペプチド２・３０ｋＤａ、ニューロゲニン３、及びＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＤ＋；ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ）から選択される。

【００５９】
ＰＴＳＤについての更に他のマーカーとしては、ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ＵＢＥ３Ａ）、シナプトタグミン（ＳＴＹ１）、内皮単球活性化ポリペプチド（ＥＭＡＰ－ＩＩ）、生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質（ＳＩＰ１）、複製開始点認識複合体・サブユニット５様タンパク質（ＯＲＣ５Ｌ）及びダブルコルテックス；Ｘ染色体連鎖性滑脳症（ダブルコルコルチン）（ＤＣＸ）が挙げられる。

【００６０】
ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ＵＢＥ３Ａ）は、脳に刷り込まれた（インプリントされた）母体由来の対立遺伝子中の突然変異が、精神遅滞及びアンジェルマン症候群に関連するその他の症状へと導くために、ヒトの脳についての高度関連遺伝子である。これとは対照的に、野生型ＵＢＥ３Ａ遺伝子の複写物は、ヒトの自閉症に関連し、マウスの脳におけるヒトＵＢＥ３Ａの遺伝子導入過発現は、樹状突起棘の数及び長さの減少に関連する。一貫して、脳内でのＵＢＥ３Ａ（ｄＵＢＥ３Ａ）についての高度に保存されるショウジョウバエ相同体の過発現は、樹状分岐の減少を引き起こす。また、刷り込まれたＵＢＥ３Ａ遺伝子の発現は、主として海馬で検出され、小脳プルキンエ細胞及び嗅球においても検出される。故に、最適以下の機能が明らかになる上か下に、ＵＢＥ３Ａ発現に関する最適な設定ポイントがあるように思える。したがって、ＰＴＳＤのＣＳＦ、血液、尿、唾液又は組織中のＵＢＥ３Ａの高レベルは、異常な中心プロセスの徴候である。機能障害は、ＵＢＥ３Ａ発現が脳内で常に最高である海馬に焦点が当てられる。本発明は、正常対照又は患者の過去のレベルと比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質など）でＵＢＥ３Ａのレベルの上昇を特定している。

【００６１】
シナプトタグミン－１は、タンパク質キナーゼＣに関連する２つのＣ２ドメインと、パ

ルミトイル化並びに酸性リン脂質、カルシウム及びカルモジュリンの結合のための部位とを含有する５７ｋＤａの糖タンパク質である。シナプトタグミン－１は、細胞膜の局所的Ｃａ２＋依存性バックリングを誘導することによって、小胞輸送及び開口放出に関与する。シナプトタグミン－１は、シナプス小胞の膜貫通成分であり、これは、開口放出神経伝達の間に生じるカルシウム依存性膜融合に関与している。完全な６５ｋＤａのシナプトタグミン－１タンパク質は、ヒトの脳脊髄液中で同定されていて（Ｄａｖｉｄｓｓｏｎら、１９９６年）、これは、早期発症型アルツハイマー病（ＥＡＤ）を有する患者から得たＣＳＦ中で減少することが見出されている。同時に、ＥＡＤ患者の海馬及び前頭皮質の死後解剖で、シナプトタグミン－１の低減したレベルが報告されている。本発明は、正常対照又は患者の過去のレベルと比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質など）でＳＹＴ１タンパク質のレベルの減少を特定し、ＰＴＳＤ患者の脳の海馬で発生する部分的な保護機能を表している。

【００６２】

内皮単球活性化タンパク質（ＥＭＡＰ－ＩＩ）は、炎症性サイトカインである。このプロＥＭＡＰ－ＩＩ前駆体は、アミノアシル－ｔＲＮＡシンセターゼ複合体の補助的ｐ４３構成成分と同一である。ｐ４３のＥＭＡＰ－ＩＩドメインは、カスパーセ７による対外診断後に複合体から容易に放出され、ヒトの単球食細胞の移動を誘発することができる。ｐ４３は、アポトーシス条件下で誘発される不可逆的細胞増殖／細胞死を惹起する分子融合に十分に匹敵する。ＥＭＡＰサイトカインは、そのｐ４３／プロＥＭＡＰ－ＩＩ成分の切断後に哺乳類マルチシンセターゼ複合体から放出される。

【００６３】

また、ＥＭＡＰ－ＩＩは、小誘導性サイトカインサブファミリーＥ・メンバー１（ＳＣＹＥ１）としても知られ、アミノアシル－ｔＲＮＡシンターゼ複合体の一部分としてのその最初の発見に基づいて、複数の名称及び機能を有し、この場合、後者はアポトーシスによって誘発されるタンパク質として機能し、血管新生、炎症及び創傷治癒を制御する。中枢神経系における機能に関しては、ＳＣＹＥ１は、ヒト小グリア細胞に対するトール様受容体４（ＴＬＲ４）依存性化学誘因物質であり、このようにして神経損傷を仲介する。ラットの脊髄損傷は、損傷部位におけるＳＣＹＥ１の蓄積に関連し、ここでは長期にわたる蓄積が二次的損傷の病態生理に繋がる。したがって、我々の認識は、ＣＳＦ中のＳＣＹＥ１タンパク質が脳の物質中で釣り合った発現を呈する限り、ＳＣＹＥ１発現における減少は、補償的又は保護的分類に入るように思われるというものである。本発明は、正常対照と比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質）でＳＣＹＥ１又はＥＭＡＰ－ＩＩタンパク質のレベルの減少を特定している。

【００６４】

生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質（ＳＩＰ１、ゲミン２）は、脊髄性筋委縮症を引き起こし、運動ニューロンの変性とも関連する。生存運動ニューロンタンパク質（ＳＭＡ）及びＳＩＰ１の両者の生化学的機能は、プレｍＲＮＡのスプライシングで補助することである。本発明は、正常対照と比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質）でＳＩＰ１タンパク質のレベルの減少を特定している。

【００６５】

複製開始点認識複合体・サブユニット５様（ＯＲＣ５Ｌ）タンパク質の機能は、ＤＮＡ複製を開始する５つのその他のタンパク質と複合体を形成することである。このタンパク質は、遺伝子サイレンシング及びヘテロクロマチン形成における役割を含む、多くのその他の機能を有する。このタンパク質が脳においてなぜ特異的な機能を有するかの理由は、染色体７ｑ２２上のリーリン（ＲＥＬＮ）にすぐ近くに並置しているというその遺伝子の位置に関連する。ＲＥＬＮ中の突然変異は、自閉症に関する遺伝的危険因子である。しかしながら、本研究者らは、ＯＲＣ５Ｌが一方側に、かつ第３の遺伝子が他方側に隣接したＲＥＬＮについての一塩基多型（ＳＮＰ）は、自閉症のリスクを有する連鎖不均衡におけ

るハプロタイプとして遺伝的に受け継がれることを示している。また、ＯＲＣ５Ｌ遺伝子それ自体におけるＳＮＰはまた、自閉症のリスクを有する連鎖不均衡にある。リーリンＳＮＰと自閉症リスクとの間の関係は、立証されている。自閉症のＵＢＥ３Ａへの関連と合わせて考えると、ＯＲＣ５Ｌ及びＵＢＥ３Ａ双方の並行的欠陥は、ＰＴＳＤの優れた単独及び組み合わせ指標である。本発明は、正常対照と比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質）でＯＲＣ５Ｌタンパク質のレベルの減少を特定している。

【００６６】

ダブルコルテックス；Ｘ染色体連鎖性滑脳症（ダブルコルチン）（ＤＣＸ）ＤＣＸは、ニューロンが長距離にわたって移動し、それらの最終的分化の部位に到達すると同時に皮質を発生させることでニューロンを導く役割を果たす。この遺伝子中の突然変異は、Ｘ染色体連鎖性滑脳症の原因となる。ＤＣＸ中の突然変異によって発症する滑脳症は、平滑な大脳面、精神遅滞及び難治性癲癇に特徴がある重篤なヒトニューロン移動欠陥である。ＰＴＳＤの睡眠関連症状との可能な関連性は、成体ラットの視交さ上核中の高レベルのＤＣＸの所見であり、視交さ上核には、生物時計機能が局在化している。外傷的脳損傷後のＤＣＸのアップレギュレーションもまた、ラット及び小児での転帰の改善に相関することが示されている。したがって、ＤＣＸは、その発現の低レベルがＣＮＳ機能に対して好ましくない、ＳＩＰ１／ゲミン２のようなこれらタンパク質のうちの別のものである。本発明は、正常対照又は患者の過去のレベルと比較するとき、ＰＴＳＤの患者における全血、血漿、血清、ＣＳＦ、尿、唾液、及び脳組織（海馬又は同側性皮質など）でＤＣＸタンパク質のレベルの減少を特定している。

【００６７】

Ｐ－１１（アネキシンＩＩ軽鎖）は、Ｓ－１００カルシウム結合タンパク質族の一員である。Ｐ２ＲＸ７は、ヒトプリン受容体であり、これは大型分子に透過性である細胞膜孔の形成によって、マクロファージのＡＴＰ－依存性溶解を惹起するリガンドゲート化イオンチャネルとして機能する。この受容体のＡＴＰ－誘導性活性化は、遺伝子発現における変化に関連し得る。現在まで、Ｐ－１１又はＰ２ＲＸ７タンパク質のいずれも、ＰＴＳＤ、ＢＰ又は自殺のための新規マーカーとして特定されていない。本発明以前には、自殺の生物的マーカーは、臨床現場では使用されたことはなかった。ストレスホルモン、グルココルチコイドの発現を強いるＰＴＳＤにおけるＰ－１１の役割（これは検査結果に限定されていた）は、Ｐ－１１遺伝子のプロモータ領域中のグルココルチコイド結合部位を通して、ストレスを与えた動物の脳でアップレギュレートされる。一方、ストレス誘発性のＰ－１１　ｍＲＮＡ発現は、グルココルチコイド受容体拮抗薬のＲＵ４８６によって減衰が生じ、このことは、ストレス誘発性Ｐ－１１の過発現は、グルココルチコイド受容体によって仲介されることを立証している。ストレスにおけるＰ－１１の分子機序のこれら発見は、ＰＴＳＤにおけるＰ－１１タンパク質の役割の理解並びに診断ツールの開発へと導いた。本発明は、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）についてのマーカーとして、並びにＰＴＳＤ及びＭＤＤを有する対象における希死念慮の診断として、生物学的検体中のＰ－１１タンパク質又はｍＲＮＡのレベルを特定する。Ｐ２ＲＸ７タンパク質又はｍＲＮＡは、必要に応じて、双極型障害（ＢＰ）を決定するために、並びに患者の精神状態を別途客観的に細分化するために使用される。本発明のプロセスは、このタンパク質、ｍＲＮＡ又はそれに対する相補的配列に特異的かつ独立して結合する薬剤を使用して、Ｐ－１１レベル、必要に応じてＰ２ＲＸ７レベルを測定する。

【００６８】

検出のプロセスは、ウェスタンブロット分析又は酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して、必要に応じて実行される。ＥＬＩＳＡが使用される場合、サンドイッチＥＬＩＳＡが使用されることが好ましい。Ｐ－１１タンパク質レベルは、健常者又は非精神病患者、並びにＰＴＳＤ及びＢＰを有する非自殺未遂者におけるタンパク質又はｍＲＮＡのレベルと、又は同一患者に関する過去のレベルと比較される。本発明はまた、ＭＤＤ及びＳＣＺなどのＰＴＳＤ又はＢＰ以外の精神障害又は不安障害を検出するために使用され

てもよい。Ｐ２ＲＸ７などのその他のマーカーのレベルと共にＰ－１１マーカーのレベルは、これら異なる精神障害を識別するために使用される。

【００６９】

ｍＲＮＡは、必要に応じて、タンパク質との組み合わせマーカーとして使用される。この実施形態では、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）が、Ｐ－１１及びＰ２ＲＸ７の双方について、精神障害を有する自殺未遂者から得た末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中のマーカーのｍＲＮＡレベルを測定し、これを健常者又は非精神病患者、並びに非自殺未遂者から得た検体中のｍＲＮＡレベルと比較する。

キット

【００７０】

精神障害を診断するプロセスはまた、ＰＴＳＤ、自殺又はその他の精神障害を診断するためのＥＬＩＳＡ又はウェスタンブロット、ベンチトッププラットフォーム、ポイントオブケア装置、若しくはハンドヘルド装置で使用するためのキットの部品として含まれてもよい。ＰＴＳＤマーカーはまた、ＰＴＳＤを治療するための治療標的をスクリーニングするために、並びに患者の進行又はＰＴＳＤからの回復を監視するために使用され得る。

【００７１】

特定の実施形態では、診断用プロセス及びキットは、ＰＴＳＤ又は自殺者群に特異的であるとして特定されたタンパク質に結合する１つ以上の抗体を含有する。診断用プロセス及びキットはまた、患者のＰＴＳＤを診断するために、ＰＴＳＤ群に特異的であるとして特定されたタンパク質に結合する２以上、３以上、５以上、６以上、７以上、８以上、９以上の又は１０以上の薬剤又は抗体を含んでもよい。

【００７２】

血液及びＣＳＦが以下の実施例で示され、ＰＴＳＤについての本発明のマーカーは、特定された同一の手順を使用して同様に検出され得るが、当業者であれば容易に認識するに違いないように、異なる生物学的検体が採取のための異なる方法を有するために、検体がどのように採取されるかで差異が存在するに過ぎないことが理解されるべきである。

【００７３】

本発明のキットはまた、精神障害の診断を補助するために提供され、ここではキットは、本発明の多くの診断用タンパク質を検出するために使用され得る。例えば、キットは、診断用タンパク質マーカーが患者の検体及び正常な対象の検体中に存在するかどうかを検出するために使用され得る。本発明のキットは、治療の効果を判定するために、インビトロ又はインビボ動物モデルを使用して、マーカーの１つ以上の発現を調整する化合物を特定するよう使用される。本発明のキットは、（ａ）マーカーの組成物又はパネルと、（ｂ）タンパク質基質と、（ｃ）検出試薬とを含む。このようなキットは、上記の材料から調製され、この材料（例えば、抗体、検出試薬、固定された支持体等）に関する以前の説明は、このセクションに完全に適用することが可能であり、繰り返されない。必要に応じて、キットは、プレ分画スピンカラムを含有する。一部の実施形態では、キットは、必要に応じて、薬剤を生物学的検体、及びその他の動作パラメータと反応させて、状態の診断を与える説明書を更に含む。この説明書は、ラベル又は別個の添付文書の形態である。

【００７４】

本発明の診断用キットは、本発明のポリペプチドの抗原を含有する血清のスクリーニングで使用するためのものである。診断用キットは、ポリペプチド又はポリヌクレオチド抗原と特異的に免疫反応性の単離された抗体と、ポリヌクレオチド又はポリペプチド抗原の抗体への結合を特定するための検出用化合物を含む。「単離された」とは、標的結合を妨害しない不純物又はスペクテータ種の量を含有することが理解される。抗体が固体支持体に付着されているものと認識される。抗体は必要に応じてモノクローナル抗体であると理解される。キットの検出用化合物は、必要に応じて、二次的、標識付けモノクローナル抗体である。あるいは、又はさらに、検出用化合物は、必要に応じて、標識付けされた競合抗原を含む。

【００７５】

１つの診断用構成では、試験血清が、本発明のプロセスから取得した表面結合抗原を有する固相試薬と反応する。試薬に対する特異的抗原抗体との結合及び洗浄による未結合血清成分の除去の後に、試薬は、リポータ標識付け抗－ヒト抗体と反応し、固体支持体上の結合した標識付け抗体の量に比例して、リポータを試薬に結合させる。試薬は再度洗浄され、未結合の抗体を除去し、試薬に結合したリポータの量が決定される。典型的には、リポータは、好適な蛍光、発光又は比色基質（Ｓｉｇｍａ、ミズーリ州セントルイス）の存在下で固相をインキュベートすることによって検出される酵素である。

【００７６】

上記アッセイにおける固体表面試薬は、ポリマービーズ、ディップスティック、９６－ウェルプレート又はフィルタ材料などの固体支持材料にタンパク質を付着させるための既知の技術によって調製される。このような付着プロセスとしては、一般的に、タンパク質の支持体への非特異的吸着、若しくは典型的には遊離アミン基を介した固体支持体上の活性化カルボキシル、ヒドロキシル、又はアルデヒド基などの化学的反応性基へのタンパク質の共有結合が挙げられる。あるいは、必要に応じて、ストレプトアビジンでコーティングされたプレートが、ビオチニル化抗原と併せて使用される。

【００７７】

また、（ａ）その上に吸着材を含む基材（この吸着材は、マーカーを結合させるために好適である）と、（ｂ）試験される本発明のいずれかのマーカーと、（ｃ）検体を吸着材と接触させて、吸着材によって保持された少なくとも１つのマーカーを検出することによって、少なくとも１つのマーカーを検出するための説明書とを含むキットが提供される。一部の実施形態では、キットは、溶離液（説明書の代わりに、又はこれと組み合わせて）又は溶離液を生成するための説明書を含み、ここでは吸着材及び溶離液の組み合わせは、気相イオン吸光分析を使用するマーカーの検出を可能にする。このようなキットは、上記の材料から調製され、これら材料（例えば、プローブ基材、吸着材、洗浄溶液等）の以前の説明は、このセクションに完全に適用可能であり、説明は重複されない。

【００７８】

キットはまた、気相イオン分光光度計に対して取り外し可能かつ挿入可能であるプローブを形成するために、吸着材で官能化された粒子などの吸着材をその上に有する第１の基材と、その上に第１の基材が配置される第２の基材とを含むよう提供される。キットは、必要に応じて、基材上の吸着材を有する取り外し可能かつ挿入可能なプローブの形態である単一の基材を含む。キットはまた、必要に応じて、プレ分画スピンカラム（例えば、シバクロンブルーアガロースカラム、抗－ＨＳＡアガロースカラム、サイズ排除カラム、Ｑ－アニオン交換スピンカラム、単鎖ＤＮＡカラム、レクチンカラム等）を含む。

【００７９】

必要に応じて、キットは、場合によっては、ラベル又は別個の添付文書の形態で、好適な動作パラメータに関する説明書を含む。例えば、キットは、検体がプローブに接触された後に、消費者がプローブをどのように洗浄するかを伝える標準説明書を有してもよい。別の例では、キットは、検体中のタンパク質の複雑性を低減するために、検体をプレ分画するための説明書を有してもよい。別の例では、キットは、分画を自動で行うための又は他のプロセスに関する説明書を有してもよい。

【実施例】

【００８０】

ここで、本発明の例示的な実施形態に対して詳細に参照が行われる。これら実施形態は、当業者が本発明を実行することができるよう十分に詳細に説明されるが、その他の実施形態が利用され得ること並びに本発明の範囲から逸脱することなく変更がなされ得ることが理解されるべきである。したがって、以下の説明は、単に例示的なものである。

実施例１

【００８１】

ＰＴＳＤ（ｎ＝１３）、ＢＰ（ｎ＝２３）、ＭＤＤ（ｎ＝１２）、ＳＣＺ（ｎ＝１２）を有する被験者及び対照（ｎ＝１４）を、「精神障害の診断と統計の手引き第４版　ＤＳ

Ｍ－ＩＶを使用して、２人の精神科医により診断する。ＣＳＦ、全血、血漿、血清、唾液及び尿の生物学的検体を、各患者から得る。

患者

【００８２】

１４人の投薬を受けていない、慢性ＰＴＳＤの一般人（非戦闘員）の外来患者（３４．９±１０．４歳、女性１０人）と１０人の外傷曝露がない健常な被験者（３５．３±１３．１歳、女性７人）とを選択する。健常被験者は、ＰＴＳＤ患者と、年齢、性別及びＢＭＩに関して可能な限り近いように選択される。前駆型ＰＴＳＤ外傷は、５人の被験者では思春期前で、９人の被験者では成人期である。外傷曝露からの経過時間は、思春期前の外傷で２６±４年であり、成人期の曝露では１０．１±８．８年であった。患者は、腰椎穿刺前に少なくとも３週間にわたって向精神薬の投与がない状態で、その他の点では身体的に健常であり、少なくとも６ヶ月前の期間で、アルコール又は薬物乱用、若しくは依存症に関する基準を満たさない。しかしながら、ＰＴＳＤ患者について必要とされる無投薬期間は、パラキセチンに関しては、患者のために６週間まで延長される。また、４人の患者（女性３人及び男性１人）は、過去の外傷を有するが、ＰＴＳＤの継続する病歴がない患者に含まれる。ＰＴＳＤ患者及び健常対照群に関する完全な統計的データ情報を、表１に概説する。

【表１】

表１：試験被験者人口統計

１６人のＰＴＳＤ患者

患者番号	群	性別	年齢	事象のタイプ	事象の年齢	人種
101	PTSD	F	37	性的虐待	9	1&2
102**	PTSD					
103	PTSD	F	28	性的虐待	10	2
132	PTSD					
133	PTSD	F	26	性的虐待	10~12	0
134	PTSD	F	40	息子（死亡）との交通事故	36	0
135**	PTSD	F	57	輸送事故	42~43	0
136	PTSD	F	23	親友によるレイプ	21	0
137	PTSD	M	32	交通事故	27	1
139**	PTSD	F	31	身体的虐待	5~17	1
142	PTSD	F	35	交通事故	34	1
143	PTSD	F	42	身体的虐待	22~25	1
145	PTSD	M	29	友人（死亡）との交通事故	28	1
148	PTSD	M	21	身体的虐待	8~13	1
150	PTSD	F	44	レイプ（ソドミー）	15	0
151	PTSD	M	23	精神的/身体的虐待	10代	1

プロザック治療の
８週間後の
８人のＰＴＳＤ患者

101-2	PTSD-8wks（フルオキセチン）		
103-2	PTSD-8wks		
131D	PTSD-8wks		
137D	PTSD-8wks		
139-2	PTSD-8wks		
143-2	PTSD-8wks		
148-2	PTSD-8wks		
150-2	PTSD-8wks		

１１人の健常対照群

301	健常対照		
331	健常対照	M	38
332	健常対照	M	30
333	健常対照	F	41
336	健常対照	M	28
337	健常対照	F	60
340	健常対照	M	23
344	健常対照	M	21
345	健常対照	F	29
347	健常対照	F	21
348	健常対照	F	24
349	健常対照	F	35

４人の外傷被験者群

201	外傷対照	F	44			2
231	外傷対照	F	41	性的虐待	~9~11	1
232	外傷対照	F	26			0
233	外傷対照	F	27			3

精神医学的診断

【００８３】

精神医学的診断を、構造的臨床面積基準ＤＳＭ－ＩＶ（ＳＣＩＤ）を用いて立証し、ＰＴＳＤの重症度を臨床医の投与ＰＴＳＤ尺度（ＣＡＰＳ）を用いて判定する。うつ病、不安症及び全体の症状の重症度を、それぞれ簡易抑うつ症状尺度（ＩＤＳ）、ハミルトン不安評価尺度（ＨＡＭＡ）及び臨床上の医師の印象による重症度（ＤＧＩ－Ｓ）を用いて評価する。ＰＴＳＤを有する患者群及び対照群は、年齢、性別分布、人種、又は肥満度指数

（ＢＭＩ）に関して差異がない。ＰＴＳＤの重症度は、７３±１０．３のＣＡＰＳスコアで、中等度であった。抑うつ症状尺度（ＩＤＳ　１６．４±８．２）、不安評価尺度（ＨＡＭＡ　１３．１±６．８）及び全体的な症状重症度レベル（ＣＧＩ－Ｓ　４±１．２）も同様に中等度であった。

生物学的検体採取

【００８４】

ＣＳＦ、血液、尿及び唾液の生物学的検体を、通常の採取技術を用いて採取する。ＣＳＦについては、経験豊富な医師によって、腰椎穿刺（ＬＰ）を、午前８：００から９：００の間に実施した。２０ゲージの導入器針を挿入し、約１５ｃｃのＣＳＦを回収し、後のアッセイのために、アリコートで－８０℃にて凍結した。血液については、検体（各々１０ｍＬ）を、静脈穿刺によって真空チューブ内に吸引回収し、一部は遠心沈殿させ、血清及び血漿に分離した。全ての全血、血漿、血清は、後のアッセイ用に、アリコートで－８０℃にて凍結した。尿及び唾液については、好ましくは汚染物質の検体への侵入を回避して、検体を採取する。８～１５ｍＬの検尿管を使用して、後の使用のために、検体を－８０℃の冷凍機で保管する。

生物学的検体中のタンパク質

【００８５】

生物学的検体中のタンパク質を、Ｃｙ３蛍光染料で標識付けし、実験全体にわたって共通の標準を提供するために、標準試料の検体を、Ｃｙ５で標識付けする。混合物を、５０７－二重特性の抗体マイクロアレイでインキュベートし、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　ＳｃａｎＡｒｒａｙ２蛍光スライドリーダー上に画像化する。生物学的検体はまた、逆捕捉タンパク質マイクロアレイプラットフォームで分析する。有意性は、ｔ－検定（ｐ＜０．０５）及び＜１０％の局所的偽検出率に基づく。

結果

【００８６】

性別とは無関係に、全てのＰＴＳＤ患者の分析に基づいて、対照と比較してアップレギュレート又はダウンレギュレートされるこれらタンパク質を特定することが可能である。表２は、ｔ－検定が＞１０～４で、＜１０％の偽検出率の統計的分類中に入るトップの１０個の候補マーカータンパク質を列挙している。重要なことは、これによって、これらタンパク質が、アレイデータに関するｐ値に対するボンフェローニ補正（０．０５／５０７＝１０～４）及び上述したＳＡＭアルゴリズムの双方を満たすことである。ＵＢＥ３Ａ、ＳＴＹ１、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＳＩＰ１、ＯＲＣ５Ｌ、ＤＣＸ、ＳＣＹＥマーカーはまた、ＰＴＳＤについての非性別特異的マーカーであると見出されていることに留意するべきである。

【表２】

表２：全てのＰＴＳＤ患者に特異的なタンパク質

Swiss Prot	ＩＤ	Ｔ検定	ログ比	FDR
P21579	シナプトタグミン１	5.9E-09	-0.17	0.0%
Q05086	ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（ヒトパピローマウイルスＥ６関連タンパク質、アンジェルマン症候群）	1.7E-07	0.48	0.0%
P28340	ポリメラーゼ（ＤＮＡ指向性）、デルタ１触媒サブユニット１２５ｋＤａ	2.1E-06	-0.13	0.3%
Q12904	小誘導性サイトカインサブファミリーＥメンバー１（内皮単球活性化）	2.2E-06	-0.15	0.0%
P15531	非転移性細胞１、タンパク質（ＮＭ２３Ａ）発現	2.4E-05	0.26	2.8%
Q16512	タンパク質キナーゼＣ様－１	2.8E-05	0.13	1.1%
Q13632	核タンパク質、毛細血管拡張性運動失調症遺伝子座	4.0E-05	0.19	1.5%
P46013	モノクローナル抗体Ｋｉ－６７によって特定される抗原	6.2E-05	-0.20	0.2%
Q9NQ66	ホスホリパーゼＣベータ１（ホスホイノシチド特異的）	6.5E-05	0.35	1.2%
Q9H252	カリウム電位依存性チャネルサブファミリーＨ（ｅａｇ関連）メンバー６	1.3E-04	-0.17	0.0%

【００８７】

階層クラスター化アルゴリズムを用いて、男性のＰＴＳＤ患者だけを特徴付けるタンパク質を分離する。ＰＴＳＤについての候補マーカーである、男性特異的タンパク質のトップ２０のセットを表３に列挙する。この列挙は、表２に列挙した全てのタンパク質に、男性ＰＴＳＤ患者だけから得られたＣＳＦ中で特徴的に上昇したその他のタンパク質を加えたものを含む。表２からのトップ１０のいくつかは、表３中のこれら２０よりも低いために、含まれない。しかしながら興味深いことは、数個のタンパク質が、炎症に特徴がある４つのタンパク質を含むその他のタンパク質によって下位に押しやられた事実である。これらタンパク質としては、ＦＡＤＤ（＃２）；ＭＡＰＫＫ４（＃５）；ＰＫＣアルファ（＃７）；及びＴＮＦ６（＃１２）が挙げられる。ＦＡＤＤを除けば、その他の３つは、ログ比欄で＋値で示されるように、全て上昇した。これとは対照的に、女性ＰＴＳＤ患者はこれらタンパク質を欠くが、非炎症特徴を有するその他のタンパク質を有する。トップ９の女性ＰＴＳＤ特異的タンパク質を図４に示す。これらマーカーとしては、ニューログニン１、ＳＭＡＳ、ＳＩＰ、ＭＹＶ、ＴＧＦβ１が挙げられる。

【表３】

表3：PTSDに特異的なタンパク質－男性群

SwissProt	ＩＤ	Ｔ検定	ログ比	ＦＤＲ
P51966	ユビキチン結合酵素Ｅ２Ｌ　３	1.1E-11	0.19	0.1%
Q13158	Ｆａｓ（ＴＮＦＲＳＦ６）結合デスドメインタンパク質	7.4E-09	-0.19	0.0%
Q9Y478	タンパク質キナーゼＡＭＰ活性化ベータ１非触媒サブユニット	2.6E-08	0.18	0.0%
O43240	カリクレイン１０	5.0E-08	0.22	0.1%
P45985	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ４	2.5E-06	0.24	0.0%
P49848	ＴＡＦ６　ＲＮＡポリメラーゼＩＩ、ＴＡＴＡボックス結合タンパク質（ＴＢＰ）関連因子８０ｋＤａ	2.8E-06	0.19	0.0%
P17252	タンパク質キナーゼＣアルファ	2.9E-06	0.20	0.0%
O00273	ＤＮＡ断片化因子４５ｋＤａアルファポリペプチド	1.0E-05	0.23	0.0%
O14879	テトラトリコペプチド反復配列４を有するインターフェロン誘導性タンパク質	1.2E-05	0.21	0.0%
O43815	ストリアチン・カルモジュリン結合タンパク質	1.8E-05	0.18	0.0%
P42336	ホスホイノシチド－３－キナーゼ触媒性アルファポリペプチド	4.2E-05	0.26	0.0%
P25445	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー６	1.1E-04	0.23	0.0%
P49321	核自己抗原性精子タンパク質（ヒストン結合）	1.8E-04	0.20	0.0%
P06749	ｒａｓホモログ遺伝子ファミリーメンバーＡ	2.0E-04	-0.22	0.0%
P51955	ＮＩＭＡ（never in mitosis gene a）関連キナーゼ２	2.5E-04	0.25	0.0%
P51531	クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス結合アクチン依存性レギュレータサブファミリーａメンバー２	2.7E-04	0.53	0.0%
P27540	アリール炭化水素受容体核トランスロケータ	3.0E-04	-0.22	0.0%
Q61548	シナプトソーム結合タンパク質９１ｋＤａホモログ（マウス）	9.0E-04	0.56	0.0%
Q9NY44	Ｇ１～Ｓ期移行２	2.2E-03	-0.19	0.0%
P17301	インテグリンアルファ２（ＣＤ４９Ｂ、ＶＬＡ－２受容体のアルファ２サブユニット）	2.2E-03	-0.28	0.0%

【表４】

表4：PTSDに特異的なタンパク質－女性群

Swiss Prot	ＩＤ	Ｔ検定	ログ比	FDR
O14893	生存運動ニューロンタンパク質結合タンパク質１	8.2E-06	-0.36	0.0%
Q99960	プラコフィリン２	8.9E-06	-0.40	0.0%
Q96A65	分泌タンパク質ＳＥＣ８	4.5E-05	-0.15	0.7%
Q12929	上皮細胞増殖因子受容体経路基質８	9.0E-05	0.15	0.0%
P52824	ジアシルグリセロールキナーゼシータ１１０ｋＤａ	6.1E-04	0.20	0.6%
O60588	セントロソームタンパク質２	6.9E-04	-0.29	0.4%
P13984	一般転写因子ＩＩＦポリペプチド２　３０ｋＤａ	1.5E-03	-0.51	0.0%
Q92886	ニューログニン３	1.9E-02	-0.08	0.0%
P09874	ＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ（ＮＡＤ＋；ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ）	2.1E-02	-0.19	4.0%

【００８８】

受信者動作特性（ＲＯＣ）分析は、偽陽性と偽陰性の分析値の間を判別することに基づく生物学的アッセイの妥当性を確認する通常の「ゴールドスタンダード」法である。アッセイの品質は、曲線下面積（ＡＵＣ）に基づき、ここでは、１００％の値は優れ、５０％の値は、ランダム分布を示唆する。性別非依存的ＰＴＳＤについてのトップ３の候補タン

パク質マーカーは、（ｉ）図１：ユビキチンタンパク質リガーゼＥ３Ａ（このＡＵＣは、男性及び女性患者の双方について１００％である）、（ｉｉ）図２：シナプトタグミン１（このＡＵＣは、男性で９５％であり、女性では８８．８％である）、並びに（ｉｉｉ）図３：小誘導性サイトカインサブファミリーＥ（このＡＵＣは、男性では９８．１％であり、女性では９７．９％である）である。図４は、対照とＰＴＳＤ患者との間で規定された本発明のマーカーについての複合型ＲＯＣ曲線を示し、このＡＵＣは、検体統計的データについて８８％である。

【００８９】

性別とは無関係に、ＰＴＳＤ患者と健常対照群との間を有意に識別するいくつかのタンパク質が発見されている。これらは、見出されたトップタンパク質の中では、（ｉ）カルシウム依存的神経伝達物質開口放出に関連するタンパク質であるシナプトタグミン（ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ　Ｐ２１５７９）[ｐ＝６ＥＸＰ（－９）]である。ＳＴＹ１は、健常な対照群と比較して、ＰＴＳＤ患者の生物学的検体中で約３３％（ｐ＝６×１０$^{-9}$）減少する；（ｉｉ）その突然変異が精神遅滞の型に関連するタンパク質であるユビキチンＥ３リガーゼ（ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ　Ｑ０５０８６）[ｐ＝２ＥＸＰ（－７）]である。ＵＢＥ３Ａは、健常な対照群と比較して、ＰＴＳＤ患者の生物学的検体中で約３倍（ｐ＝６×１０$^{-9}$）上昇する（ｐ＝２×１０$^{-7}$）；（ｉｉｉ）小グリア細胞に関するタンパク質化学誘因物質であり、脊髄損傷において上昇することが見出されている、タンパク質小誘導性サイトカインサブファミリーＥ、メンバー１（ＳＣＹＥ１／ＥＭＡＰＩＩ；ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ　Ｑ１２９０４）[ｐ＝２ＥＸＰ（－６）]である。ＳＣＹＥ１は、健常な対照群と比較して、ＰＴＳＤ患者の生物学的検体中で約５５％減少する（ｐ＝約５×１０$^{-13}$）；（ｖ）ＳＩＰ１は、健常な対照群と比較して、ＰＴＳＤ患者の生物学的検体中で約５２％まで減少する（ｐ＝約２×１０$^{-11}$）；並びに（ｖｉ）ダブルコルテックス（ＤＣＸ）は、健常な対照群と比較して、ＰＴＳＤ患者の生物学的検体中で約５０％まで減少する（ｐ＝約９×１０$^{-6}$）。

【００９０】

また、男性及び女性ＰＴＳＤ患者の間を有意に識別するタンパク質の異なるセットを特定した。男性ＰＴＳＤ患者から得た生物学的検体は、炎症誘発性シグナル伝達経路に関連する多くのタンパク質で有意に特徴付けられる。重要なことは、これらタンパク質が、男性及び女性の健常対照群の間を識別しないことである。

【００９１】

これらの結果は、リアルタイムＲＴ－ＰＣＲによるｍＲＮＡの定量化で確認される。約１．５μｇの総ｍＲＮＡを、被験者の血液検体から単離し、Ｏｍｎｉｓｃｒｉｐｔ　ＲＴキット及びランダムプライマーを用いて２０μｌの反応容量中で逆転写する。生成物を１５０μｌの容量まで希釈し、６μｌのアリコートを、通常のＰＣＲ試薬キット成分及び遺伝子特異的プライマーを用いて、増幅のための鋳型として使用する。ｍＲＮＡの検出を、ＰＴＳＤ判定用の対応するタンパク質の検出と相関させる。

実施例２

【００９２】

自殺未遂を起こした１１人の患者、自殺行為を呈さない１５人の患者からなる、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）及び大うつ病性障害（ＭＤＤ）を有する２６人の精神疾患患者と、ＰＴＳＤを有さない１４人の正常な対照群とから血液検体を得る。これらの被験者は、抗精神病薬治療薬を飲んでいない。定量的リアルタイムＰＣＲを用いて、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中のＰ－１１のｍＲＮＡ及びＰ２ＲＸ７のｍＲＮＡについて、検体を順次分析する。自殺した患者（ｎ＝５６）の剖検の前頭前皮質から得た又は希死念慮対照群（ｎ＝６１）から得たＰ－１１、Ｐ２ＲＸ７及びＳ１００βのマイクロアレイデータのメタ分析も試験する。

【００９３】

ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルは、正常被験者群と比較する場合、自殺未遂者で有意に低く、非自殺未遂者でより高い。自殺完遂者におけるＰＦＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ

レベルはまた、非希死念慮対照群よりも低い。Ｐ－１１とは異なり、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルは、ＰＢＭＣ及びＰＦＣの双方で測定されるように、自殺未遂者、非自殺未遂者、及び自殺完遂者を含む全ての患者で正常な対照群よりも有意に低い。加えてＰＦＣ中のＳ１００β発現レベルは、ＰＦＣで測定されるように、自殺完遂者と非希死念慮対照群との間で差異がなかった。本明細書で詳説されるｍＲＮＡレベルにおけるこれらの傾向は、被験者から採取した他の検体に相関することが見出され、他の検体には、脳脊髄液（ＣＳＦ）、血漿、血清、尿、及び唾液が含まれる。Ｐ－１１タンパク質及びＰ２ＲＸ７タンパク質のレベルもまた、ｍＲＮＡレベルを試験するために使用された検体のアリコートで、ＥＬＩＳＡによりタンパク質レベルを測定することによって、ｍＲＮＡに関する上記のような傾向にあることを確認している。

【表５】

表５：ＰＴＳＤと健常対照群との間の人口統計的データ及び対照レベル

	PTSD(N=13)	健常対照群 (N=14)	*F*	*p*
年齢	43.15(SD=12.8)	42.2(SD=12.6)		NS
性別（Ｍ：Ｆ）	1:12	1:10		NS
教育 ＜１２年間 ＞１２年間	9(69%) 4(31%)	7(64%) 4(36%)		NS
結婚歴 独身 既婚 離婚	4(31%) 6(46%) 3(23%)	4(36%) 7(64%)		NS
唾液コルチゾール Ａｕｃ	15.6 (SD=7.5)	18.7(SD=8.3)	0.94	NS

【００９４】

表５中、ＡＤは標準偏差であり、ＡＵＣは曲線下面積で、１日目及び２日目のＡＵＣの平均である。対照及びＰＴＳＤの血漿コルチゾールレベルの平均濃度は、それぞれ３．８６＋２．３３ｎｇ／ｍｌ、２．９６＋１．８８ng/mlであり、各ＡＵＣは、唾液コルチゾールレベルを４回計算した（午前８時、午前１０時、午後４時、午後１０時）。

【００９５】

ｍＲＮＡマーカーについては、全血検体を用いて定量的リアルタイムＰＣＲ分析を使用する。ＰＢＭＣ　ｍＲＮＡの精製、ｃＤＮＡの合成及び定量的リアルタイムＰＣＲは、製造元のプロトコールに従って実行する。Ｐ－１１　ｍＲＮＡ、ＧＲ　ｍＲＮＡ及びコルチゾールのレベルにおける差を、二元配置ＡＮＯＶＡ（分散分析）によって評価する。有意差は、０．０５以下のＰ値として定義する。全血（２．５ｍＬ）を、６．９ｍＬの安定化剤試薬を含有するＰＡＸｇｅｎｅチューブに移し、赤血球を溶血させる２時間の休止後に、いずれも－７０℃で保存する。総ＲＮＡの量は、Ｎａｎｏ　Ｄｒｏｐ分光光度計を用いて定量化する。ＲＮＡ　６０００　Ｐｉｃｏアッセイを用いてＡｇｉｌｅｎｔ　ＢｉｏＡｎａｌｙｚｅｒで電気泳動的に品質を制御する。ＲＮＡ比率値（２８Ｓ／１８Ｓ）を推定し、全ての検体から取得する。次いで、総ＲＮＡ（２．５μｇ）を、４５μＬの最終反応

容量中で、ランダムヘキサマー（Ｅｕｒｏｇｅｎｔｅｃ）及びＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ ＲＴ ＲＮアーゼ Ｈ－逆転写酵素（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で逆転写する。データを、平均値±ＳＥＭ、＊ｐ＜０．０５（対照対ＰＴＳＤ）として示し、分析する。

【００９６】

ＰＴＳＤ患者及び対照群中の血漿及び唾液コルチゾールの基底レベル、並びにＰＴＳＤを有する患者及び対照群のＰＢＭＣ中のＰ－１１及びＧＲ ｍＲＮＡのレベルを、検体中で測定する。

【００９７】

図５は、血漿コルチゾールの基底レベルが、ＰＴＳＤ（ｎ＝１３）と対照被験者（ｎ＝１１）間で有意差は認められないことを示す（ｐ＞０．０５）。

【００９８】

図６は、ＧＲ ｍＲＮＡレベルが、対照被験者よりもＰＴＳＤのＰＭＭＣ中で有意に低いことを示す。

【００９９】

図７は、対照（ｎ＝１４）に比べてＰＴＳＤを有する患者（ｎ＝１３）における有意に低いＰ－１１ ｍＲＮＡレベルを示す（ｐ＜０．０５）。双極型障害、ＢＰ（ｎ＝２４）、大うつ病性障害、ＭＤＤ（ｎ＝１２）、精神分裂症、ＳＣＺ（ｎ＝１２）のＰＢＭＣ Ｐ－１１ ｍＲＮＡレベルは、対照被験者（ｎ＝１４）よりも有意に高いことを示す（ｐ＜０．００１）。

【０１００】

本明細書で詳説されるｍＲＮＡレベルにおけるこれら傾向は、被験者から採取されたその他の検体に相関することが見出され、その他の検体としては、脳脊髄液（ＣＳＦ）、血漿、血清、尿及び唾液が挙げられる。Ｐ－１１タンパク質及びＰ２ＲＸ７タンパク質レベルはまた、ｍＲＮＡレベルを試験するために使用された検体のアリコートで、ＥＬＩＳＡによりタンパク質レベルの測定を行うことによって、ｍＲＮＡに関する上記詳説したような傾向があることが確認される。

実施例３

【０１０１】

化学的及び治療薬介入の有効性に関してのフィードバックを提供するための本発明の能力が、生物学的検体が合計で４９人の被験者から得られる本実施例で提供される。１４人の被験者を、ＰＴＳＤを有すると判定し、そのうち９人が自殺型であり、残りの５人が非自殺型である。２１人の被験者を、ＢＰを有すると判定し、そのうち７人が自殺型であり、残りの１４人が非自殺型である。残りの１４人の被験者は、健常な対照被験者である。性別については、有意な群差は存在しない（表６を参照）。年齢、性別比、教育水準又は結婚歴に関して、ＢＰ又はＰＴＳＤ患者と対照被験者の間で統計的有意差は存在しない。表６は、ＢＰ及びＰＴＳＤ患者は、自殺未遂が有り無しの両方で、それぞれ同様な発症の平均年齢を有することを示す。

【０１０２】

全てのＰＴＳＤ被験者は、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者の６６％がリボトリール（クロナゼパム、ベンゾジアゼピン）を服用し、一方５５％がデパキンを服用して、投薬を受けている。２２％がサインバルタ、レンドルミン、モディパノール、セミナックス又はセロキサットのいずれかを服用している。１１％が、セロキサット、エビリファイ、アチバン、エフェキソール、ロドピン、ｎｉｌ、オランザピン、レメロン、シネクアン、スティルノックス、トリプタノール、ウェルブトリン又はザナックスのいずれかを服用している。

【０１０３】

ＰＴＳＤを有する非自殺型患者の６０％が、エリスパンを服用し、一方４０％が、エフェキソール又はスティルノックスのいずれかを服用している。２０％が、エビリファイ、デパキン、インデラル、レンドルム、メシレル、ｎｉｌ、リボトリール又はセロキサットのいずれかを服用している。ＢＰ患者はいずれも投薬を受けていない。

【表６】

表6：ＢＰ又はＰＴＳＤを有する自殺未遂者及び非自殺型患者並びに対照被験者の人口統計的データ

患者群	群		差
	自殺未遂者	非自殺型患者	
ＰＴＳＤ（年齢）	38.57±4.8 (20-56)	47.56±3.0 (42-69)	P=0.452, df=3,31, NS
ＢＰ（年齢）	42.71±4.3 (29-57)	50.15±3.9 (23-80)	
ＰＴＳＤの性別（ｍ／ｆ）	1:8	1:4	P=0.604, (df=8, 4) NS
ＢＰの性別（ｍ／ｆ）	0:7	1:13	P=0.667, (df=6, 13), NS

ＮＳ：非有意

【０１０４】

被験者の診断は、全試験被験者について、精神疾患簡易構造化面接法（ＭＩＮＩ）及びＤＳＭ－ＩＶを用いて２人の精神科医によって行われる。全ての患者は、ＢＰ又はＰＴＳＤに関するＤＳＭ－ＩＶ診断基準を満たすものとする。除外基準は、現状の医学的な問題、重大な肉体的疾患、神経疾患、意識喪失を伴う頭部外傷の病歴、並びに薬物乱用歴及び現在のアルコール乱用（６ヶ月以内）である。非精神疾患対照被験者は、年齢、性別、教育、及び人種に関してＰＴＳＤ及びＢＰ患者と一致する。半構造的面接を用いて、並びに医療記録の再調査を組み合わせることによって、自殺未遂の生涯の既往歴を評価する。

【０１０５】

気分症状及び不安症状の臨床転帰を定量的に測定するために、ハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭＤ）、及びハミルトン不安症尺度（ＨＡＲＳ）をそれぞれ用いる。

【０１０６】

ヘパリン添加血液検体及びヘパリン非添加血液検体（それぞれ１０ｍＬ）を、真空チューブ中に静脈穿刺によって採取する。末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｈｙｐａｑｕｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）密度勾配上で遠心分離によって分離する。血液検体を－８０℃で保存する。

【０１０７】

全血検体を、４℃にて１３００×ｇで遠心分離する。次いで、血漿をラベルが貼付された新しいエッペンドルフチューブに移し、－８０℃で保存する。Ｐ－１１の血漿レベルを、高感度ＥＬＩＳＡによって決定する。モノクローナル抗－ヒト－Ｐ－１１抗体を使用する。Ｐ－１１濃度を、各アッセイで同様な条件下で行われたＰ－１１標準曲線についての回帰直線から決定する。

【０１０８】

ＲＮＡを、ＰＡＸｇｅｎ血液ＲＮＡ妥当性確認キット（ＰｒｅＡｎａｌｙｔｉＸ ａ Ｑｉａｇｅｎ／ＢＤ ｃｏｍｐａｎｙ、カリフォルニア州バレンシア）を用いて、ヒト血液溶解物から抽出する。ｃＤＮＡを、Ｓｕｐｅｒｓｃｒｉｐｔ ＩＩＩ ＲＴ（逆転写酵素）及びオリゴ（ｄＴ）プライマー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて、３ｍｇの総ＲＮＡから作製する。ＳＹＢＲ Ｇｒｅｅｎ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用するＩＱ５配列検出システム中で、作製したｃＤＮＡ生成物にリアルタイムＰＣＲを実施する。ヒトＰ－１１ｍＲＮＡ分析に、順方向プライマー５’ＡＡＡＴＴＣＧＣＴＧＧＧＧＡＴＡＡＡＧＧ－３’（配列番号１）及び逆方向プライマー５‘ＡＧＣＣＣＡＣＴＴＴＧＣＣＡＴＣＴＣＴＡ－３’（配列番号２）の配列を使用する。Ｐ２ＲＸ７ ｍＲＮＡ分析用の配列は、順方向プライマー５‘ＡＧＡＴＣＧＴＧＧＡＧＡＡＴＧＧＡＧＴＧ－３’（配列番号３）及び逆

方向プライマー５‘－　ＴＴＣＴＣＧＴＧＧＴＧＴＡＧＴＴＧＴＧＧ－３’（配列番号４）である。β－アクチンのｍＲＮＡレベルを、対照検体及び実験検体中のＰ－１１又はＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルを正規化するための内部標準として使用する。ベーター－アクチンプライマーについての配列は５‘－　ＡＣＣＴＧＴＡＣＧＣＣＡＡＣＡＣＡＧＴＧ－３’（配列番号５）及び５‘－ＡＣＡＣＧＧＡＧＴＡＣＴＴＧＣＧＣＴＣＡ－３’（配列番号６）（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）である。希釈曲線を使用して、鋳型ＲＮＡの濃度への閾値サイクル数の線形依存性を確認する。

【０１０９】

対照及び実験検体中のＰ－１１又はＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡの相対的定量を、標準曲線法を用いて得る。

【０１１０】

全てのデータを、平均値±Ｓ．Ｄ．として表す。ＰＴＳＤ、ＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺患者並びに対照被験者の間のＰＢＭＣ　Ｐ－１１又はＰ２ＲＸ７発現における差を、一元配置ＡＮＯＶＡにより分析する。相関係数及びＰ－値の分析も実行する。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州サンディエゴ）、ＳＰＳＳ（ＳＰＳＳ　Ｉｎｃ．イリノイ州シカゴ）及びマイクロソフトエクセルを用いて、統計を実行する。

【０１１１】

ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ及びＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡの発現レベルを各検体について測定し、その結果を比較する。

【０１１２】

図８Ａは、対照、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の間のＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルの差を示す。リアルタイムＰＣＲデータは、ＢＰを有する群間でＰＢＭＣ中のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルに関して有意差があることを明らかにする。ＰＴＳＤを有する自殺未遂者は、対照被験者及び非自殺型患者よりも、ＰＢＭＣ中の有意に低いレベルのＰ－１１　ｍＲＮＡを有する。

【０１１３】

図８Ｂは、対照、ＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の間のＰＢＭＣ　Ｐ－１１発現レベルの差を示す。リアルタイムＰＣＲデータは、ＰＢＭＣ中のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルに関して群間で有意差があることを明らかにする。自殺未遂者及び非自殺型患者の双方は、対照被験者よりも、ＰＢＭＣ中の有意に高いレベルのＰ－１１　ｍＲＮＡを呈するが、一方自殺未遂者及び非自殺型患者との間で、Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルにおいて有意差は認められない。

【０１１４】

ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡの発現レベルは、治療の有効性を示唆する投薬コホートにおいて、自殺未遂が有る無しの両方で、患者のＰＴＳＤの症状にもはや相関しない。Ｐ－１１レベルに関する相関的分析を、ハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭＤ）、及びハミルトン不安症尺度（ＨＡＲＳ）により測定されるように、うつ病及び不安症を有するＰＴＳＤ患者で実行する。ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現は、自殺未遂者におけるＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアのいずれとも相関せず（図９Ａ～Ｂ）、ＰＴＳＤを有する非自殺型患者のものとも相関しない（図９Ｃ～Ｄ）。

【０１１５】

ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現レベルは、投薬コホートにおいて、自殺未遂が有る無しの両方で、患者のＢＰの症状にもはや相関しない。Ｐ－１１レベルに関する相関的分析を、ＨＡＭＤ及びＨＡＲＳにより測定されるように、うつ病及び不安症を有するＢＰ患者で実行する。ＰＢＭＣ　Ｐ－１１　ｍＲＮＡ発現は、自殺未遂者におけるＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアのいずれともはや相関せず（図１０Ａ～Ｂ）、ＢＰを有する非自殺型患者のものとも相関しない（図１０Ｃ～Ｄ）。

【０１１６】

自殺未遂の有る無しの両方のＰＴＳＤ患者並びに自殺未遂がないＢＰ患者のＰＢＭＣ

Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルは、対照被験者のものよりも有意に低い。図１１Ａは、対照被験者及び自殺未遂の有る無しの両方のＰＴＳＤ患者の間のＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７発現レベルでの差を示している。リアルタイムＰＣＲデータは、ＰＢＭＣ中のＰ２ＲＸ７ｍＲＮＡレベルについて、群間の有意差を明らかにしている。ＰＴＳＤを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の双方は、対照群よりもＰＢＭＣ中の有意に低いレベルのＰ２ＲＸ７ｍＲＮＡを有した。

【０１１７】

図１１Ｂは、対照被験者、ＢＰを有する自殺未遂者及び非自殺型患者の間のＰＢＭＣのＰ２ＲＸ７発現レベルにおける差を示している。リアルタイムＰＣＲデータは、自殺未遂無しのＢＰ患者が、対照被験者及び自殺未遂を有するＢＰ患者と比較して、ＰＢＭＣ中の有意に低いレベルのＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡを有したことを明らかにしている。

【０１１８】

ＰBMCのＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルとＰＴＳＤを有する非自殺型患者の症状とは高い相関が認められ（図１２Ａ～Ｂ）が、ＰＴＳＤを有する自殺未遂者とは高い相関が認められない。

【０１１９】

ＰＢＭＣ　Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡ発現レベルは、自殺未遂が有る無しの両方のＢＰ患者の症状とは相関がない。自殺未遂が有る無しの両方のＢＰ患者のＰＢＭＣ中のＰ２ＲＸ７ｍＲＮＡレベルは、ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコアのいずれとも有意な相関が認められない（図１３）。

【０１２０】

本明細書に詳説されたｍＲＮＡレベルにおけるこれら傾向は、被験者から採取されたその他の検体とも相関することが見出され、その他の検体としては、脳脊髄液（ＣＳＦ）、血漿、血清、尿、及び唾液が挙げられる。Ｐ－１１タンパク質及びＰ２３ＲＸ７タンパク質のレベルはまた、ｍＲＮＡレベルを試験するために使用された検体のアリコートでＥＬＩＳＡを行うことによるタンパク質レベルの測定によって、ｍＲＮＡについて上記詳説されたような傾向性を確認する。

実施例４

【０１２１】

生物学的検体を、ＰＴＳＤ（ｎ＝１４）又はＭＤＤ（ｎ＝１２）と診断された４０人の被験者、並びに１４人の正常対照群から得る。精神病患者の１１人は、自殺を図ろうとした。入院患者及び外来患者を含む入手可能な診療記録を見直し、全ての被験者を、精神病歴、精神障害の家族歴、及び薬物乱用歴について入念に面接する。診断は、全試験被験者について、精神疾患簡易構造化面接法（ＭＩＮＩ）及びＤＳＭ－ＩＶを用いて２人の精神科医によって画定される。全ての患者は、ＰＴＳＤ又はＭＤＤに関するＤＳＭ－ＩＶ診断基準を満たす。除外基準は、現状の医学的な問題、重大な肉体的疾患、神経疾患、意識喪失を伴う頭部外傷の病歴、並びに薬物乱用歴及び現在のアルコール乱用（６ヶ月以内）である。正常な対照群は、年齢、性別、教育、及び人種に関してＰＴＳＤ及びＭＤＤ患者と一致する。

【０１２２】

全被験者が、試験計画が完全に説明された後に、並びに精神医学的評価及び血液採取を受ける前に、書面によるインフォームドコンセントを提出した。自殺未遂の生涯の既往歴を、半構造的面接を用いて、並びに医療記録の再調査を組み合わせることによって評価する。各群についての臨床診断を表７に示す。自殺未遂したことがある患者（ｎ＝１１）の年齢と自殺を図ったことがない患者（ｎ＝１５）の年齢の間に有意差は認められない。全ての群により使用された投薬を表８に示す。

【表７】

表７：自殺未遂者、非自殺未遂者及び対照群の人口統計的データ

	自殺未遂者 (N = 11)	非自殺未遂者 (N = 15)	対照 (N = 14)	P
年齢	41.27 ± 3.39	46.53 ± 3.81	42.2 ± 12.9	NS
性別比（女性：男性）	10:1	11:4	13:1	NS
結婚歴				
独身	1 (10%)	1 (7%)	4 (29%)	<0.05
既婚	5 (45%)	9 (60%)	10 (71%)	NS
未亡人／離婚	5 (45%)	5 (33%)	0 (0%)	NS
発症年齢	34.64 ± 3.46	31.27 ± 3.87	NA	NS
持続期間	6.7 ± 1.91	10.3 ± 2.65	N/A	NS
診断				
ＰＴＳＤ	9 (82%)	5 (33%)		
ＭＤＤ	2 (18%)	10 (67%)		

【表８】

表８：自殺未遂者及び非自殺未遂者における投薬

	抗うつ剤 N (%)	気分安定剤 N (%)	抗精神病剤 N (%)	抗不安剤 N (%)
自殺未遂者 (N = 11)	9 (45)	7 (70)	8 (50)	9 (39)
非自殺未遂者 (N = 15)	11 (55)	3 (30)	8 (50)	14 (61)

【０１２３】

神経病理学協会、Ａｒｒａｙ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ、及びＤｅｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｃｏｈｏｒｔを含むスタンリー医学研究所（ＳＭＲＩ）から取得した３人の死体解剖脳採取物を用いる。被験者は、年齢、性別、人種、脳ｐＨ（表９）、死後経過時間（ＰＭＩ）、脳の左右側及びｍＲＮＡ品質に関して一致する。背側方前頭前皮質（ＰＦＣ）を、全てのマイクロアレイ試験用に用いる。ＲＮＡ処理プロトコールは、マイクロアレイ製造元のＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘ社によって推奨されるものである。自殺者分析については、被験者を、自殺を遂行した精神障害を有する患者（ｎ＝５６）及び精神障害を有さない正常対照（ｎ＝６１）を含む２つの群に分割する。精神障害及び投薬効果を、多重回帰モデルを用いて、個別の試験分析で調整する。

【表９】

表９：非自殺対照群及び自殺被験者の人口統計的データ

	非自殺対照群	自殺者
被験者	61	56
双曲型障害	0	23
ＭＤＤ	0	22
精神分裂症	0	11
平均年齢	45	41
性別（男性）	42 (70%)	31 (55%)
平均脳ｐＨ	6.5	6.4

【０１２４】

全てのマイクロアレイの生データを、ＭＡＳ５．０正規化アルゴリズムを用いて変換する。一連の品質管理分析を実行し、統計的分析を行う前にマイクロアレイ異常値を特定する。簡単に言うと、各マイクロアレイチップを、尺度因子、プローブの完全一致／不一致の差の計数、パーセントプレゼントコール（マイクロアレイ上の検体で存在することが検出される遺伝子のパーセンテージ）、対照遺伝子（ＧＡＰＤＨ及びｂ－アクチン）５０／３０比、及びアレイ全体のこれらパラメータについての参照分布に関する平均的相関性などのチップ－レベルパラメータについて、Ａｆｆｉｍｅｔｒｉｘ　ＱＣメトリクスにかける。

【０１２５】

個別の試験分析については、人口統計的変数及び臨床変数を、各試験内の線形モデルを使用して評価し、潜在的交絡因子を特定する。これら人口統計的分析の後に、自殺群を分析し、交絡変数に関して補正した識別遺伝子のリストを特定する。多重回帰分析が、各試験における各遺伝子についての調整後ホールド変化、標準誤差（ＳＥ）、及びｐ－値を提供した。交差試験分析については、Ａｆｆｉｍｅｔｒｉｘマイクロアレイ試験（試験番号：１、２、３、４、５、７、１４、１５及び２１）を含む。交差試験比較は、生物学的パターン及び関係を抽出するために、試験全体にわたる個々の試験レベル分析の計測表示に基づく。コンセンサスホールド変化を、個々のホールド変化の重み付き組み合わせ並びに試験全体にわたって各遺伝子に対してマップするＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘプローブセットについてのＳＥに基づいて、各遺伝子について計算する。プラットホームにわたって所定の遺伝子に対してマップする各プローブセットに関連する異なるレベルの精度を考慮に入れるために、重み付けをプローブセットに特異的様式で決定する。重み付けは、１ＳＥｉに等しく、このＳＥｉは、全ての試験にわたる遺伝子に対するｉ番目のプローブセットの標準誤差である。

【０１２６】

気分症状及び不安症状の臨床発現を定量化するために、それぞれハミルトンうつ病評価尺度（ＨＡＭＤ）、及びハミルトン不安症尺度（ＨＡＲＳ）を用いる。

【０１２７】

ヘパリン添加及びヘパリン非添加血液検体（各１０ｍＬ）を、真空チューブ内に静脈位穿刺によって採取する。末梢血単核細胞を、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｈｙｐａｑｕｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）密度勾配上の遠心分離によって分離する。血液検体を、－８０℃で保存する。

【０１２８】

Ｐ－１１又はＰ２ＲＸ７遺伝子発現のリアルタイムＰＣＲ分析用に、ＰＡＸｇｅｎ血液ＲＮＡ妥当性確認キット（ＰｒｅＡｎａｌｙｔｉＸ　ａ　Ｑｉａｇｅｎ／ＢＤ　ｃｏｍｐａｎｙ、カリフォルニア州バレンシア）を用いて、ヒト血液溶解物からＲＮＡを抽出する

。ｃＤＮＡを、Ｓｕｐｅｒｓｃｒｉｐｔ　ＩＩＩ　ＲＴ（逆転写酵素）及びオリゴ（ｄＴ）プライマー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて、３ｍｇの総ＲＮＡから作製する。リアルタイムＰＣＲを、ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用するＩＱ５配列検出システム中で、作製したｃＤＮＡ生成物で実行する。配列番号１～６を、鋳型ＲＮＡの濃度への閾値サイクル数の線形依存性を確認した実施例３の希釈曲線毎の分析に使用する。対照及び実験検体中のＰ－１１又はＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡの相対的定量を、標準曲線法を用いて取得する。

【０１２９】

全てのデータは平均値Ｓ．Ｄ又はＳ．Ｅとして表す。自殺を企図した患者、自殺を企図したことがない患者、及び対照被験者の間のＰＢＭＣのＰ－１１又はＰ２ＲＸ７発現レベルにおける差を、一元配置ＡＮＯＶＡによって分析する。相関係数及びＰ－値の分析も、マイクロソフトエクセルを使用して実行する。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｏｗａｒｅ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州サンディエゴ）を用いて、統計を実行する。

【０１３０】

自殺未遂者のＰＢＭＣ中及び自殺完遂者のＰＦＣ中のＰ－１１　ｍＲＮＡ発現レベル、並びに対照被験者、自殺未遂者及び非自殺未遂者のＰＢＭＣ中のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルを、図１０に示す。Ｐ－１１　ｍＲＮＡレベルは、対照被験者に比べて自殺未遂者で有意に減少し、一方非自殺未遂者のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルは、対照被験者又は自殺未遂者のいずれかよりも有意に高い。

【０１３１】

ＨＡＭＤ及びＨＡＲＳスコア並びに自殺未遂者及び非自殺未遂者のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルの相関性を検討する。ＨＡＭＤ又はＨＡＲＳ並びに投薬された自殺未遂者のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルの間に有意差は認められない。しかしながら、投薬を受けた自殺未遂者及び非自殺未遂者の間のＨＡＲＳスコアでは、有意差が認められる。最終的に、投薬を受けた自殺未遂者投薬を受けた非自殺未遂者との間のＨＡＭＤの３項目のスコアで有意差が認められる。これらの結果は、投薬を受けていないＰＴＳＤ被験者に対するマーカーレベルの変更において、全体として治療の効力に関するフィードバックを提示する。

【０１３２】

ＰＢＭＣのＰ３ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルは、対照被験者に比べて、自殺未遂者及び非自殺未遂者の双方で有意に減少する（図１１）。９つのＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘ遺伝子発現マイクロアレイ試験の組み合わせは、Ｐ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルが、非自殺対照と比較する場合、自殺症例のＰＦＣで一貫して減少することを示した（ｐ＝０．０３に調整）。

【０１３３】

ＰＴＳＤ及びＭＤＤの自殺未遂者及び非自殺未遂者のＨＡＭＤ又はＨＡＲＳスコア並びにＰ２ＲＸ７　ｍＲＮＡレベルの間で有意な相関は認められない。

実施例５

【０１３４】

それぞれが１５０～２００ｇの重量の成体雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを選択する。幾匹かのラットをそれらのホームケージ内で平静に保ち、同時に同数のラットを不可避の尾部ショック（ストレス）に曝す。

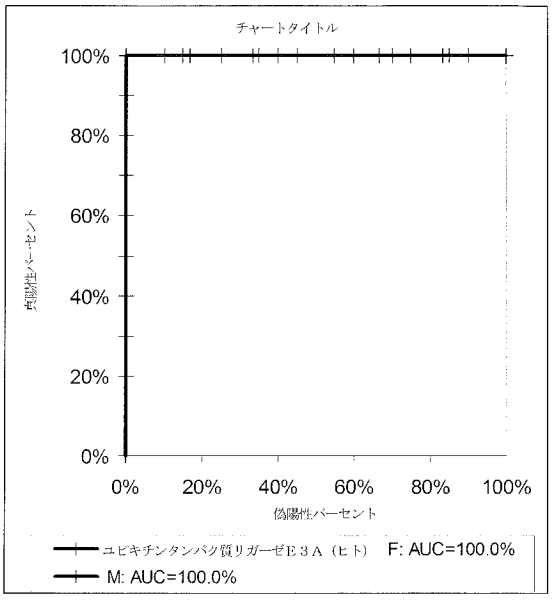
【０１３５】

ストレスプロトコールは、ラットの試験群をＰｌｅｘｉｇｌａｓ拘束チューブ（長さ２３．４ｃｍ及び直径７ｃｍ）内に配置することと、これらを、６０秒の試行間間隔を伴い、各５秒間の１００回の不可避の電気ショック（２．０ｍＡ）に曝すことを伴う。ショックは、尾部にテープで固定した電極によって加える。ショックの長さ及び強さは、行動における変化によって並びに上昇した血漿コルチコステロンレベルによって測定されるような不可避ストレスのモデルを与えるよう最適化される。使用される動物の数及びそれらの苦痛は最小限に留める。全ストレスセッションは約１００分間持続する。ストレスへの曝露後又は終了後に、全ての動物をそれらのホームケージに戻す。

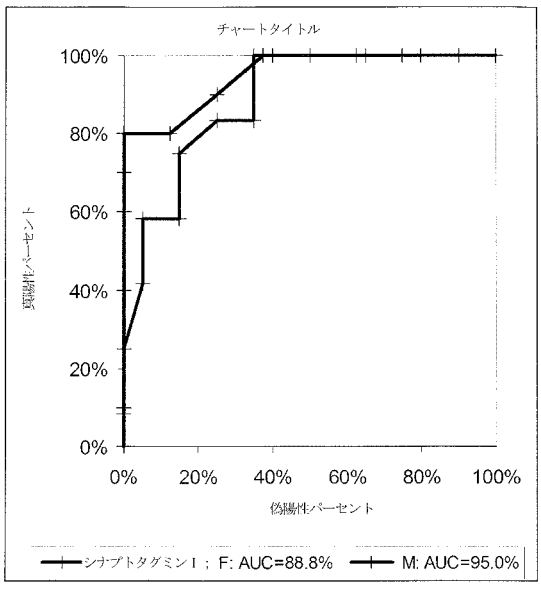
【０１３６】
不可避尾部ショック直後又はその４８時間後に、全てのラットを、イソフルランへの短時間曝露で麻酔処理する。動物の脳を、骨頭切除術後に直ちに除去する。全ての解剖は、砕氷の上部に配置されたすりガラス板上で実行する。前頭前皮質、海馬、小脳扁桃及び小脳などの脳検体をドライアイスで迅速に凍結し、使用時まで－７０℃で保存する。血液を採取し、凍結させる。
【０１３７】
非ストレス負荷対照又はストレス負荷群の血漿コルチコステロンを、ＤＳＬ－１０－８１１００　ＡＣＴＩＶＥ　ＲＡＴ　Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｎｅ（Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．、米国テキサス州ウェブスター）などの適切な酵素免疫アッセイキットを使用して測定する。
【０１３８】
血漿ｐ－１１タンパク質を、ヤギ抗－マウスＩｇＧマイクロプレート（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて測定する。プレートを調製するために、まず初めに、１：１０００で希釈されたマウス抗－ヒトＳ１００Ａ１０（Ｐ－１１）モノクローナル抗体（Ａｂｃａｍ、Ａｂ５２２７２）の１００ｕｌをＥＬＩＳＡプレートの各ウェルに移す。プレートをフィルムで密封し、室温で一晩インキュベートする。第二段階では、未知試料及び基準物の１００ｕｌをプレートに加え、室温で２時間インキュベートする。第三段階では、ウサギ抗－ヒトＰ－１１抗体（1:１０００で希釈された）（Ｐｒｏｔｅｉｎｔｅｃｈ　Ｇｒｏｕｐ、カタログ番号＃：１１２５０－１－ＡＰ）の１００ｕｌをプレートに加え、４℃で一晩インキュベートする。第四段階では、１００ｕｌのストレプトアビジン－ＨＲＰ（抗－ヤギＩｇＧ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号＃：ＤＹ９９８）を室温で２０分間インキュベートする。上記工程の間に、プレートを３回洗浄する。第５段階で、１００ｕｌの基質溶液（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号＃：ＤＹ９９９）を各ウェルに加え、室温で２０分間インキュベートする。第６段階では、停止溶液５０ｕｌを加え、各ウェルの光学密度（ＯＤ）を、マイクロプレートリーダーで３０分以内に決定する。
【０１３９】
ＴＲＩｚｏｌを用いて、ＲＮＡを組織又は血液細胞溶解物から抽出する。ＲＮＡ含量の差が検体重量における差からも生じ得る可能性を排除するために、ｃＤＮＡを、Ｓｕｐｅｒｓｃｒｉｐｔ　ＩＩＩ　ＲＴ（逆転写酵素）及びオリゴ（ｄＴ）プライマーを用いて各検体について総ＲＮＡの５ｕｇから作製する。以下の配列をヒトＰ－１１　ｍＲＮＡ分析に使用する：配列番号１及び２のプライマー。ラットＰ－１１　ｍＲＮＡ分析に使用される配列は：順方向プライマー５‘－ＴＧＣＴＣＡＴＧＧＡＡＡＧ　ＧＧＡＧＴＴＣ－３’（配列番号７）及び逆方向プライマー５‘－ＣＣＣＣＧＣＣＡＣＴＡＧＴＧＡＴＡＧＡＡ－３’（配列番号８）である。ベーターアクチン　ｍＲＮＡレベルを、実施例３の配列番号５及び６で対照及び実験検体中のＰ－１１　ｍＲＮＡレベルを正規化するための内部対照として使用する。希釈曲線は、鋳型ＲＮＡの濃度への閾値サイクル数の依存性を確認する。対照及び実験検体中のＰ－１１　ｍＲＮＡの測定値を、標準曲線法を用いて取得する。
【０１４０】
本明細書で詳説されるｍＲＮＡレベルにおける傾向は、被験体から採取されたその他の検体に相関することが見出され、その他の検体は、全血、脳脊髄液（ＣＳＦ）、血漿、血清、尿、及び唾液を含む。Ｐ－１１タンパク質及びＰ２ＲＸ７タンパク質レベルはまた、ｍＲＮＡレベルを試験するために使用された検体のアリコートでのＥＬＩＳＡによるタンパク質レベルの測定によって、ｍＲＮＡに関して上記で詳説されたような傾向に準拠する。
【０１４１】
ＰＴＳＤ及び対照群についてのラットのデータは、実施例１のヒトについてのものと相関し、ヒトの非希死念慮ＰＴＳＤについての動物モデルとしてのプロトコールを確証している。

【０１４２】
本発明は、その詳細な説明と併せて説明されたが、前述の説明は例示を意図するものであり、添付の請求項の範囲によって定義される、本発明の範囲を限定するものではないことが理解されるべきである。
【０１４３】
前述の詳細な説明において、少なくとも１つの例示的な実施形態が提示されてきたが、多数のバリエーションが存在することが理解されるべきである。少なくとも１つの例示的なの実施形態は例に過ぎず、説明された実施形態の範囲、適応性、又は構成を多少なりとも限定するよう意図していないことも理解されるべきである。むしろ、前述の詳細な説明は、少なくとも１つの例示的なの実施形態を実施するための都合のよいロードマップを当業者に提供するであろう。添付の請求項及びその法的等価物で記載されるような範囲から逸脱することなく、機能及び構成要素の配置において様々な変更がなされ得ることが理解されるべきである。
【０１４４】
本明細書で言及された特許文献及び刊行物は、本発明が関連する分野における熟練者の技能レベルを表している。これら文献及び刊行物は、あたかも各々の個々の文献又は刊行物が参照により本明細書に具体的かつ個別に組み込まれるかのような同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

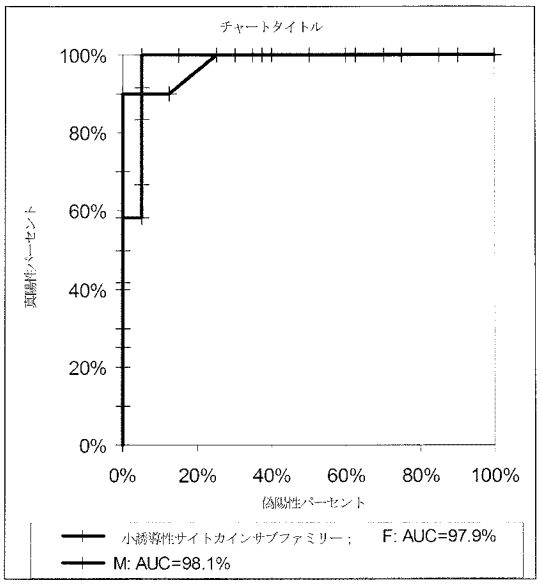
【図１】



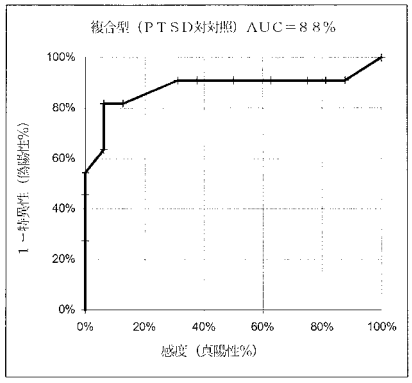
【図２】



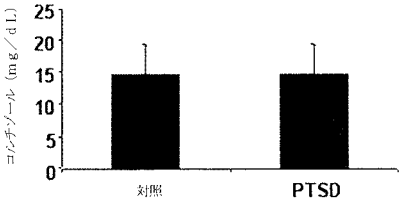
【図３】



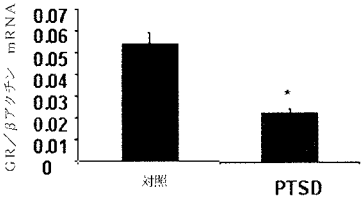
【図４】



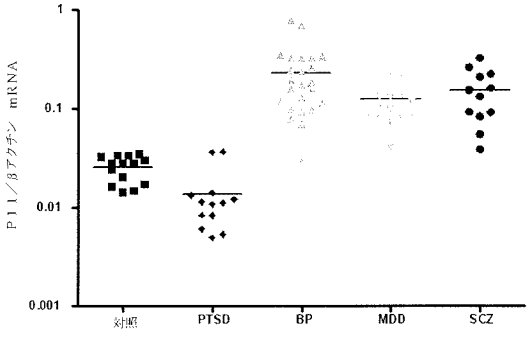
【図５】



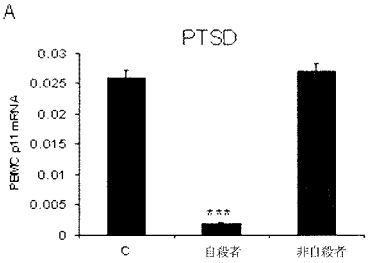
【図６】



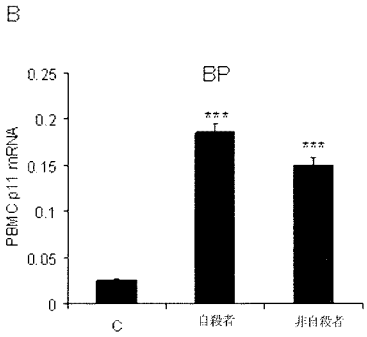
【図７】



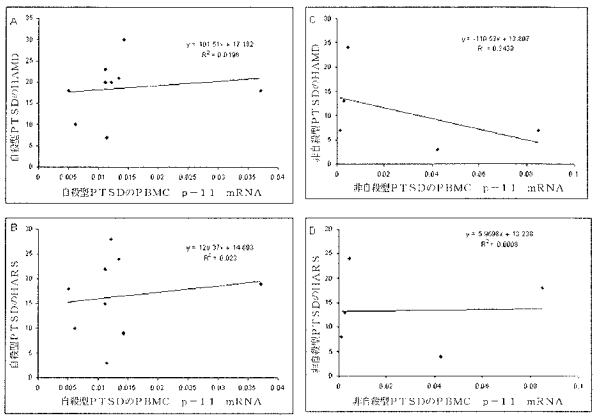
【図８Ａ】



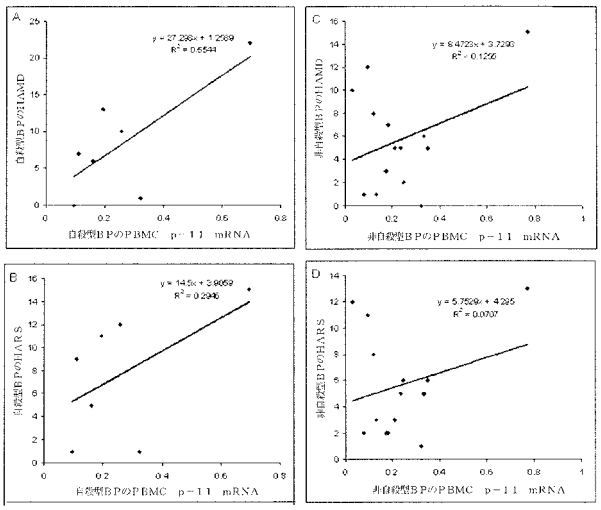
【図８Ｂ】



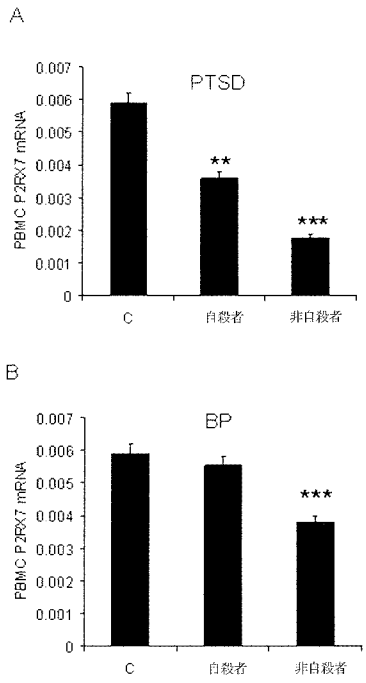
【図９】



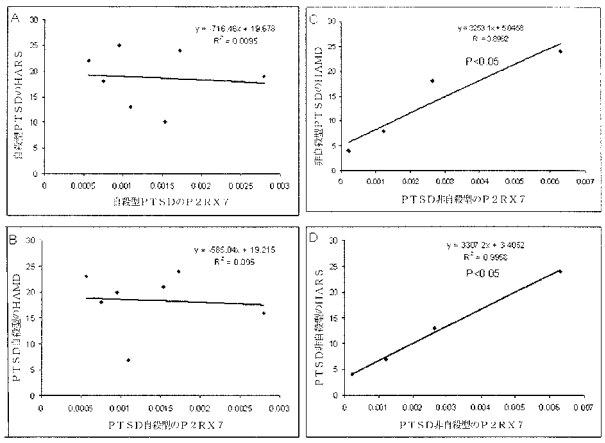
【図１０】



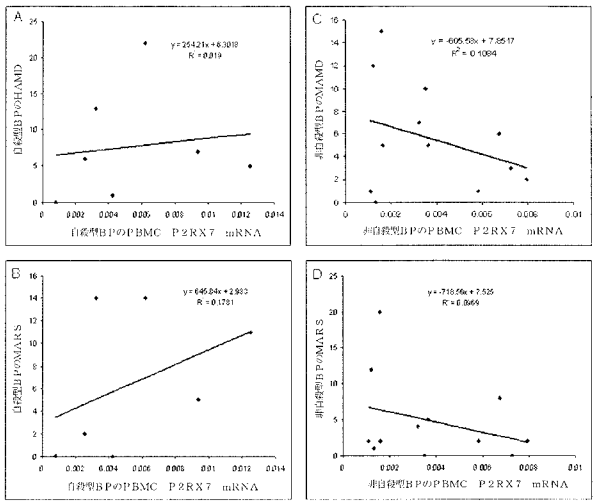
【図１１】



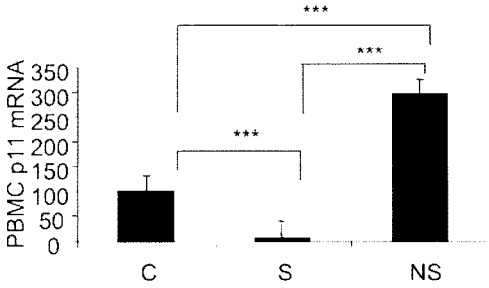
【図１２】



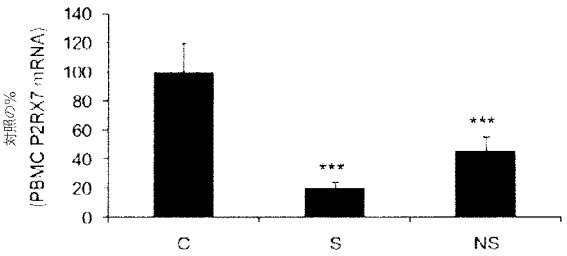
【図１３】



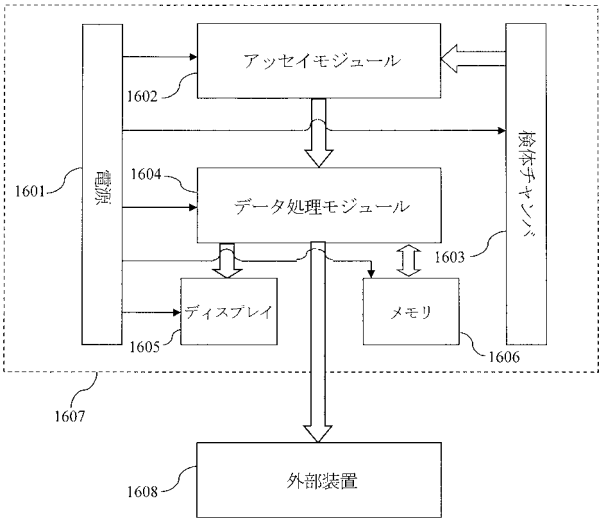
【図１４】



【図１５】



【図１６】



フロントページの続き

(74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72)発明者 ポラード，ハーヴェイ
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８５４，ポトマック，１１００８ ランプライター レーン
(72)発明者 シャン，レイ
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８７６，ジャーマンタウン，１９８１８ メイクレストウエイ
(72)発明者 エイデルマン，オフェル
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８１４，ベセスダ，９１０３ チャヌート
(72)発明者 ウルサノ，ロバート，ジェイ.
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８９５，ケンジントン，３９００ クリーブランド ストリート
(72)発明者 リ，ヘ
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８５０，ロックヴィル，１４１２２ チンカピン ドライブ
(72)発明者 スー，トン－ピン
台湾，タイペイ １１２１２，シーペイ ロード，セクション ２，２０１号
(72)発明者 ワン，ケヴィン，カーワン
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６０７，ゲインズヴィル，９９６６ エスダブリュー １９番レーン
(72)発明者 ヘイズ，ロナルド，エル.
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６０７，ゲインズヴィル，９９６６ エスダブリュー １９番レーン

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB07 CB12 DA36
4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ53 QR08 QR32 QR42 QS25 QX02

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2017078720A5	公开(公告)日	2017-06-15
申请号	JP2016241059	申请日	2016-12-13
[标]申请(专利权)人(译)	军事医学公司的亨利·杰克逊基金会福扎进步		
申请(专利权)人(译)	激光亨利M .杰克逊基金会米面Theアドバン安置of军事药，インコーポレーテッド 黑水鸡杨·生物马尔汽车总动员·苹果公司		
[标]发明人	ポラードハーヴェイ シャンレイ エイデルマンオフェル ウルサノロバートジェイ リヘ スートンピン ワンケヴィンカワン ヘイズロナルドエル		
发明人	ポラード,ハーヴェイ シャン,レイ エイデルマン,オフェル ウルサノ,ロバート,ジェイ. リ,ヘ スー,トン-ピン ワン,ケヴィン,カ-ワン ヘイズ,ロナルド,エル.		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 C12Q1/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/28 G01N2800/30 G01N2800/60 C12Q1/6883 C12Q2600/118 C12Q2600/158 C12Q2600/16 G01N33/5438 G01N2333/4703 G01N2333/4706 G01N2333/4727 G01N2333/52 G01N2333/9015 G01N2800/301 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.D C12Q1/68.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB12 2G045/DA36 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QS25 4B063/QX02		
优先权	61/569047 2011-12-09 US 61/534560 2011-09-14 US		
其他公开文献	JP2017078720A JP6371367B2		

摘要(译)

要解决的问题：提供关于称为创伤后应激障碍（PTSD）的情绪障碍和行为障碍的诊断方法和治疗计划创建方法。 解决方案：疑似患有创伤后应激障碍的受试者的生物标本中的P-11，UBE 3 A，STY 1，EMAP-11，SIP 1，ORC 5 L，DCX，SCYE蛋白等将至少一种标志物量与正常受试者中所述至少一种标志物的正常受试者的量相比较，没有精神障碍或所述患病受试者的所述至少一种标志物的过去量，其中正常受试者的量和量之间的差异或过去量表示患病受试者的精神障碍。 点域7