

(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2009-533665

(P2009-533665A)

(43) 公表日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(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 S	2 G O 4 1
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62 V	4 B O 2 4
CO 7 K 16/18 (2006.01)	GO 1 N 27/62 C	4 B O 6 4
C 1 2 N 15/02 (2006.01)	CO 7 K 16/18	4 B O 6 5
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 C	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-504783 (P2009-504783)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月13日 (2007.4.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月27日 (2008.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2007/000626
 (87) 国際公開番号 W02007/119004
 (87) 国際公開日 平成19年10月25日 (2007.10.25)
 (31) 優先権主張番号 0603346
 (32) 優先日 平成18年4月14日 (2006.4.14)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

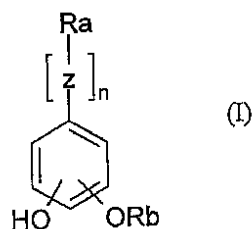
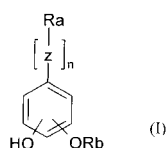
(71) 出願人 508307997
 オーレ
 AURE
 フランス、エフ-54000 ナンシー、
 リュ ドゥ リノワ、24-30
 24-30, rue du Linnois,
 F-54000 Nancy, FRANCE
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎
 (72) 発明者 シェリー, セリーヌ
 フランス、エフ-54000 ナンシー、
 リュ ロタイレ 11, 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 精神障害および/または腸のディスバイオシスのインビトロまたはエクスピボ診断方法

(57) 【要約】

本発明は、少なくとも式 (I)



(式中、n = 1、Raは特に -COOHを表し、Rbは -CH₃を表し、Zは特に -CH₂CHOHを表し、該化合物は任意に塩の形態、または少なくとも一つの不斉炭素が存在するときには異性体単独もしくはラセミ混合物の形態であってもよい)の少なくとも一つの、精神障害および/または腸のディスバイオシスのインビトロまたはエクスピボ診断方法を実施するための生物学的標識としての使用。

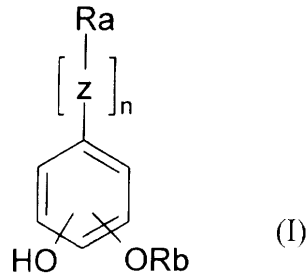
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神障害および/または腸のディスバイオシスのための、インビトロまたはエクスピボ診断方法を実施するための生物学的標識としての、次の式 (I) の少なくとも一つの化合物の使用:

【化 1】



10

(式中、

n は 0 または 1 であり、

R a は - C H₂ O H、- C O O H、- N R₁ R₂ を表し、ここで R₁ および R₂ は独立して水素原子または C₁ ~ C₃ のアルキル基を表し、

R b は C₁ ~ C₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、

Z は - C H₂ - Y - を表し、ここで Y は O H 基で置換されていてもよい C₁ ~ C₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は - N H - および/または - C O - 基を含んでいてもよく、

前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、

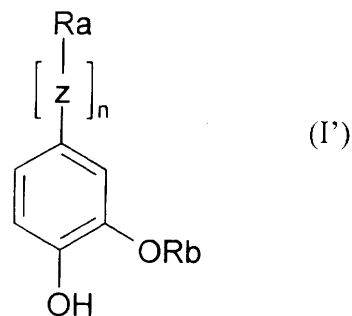
前記の化合物は、バニリル乳酸、バニリルピルビン酸および 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルグリコールとは異なっている)。

20

【請求項 2】

精神障害および/または腸のディスバイオシスのためのインビトロまたはエクスピボ診断方法を実施するための生物学的標識としての、次の式 (I') の少なくとも一つの化合物の請求項 1 に記載の使用:

【化 2】



30

(式中、

n は 0 または 1 であり、

R a は - C H₂ O H、- C O O H、- N R₁ R₂ を表し、ここで R₁ および R₂ は独立して水素原子または C₁ ~ C₃ のアルキル基を表し、

R b は C₁ ~ C₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、

Z は - C H₂ - Y - を表し、ここで Y は O H 基で置換されていてもよい C₁ ~ C₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は - N H - および/または - C O - 基を含んでいてもよく、

前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには、単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、

前記の化合物はバニリル乳酸、バニリルピルビン酸および 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルグリコールとは異なっている)。

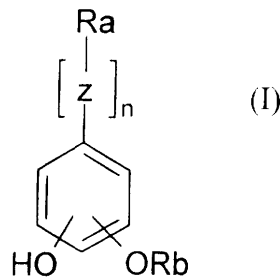
40

50

【請求項 3】

次の式 (I) の少なくとも一つの化合物の、請求項 1 または 2 に記載の使用：

【化 3】



10

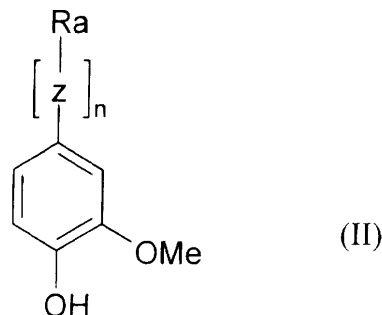
(式中、
 n は 0 または 1 であり、
 Ra は -COOH を表し、
 Rb は C₁ ~ C₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、
 Z は -CH₂-Y- を表し、ここで Y は、OH 基で置換されていてもよい C₁ ~ C₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は -NH- および / または -CO- 基を含んでいてもよく、
 前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには、単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、
 前記の化合物はバニリル乳酸およびバニリルピルビン酸とは異なっている)。

20

【請求項 4】

次の式 (II) の少なくとも一つの化合物の請求項 1 ~ 3 に記載の使用：

【化 4】



30

(式中、n、Ra および Z は請求項 1 ~ 3 で定義されたとおりである)。

【請求項 5】

式 (I) または (II) の少なくとも一つの化合物の、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用：

(式中、
 n は 0 または 1 であり、
 Ra は -COOH を表し、
 Z は -CH₂-CHOH-、-CH₂-CH₂-、-CO-NH-CH₂- を表し、
 前記の化合物はバニリル乳酸とは異なっている)。

40

【請求項 6】

式 (I) または (II) のいずれかの化合物の、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の使用：

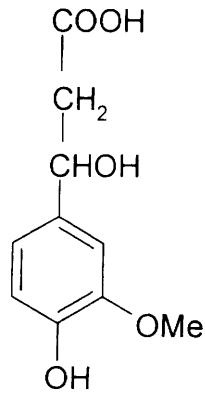
(式中、
 n は 1 であり、
 Ra は -COOH を表し、
 Rb は -CH₃ を表し、
 Z は -CH₂-CHOH- を表し、
 前記の化合物はバニリル乳酸とは異なっている)。

【請求項 7】

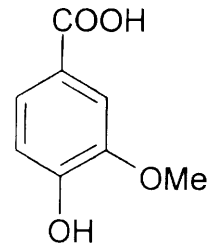
50

式(11)の化合物が次の化合物の一つから選択されることを特徴とする、請求項4に記載の使用。

【化5】

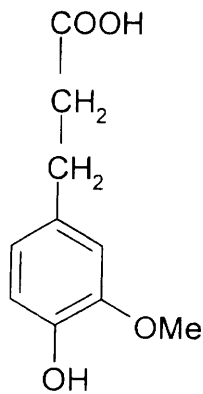


3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル
-3-ヒドロキシプロピオン酸

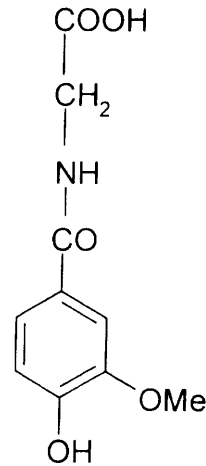


バニリン酸

10



バニリルプロピオン酸



バニリルグリシン

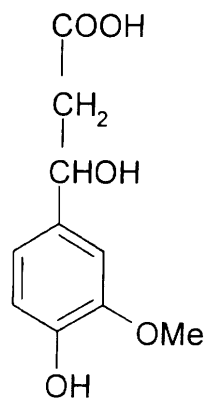
20

30

【請求項8】

前記の化合物が次の式に相当することを特徴とする、請求項4に記載の使用。

【化6】



(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸)

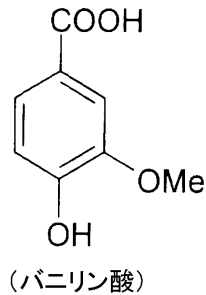
40

50

【請求項 9】

前記の化合物が次の式に相当することを特徴とする、請求項 4 に記載の使用。

【化 7】



10

【請求項 10】

精神障害が、自閉症、発達遅延、アルツハイマー病およびパーキンソン病のような神経変性疾患を含む群に属することを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

前記の精神障害が自閉症であることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

腸のディスバイオシスに関連するとき、前記の精神障害が自閉症であることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の使用。

20

【請求項 13】

患者から得られる生物学的サンプル中に存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物の量の変動を、健常者から得られる生物学的サンプル中に存在するこれ（これら）と同じ化合物の量との関連において測定する段階を含むことを特徴とする、精神障害および/または腸のディスバイオシスのインビトロまたはエクスピボ診断方法。

【請求項 14】

患者から得られる生物学的サンプル中に存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物の量の増加を、健常者から得られる生物学的サンプル中に存在するこれ（これら）と同じ化合物の量と関連させて、適当な方法により判定することが、自閉症および/または腸のディスバイオシスの診断に相当することを特徴とする、請求項 13 に記載の方法。

30

【請求項 15】

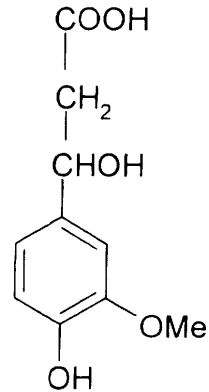
患者から得られる生物学的サンプル中に存在する、請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物の量、および健常者から得られる生物学的サンプル中に存在するこれ（これら）と同じ化合物の量が、クロマトグラフィにより、分光光度法により、免疫学的方法により、特にELISA分析法または免疫比濁測定法により、好ましくは質量分析器（GC/MS）と組み合わさったガスクロマトグラフィにより測定されることを特徴とする、請求項 13 または 14 に記載の方法。

40

【請求項 16】

患者から得られる生物学的サンプル中に存在する、式：

【化 8】



10

の前記化合物の量が、健常者から得られる生物学的サンプル中に存在する同じ化合物の量との関連で、増加しているとする判定が、自閉症および/または腸のディスバイオシスの診断に相当することを特徴とする、請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

生物学的サンプルが、尿、血液、唾液、脳脊髄液または大便から選択されることを特徴とする、請求項 13 ~ 16 のいずれかに記載のインビトロまたはエクスピボ診断方法。

【請求項 18】

患者から得られる尿サンプル中に存在する、請求項 1 ~ 9 の一つで定義される少なくとも一つの化合物の量、特に化合物 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の量が、クレアチニン 1 mg 当たり 20 μg 以上、特にクレアチニン 1 mg 当たり 20 ~ 180 μg であることを特徴とする、請求項 13 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 19】

次のものを含む、精神障害および/または腸のディスバイオシスのための診断キット：

- 生物学的サンプルにおいて、請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物の存在を検出し得る、一つ以上の試薬、特に請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物に対する抗体、
- 場合によっては、精神障害および/または腸のディスバイオシスについて陽性診断を示す所定量の、少なくとも一つの前記化合物を含む対照サンプル、
- 場合によっては、精神障害および/または腸のディスバイオシスについて陰性診断を示す所定量の、少なくとも一つの前記化合物を含む対照サンプル。

30

【請求項 20】

請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義される少なくとも一つの化合物に対する、特に 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸に対する単クローン性または多クローン性の抗体。

【請求項 21】

請求項 20 で定義される単クローン性抗体を産生し得るハイブリドーマ。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、精神障害および/または腸のディスバイオシス (dysbioses) を診断するための新規な生物学的標識に関する。

より詳細には、本発明は、精神障害、特に自閉症および/または腸のディスバイオシスのための診断方法、特にインビトロまたはエクスピボの方法に関する。

より詳細には、本発明は、自閉症または自閉症に関連した腸のディスバイオシスを診断する方法、特にインビトロまたはエクスピボの方法に関する。

【背景技術】

50

【0002】

子供の自閉症は、病原性機構の観点から検討したとき、異質の精神障害である。

この症状は、カナーズシンドロームとも呼ばれ、普通、子供の幼年期（子供が1歳、2歳または3歳のとき）に突発的に起こる。

それは、言語障害により、社交性の欠如、不安を緩和する行動および反復性行動により、ならびに最終的には様々な強度の知恵遅れにより特徴付けられる。この疾患のための遺伝的な素因は、高度に推測される。

【0003】

しかしながら、研究の量が増加した結果、脳の機能不全が、腸内に起源が見られる新陳代謝の不均衡と関連していることが分かった。

腸内細菌叢の不均衡は腸のディスバイオシスとも呼ばれ、極めて頻繁に精神障害を患う人々に確認されている。

【0004】

精神障害、特に自閉症のための診断は、通常、各個人の精密な臨床検査に基づいている。

観察を通しての診断は、一方で中枢神経系の多くの様々な疾患が、自閉症の症状にかなり似た兆候をもたらし、他方で子供に対してなされるこれらの単調な観察が時間内に繰り返され、かつ長時間に亘らなければならず、しかも経験豊富な専門家により病院内で行われなければならないという事実により、さらに複雑になっている。

【0005】

特許出願EP 0979828は、血液または尿のような生体液における式pyroGlu-Trp-GlyNH₂、Gly-Ser-Glu-AsnおよびpyroGlu-Glu-Asp-Serを有するペプチド類を、HPLCまたは上記のペプチド類に対する抗体を用いる免疫沈降のような適当な方法を用いて検出することを含む、自閉症の診断方法に関する。

この出願は、自閉症患者における高い割合の上記の代謝産物が、菌類による感染に関連しているという推定に依拠している。

【0006】

米国特許出願第5686311号は、1)クレブスサイクルに対して作用し得る、または2)シトラリngo酸、クエン酸、酒石酸、フラン-2,5-ジカルボン酸、3-オキシソグルタル酸、ジヒドロキシフェニルプロピオン酸、カルボキシクエン酸、5-ヒドロキシメチル-2-フラン酸、カルボキシフラングリシン、フェニルカルボン酸およびアラビノースのような細菌の起源を有する、一連の代謝産物の測定に基づく自閉症の診断方法を開示している。

【0007】

これらの化合物は、自閉症患者からの生体液(尿、血液、唾液、および脳脊髄液)中で、GC/MSにより検出され、それらの割合は健康な患者からのサンプルで検出された割合と比較される。

しかしながら、生物学的標識としてのこれら代謝産物の使用により、常に臨床症状の検討に頼ることなく精神障害を診断し得るとは思われぬ。

【0008】

Reicheltら(Biol. Psychiatry, 1986, 21 (13) 1279-90; Adv. Biochem. Psychopharmacol., 1981, 28, p.627-43; Med. Hypothese, 1995, 45 (5), p.498-502)は、自閉症の子供において一群のペプチド類を検出し、尿中に存在するこれらのペプチド類のいくつかを精製した。

【0009】

一般的な病原性のメカニズムにより引き起こされる自閉症候群の患者を特定することを目的として、グルテンおよびカゼインのようなこれらのペプチド類はよく検討されている。

上記で言及されたペプチド類は、ある患者のみで検出され、自閉症の全ての場合につい

10

20

30

40

50

てではないと思われる。

【 0 0 1 0 】

様々な刊行物は、主要なドーパミン作用性代謝産物 - ホモバニリン酸 (HVA) - の、またはノルエピネフリンに由来する代謝産物 - バニリルマンデル酸 (VMA) - の、生体液中での割合を測定することによる、自閉症の研究に関連している。

これらの刊行物は、自閉症が神経生物学的障害に関連していると思われると明記しながら、矛盾した結果を示している。

【 0 0 1 1 】

一例として、Robert T. Schlitzaらの報文(Charney, D.S. and Nestler, E.J. The neurobiology of Mental Illness (第2版), Oxford University Press)を引用することができる。その中で、自閉症患者の脳脊髄液中のHVAレベルは増加または低下のいずれかであり、さもなければ健常者のレベルと同じであると言われている。同じ理由により、HVAの尿中のレベルに関するいくつかの研究は、対象者が自閉症であろうと健康であろうと、これらのレベルは同様であると報告している。

【 0 0 1 2 】

Christopher J. McDouglaによる報文(J Clin Psychiatry 2005 ; 66(suppl 10))では、自閉症患者におけるHVAの尿中レベルは、健常者のそれと異ならないとも述べられている。

【 0 0 1 3 】

同様に、Minderaa RBによる報文(Noradrenergic and adrenergic functioning in autism, Biol Psychiatry . 1994 Aug 15 ; 36 (4) : 237-41. PMID : 79866888、報文の表5)では、健常者および自閉症患者におけるバニリルマンデル酸の尿中の割合が測定されている。自閉症患者は、対照者のそれと同じ尿中のバニリルマンデル酸の割合を有することが示されている。

【 0 0 1 4 】

今日まで、先行技術の方法は、生物学的標識による自閉症の迅速および確実な診断の問題に対して満足できる解決をもたらしていないばかりか、それらのいずれもが、生理学的状態と病理学的状況とを区別するには元来不十分であるということが知られている。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 5 】

本発明の課題の一つは、精神障害、特に自閉症および/または腸のディスバイオシスを診断するために、高感度で、信頼でき、かつ迅速に使用できる新規な生物学的標識を提供することである。

本発明のもう一つの課題は、精神障害、特に自閉症および/または腸のディスバイオシスのための診断用キットを提供することである。

【 0 0 1 6 】

本発明の課題の一つは、単クローン性および多クローン性の抗体、ならびにこれらの抗体を産生し得て、かつ診断用キット中で、または精神障害および/または腸のディスバイオシスの治療用の拮抗剤として用い得るハイブリドーマを提供することである。

【 0 0 1 7 】

本発明は、精神障害および/または腸のディスバイオシスを診断するためのインビトロまたはエクスピボの方法を実施するための生物学的標識としての、次の式(I)の少なくとも一つの化合物の使用に関する。

【 0 0 1 8 】

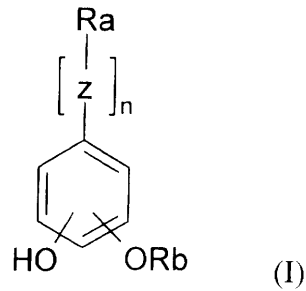
10

20

30

40

【化 1】



10

(式中、

n は 0 または 1 であり、

Ra は -CH₂OH、-COOH、-NR₁R₂ を表し、ここで R₁ および R₂ は独立して水素原子または C₁ ~ C₃ のアルキル基を表し、Rb は C₁ ~ C₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、Z は -CH₂-Y- を表し、ここで Y は OH 基で置換されていてもよい C₁ ~ C₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は -NH- および / または -CO- 基を含んでいてもよく、

前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、

前記の化合物は、バニリル乳酸、バニリルピルビン酸および 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコールとは異なっている)

20

【0019】

本発明では、驚くべきことに、精神障害を有する患者において、上記で定義された少なくとも一つの化合物のピーク値は、健常者から得られる値より顕著に高いことが見出された。

【0020】

驚くべきことに、患者の生物学的サンプルにおける、上記で定義された少なくとも一つの化合物の存在が、自閉症または自閉症を伴った腸のディスバイオシスを有利に診断し得ることも見出された。

【0021】

言い換えれば、有利な方法において、本発明に係る化合物は、精神障害（ディスバイオシスを伴っていてもよい）の診断に特異的であり、精神障害を伴っていないディスバイオシスを診断することができない。

30

【0022】

「生物学的標識」とは、インピトロまたはエクスピボの診断方法を実施することを可能ならしめる、生物学的標識を意味する。

塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩のような、薬理的に好適な塩を指すこと意味する。

【0023】

「精神障害」とは、この発明で用いられるように、精神または神経の障害をいう。神経の障害は、神経系の障害に属する。精神障害は、精神的もしくは情緒的な障害、または機能障害である。

40

【0024】

これらの障害は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, 改定: DSM-IV-TR, ワシントン, DC: American Psychiatric Association; 2000 で特定され、分類されている。

用語「腸のディスバイオシス」は、自閉症タイプの精神障害を患う人々において通常観察される腸内細菌叢の不均衡を意味する。

【0025】

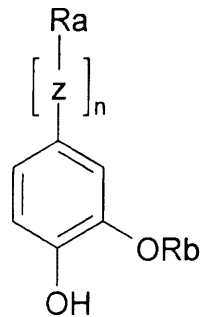
有利な実施態様によれば、本発明は、上記で定義されたように、精神障害および/また

50

は腸のディスバイオシスのためのインビトロまたはエクスピボの診断方法を実施するための生物学的標識としての、次の式 (I ') の少なくとも一つの化合物の使用に関する。

【 0 0 2 6 】

【 化 2 】



10

(式中、

n は 0 または 1 であり、

R a は - C H ₂ O H、 - C O O H、 - N R ₁ R ₂ を表し、ここで R ₁ および R ₂ は独立して水素原子または C ₁ ~ C ₃ のアルキル基を表し、

R b は C ₁ ~ C ₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、

Z は - C H ₂ - Y - を表し、ここで Y は O H 基で置換されていてもよい C ₁ ~ C ₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は - N H - および / または - C O - 基を含んでいてもよく、

20

前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには、単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、

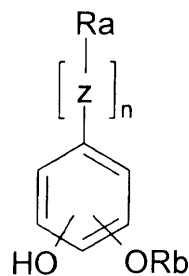
前記の化合物はバニリル乳酸、バニリルピルビン酸または 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルグリコールとは異なっている)

【 0 0 2 7 】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明は、次の式 (I) の少なくとも一つの化合物の上記で定義されたような使用に関する。

【 0 0 2 8 】

【 化 3 】



(I)

30

(式中、

n は 0 または 1 であり、

R a は - C O O H を表し、

40

R b は C ₁ ~ C ₃ のアルキル基、好ましくはメチル基を表し、

Z は - C H ₂ - Y - を表し、ここで Y は O H 基で置換されていてもよい C ₁ ~ C ₂ の炭化水素鎖を表し、該鎖は - N H - および / または - C O - 基を含んでいてもよく、

前記の化合物は塩の形態であってもよく、少なくとも一つの不斉炭素原子が存在するときには、単離された異性体の形態もしくはラセミ混合物としての形態であってもよく、

前記の化合物はバニリル乳酸またはバニリルピルビン酸とは異なっている)

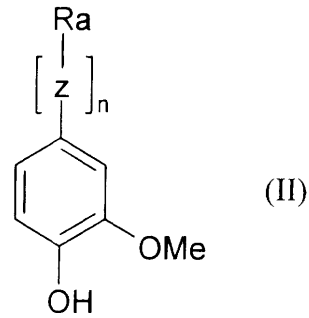
【 0 0 2 9 】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明は、次の式 (II) の少なくとも一つの化合物の上記で定義されたような使用に関する。

【 0 0 3 0 】

50

【化4】



10

(式中、 n 、 Ra 、 Z は上記で定義されたとおりである)

【0031】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明は、式(I)または(II)の少なくとも一つの化合物の上記で定義されたような使用に関する。

(式中、

n は0または1であり、

Ra は $-COOH$ を表し、

Z は $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CO-NH-CH_2-$ を表し、

前記の化合物はバニリル乳酸とは異なっている)

【0032】

20

有利な実施態様によれば、本発明は、次の式(I)または(II)の少なくとも一つの化合物の上記で定義されたような使用に関する。

(式中、

n は1であり、

Ra は $-COOH$ を表し、

Rb は $-CH_3$ を表し、

Z は $-CH_2-CHOH-$ を表し、

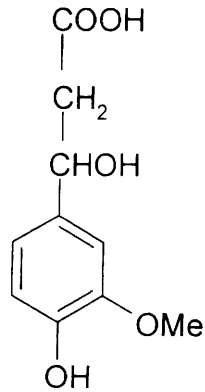
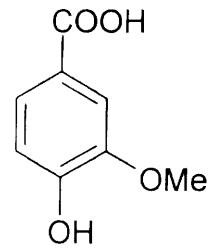
前記の化合物はバニリル乳酸とは異なっている)

【0033】

本発明の有利な実施態様によれば、式(II)の化合物は次の化合物の一つから選択される。

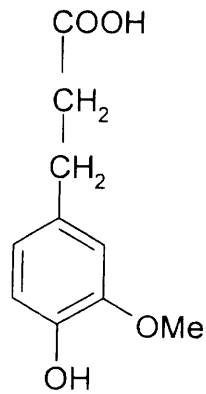
30

【化5】

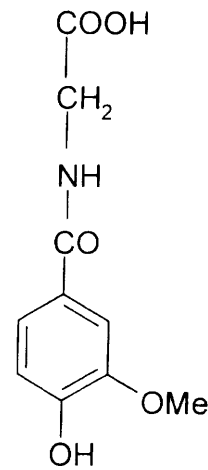
3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル
-3-ヒドロキシプロピオン酸

バニリン酸

10



バニリルプロピオン酸



バニリルグリシン

20

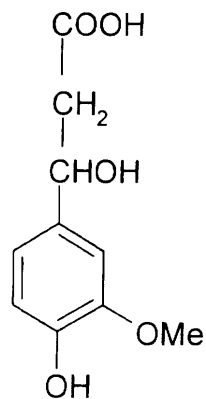
30

【0034】

本発明のもう一つの有利な実施態様によれば、用いられる式(II)の化合物は、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸であり、それは次の式に相当する。

【0035】

【化6】



40

【0036】

上記で定義された化合物は、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ

50

- プロピオン酸であり、バニリル - 3 OH - プロピオン酸またはバニリルヒドロアクリル酸とも呼ばれる。

この化合物は、(食物ポリフェノールから誘導されるような)フェルラ酸の細菌分解経路の一つの中間生成物である。

【0037】

本発明において、驚くべきことに、精神障害を患う患者では、3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸のピーク値が、健常者について得られる値より顕著に高いことが見出された。

【0038】

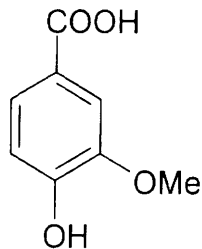
前記の化合物の顕著なレベルは、適当な方法、特にGC/MSにより証明されたように、試験された全ての患者で、該化合物を、自閉症およびその他の精神障害の診断のための、高感度で、信頼し得る標識として考慮し得る。

【0039】

本発明のもう一つの有利な実施態様によれば、用いられる式(II)の化合物は、バニリン酸であり、次の式に相当する。

【0040】

【化7】



【0041】

本発明において、驚くべきことに、精神障害を患う患者で、バニリン酸のピーク値は、健常者について得られる値より顕著に高いことが見出された。

上記の化合物は、単独または混合物として、例えばバニリルグリシン(VG)との混合物としてバニリルプロピオン酸(VPA)を、またはバニリン酸(VA)との混合物としてバニリルプロピオン酸(VPA)を、またはバニリルグリシン(VG)およびバニリン酸(VA)との混合物としてバニリルプロピオン酸(VPA)を、バニリルグリシン(VG)との混合物としてバニリン酸(VA)を用いることができる。

【0042】

本発明に含まれる精神障害は、自閉症、発達遅延、アルツハイマー病のような神経変性疾患またはパーキンソン病を含む群に属する。

【0043】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明に含まれる精神障害は、自閉症である。

有利には、腸のディスバイオシスに関連するとき、本発明に含まれる精神障害は自閉症である。

【0044】

本発明は、精神障害および/または腸のディスバイオシスのための、診断および/または予後の方法、特にインビトロまたはエクスピボの方法にも関する。この方法は、患者から得られる生物学的サンプル中に存在する、少なくとも一つの上記で定義された化合物の量の変動を、健常者から得られる生物学的サンプル中に存在するこの(これらの)同じ化合物の量との関連において測定する段階を含むことを特徴とする。

【0045】

例えば尿サンプルにおいて、少なくとも一つの化合物、特に3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の量の変動が、クレアチニン1mg当たり20μg以上、好ましくはクレアチニン1mg当たり20~180μgであれば、診断結

10

20

30

40

50

果は陽性となる。

【 0 0 4 6 】

有利な実施態様によれば、本発明は上記に定義されたような方法に関し、該方法では、健常者から得られた生物学的サンプル中に存在するこれ（これら）と同じ化合物の量との関連で、- 適当な方法で - 患者から得られた生物学的サンプル中に存在する上記で定義された少なくとも一つの化合物の量が増加していると判断されれば、自閉症および/または腸のディスバイオシスと診断される。

【 0 0 4 7 】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明は上記で定義された方法に関し、該方法では、患者から得られた生物学的サンプル中に存在する上記で定義された少なくとも一つの化合物の量、および健常者から得られた生物学的サンプル中に存在するこれ（これら）と同じ化合物の量が、クロマトグラフィにより、分光光度法により、免疫学的方法により、特に E L I S A 検定法または免疫比濁測定法で、好ましくは質量分析器（G C / M S）を取り付けたガスクロマトグラフィにより測定される。

10

【 0 0 4 8 】

これらの方法はこの分野の専門家に知られ、かつ利用されていて、蛋白質、ペプチド類、天然ステロイド類または医薬のような多くの検体を分析するために、生物学的サンプル（血清、尿、血液など）の通常の分析に、うまく適用されている。

【 0 0 4 9 】

これらの方法は、P. Tijssenによる著作物（(Practice and Theory of Enzyme Immunoassays), Elsevier, Amsterdam 1985）で参照されている。

20

【 0 0 5 0 】

しかしながら、G C / M S方法の主な利点は、操作が簡単であること、解析のため短い時間間隔だけを必要とすること、そしてとりわけ極めて特異的であり、この分野の専門家に知られている他の方法と比較して、生物学的サンプル中の前記の化合物のより鋭敏な特徴づけを可能ならしめて、高い検出感度を有していることである。

【 0 0 5 1 】

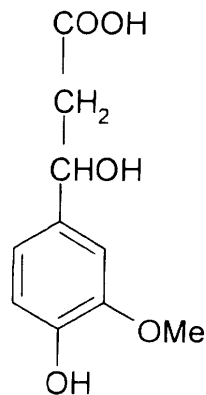
本発明において、G C / M Sによる3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の分析および定量は、297および428のm / z比を有する特徴的なイオンフラグメントにより行われ得る。

30

【 0 0 5 2 】

本発明の有利な実施態様によれば、上記で定義されたような方法において、患者から得られた生物学的サンプル中に存在する、式：

【化8】



40

を有する上記の化合物の量が、健常者から得られた生物学的サンプル中に存在する同じ化合物の量と比較して、増加していると判断されれば、自閉症および/または腸のディスバイオシスと診断される。

【 0 0 5 3 】

50

有利な実施態様によれば、本発明で用いられる生物学的サンプルは、尿、血液、唾液、脳脊髄液または大便から選択される。

【0054】

もう一つの有利な実施態様によれば、本発明は上記で定義された方法に関し、該方法では、患者から得られた尿サンプル中に存在する上記で定義された少なくとも一つの化合物の量、特に3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸の化合物の量は、クレアチニン1mg当たり20 μ g以上であり、特にクレアチニン1mg当たり20~180 μ gである。

【0055】

本発明は、上記で定義された少なくとも一つの化合物の少なくとも一つを指向した、特に3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸に対する、単クローン性または多クローン性の抗体に関する。

10

【0056】

単クローン性の抗体は、この分野の専門家に知られている従来技術に従って、結合蛋白質またはペプチドと組み合わされた、上記で定義された化合物の一つ、例えば3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸を用いて、マウスの免疫処置により得られる。

【0057】

免疫処置後に得られる免疫細胞は、ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシル転移酵素に対して不完全なマウスの骨髄腫と融合される。

20

選択的な媒体はハイブリドーマを生き残らせ、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸に対して特異的な抗体を分泌するハイブリドーマの選択は、従来免疫学的技術に従って行われる。

【0058】

本発明は、精神障害および/または腸のディスバイオシスのための診断キットにも関し、該キットは次のものを含む：

- 生物学的サンプルにおいて、上記で定義された少なくとも一つの化合物の存在を検出し得る、一以上の試薬、特に上記で定義された少なくとも一つの化合物に対する抗体
- 場合によっては、精神障害および/または腸のディスバイオシスの陽性診断を示す所定量の、少なくとも一つの上記化合物を含む対照サンプル、
- 場合によっては、精神障害および/または腸のディスバイオシスの陰性診断を示す所定量の、少なくとも一つの上記化合物を含む対照サンプル。

30

【0059】

キットを製造するために採用される方法は、拮抗ELISAタイプのものである。

ペルオキシダーゼもしくはフルオロクロムと接合した上記で定義された化合物、例えば3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸、または放射性同位体でラベルされた複合体と、限定数の結合部位（吸収された抗体）のための、サンプル中に存在する3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸との間の拮抗に基づいている。

【0060】

結合した複合体の量は、放射能の計測により、もしくは蛍光定量により、または色素形成性もしくは発色性の基質を加えて分光検出することにより検出される。定量結果は、キット中で確認され得る標準的な間隔と比較して得られる。

40

強度の測定値は、標品またはサンプル中に存在する3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸の量に反比例する。

【0061】

本発明は、上記で定義されたような単クローン性抗体を産生し得るハイブリドーマ、特に3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸に対する単クローン性抗体に関する。

本発明は、精神障害および/または腸のディスバイオシスを治療するための上記で定義

50

された少なくとも一つの化合物の拮抗剤の使用に関する。

拮抗剤は、上記の化合物に対する多クローン性または単クローン性の抗体から選択するのが有利である。

【0062】

図面の説明

図1：

図1は、質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られた、健常対照者の尿サンプルの分析後のクロマトグラムに相当する。この図は、様々なトリメチルシリル誘導化合物（TMS）の濃度を示しており、ここでピークをA 乳酸；B 尿素；C 内部標準；D 2-オキシグルタル酸；E 馬尿酸；F 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸；G クエン酸のように同定する。

10

【0063】

図2：

図2は、質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られた、自閉症の子供の尿サンプルの分析後のクロマトグラムに相当する。この図は、様々なトリメチルシリル誘導化合物（TMS）の濃度を示しており、ここでピークをA 乳酸；B 尿素；C 内部標準；D 2-オキシグルタル酸；E 馬尿酸；F 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸；G クエン酸のように同定する。

【0064】

20

図3：

図3は、質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られたクロマトグラムに相当し、自閉症患者において確認された3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸のTMS誘導体として同定される化合物のマススペクトルが特徴付けられている。x軸はイオンフラグメントのダルトン中の質量に相当する。イオンフラグメント297および428により、化合物Aすなわち3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸が同定される。

【0065】

図4：

図4は、それぞれ27人の健常対照者（A）と27人の自閉症患者（B）との間の、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸のTMS誘導体の量に関する、比較棒グラフに相当する。x軸は、クレアチニン1mg当たりの3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸の μg 量に相当する。中央値は、それらの95%百分位数とともに示されている。自閉症患者中における前記の化合物の量は、クレアチニン1mg当たり20 μg 以上であり、健常対照者では、クレアチニン1mg当たり0~15 μg である。

30

【0066】

さらに、クロマトグラフィ分析からのデータは、自閉症患者での前記化合物の量と、健常対照者での量0-0.07（結果は開示されていない）との面積比は0.1以上であることを示す。MannおよびWhitney試験は、Ucal 図の3.2とは顕著な差異を示す。

40

【0067】

図5：

図5は、62人の健常対照者（A）と、深刻な発達遅延により特徴付けられるが自閉症でない精神障害を患う45人の患者（B）との間の、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸のTMS誘導体の量に関する、比較棒グラフに相当する。

【0068】

x軸は、クレアチニン1mg当たりの3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-3-ヒドロキシ-プロピオン酸の量（ μg ）に相当する。中央値をそれらの95%百分位数とともに示す。非自閉症の様々な神経障害を患う患者での前記化合物の量は、クレアチニン1

50

mg 当たり 20 μ g 以上であり、健常対照者ではクレアチニン 1 mg 当たり 0 ~ 15 μ g である。

【0069】

さらに、クロマトグラフィ分析からのデータは、非自閉症の様々な神経障害を患う患者についての前記化合物の割合と、健常対照者についてのものとの間の面積比は、健常対照者については 0 ~ 0.07 であり、グループ (B) (結果は開示されていない) からの患者については 0.1 以上であることを示している。Mann および Whitney 試験は、Ucal 図の 4.74 とは顕著な差異を示す。

【0070】

図6：

図6は、それぞれ 27 人の健常対照者 (A) と 27 人の自閉症患者 (B) との間の、バニリルグリシン (VG) の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。x 軸はバニリルグリシンの量の面積比に相当する。中央値をそれらの 95% 百分位数とともに示す。

【0071】

自閉症患者 (B) での中央値は 0.2 であり、健常対照者 (A) での中央値は 0.04 である。バニリルグリシン (VG) について、自閉症患者での前記化合物の量の面積比は 0.12 ~ 0.72 であり、健常対照者ではそれが 0 ~ 0.1 である。Mann および Whitney 試験は、Ucal 図の 3.6 とは顕著な差異を示す。

バニリン酸 (VA) およびバニリルプロピオン酸 (VPA) も試験され、自閉症患者において健常対照者のそれよりも高い面積比を示した。

【0072】

図7：

図7は、それぞれ 38 人の対照者 (A) および 40 人の自閉症患者 (B) についてのバニリン酸 (VA) の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。x 軸はバニリン酸の量の面積比に相当する。中央値をそれらの 95% 百分位数とともに示す。自閉症患者 (B) での中央値は 0.44 であり、健常対照者 (A) での中央値は 0.124 である。さらに、クロマトグラフィ分析からのデータは、内部標準に関連して、自閉症患者での前記化合物の量の面積比は 0.16 ~ 1.07 であり、健常対照者のそれは 0.07 ~ 0.45 であることを示す。Mann および Whitney 試験は、Ucal 図の 3.63 とは顕著な差異を示す。

【0073】

図8：

図8は、それぞれ 38 人の対照者 (A) および 40 人の自閉症患者 (B) についての、バニリルプロピオン酸 (VPA) の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。x 軸はバニリルプロピオン酸の量の面積比に相当する。中央値をそれらの 95% 百分位数とともに示す。自閉症患者 (B) での中央値は 0.04 であり、健常対照者 (A) での中央値は、0.011 である。

【0074】

クロマトグラフィ分析からのデータは、内部標準に関連して、自閉症患者での前記化合物の量の面積比が 0.014 ~ 0.053 であり、健常対照者でのそれが 0.003 ~ 0.022 であることを示す。Mann および Whitney 試験は、Ucal 図の 4.47 とは顕著な差異を示す。

【0075】

図9：

図9は、27 人の健常対照者 (A)、27 人の自閉症患者 (B) および 18 人の腸のディスバイオシスを患う非自閉症患者 (C) の間での、ジヒドロキシフェニルプロピオン酸の TMS 誘導体の量に関する比較棒グラフに相当する。中央値をそれらの 95% 百分位数とともに示す。腸のディスバイオシスを患う非自閉症患者での前記化合物の量の面積比は、自閉症患者のそれより高い。

【0076】

実験の部

10

20

30

40

50

【実施例 1】

【0077】

自閉症患者での 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の頻度および量

27 人の自閉症患者からの尿の GC / MS 分析により、3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸のものと同一特徴 (保持時間およびマススペクトル) を有する重要なピークを確認し得る。このピークを、297 および 428 の m / z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。

【0078】

患者の尿について行われた分析は、本発明中に記載される化合物が尿中で検出される場合の頻度が、統計的には、27 人の健常者と比較したとき、自閉症患者では異なることを示す。用いられる内部標準は、o - ヒドロキシフェニル酢酸であり、その定量はイオンフラグメント 296、281、252 および 164 に基づいている。結果を、図 1 ~ 4 に報告する。

【実施例 2】

【0079】

他の精神障害を患う患者での 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の頻度および量

他の精神障害を患う 45 人の患者の尿の GC / MS 分析は、3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸と同一特徴 (保持時間およびマススペクトル) を有する重要なピークを確認し得る。このピークを、297 および 428 の m / z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。

【0080】

数人の患者の尿について行われた分析は、本発明で記載された化合物が尿中で検出される場合の頻度が、62 人の健常者と比較したとき、精神障害および / または精神運動障害を患う非自閉症患者では、統計的に異なっていることを示す。

用いられる内部標準は、o - ヒドロキシフェニル酢酸であり、その定量はイオンフラグメント 296、281、252 および 164 に基づいている。結果を図 5 に報告する。

【実施例 3】

【0081】

自閉症患者でのバニリルグリシン (VG) の頻度および量

用いられる手順は、実施例 1 のそれと同じである。バニリルグリシンのそれらと同じ特徴 (保持時間およびマススペクトル) を有する重要なピークを確認し得た。このピークを、369、354 および 223 の m / z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。結果を図 6 に報告する。

【実施例 4】

【0082】

自閉症患者でのバニリン酸 (VA) の頻度および量

用いられる手順は実施例 1 のそれと同じである。バニリン酸 (VA) のそれらと同じ特徴 (保持時間およびマススペクトル) を有する重要なピークを確認し得た。このピークを、312、297 および 267 の m / z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。結果を図 7 に報告する。

【実施例 5】

【0083】

自閉症患者でのバニリルプロピオン酸 (VPA) の頻度および量

用いられる手順は実施例 1 のそれと同じである。バニリルプロピオン酸 (VPA) のそれらと同じ特徴 (保持時間およびマススペクトル) を有する重要なピークを確認し得た。このピークを 340、310 および 325 の m / z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。結果を図 8 に報告する。

10

20

30

40

50

【実施例 6】

【0084】

自閉症患者および腸のディスバイオシスを患う非自閉症患者でのジヒドロキシフェニルプロピオン酸の頻度および量

用いられる手順は実施例 1 のそれと同じであり、18 人のディスバイオシスを患う患者、27 人の自閉症患者および 27 人の健常者を含む。ジヒドロキシフェニルプロピオン酸のそれらと同じ特徴（保持時間およびマススペクトル）を有する重要なピークを確認し得た。このピークを、398、267 および 179 の m/z 比を有する特定のイオンフラグメントのピークの下に含まれる部分の積分により定量した。

【0085】

図 9 の結果は、ジヒドロキシフェニルプロピオン酸が、精神障害を伴わないディスバイオシスを診断し得ることを示している。言い換えれば、それは、精神障害の診断にとって特定の生物学的標識になるとは思われない。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図 1】質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られた、健常対照者の尿サンプルの分析後のクロマトグラムを示す。

【図 2】質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られた、自閉症の子供の尿サンプルの分析後のクロマトグラムを示す。

【図 3】質量分析器（GC/MS）を取り付けたガスクロマトグラフィにより得られたクロマトグラムを示す。

【0087】

【図 4】それぞれ 27 人の健常対照者（A）と 27 人の自閉症患者（B）との間の、3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の TMS 誘導体の量に関する、比較棒グラフを示す。

【図 5】62 人の健常対照者（A）と、深刻な発達遅延により特徴付けられるが自閉症でない精神障害を患う 45 人の患者（B）との間の、3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸の TMS 誘導体の量に関する比較棒グラフを示す。

【0088】

【図 6】それぞれ 27 人の健常対照者（A）と 27 人の自閉症患者（B）との間の、バニリルグリシン（VG）の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。

【図 7】それぞれ 38 人の対照者（A）および 40 人の自閉症患者（B）についてのバニリン酸（VA）の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。

【0089】

【図 8】それぞれ 38 人の対照者（A）および 40 人の自閉症患者（B）についての、バニリルプロピオン酸（VPA）の TMS 誘導体の量に関する棒グラフを示す。図 9：

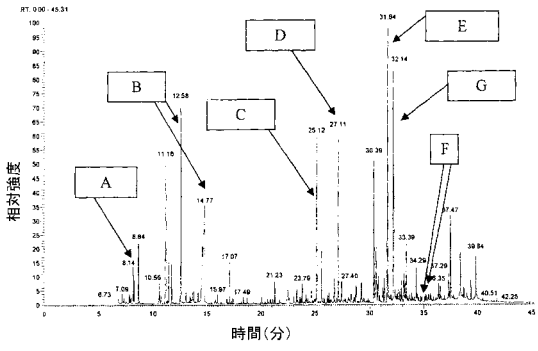
【図 9】27 人の健常対照者（A）、27 人の自閉症患者（B）および 18 人の腸のディスバイオシスを患う非自閉症患者（C）の間での、ジヒドロキシフェニルプロピオン酸の TMS 誘導体の量に関する比較棒グラフを示す。

10

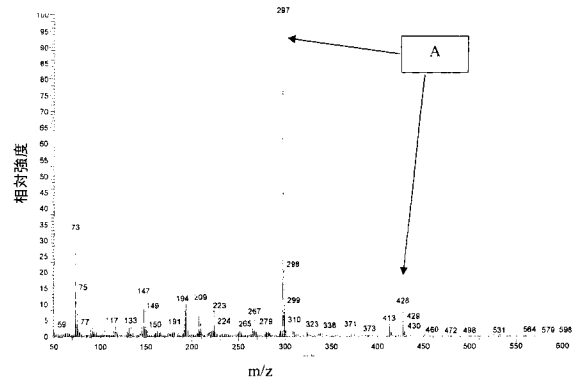
20

30

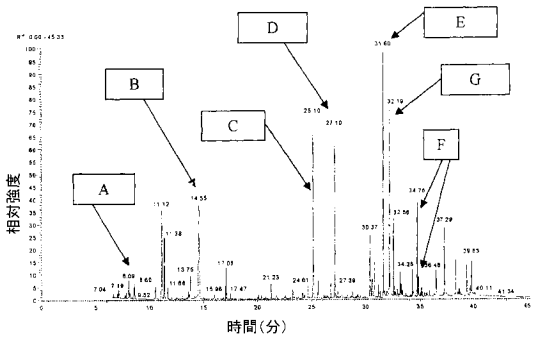
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】

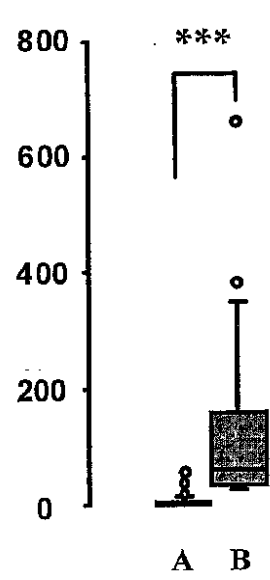


Figure 4

【 図 5 】

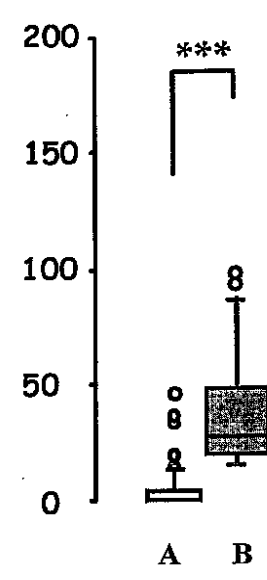


Figure 5

【 図 6 】

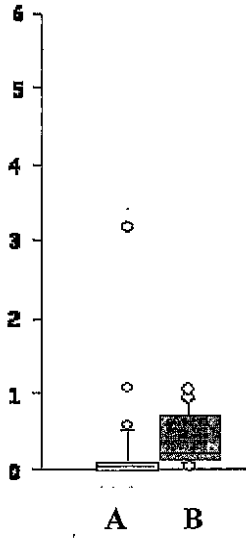


Figure 6

【 図 7 】

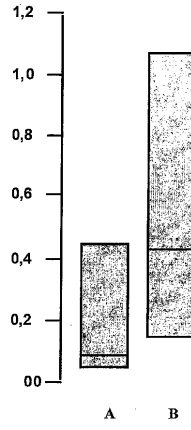


Figure 7

【 図 8 】

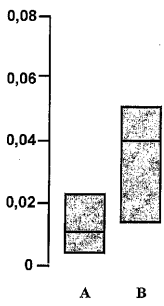


Figure 8

【 図 9 】

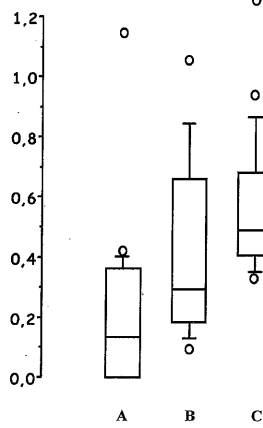


Figure 9

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/94		
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) G01N		
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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHAUX R: "SEARCH FOR URINARY CATABOLITES POSSIBLE CHARACTERISTIC OF SCHIZOPHRENIA / RECHERCHE DES CATABOLITES URINAIRES EVENTUELLEMENT CARACTERISTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE" PATHOLOGIE ET BIOLOGIE, vol. 16, no. 15-18, 1968, pages 731-734, XP008072706	1-7,9, 13,15,17
Y	abstract	19,21
X	HELEVUO H: "Primary and secondary catecholamine excretion in normal and autistic children" ANTHROPOLOGIAI KOZLEMENYEK, EOTVOS LORAND TUDOMANYEGYETEM, vol. 24, no. 1-2, 1980, pages 105-117, XP008072743	1,2,4, 13-15,17
Y	figures 1,3	19,21
----- -/--		
<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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 décembre 2007		Date of mailing of the international search report 16/01/2008
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. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gunster, Marco

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/000626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHI RUN ZHANG ET AL: "Development of an enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibody for quantification of homovanillic in human urine samples" CLINICAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 8 PART 1, 1998, pages 1674-1679, XP002411704 abstract	19,21
X	MROCHEK J E ET AL: "MONITORING PHENYL ALANINE TYROSINE METABOLISM BY HIGH RESOLUTION LIQUID CHROMATOGRAPHY OF URINE" CLINICAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 8, 1973, pages 927-936, XP002411702 page 933, left-hand column, line 12; figure 5	1-7,10, 11, 13-15, 17,19,21
X	MUUSZE R G: "THE LC ANALYSIS OF CATECHOLAMINE METABOLITES IN URINE" CHROMATOGRAPHIC SCIENCE, vol. 20, no. 4, 1982, pages 257-278, XP008072701 page 258, paragraph 1; table 1a	1,2,4, 13-15,17
X	US 5 783 680 A (BRUNNER H G [NL] ET AL) 21 July 1998 (1998-07-21) NMN column 21, last paragraph column 22, paragraph 2 column 22, last paragraph - column 23, paragraph 1	1,2,4, 10,11, 13-15,17
L	MITCHELL J ET AL: "APPLICATION OF PAIRED ION HIGH PRESSURE LIQUID COLUMN CHROMATOGRAPHY TO THE ANALYSIS OF L DOPA METABOLITES" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY BIOMEDICAL APPLICATIONS, vol. 145, no. 2, 1978, pages 295-301, XP002462016 page 298; table I	1-21
A	DALGLIESH CE ET AL: "A Gas-Liquid-Chromatographic Procedure for Separating a Wide Range of Metabolites Occurring in Urine or Tissue Extracts" THE BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 101, 1966, pages 792-810, XP002462017 3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid = acide vanillylpropionique page 802; table 1	1-21
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SETA K ET AL: "HIGH PERFORMANCE ANION EXCHANGE CHROMATOGRAPHY OF UV ABSORBING CONSTITUENTS OF HUMAN URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY BIOMEDICAL APPLICATIONS, vol. 181, no. 3-4, 1980, pages 311-318, XP002462018 4-Hydroxy-3-methoxybenzoylglycine = Vanillylglycine page 316; table II</p>	1-21
A	<p>YOSHIDA A ET AL: "DETERMINATION OF VANILPYRUVIC ACID IN URINE BY HIGH-SPEED LIQUID CHROMATOGRAPHY" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 26, no. 4, 1978, pages 1177-1181, XP008072726 abstract</p>	1-21
A	<p>HICKS J M ET AL: "Abnormal blood constituents in acute renal failure." CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 7, 1962, pages 623-633, XP002449193 figure 4; table 1; compound 22</p>	7
A	<p>SAINI A S: "SEPARATION OF PHENOLIC ACIDS AND INDOLIC ACIDS FROM UNTREATED URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 54, no. 3, 1971, pages 442-445, XP002449194 figure 2; compound 13</p>	7
L	<p>MASHIGE ET AL: "DEVELOPMENT OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY SYSTEM WITH MULTI-ELECTRODE ELECTROCHEMICAL DETECTORS FOR DETERMINATION OF LEVELS OF NEUROTRANSMITTERS IN CEREBROSPINAL FLUID" RINSHO KAGAKU - JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 3, 1993, pages 147-155, XP008072708 page 153, right-hand column, paragraph 3</p>	1-21
L	<p>MCDUGLE C J ET AL: "NEUROCHEMISTRY IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF AUTISM" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, vol. 66, no. SUPPL 10, 2005, pages 9-18, XP008072685 page 12, left-hand column, paragraphs 4,5</p>	1-21
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/FR2007/000626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	NARAYAN MEENA ET AL: "Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 33, no. 8-9, 1993, pages 630-635, XP002411700 table 1 abstract -----	1-21
L	US 5 686 311 A (SHAW WILLIAM [US]) 11 November 1997 (1997-11-11) figure 1: V; figure 2: L. column 3, lines 7-17 -----	1-21
L	MINDERAA RUUD B ET AL: "Noradrenergic and adrenergic functioning in autism" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 36, no. 4, 1994, pages 237-241, XP002411701 tables 1,2,5 -----	1-21
A	ISSACHAR D ET AL: "Screening of organic acids in urine by chemical ionization mass spectrometry" BIOMEDICAL MASS SPECTROMETRY, vol. 6, no. 2, February 1979 (1979-02), pages 47-56, XP002411703 the whole document -----	1-21
A	MARTINEAU J ET AL: "EFFECTS OF VITAMIN B-6 ON AVERAGED EVOKED POTENTIALS IN INFANTILE AUTISM" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 16, no. 7, 1981, pages 627-641, XP008072683 page 639, lines 6-8; table III -----	1,2,4, 13-15,17
A	LELORD G ET AL: "MODIFICATIONS IN URINARY HOMO VANILLIC-ACID AFTER INGESTION OF VITAMIN B-6 FUNCTIONAL STUDY IN AUTISTIC CHILDREN" REVUE NEUROLOGIQUE, vol. 134, no. 12, 1978, pages 797-801, XP008072687 page 799, lines 18-22 -----	1,2,4, 13-15,17
A	BARTHELEMY C ET AL: "BIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS OF ORAL MAGNESIUM AND ASSOCIATED MAGNESIUM VITAMIN B-6 ADMINISTRATION ON CERTAIN DISORDERS OBSERVED IN INFANTILE AUTISM" THERAPIE, vol. 35, no. 5, 1980, pages 627-632, XP008072688 table I -----	1,2,4, 13-15,17
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2007/000626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIEBICH H M ET AL: "BASIC PROFILES OF ORGANIC ACIDS IN URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 525, no. 1, 1990, pages 1-14, XP002411699 Consecutive number 141 page 7	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/000626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5783680	A	21-07-1998	NONE
US 5686311	A	11-11-1997	NONE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2007/000626

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2007/000626

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

PCT/ISA/210

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-7, 10-15 and 17-21 (in part), claims 8 and 16 (in full)

use of 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-3-hydroxypropionic acid as indicator of psychiatric disorders and/or intestinal dysbioses

2. Claims: 1-5, 7, 10-15 and 17-21 (in part), claim 9 (in full)

use of vanillic acid as indicator of psychiatric disorders and/or intestinal dysbioses

3. Claims: 1-5, 7, 10-15 and 17-21 (in part)

use of vanillyl propionic acid as indicator of psychiatric disorders and/or intestinal dysbioses

4. Claims: 1-5, 7, 10-15 and 17-21 (in part)

use of vanillyl glycine as indicator of psychiatric disorders and/or intestinal dysbioses.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. G01N33/94		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) G01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	
	no. des revendications visées	
X	MICHAUX R: "SEARCH FOR URINARY CATABOLITES POSSIBLE CHARACTERISTIC OF SCHIZOPHRENIA / RECHERCHE DES CATABOLITES URINAIRES EVENTUELLEMENT CARACTERISTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE" PATHOLOGIE ET BIOLOGIE, vol. 16, no. 15-18, 1968, pages 731-734, XP008072706	1-7,9, 13,15,17
Y	abrégé	19,21
X	HELEVUO H: "Primary and secondary catecholamine excretion in normal and autistic children" ANTHROPOLOGIAI KOZLEMENYEK, EOTVOS LORAND TUDOMANYEGYETEM, vol. 24, no. 1-2, 1980, pages 105-117, XP008072743	1,2,4, 13-15,17
Y	figures 1,3	19,21
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)		*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
11 décembre 2007	16/01/2008	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gunster, Marco	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	SHI RUN ZHANG ET AL: "Development of an enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibody for quantification of homovanillic in human urine samples" CLINICAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 8 PART 1, 1998, pages 1674-1679, XP002411704 abrégé	19,21
X	MROCHEK J E ET AL: "MONITORING PHENYL ALANINE TYROSINE METABOLISM BY HIGH RESOLUTION LIQUID CHROMATOGRAPHY OF URINE" CLINICAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 8, 1973, pages 927-936, XP002411702 page 933, colonne de gauche, ligne 12; figure 5	1-7,10, 11, 13-15, 17,19,21
X	MUJSZE R G: "THE LC ANALYSIS OF CATECHOLAMINE METABOLITES IN URINE" CHROMATOGRAPHIC SCIENCE, vol. 20, no. 4, 1982, pages 257-278, XP008072701 page 258, alinéa 1; tableau 1a	1,2,4, 13-15,17
X	US 5 783 680 A (BRUNNER H G [NL] ET AL) 21 juillet 1998 (1998-07-21) NMN colonne 21, dernier alinéa colonne 22, alinéa 2 colonne 22, dernier alinéa - colonne 23, alinéa 1	1,2,4, 10,11, 13-15,17
L	MITCHELL J ET AL: "APPLICATION OF PAIRED ION HIGH PRESSURE LIQUID COLUMN CHROMATOGRAPHY TO THE ANALYSIS OF L DOPA METABOLITES" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY BIOMEDICAL APPLICATIONS, vol. 145, no. 2, 1978, pages 295-301, XP002462016 page 298; tableau I	1-21
A	DALGLIESH CE ET AL: "A Gas-Liquid-Chromatographic Procedure for Separating a Wide Range of Metabolites Occurring in Urine or Tissue Extracts" THE BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 101, 1966, pages 792-810, XP002462017 3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid = acide vanillylpropionique page 802; tableau 1	1-21

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

C(suite): DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>SETA K ET AL: "HIGH PERFORMANCE ANION EXCHANGE CHROMATOGRAPHY OF UV ABSORBING CONSTITUENTS OF HUMAN URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY BIOMEDICAL APPLICATIONS, vol. 181, no. 3-4, 1980, pages 311-318, XP002462018 4-Hydroxy-3-methoxybenzoylglycine = Vanillylglycine page 316; tableau II</p>	1-21
A	<p>YOSHIDA A ET AL: "DETERMINATION OF VANILPYRUVIC ACID IN URINE BY HIGH-SPEED LIQUID CHROMATOGRAPHY" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 26, no. 4, 1978, pages 1177-1181, XP008072726 abrégé</p>	1-21
A	<p>HICKS J M ET AL: "Abnormal blood constituents in acute renal failure." CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 7, 1962, pages 623-633, XP002449193 figure 4; tableau 1; composé 22</p>	7
A	<p>SAINI A S: "SEPARATION OF PHENOLIC ACIDS AND INDOLIC ACIDS FROM UNTREATED URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 54, no. 3, 1971, pages 442-445, XP002449194 figure 2; composé 13</p>	7
L	<p>MASHIGE ET AL: "DEVELOPMENT OF A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY SYSTEM WITH MULTI-ELECTRODE ELECTROCHEMICAL DETECTORS FOR DETERMINATION OF LEVELS OF NEUROTRANSMITTERS IN CEREBROSPINAL FLUID" RINSHO KAGAKU - JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 3, 1993, pages 147-155, XP008072708 page 153, colonne de droite, alinéa 3</p>	1-21
L	<p>MCDUGLE C J ET AL: "NEUROCHEMISTRY IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF AUTISM" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, vol. 66, no. SUPPL 10, 2005, pages 9-18, XP008072685 page 12, colonne de gauche, alinéas 4,5</p>	1-21

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
L	NARAYAN MEENA ET AL: "Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 33, no. 8-9, 1993, pages 630-635, XP002411700 tableau I abrégé	1-21
L	US 5 686 311 A (SHAW WILLIAM [US]) 11 novembre 1997 (1997-11-11) figure 1: V; figure 2: L. colonne 3, ligne 7-17	1-21
L	MINDERAA RUUD B ET AL: "Noradrenergic and adrenergic functioning in autism" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 36, no. 4, 1994, pages 237-241, XP002411701 tableaux 1,2,5	1-21
A	ISSACHAR D ET AL: "Screening of organic acids in urine by chemical ionization mass spectrometry" BIOMEDICAL MASS SPECTROMETRY, vol. 6, no. 2, février 1979 (1979-02), pages 47-56, XP002411703 le document en entier	1-21
A	MARTINEAU J ET AL: "EFFECTS OF VITAMIN B-6 ON AVERAGED EVOKED POTENTIALS IN INFANTILE AUTISM" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 16, no. 7, 1981, pages 627-641, XP008072683 page 639, ligne 6-8; tableau III	1,2,4, 13-15,17
A	LELORD G ET AL: "MODIFICATIONS IN URINARY HOMO VANILLIC-ACID AFTER INGESTION OF VITAMIN B-6 FUNCTIONAL STUDY IN AUTISTIC CHILDREN" REVUE NEUROLOGIQUE, vol. 134, no. 12, 1978, pages 797-801, XP008072687 page 799, ligne 18-22	1,2,4, 13-15,17
A	BARTHELEMY C ET AL: "BIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS OF ORAL MAGNESIUM AND ASSOCIATED MAGNESIUM VITAMIN B-6 ADMINISTRATION ON CERTAIN DISORDERS OBSERVED IN INFANTILE AUTISM" THERAPIE, vol. 35, no. 5, 1980, pages 627-632, XP008072688 tableau I	1,2,4, 13-15,17

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	LIEBICH H M ET AL: "BASIC PROFILES OF ORGANIC ACIDS IN URINE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 525, no. 1, 1990, pages 1-14, XP002411699 Consecutive number 141 page 7 -----	7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000626**Cadre n° II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. Les revendications n°^{os} se rapportant à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. Les revendications n°^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. Les revendications n°^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^{os}:

4. Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^{os}.

- Remarque quant à la réserve
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Demande internationale No. PCT/FR2007 /000626

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-7, 10-15 et 17-21 partielle, revendications 8 et 16 complet

l'utilisation d'acide
3-méthoxy-4-hydroxyphényl-3-hydroxypropionique comme marquer
pour les désordres psychiatriques et/ou les dysbioses
intestinales

2. revendications: 1-5, 7, 10-15 et 17-21 partielle, revendication 9 complet

l'utilisation d'acide vanilique comme marquer pour les
désordres psychiatriques et/ou les dysbioses intestinales

3. revendications: 1-5, 7, 10-15 et 17-21 partielle

l'utilisation d'acide vanillylpropionique comme marquer pour
les désordres psychiatriques et/ou les dysbioses
intestinales

4. revendications: 1-5, 7, 10-15 et 17-21 partielle

l'utilisation de vanillylglycine comme marquer pour les
désordres psychiatriques et/ou les dysbioses intestinales

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000626

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5783680	A	21-07-1998	AUCUN
US 5686311	A	11-11-1997	AUCUN

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 P 21/08 (2006.01) C 1 2 N 5/00 B
 C 1 2 P 21/08

(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, MT, 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, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 レフェヴール, エマニュエル
 フランス、エフ - 5 4 5 0 0 ヴァンドーヴル, リュ ガブリエル フォーレ, 1

(72)発明者 メーテン, マーク
 フランス、エフ - 5 4 3 7 0 エンヴィール - オ - ジャー, リュ ニューヴ, 1 3

Fターム(参考) 2G041 CA01 EA06 EA12 FA07 HA01 LA07 LA08
 4B024 AA11 BA44 GA05
 4B064 AG27 CA20 DA13
 4B065 AB04 AC14 BA08 CA25 CA46
 4H045 AA11 AA20 AA30 DA75 DA76 EA50 FA74

专利名称(译)	精神疾病和/或肠道蠕虫病的体外或离体诊断方法		
公开(公告)号	JP2009533665A	公开(公告)日	2009-09-17
申请号	JP2009504783	申请日	2007-04-13
[标]申请(专利权)人(译)	欧莱 欧尔		
申请(专利权)人(译)	欧莱		
[标]发明人	シェリーセリーヌ レフェヴールエマニュエル メーテンマーク		
发明人	シェリー,セリーヌ レフェヴール,エマニュエル メーテン,マーク		
IPC分类号	G01N33/53 G01N27/62 C07K16/18 C12N15/02 C12N5/10 C12P21/08		
CPC分类号	G01N33/9406 G01N2800/06 G01N2800/2814		
FI分类号	G01N33/53.S G01N27/62.V G01N27/62.C C07K16/18 C12N15/00.C C12N5/00.B C12P21/08		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/EA06 2G041/EA12 2G041/FA07 2G041/HA01 2G041/LA07 2G041/LA08 4B024/AA11 4B024/BA44 4B024/GA05 4B064/AG27 4B064/CA20 4B064/DA13 4B065/AB04 4B065/AC14 4B065/BA08 4B065/CA25 4B065/CA46 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2006003346 2006-04-14 FR		
其他公开文献	JP5267452B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及式 (I) 表示的化合物 (式中, n = 1, Ra 特别表示 -COOH, Rb 表示 -CH₃, Z 表示特别是 -CH₂CHOH, 任选地以盐的形式, 或者当存在至少一种不对称碳时, 单独的异构体或外消旋混合物的形式, 体外或精神病症和/或肠道解体用作实施 Exibio 诊断方法的生物标志。【选择图】无

