

(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2018-503093

(P2018-503093A)

(43) 公表日 平成30年2月1日(2018.2.1)

(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	
	GO 1 N 33/53 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2017-536952 (P2017-536952)	(71) 出願人	599132904
(86) (22) 出願日	平成28年1月22日 (2016.1.22)		ネステク ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月12日 (2017.7.12)		スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/051286		5 5
(87) 国際公開番号	W02016/116584	(74) 代理人	100088155
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		弁理士 長谷川 芳樹
(31) 優先権主張番号	15152325.5	(74) 代理人	100107456
(32) 優先日	平成27年1月23日 (2015.1.23)		弁理士 池田 成人
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100162352
			弁理士 酒巻 順一郎
		(74) 代理人	100140453
			弁理士 戸津 洋介
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I B Dの予測マーカー

(57) 【要約】

本発明は、患者のサンプル中のバイオマーカーの測定に基づき、I B Dを有する患者の試料を同定する、又は、患者におけるI B Dの再発を予測するための方法、システム、及びキットに関する。バイオマーカーは、脂質若しくはアミノ酸、又はこれらの組み合わせとすることができる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被検体が炎症性腸疾患（IBD）を有するか否かを判定する生体外分析方法であって、分離された生体試料を準備するステップと、前記試料中の少なくとも 2 種のバイオマーカーの濃度を測定するステップと、を含み、前記バイオマーカーの基準値よりも有意に低い、又は有意に高い濃度は、前記被検体が炎症性腸疾患を有することを示し、第 1 のバイオマーカーが、グリセロリン脂質、特にホスファチジルコリン、及びスフィンゴ脂質、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される脂質であることと、少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、オルニチン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、及びバリン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸であることと、を特徴とする、分析方法。

10

【請求項 2】

前記バイオマーカーの基準値よりも有意に低い前記試料中の前記バイオマーカーの濃度が、前記被検体が炎症性腸疾患を有することを示す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ホスファチジルコリンが、モノアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルコリン、及びアルキルアシルホスファチジルコリンからなる群から選択され、かつ/又はスフィンゴ脂質がスフィンゴミエリンである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

少なくとも 3、4 種のバイオマーカーの濃度、又は 5 種のバイオマーカーの濃度が測定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

IBD の再発を予測するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記バイオマーカーの基準値よりも有意に低い、前記被検体の前記試料中の前記バイオマーカーの濃度が、前記被検体が IBD の再発を有するリスクが高いことを示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

1 種の更なるバイオマーカーがアルギニンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

1 種の更なるバイオマーカーがグリシンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 10】

1 種の更なるバイオマーカーがヒスチジンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

1 種の更なるバイオマーカーがセリンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、

50

又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 2】

1 種の更なるバイオマーカーがトリプトファンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 3】

1 種の更なるバイオマーカーがフェニルアラニンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びトリプトファン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グルタミン、イソロイシン、セリン、及びスレオニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 5】

各バイオマーカーが個々の組織において測定され、前記試料が、全血、血清、又は血漿、腸壁の組織、肝臓の組織、又は腸間膜脂肪からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

患者が、小児患者、成人患者、I B D の非急性期の患者、又は I B D の急性期の患者である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記それぞれのバイオマーカーの濃度が、前記基準値よりも 1 0 %、2 0 %、又は 3 0 % 低い、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

I B D への介入を必要とする被検体の前記試料を識別するための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のバイオマーカーの使用。

【請求項 1 9】

被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定するためのシステムであって、前記システムは、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のバイオマーカーの濃度を測定するための手段と、コンピュータと、を備え、

30

a . 前記コンピュータは、前記バイオマーカーの濃度の基準値を含むデータベースを記憶し、

b . 前記コンピュータは、

i . 被検体の前記試料のパラメータの測定値を受信し、かつ記憶するステップと、

i i . 前記測定されたパラメータの値を、前記システムに記憶されている前記基準値と比較するステップと、

i i i . 前記測定値が前記基準値と異なる場合に、前記試料を、炎症性腸疾患を有する被検体のものとして示すステップと、

40

i v . ステップ i i i の結果を出力するステップとを、前記コンピュータに実行させる命令を有するソフトウェアプログラムを記憶している、システム。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のバイオマーカーの濃度を測定するための試薬を含む、被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定するためのキット。

【請求項 2 1】

前記試薬が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単鎖抗体、F_c フラグメントの群から選択され、かつこれらの試薬が、前記バイオマーカーに対して特異的である、請求項 2 0 に記載のキット。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

炎症性腸疾患（IBD）は、結腸及び小腸の一群の炎症状態である。この疾患は、重篤な腹痛及び栄養上の問題の原因となることがある。IBDの主要なタイプは、クローン病（CD）及び潰瘍性大腸炎（UC）である。CD及びUCは、主としてこれらの炎症性変化の位置及び性質によって、異なる。CDは、口腔から肛門に至る胃腸管のいずれの部分をも冒し得る。UCは、結腸及び直腸に限定される。

【0002】

この疾患の原因となる要因は、未だに明確には特定されていない。遺伝的背景、環境要因、及び免疫障害が、この疾患の原因であると推定される。

10

【0003】

現在、栄養摂取がこの疾患にどのように関連しているのかは不明確である。身体は、栄養成分をより小さな単位、代謝産物へと代謝する。これらの代謝産物は、IBDの存在に対し、直接又は間接的な影響を及ぼす場合がある。したがって、これらの代謝産物の性質及び濃度と、この疾患の存在及び状態との間には、関連がある可能性がある。

【0004】

例えば、食習慣は、非常に重要な環境要因であると考えられている。このため、栄養摂取は、疾患を回避する、又は、場合によっては疾患を治療する等の役割を果たし得るのではないかと推測される。プレバイオティクスとプロバイオティクスとの混合物が使用され、疾患を首尾よく治療してきた。Beattieら（1994；*Aliment. Pharmacol. Ther.*；8：1～6）は、活動性小腸クローン病の小児7人の治療における、酸性カゼイン分画の使用について報告している。米国特許第5952295号は、胃腸管の炎症状態、特にIBDの治療又は予防への、形質転換増殖因子2（TGF-2）を多く含むカゼイン分画の使用について記載している。

20

【0005】

現在、コルチコステロイド薬又はメサラジンのような抗炎症薬、抗生物質、及び、非常に重症の場合には手術が、IBDの治療にとって好適な選択である。ほとんどの場合、上記の薬剤により、IBDの症状の寛解をもたらすことが既に可能であるが、一方、治療後に、症状の急性の再燃/再発が見られる場合がある。これらのいわゆる突然の再燃を確実に予測すること、又は、どの患者が再発を起こしやすいかを示すことは、未だに不可能である。例えば、小児において、クローン病は慢性の再発経過をたどり、最大で50%の患者が、最終的には手術を必要とする（Davies, Gら；1990；*Br. J. Surg.*；77：81～94）。

30

【0006】

炎症性腸疾患（IBD）の自然な臨床経過は、一連の再発と寛解を特徴とする。IBDの主な治療目標は、腸の炎症過程の効果的な制御により、寛解をもたらすこと及び維持することである。この疾患の寛解をもたらす効果的な治療が存在するのにも関わらず、腸レベルでの炎症過程の消散のレベルの評価は、現在の臨床診療においては不確実である。潜在性炎症が、治療サイクルの終わりに依然として残存している場合があり、これらは、ともすれば、臨床的見地からは、好結果であるとみなされてしまう場合がある。炎症過程の「不完全な」生物学的寛解は、より早期の再発に対し、より高いリスクとなるものと考えられる。

40

【0007】

本出願において、我々は、寛解期に発生する前に再発の尤度を予測する、血清代謝産物の濃度の変化について記載する。したがって、これによって、この患者集団において寛解の状態を維持するための、早期の薬理的介入/栄養療法の可能性がもたらされる。

【0008】

血清の検査マーカー及び糞便中のマーカーは、疾患活動性の潜在性検出及び短期又は中期の再発の予測のために提案されてきた。カルプロテクチン及び高感度C反応性タンパク

50

質 (hs-CRP) が、疾患の再発を適切な感度及び特異性で予測する能力について調査されてきたが、これらは、医療において未だに完全には受け入れられていない。実際のところ、上記のバイオマーカーについては、活動性疾患と非活動性疾患を区別するためのカットオフ値は十分には明らかとなっていない。hs-CRPについては、いくつかの研究が、カットオフ値として10mg/Lを提唱しているが、ほとんどの団体により、この値が受け入れられるには程遠い。患者の経過観察中の臨床的再発を予測するためのhs-CRPの予知力は、限定されている。

【0009】

したがって、IBDの診断手段として使用できるマーカーを特定し、それらのマーカーを栄養療法の有効性の評価に使用することが望ましい。

10

【0010】

欧州特許第2330219号は、生体試料由来の小分子を同定する方法、及び異常な小分子特性を有する患者の治療法について概説している。しかしながら、この論文は、特定の代謝産物と特定の疾患との関連性については記載していない。国際公開第2010045180号は、IBDに対するバイオマーカー及びこれを使用する方法を対象としている。しかしながら、この論文は、非常に多数の潜在的バイオマーカーに関しており、また、特定のバイオマーカーの血清中濃度が、IBDの状態と負又は正の相関があるのか否かについては明示していない。

【発明の概要】

【0011】

20

本発明は、被検体が炎症性腸疾患 (IBD) を有するか否か、又は被検体がIBDを再発しやすいか否かを判定する分析方法を対象とし、分離された生体試料を準備し、試料中のバイオマーカーの濃度を測定し、当該バイオマーカーの基準値と比較してより低い、又は、より高い濃度は、被検体が炎症性腸疾患を有することを示し、バイオマーカーが、グリセロリン脂質、特にホスファチジルコリン、及びスフィンゴ脂質、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される脂質であることを特徴とする。少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、オルニチン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、及びバリン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【0012】

30

好ましい一実施形態において、被検体が炎症性腸疾患 (IBD) を有するか否か、又は、被検体がIBDを再発しやすいか否かを判定する分析方法は、分離された生体試料を準備するステップと、試料中のバイオマーカーの濃度を測定するステップと、を含み、当該バイオマーカーの基準値と比較してより低い、又は、有意により低い濃度は、被検体が炎症性腸疾患を有することを示し、バイオマーカーが、グリセロリン脂質、特にホスファチジルコリン、及びスフィンゴ脂質、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される脂質であることを特徴とする。

【0013】

上記のホスファチジルコリンは、モノアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルコリン、及びアルキルアシルホスファチジルコリンからなる群から選択することができる。上記のスフィンゴ脂質は、スフィンゴミエリンとすることができる。

40

【0014】

好ましい一実施形態において、少なくとも1種の更なるバイオマーカーが測定される。

【0015】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、好ましくは、アルギニン、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、オルニチン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、及びバリン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【0016】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン

50

、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択することができる。

【0017】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたアルギニンとすることができる。

【0018】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたグリシンとすることができる。

10

【0019】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたヒスチジンとすることができる。

【0020】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたセリンとすることができる。

20

【0021】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたトリプトファンとすることができる。

【0022】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びトリプトファン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたフェニルアラニンとすることができる。

30

【0023】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グルタミン、イソロイシン、セリン、及びスレオニン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択することができる。

【0024】

好ましい一実施形態において、被検体が炎症性腸疾患（IBD）を有するか否か、又は、被検体がIBDを再発しやすいか否かを判定する分析方法は、分離された生体試料を準備するステップと、試料中の少なくとも2種のバイオマーカーの濃度を測定するステップと、を含み、当該バイオマーカーの基準値と比較してより低い、又は、有意により低い濃度は、被検体が炎症性腸疾患を有することを示し、第1のバイオマーカーが、グリセロリン脂質、特にホスファチジルコリン、及びスフィンゴ脂質、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される脂質であることと、少なくとも1種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、オルニチン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、及びバリン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択されるアミノ酸であることと、を特徴とする。

40

【0025】

上記のホスファチジルコリンは、モノアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファ

50

チジルコリン、及びアルキルアシルホスファチジルコリンからなる群から選択することができる。上記のスフィンゴ脂質は、スフィンゴミエリンとすることができる。

【0026】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択することができる。

【0027】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グルタミン、イソロイシン、セリン、及びスレオニン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択することができる。

10

【0028】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたアルギニンとすることができる。

【0029】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたグリシンとすることができる。

20

【0030】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたヒスチジンとすることができる。

【0031】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたセリンとすることができる。

30

【0032】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたトリプトファンとすることができる。

【0033】

上記の少なくとも1種の更なるバイオマーカーは、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びトリプトファン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される少なくとも1種の更なるバイオマーカーと組み合わせられたフェニルアラニンとすることができる。

40

【0034】

少なくとも2、3、4種のバイオマーカーの濃度、又は5種のバイオマーカーの濃度を測定することができる。

【0035】

バイオマーカーのそれぞれは個々の組織において測定することができ、試料は、全血、血清、又は血漿、腸壁の組織、肝臓の組織、又は腸間膜脂肪からなる群から選択することができる。

【0036】

患者は、小児患者、成人患者、IBDの非急性期の患者、又はIBDの急性期の患者とすることができる。

50

【 0 0 3 7 】

当該バイオマーカの基準値よりも有意に低い、又は有意に高い、被検体の試料中のバイオマーカの濃度は、その被検体がIBDの再発を有するリスクが高いことを示す。

【 0 0 3 8 】

それぞれのバイオマーカの濃度は、基準値よりも、10%、20%、30%、40%、若しくは50%低い、又は、高い場合があり、被検体がIBDの急性期であること、又は、再発のリスクが高いことを示すことができる。

【 0 0 3 9 】

本発明はまた、IBDへの介入を必要とする被検体の試料を特定するための、上で規定されたバイオマーカ又はバイオマーカの組み合わせを対象とする。

10

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定するためのシステムを被検体とし、このシステムは、本発明のバイオマーカの濃度を測定するための手段を備える。このシステムは、コンピュータを備えることができる。このコンピュータは、バイオマーカの濃度の基準値を含むデータベースを記憶することができ、当該コンピュータは、被検体の試料のパラメータの測定値を受信し、かつ記憶するステップと、上記の測定されたパラメータの値を、このシステムに記憶されている基準値と比較するステップと、測定値が基準値と異なる場合に、その試料を、炎症性腸疾患を有する被検体のものとして示すステップと、測定値が基準値と異なる場合に、その試料を、炎症性腸疾患を有する被検体のものとして示す結果を出力するステップとを、コンピュータに実行させる命令を有するソフトウェアプログラムを記憶している。

20

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、本発明のバイオマーカの濃度を測定するための試薬を備える、被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定するためのキットを対象とする。

【 0 0 4 2 】

これらの試薬は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単鎖抗体、Fcフラグメントの群から選択することができ、これらの試薬は、当該バイオマーカに対して特異的である。

【 0 0 4 3 】

下記の略語一覧により、図に示された代謝産物を特定する。

30

V a l - バリン、

x L e u - ロイシン及びイソロイシン、

T h r - スレオニン、

P r o - プロリン、

S e r - セリン、

A r g - アルギニン、

G l y - グリシン、

G l n - グルタミン、

M e t - メチオニン、

O r n - オルニチン、

H i s t - ヒスチジン、

P h e - フェニルアラニン、

T y r - チロシン、

T r p - トリプトファン、

P C a a - コリングリセロリン脂質、

L y s o P C - リゾホスホコリン、

P C a e - エーテル結合を有するコリングリセロリン脂質、

S M (O H) - ヒドロキシ - スフィンゴミエリン。

40

l y s o P C . a . C 1 8 . 1 - 分子量 5 1 9 ~ 5 2 3 g / m o l の化合物で、モノアシルホスファチジルコリンである、

50

l y s o P C . a . C 1 8 . 2 - 分子量 5 1 7 ~ 5 2 1 g / m o l の化合物で、モノアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 2 8 . 1 - 分子量 6 7 4 ~ 6 7 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 0 . 0 - 分子量 7 0 4 ~ 7 0 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 2 . 2 - 分子量 7 2 8 ~ 7 3 2 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 4 . 2 - 分子量 7 5 6 ~ 7 6 0 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 4 . 3 - 分子量 7 5 4 ~ 7 5 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 6 . 2 - 分子量 7 8 4 ~ 7 8 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 3 6 . 3 - 分子量 7 8 2 ~ 7 8 6 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a a . C 4 2 . 6 - 分子量 8 6 0 ~ 8 6 4 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである、

P C . a e . C 3 0 . 0 - 分子量 6 9 0 ~ 6 9 4 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである、

P C . a e . C 3 4 . 2 - 分子量 7 4 2 ~ 7 4 6 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである、

P C . a e . C 3 6 . 2 - 分子量 7 7 0 ~ 7 7 4 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである、

P C . a e . C 3 8 . 2 - 分子量 7 9 8 ~ 8 0 2 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである、

P C . a e . C 3 8 . 3 - 分子量 7 9 6 ~ 8 0 0 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである、

S M (O H) C 1 4 : 1 - 分子量 6 8 7 ~ 6 9 1 g / m o l の化合物で、スフィンゴミエリンである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 4 】

【図 1】空腹段階の血漿中で観察された、IBDの小児（クローン病のみ）と非IBDの小児との代謝の差異を示す箱ひげ図である。箱ひげ図は、栄養療法前のCDの小児（ $n = 12$ 、男児9人、女児3人）、及び非IBDの小児（ $n = 20$ 、男児10人、女児10人）において、試験開始時の空腹時に標的UHPLC-ESI-MS/MSメタボノミック分析（targeted UHPLC-ESI-MS/MS metabonomic analysis）によって測定された代表的なアミノ酸代謝産物及び脂質代謝産物の濃度レベル（ $ng / 血漿 100 \mu L$ ）を示す。有意差はマン・ホイットニー-U検定によって評価し、次のように表示した：* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 。

【図 2】空腹段階の血漿中で観察された、IBDの小児（クローン病のみ）と非IBDの小児との代謝の差異を示す箱ひげ図である。箱ひげ図は、栄養療法前のCDの小児（ $n = 12$ 、男児9人、女児3人）、及び非IBDの小児（ $n = 20$ 、男児10人、女児10人）において、試験開始時の空腹時に標的UHPLC-ESI-MS/MSメタボノミック分析によって測定された代表的なアミノ酸代謝産物及び脂質代謝産物の濃度レベル（ $ng / 血漿 100 \mu L$ ）を示す。有意差はマン・ホイットニー-U検定によって評価し、次のように表示した：* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 。

【図 3】空腹段階の血漿中で観察された、IBDの小児（クローン病のみ）と非IBDの小児との代謝の差異を示す箱ひげ図である。箱ひげ図は、栄養療法前のCDの小児（ $n = 12$ 、男児9人、女児3人）、及び非IBDの小児（ $n = 20$ 、男児10人、女児10

10

20

30

40

50

人)において、試験開始時の空腹時に標的U H P L C - E S I - M S / M Sメタボノミック分析によって測定された代表的なアミノ酸代謝産物及び脂質代謝産物の濃度レベル(ng/血漿100µL)を示す。有意差はマン・ホイットニーU検定によって評価し、次のように表示した: * p < 0.05、** p < 0.01、*** p < 0.001。

【図4】空腹段階の血漿中で観察された、IBDの小児(クローン病のみ)と非IBDの小児との代謝の差異を示す箱ひげ図である。箱ひげ図は、栄養療法前のCDの小児(n = 12、男児9人、女児3人)、及び非IBDの小児(n = 20、男児10人、女児10人)において、試験開始時の空腹時に標的U H P L C - E S I - M S / M Sメタボノミック分析によって測定された代表的なアミノ酸代謝産物及び脂質代謝産物の濃度レベル(ng/血漿100µL)を示す。有意差はマン・ホイットニーU検定によって評価し、次のように表示した: * p < 0.05、** p < 0.01、*** p < 0.001。

【0045】

(定義)

バイオマーカーは、第2の表現型を有する(例えば、疾患を有しない)被検体又は被検体の集団由来の生体試料と比較して、第1の表現型を有する(例えば、疾患を有する)被検体又は被検体の集団由来の生体試料中に差次的に存在する(すなわち、増加又は減少した)化合物、好ましくは代謝産物、を意味する。バイオマーカーは任意のレベルで差次的に存在し得るものであり、概して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、少なくとも150%、若しくはそれを超えて増加したレベルで存在する、又は、概して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、若しくは100%(すなわち、存在しない)減少したレベルで存在する。

【0046】

有意性は、基準値からの差の妥当性を評価するために重要である。バイオマーカーは、好ましくは、統計学的に有意なレベルで差次的に存在する。例えば、統計学的に異なることは、マン・ホイットニーU検定、ウェルチのt検定、又はウィルコクソンの順位和検定のいずれかを使用して求めるとき、p値が0.05未満、0.01未満、又は0.001未満であり、かつ/又はq値が0.10未満であるという意味である。

【0047】

1種以上のバイオマーカーのレベルとは、試料中のバイオマーカーの絶対量若しくは相対量、又は濃度を意味する。より低いレベルとは、基準値よりも低い数値を意味し、基準値は含まない。

【0048】

試料又は生体試料は、被検体から分離された生体材料を意味する。生体試料は、所望のバイオマーカーの検出に好適な任意の生体材料を含み得、また、被検体由来の細胞及び/又は非細胞材料を含み得る。試料は、例えば、全血、血清、若しくは血漿、腸壁の組織、肝臓の組織、若しくは腸間膜脂肪、便、血液、血漿、血清、若しくは尿等の、任意の好適な生物組織又は体液から分離することができる。

【0049】

被検体は任意の動物を意味するが、好ましくは、例えば、ヒト、サル、マウス、又はウサギ等の哺乳動物である。

【0050】

バイオマーカーの基準レベル又は基準は、特定の疾患状態、又は表現型、特にIBDが

10

20

30

40

50

ないことを示すレベルを意味する。したがって、これらのレベルは、概して健康な被検体に見られる。基準レベル又はデフォルトレベルは、通常、数値であり、濃度 (g / L、ng / μL、ng / 100 μL) の形式で表される。

【0051】

代謝プロファイルは、標的細胞、組織、臓器、生体、又はこれらの分画 (例えば、細胞区画) 内の小分子の、完全な、又は、部分的な一覧である。この一覧は、存在する小分子の量及び / 又は種類を含む場合もある。特に好ましいのは、生化学的経路において代謝され、細胞の基本構成要素の役割を果たせる分子である。「代謝プロファイル」は、単一の手法又は複数の異なる手法を使用して求めることができる。

【0052】

炎症性腸疾患又はIBDは、消化管において炎症の原因となる疾患を指し、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む。IBDの原因は不明で、症状としては、腹部けいれん、血性下痢、発熱、及び体重減少が挙げられる。

【0053】

クローン病又はCDは、胃腸 (GI) 管の慢性炎症性障害を指す。クローン病は、胃腸管のいかなる部分にも発症し得るが、最も多くは、小腸及び / 又は結腸を冒すのが見出される。潰瘍性大腸炎とは異なり、CDは、腸壁の厚さ全体を冒し得る。

【0054】

潰瘍性大腸炎又はUCは、結腸又は大腸の粘膜 (最も内側の層) の炎症及び潰瘍を特色とする、慢性疾患を指す。UCはCDと異なり、結腸のみに影響し、炎症は結腸に至るまでの直腸全体に連続的に影響し、病変領域が散在された正常な腸の領域はなく、また、UCは、結腸の最も内側の層のみを冒す。

【0055】

グリセロリン脂質は脂質であり、グリセロール部分及びホスフェートよりなる極性の先端部に結合した、少なくとも1つのO-アシル残基、又はO-アルキル残基、又はO-アルキ-1'-エニル残基を含む、sn-グリセロ-3-リン酸の任意の誘導体に関する。本発明の意味におけるグリセロリン脂質は、天然に (哺乳動物、特にヒトに) 存在するグリセロリン脂質及びこれらの任意の誘導体である。

【0056】

誘導体は、1部分 (又は残基) が除去される、修飾される、又は、元のグリセロリン脂質に付加されることで、元のグリセロリン脂質と異なる。

【0057】

本発明の意味におけるコリン (複数可) は、化合物コリン (2-ヒドロキシ-N, N, N-トリメチルエタンアミニウム、別名ビリノイリン (2-ヒドロキシエチル) トリメチルアンモニウム) それ自体、及びこれらの誘導体を含む。本発明の意味におけるコリン誘導体は、グリセロール又はリン酸化グリセロールに共有結合した、2-ヒドロキシ-N, N, N-トリメチルエタンアミニウムである。グリセロール骨格は、脂肪酸に共有結合することができる。本発明の意味におけるコリン誘導体は、天然に (哺乳動物、特にヒトに) 存在するリン脂質である。

【0058】

ホスファチジルコリンは、コリンを先端基として組み込む、グリセロリン脂質のサブクラスである。リン脂質は、コリンの先端基と、様々なアシル残基又はアルキル残基を有するグリセロリン酸と、からなる。

【0059】

ホスファチジルコリンは、合計1~50個の炭素原子をアシル残基中に有し得る、又は、合計3~50個の炭素原子をアシル残基中に、かつ合計1~8個の二重結合をアシル残基中に有し得る。

【0060】

モノアシルホスファチジルコリン (別名リゾホスファチジルコリン) は、1個のO-アシル残基を含むホスファチジルコリンである。

10

20

30

40

50

【0061】

ジアシルホスファチジルコリンは、2個のO-アシル残基を含むホスファチジルコリンである。

【0062】

アルキルアシルホスファチジルコリンは、1個のO-アシル残基及び1個のO-アルキル残基を含むホスファチジルコリンである。

【0063】

スフィンゴ脂質は、スフィンゴイド塩基の骨格と、スフィンゴシンを含む一組の脂肪族アミノアルコールと、を含む脂質である。スフィンゴシン骨格は、エタノールアミン、セリン、又はコリン等の、(通常は)帯電している先端基にO-結合している。この骨格はまた、脂肪酸等のアシル基にアミド結合している。

10

【0064】

スフィンゴ脂質は、アシル鎖中に総数10~30個の炭素原子を有し得る、又は、アシル鎖中に総数10~30個の炭素原子、及び1~5個の二重結合を有し得る。

【0065】

本発明の意味におけるスフィンゴミエリンは、以下のように定義されるスフィンゴミエリンである：スフィンゴミエリンは、スフィンゴシン(D-エリスロ-2-アミノオクタデス-4-エン-1,3-ジオール)を含む。脂肪酸は、スフィンゴシンのC₂アミノ基に、アミド結合を介して共有結合している。リン酸基は、スフィンゴシンのC₁ヒドロキシル基に、リン酸エステル結合を介して共有結合している。更に、本発明の意味におけるスフィンゴミエリンはまた、スフィンゴミエリン誘導体を包含する、すなわち、追加の残基を意味する。

20

【0066】

PCaaは、コリングリセロリン脂質である。

【0067】

LysopCは、リゾホスホコリンである。

【0068】

PCaeは、エーテル結合を有するコリングリセロリン脂質である。

【0069】

SM(OH)は、ヒドロキシ-スフィンゴミエリンである。ヒドロキシスフィンゴミエリンは、アシル残基中に総数10~30個の炭素原子を有し得る。

30

【0070】

lysopC.a.C18.1は分子量519~523g/molの化合物で、モノアシルホスファチジルコリンである。

【0071】

lysopC.a.C18.2は分子量517~521g/molの化合物で、モノアシルホスファチジルコリンである。

【0072】

PC.a.a.C28.1は分子量674~678g/molの化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

40

【0073】

PC.a.a.C30.0は分子量704~708g/molの化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【0074】

PC.a.a.C32.2は分子量728~732g/molの化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【0075】

PC.a.a.C34.2は分子量756~760g/molの化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【0076】

50

PC . a a . C 3 4 . 3 は分子量 7 5 4 ~ 7 5 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 7 7 】

PC . a a . C 3 6 . 2 は分子量 7 8 4 ~ 7 8 8 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 7 8 】

PC . a a . C 3 6 . 3 は分子量 7 8 2 ~ 7 8 6 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 7 9 】

PC . a a . C 4 2 . 6 は分子量 8 6 0 ~ 8 6 4 g / m o l の化合物で、ジアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 0 】

PC . a e . C 3 0 . 0 は分子量 6 9 0 ~ 6 9 4 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 1 】

PC . a e . C 3 4 . 2 は分子量 7 4 2 ~ 7 4 6 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 2 】

PC . a e . C 3 6 . 2 は分子量 7 7 0 ~ 7 7 4 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 3 】

PC . a e . C 3 8 . 2 は分子量 7 9 8 ~ 8 0 2 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 4 】

PC . a e . C 3 8 . 3 は分子量 7 9 6 ~ 8 0 0 g / m o l の化合物で、アルキルアシルホスファチジルコリンである。

【 0 0 8 5 】

SM (O H) C 1 4 : 1 は分子量 6 8 7 ~ 6 9 1 g / m o l の化合物で、スフィンゴミエリンである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 8 6 】

項の見出しは主題を明確化するためのものであり、主題を限定するものと解釈すべきではない。値の範囲が開示されている場合、各個別の値、特に各整数は、その範囲に含まれるものとみなされる。特に記載がない場合、%で表す値は、重量 / 重量 (w / w) の値に関する。

【 0 0 8 7 】

本発明者らは、IBDの患者において、同年齢の対照とは異なる、代謝の特徴を特定した。臨床症状の不在下でこれらの代謝産物の濃度が低下するのは、臨床的寛解中の潜在性炎症の残存又は再活動化によるものと予測される。したがって、IBD患者におけるこれらの代謝物の濃度の低下は、同年齢の対照と比較すると、綿密なモニタリングにとってますます必要であり、かつ / 又は寛解の状態を維持するための薬理的介入 / 栄養療法にとって必要である、臨床的再発の予測因子となる。更に、代謝プロファイルの不均衡が残存する場合、疾患の重篤な特徴を有する患者であること、すなわち、より高い再発率、及び / 又は疾患症状のより高い重症度、及び / 又は臨床的寛解のより低い導入を有し得ることを示すことができる。

【 0 0 8 8 】

測定方法

任意の好適な方法を使用して生体試料を分析し、試料中の1種以上のバイオマーカーのレベル(複数可)を測定することができる。好適な方法としては、クロマトグラフィー(例えば、HPLC、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー)、質量分析法(

10

20

30

40

50

例えば、MS、MS - MS)、酵素結合免疫吸着検査法(ELISA)、抗体結合、その他の免疫化学的手法、及びこれらの組み合わせが挙げられる。更に、1種以上のバイオマーカのレベル(複数可)は、例えば、測定が所望されるバイオマーカ(複数可)のレベルと関連している化合物(又は複数の化合物)のレベルを測定するアッセイを使用することによって、間接的に測定することができる。

【0089】

比較方法

1種以上のバイオマーカのレベル(複数可)は、生体試料中の1種以上のバイオマーカのレベル(複数可)を、炎症性腸疾患陽性の基準レベル及び/又は炎症性腸疾患陰性の基準レベルに簡易的に比較する(例えば、手作業による比較)等の、様々な手法を使用して炎症性腸疾患の基準レベルと比較してもよい。生体試料中の1種以上のバイオマーカのレベルはまた、1種以上の統計解析(例えば、マン・ホイットニーU検定、t検定、ウェルチのt検定、ウィルコクソンの順位和検定、ランダムフォレスト)を使用して、炎症性腸疾患の基準レベルと比較してもよい。

10

【0090】

生体試料中の1種以上、好ましくは少なくとも2種のバイオマーカのレベル(複数可)の測定後、レベル(複数可)をIBDの基準レベルと比較し、被検体が炎症性腸疾患を発症しやすいか否かを予測する、又は、被検体がIBDを有するか否かを判定する。生体試料中の1種以上、好ましくは少なくとも2種のバイオマーカのレベルが基準レベルよりも低い場合は、被検体が炎症性腸疾患を発症しやすいことを示す。生体試料中の1種以上、好ましくは少なくとも2種のバイオマーカのレベルが基準レベルよりも低くない場合は、被検体が炎症性腸疾患を有していない、又は、発症しにくいことを示す。

20

【0091】

バイオマーカ

本発明は、特定のバイオマーカ及びバイオマーカの特定の組み合わせが、IBD又はIBDの再発の判定に好適であるという知見に基いている。バイオマーカは、脂質又は/及びアミノ酸とすることができる。これらのバイオマーカは、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、及びこれらの組み合わせのような脂質とすることができる。

【0092】

好ましくは、グリセロリン脂質はホスファチジルコリンである。

30

【0093】

好ましくは、バイオマーカのホスファチジルコリンは、モノアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルコリン、及びアルキルアシルホスファチジルコリン、又はこれらの組み合わせからなる群から選択されるバイオマーカである。

【0094】

好ましくは、ホスファチジルコリン/モノアシルホスファチジルコリン/ジアシルホスファチジルコリン/アルキルアシルホスファチジルコリンは、合計1~50個の炭素原子をアシル残基中に有する、又は、合計3~50個の炭素原子をアシル残基中に、かつ合計1~8個の二重結合をアシル残基中に有する。

【0095】

好ましくは、モノアシルホスファチジルコリンは、lysoPC.a.C18.1及びlysoPC.a.C18.2、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0096】

好ましくは、ジアシルホスファチジルコリンは、PC.aa.C28.1、PC.aa.C30.0、PC.aa.C32.2、PC.aa.C34.2、PC.aa.C34.3、PC.aa.C36.2、PC.aa.C36.3、PC.aa.C42.6、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0097】

好ましくは、アルキルアシルホスファチジルコリンは、PC.ae.C30.0、PC.ae.C34.2、PC.ae.C36.2、PC.ae.C38.2、PC.ae.

50

C 3 8 . 3、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【 0 0 9 8 】

好ましくは、スフィンゴ脂質は、スフィンゴミエリンである。より好ましくは、スフィンゴミエリンは、ヒドロキシ - スフィンゴミエリン、又はより好ましくは、SM(OH)C 1 4 : 1である。

【 0 0 9 9 】

スフィンゴ脂質、特にスフィンゴミエリンは、アシル鎖中に総数 1 0 ~ 3 0 個の炭素原子を有し得る、又は、アシル鎖中に総数 1 0 ~ 3 0 個の炭素原子、及び 1 ~ 5 個の二重結合を有し得る、ヒドロキシスフィンゴミエリンは、アシル残基中に総数 1 0 ~ 3 0 個の炭素原子を有し得る。

【 0 1 0 0 】

アミノ酸は、アルギニン、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、オルニチン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、及びバリン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択することができる。

【 0 1 0 1 】

好ましいアミノ酸は、実施例により、IBDに罹患している小児と同年齢の対照との間で、有意差 $p < 0 . 0 0 1$ が認められたものである。したがって、好ましいアミノ酸は、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 2 】

好ましいアミノ酸はアルギニンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、グリシン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 3 】

好ましいアミノ酸はグリシンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 4 】

好ましいアミノ酸はヒスチジンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、セリン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 5 】

好ましいアミノ酸はセリンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、トリプトファン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 6 】

好ましいアミノ酸はトリプトファンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びフェニルアラニン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 7 】

好ましいアミノ酸はフェニルアラニンであり、かつ少なくとも 1 種の更なるバイオマーカーが、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、及びトリプトファン、又はこれらの任意の組み合わせからなるアミノ酸の群から選択される。

【 0 1 0 8 】

特に好ましいのは、アルギニン、グルタミン、イソロイシン、セリン、及びスレオニン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸である。

【 0 1 0 9 】

同様に好ましいのは、上記のアミノ酸の 2、3、又は 4 種からなる任意の組み合わせ、及び上記のアミノ酸の 5 種全てを含む組み合わせである。上記の組み合わせにおけるアミノ酸の任意の可能な入れ替えが、本発明によって開示されることが考慮される。

10

20

30

40

50

【0110】

バイオマーカーは、好ましくは、リン脂質及びアミノ酸を含む一組のバイオマーカーである。

【0111】

判定/診断方法

方法は、生体外分析法とすることができる。本発明は、被検体が炎症性腸疾患（IBD）を有するか否かを判定する、又は、被検体がIBDを（場合により、IBDの非急性期中に）再発しやすいことを示す方法を対象とし、分離された生体試料を準備し、試料中のバイオマーカーの濃度を測定し、当該バイオマーカーの基準値よりも低い、特に有意に低い濃度は、被検体がIBDを有すること、又はIBDの再発を有する見込みであることを示し、バイオマーカーは脂質又はアミノ酸であることを特徴とする。

10

【0112】

IBDは、クローン病（CD）又は潰瘍性大腸炎（UC）であり得る。

【0113】

脂質は、コリン、コリン誘導体、スフィンゴミエリン、及びスフィンゴミエリン誘導体からなる群から選択することができる。脂質は、コリン又はスフィンゴミエリンとすることができる。

【0114】

特に考慮されるのは、コリングリセロリン脂質（PCaa）、エーテル結合を有するコリングリセロリン脂質（PCae）、及びリゾホスホコリン（LysoPC）、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択されるコリンである。同様に好ましいのは、上記の脂質のうちの2種からなる組み合わせであり、上記の3種の脂質による、任意の可能な組み合わせが考慮される。同様に考慮されるのは、上記のアミノ酸のうちの3種からなる組み合わせである。驚くべきことに、IBDの再発又はIBDの存在が、上記のバイオマーカーを使用して予測できることが判明した。

20

【0115】

上記の方法を実施する際、脂質マーカーではない追加のマーカーを、上記の一連のマーカーに組み込むことを考慮することができる。追加のマーカーは、被検体に存在する任意の代謝産物とすることができる。特に好ましいバイオマーカーは、バイオマーカーに関する項に記載したアミノ酸又はアミノ酸の組み合わせである。

30

【0116】

この方法の精度は、少なくとも2、3、4、又は5種のバイオマーカーの濃度を測定することによって向上させることができる。更に、この方法は、1～10種、2～9種、3～8種、4～7種、5～6種のバイオマーカーの濃度、又は、表示された下限及び上限によって網羅される範囲内の任意の値を測定するステップを含むことができる。

【0117】

特に、この方法は、IBDの再発を予測するための方法である。IBDの再発は、以前に（以下の症状：腹痛、嘔吐、下痢、直腸の出血、骨盤の領域における重篤な内臓のけいれん/筋けいれん、体重減少、並びに様々な関連の愁訴、又は関節炎、壊疽性膿皮症、及び原発性硬化性胆管炎のような疾患のうちの1つにより）IBDであると診断されたことがあり、しかし、現在ではIBDの症状を呈していない被検体において発生し得る。

40

【0118】

バイオマーカーは、1種類の試料又は数種類の試料において測定することができる。試料の種類は、全血、血清、又は血漿、腸壁の組織、肝臓の組織、又は腸間膜脂肪からなる群から選択することができる。あるいは、バイオマーカーは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10種の異なる種類の試料において測定される。IBD又はIBDの再発を示す第1のバイオマーカーの濃度の差が、第1の種類の試料中で、より顕著であり、一方、第2以降のバイオマーカーの同様の差が、第1の種類の試料と異なる試料中で、より顕著である場合、異なる試料を使用するのが賢明である。

【0119】

50

患者は、ヒトの患者とすることができる。患者は、1～17歳の患者（小児患者）、又は18歳以上の患者（成人患者、好ましくは67歳までの患者）とすることができる。

【0120】

患者は、IBDの急性期の患者、又はIBDの非急性期の患者とすることができる。IBDの非急性期には、以下の症状がない：腹痛、嘔吐、下痢、直腸の出血、骨盤の領域における重篤な内臓のけいれん/筋けいれん、体重減少、並びに様々な関連の愁訴、又は関節炎、壊疽性膿皮症、及び原発性硬化性胆管炎のような疾患。

【0121】

それぞれのバイオマーカの濃度は、基準値の濃度よりも5%、10%、20%、30%、40%、又は50%低い場合がある。それぞれのバイオマーカの濃度は、基準値よりも5%～50%、10%～40%、20%～30%、又は、表示したこれらの下限及び上限の任意の組み合わせ分だけ低い場合がある。基準値は、米国、EU、スイス、又はドイツにおける科学文献又は医療機関によって提供された値とすることができる。基準値はまた、当該の値を、IBDに罹患していないことが既知の少なくとも1、2、5、又は10人の被検体において測定し、測定値の平均を算出することによって決定することができる。

10

【0122】

基準値は、各患者集団（小児、成人、又はその他）について個々に決定することができる。

【0123】

システム

上記の方法はまた、システム又はデバイスの支援によって実施することができ、方法は機械上で実施される。

20

【0124】

このように、本発明はまた、被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定する、又は、IBDの再発を予測するためのシステムを対象とし、システムは、上記のバイオマーカの濃度を測定するための手段を備え、システムはコンピュータを備え、当該コンピュータは、バイオマーカの濃度の基準値を含むデータベースを記憶し、当該コンピュータは、被検体の試料のパラメータの測定値を受信し、かつ記憶するステップと、上記の測定されたパラメータの値を、このシステムに記憶されている基準値と比較するステップと、測定値が基準値と異なる場合に、その試料を、炎症性腸疾患を有する被検体のものとして示すステップと、測定値が基準値と異なる場合に、その試料を、炎症性腸疾患を有する被検体のものとして、又は、IBDを再発しやすい被検体のものとして示す結果を出力するステップとを、コンピュータに実行させる命令を有するソフトウェアプログラムを記憶している。

30

【0125】

バイオマーカは、脂質又はアミノ酸とすることができる。好ましくは、少なくとも2種のバイオマーカを測定する。好ましくは、第1のバイオマーカは、脂質とすることができる。好ましくは、少なくとも1種の更なるバイオマーカは、アミノ酸とすることができる。

【0126】

これらの脂質のバイオマーカは、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、及びこれらの組み合わせのような脂質とすることができる。

40

【0127】

好ましくは、グリセロリン脂質はホスファチジルコリンである。

【0128】

好ましくは、バイオマーカのホスファチジルコリンは、モノアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルコリン、及びアルキルアシルホスファチジルコリン、又はこれらの組み合わせからなる群から選択されるバイオマーカである。

【0129】

好ましくは、モノアシルホスファチジルコリンは、lysoPC.a.C18.1及び

50

l y s o P C . a . C 1 8 . 2、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0130】

好ましくは、ジアシルホスファチジルコリンは、P C . a a . C 2 8 . 1、P C . a a . C 3 0 . 0、P C . a a . C 3 2 . 2、P C . a a . C 3 4 . 2、P C . a a . C 3 4 . 3、P C . a a . C 3 6 . 2、P C . a a . C 3 6 . 3、P C . a a . C 4 2 . 6、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0131】

好ましくは、アルキルアシルホスファチジルコリンは、P C . a e . C 3 0 . 0、P C . a e . C 3 4 . 2、P C . a e . C 3 6 . 2、P C . a e . C 3 8 . 2、P C . a e . C 3 8 . 3、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

10

【0132】

好ましくは、スフィンゴ脂質は、スフィンゴミエリンである。より好ましくは、スフィンゴミエリンは、ヒドロキシ-スフィンゴミエリン、又はより好ましくは、S M (O H) C 1 4 : 1である。

【0133】

同様に好ましいのは、上記の脂質のうち2種からなる組み合わせであり、3、4、5、6種以上の脂質による、任意の可能な組み合わせが考慮される。同様に考慮されるのは、上記のアミノ酸のうち3、4、又は5種からなる組み合わせである。驚くべきことに、I B Dの再発又はI B Dの存在が、上記のバイオマーカーを使用して予測できることが判明した。

20

【0134】

上記の方法を実施する際、脂質マーカーではない追加のマーカーを考慮することができる。追加のマーカーは、被検体に存在する任意の代謝産物とすることができる。特に好ましいバイオマーカーは、バイオマーカーに関する項に記載したアミノ酸又はアミノ酸の組み合わせである。

【0135】

この方法の精度は、少なくとも2、3、4種のバイオマーカーの濃度、又は5種のバイオマーカーの濃度を測定することによって向上させることができる。更に、この方法は、1~10種、2~9種、3~8種、4~7種、若しくは5~6種のバイオマーカー、又は、表示された下限及び上限によって網羅される任意の他の範囲内の濃度を測定するステップを含むことができる。

30

【0136】

特に、この方法は、I B Dの再発を予測するための方法である（被検体がI B Dを再発しやすいか否かを示す）。I B Dの再発は、以前に（以下の症状：腹痛、嘔吐、下痢、直腸の出血、骨盤の領域における重篤な内臓のけいれん/筋けいれん、体重減少、並びに様々な関連の愁訴、又は関節炎、壊疽性膿皮症、及び原発性硬化性胆管炎のような疾患のうち1つにより）I B Dであると診断されたことのある被検体において発生し得る。

【0137】

バイオマーカーは、全血、血清、又は血漿、腸壁の組織、肝臓の組織、又は腸間膜脂肪からなる群から選択される1種類の試料中において測定することができる。あるいは、バイオマーカーは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10種の異なる種類の試料において測定される。I B D又はI B Dの再発を示す第1のバイオマーカーの濃度の差が、第1の種類の試料中で、より顕著であり、一方、第2以降のバイオマーカーの同様の差が、第1の種類の試料と異なる試料中で、より顕著である場合、異なる試料を使用するのが賢明である。

40

【0138】

患者は、ヒトの患者とすることができる。患者は、1~17歳の患者（小児患者）、又は18歳以上の患者（成人患者、好ましくは67歳までの患者）とすることができる。

【0139】

患者は、I B Dの急性期の患者、又はI B Dの非急性期の患者とすることができる。I

50

B Dの非急性期には、以下の症状がない：腹痛、嘔吐、下痢、直腸の出血、骨盤の領域における重篤な内臓のけいれん／筋けいれん、体重減少、並びに様々な関連の愁訴、又は関節炎、壊疽性膿皮症、及び原発性硬化性胆管炎のような疾患。

【0140】

それぞれのバイオマーカの濃度は、基準値よりも5%、10%、20%、30%、40%、又は50%低い場合がある。それぞれのバイオマーカの濃度は、基準値よりも5%～50%、10%～40%、20%～30%、又は、表示したこれらの下限及び上限の任意の組み合わせ分だけ低い場合がある。基準値と測定値との差は、プログラムにより、減算によって算出することができる。マン・ホイットニーU検定、t検定、ウェルチのt検定、ウィルコクソンの順位和検定、及びランダムフォレストからなる群から選択される検定のうちの1つが差を有意であると示す場合、差は有意であると判定される。基準値は、米国、EU、スイス、又はドイツにおける科学文献又は医療機関によって提供された値とすることができる。基準値はまた、当該の値を、IBDに罹患していないことが既知の少なくとも1、2、5、又は10人の被検体において測定し、測定値の平均を算出することによって決定することができる。

10

【0141】

基準値は、各患者集団（小児、成人、又はその他）について個々に決定することができる。

【0142】

出力はディスプレイ上、プリントアウト上、又はデータキャリア上とすることができ、当該キャリアは、ローカルの物理的なデバイスとすることができる、又は、更なる実コンピュータ若しくは仮想コンピュータ中に含むことができる。

20

【0143】

キット

本発明はまた、本発明のバイオマーカの濃度を測定するための試薬を含む、被検体が炎症性腸疾患を有するか否かを判定するためのキットを対象とする。

【0144】

試薬は、脂質又はアミノ酸の濃度の測定に使用できる。

【0145】

特に好ましいバイオマーカは、バイオマーカに関する項に記載した脂質又は脂質の組み合わせである。

30

【0146】

キットは、脂質マーカーではないバイオマーカ用の試薬を含むことができる。追加のマーカーは、被検体に存在する任意の代謝産物とすることができる。特に好ましいバイオマーカは、バイオマーカに関する項に記載したアミノ酸又はアミノ酸の組み合わせである。

【0147】

試薬は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単鎖抗体、Fcフラグメントからなる群から選択することができる。試薬は、当該バイオマーカに特異的であることを特徴とする。

40

【実施例】

【0148】

実施例1：

腸の炎症の活性化は、腸の粘膜固有層に広がり、活発に炎症性メディエーターを分泌して組織の損傷を来す、免疫細胞群の病的な活性化に左右される。免疫系のこの局所的な活性化は、次いで、IBDにおける肝臓及び腸間膜脂肪組織によって産生される、急性期の反応メディエーターによって示されるように、炎症過程の全身的な活性化をもたらす。

【0149】

前述の免疫／炎症の活性化の結果、腸及び全身の免疫系、腸壁、肝臓、及び腸間膜脂肪組織による代謝要求が上昇する。異なる組織の上昇した代謝要求に加え、活性化した細胞

50

が、疾患の活動期中に、異なるパターンの代謝産物を産生する場合がある。特定の栄養不足と、異なる組織によって産生された、変化した代謝産物のプロファイルとが共に組み合わせられることにより、IBDにおいては今までのところ特性が十分に解明されていない、全体的な代謝の変化が引き起こされる。実際に、全体的な代謝の変化の認識が、疾患の活性化の重要なバイオマーカー、更に、疾患の進展の予測因子となり得る。

【0150】

上述の可能性を考慮し、我々は、IBDの小児患者の代謝プロファイルを評価した。小児CD患者のコホートを、12週間前向きに追跡した。患者背景及び同年齢の対照の背景を、表1に要約する。

【0151】

10

【表1】

【表1】 患者背景

	CD	対照
n	13(女児4)	20(女児10)
年齢	13.9(6.6~17.7)	13.9(10.2~8.3~12)
治療法	Modulen IBD	非該当
PCDAI(T0)	30(12.5~62.5)	非該当
PCDAI(T4)	8.75(0~27.5)	非該当
PCDAI(T12)	5(0~25)	非該当

【0152】

20

IBD患者及び同年齢の対照の血漿生化学的組成を、メタボノミクス法によって分析した。1つの方法は、製造業者の使用説明書に従い、Biocrates Life Sciences Absolute IDQTMキットを使用することを含んだ。これらの代謝産物の濃度を、類似の年齢範囲の非IBDの小児において検出された濃度と比較した。有意差を、マン・ホイットニーU検定によって評価し、選択した代謝産物の結果を図1~4に示した。代謝の差異により、パリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、アルギニン、グリシン、グルタミン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファンを含む、ほとんどのアミノ酸の循環濃度の明白な減少が実証された。この減少はまた、リゾホスホコリン、ジアシルエーテル脂質及びアシルエーテル脂質を含む、大半の脂質でも認められた。

30

【0153】

我々は、これらの提唱された代謝産物(単独又は組み合わせの)の絶対的な減少により、介入なしには、疾患の再発を来し得る、疾患の悪化を予測できるものとする。

【0154】

現在のところ、我々は、血漿中のこれらの代謝産物の減少が、IBDの再発を予測できることを実証又は主張する、いかなる研究も認識していない。

【 図 1 】

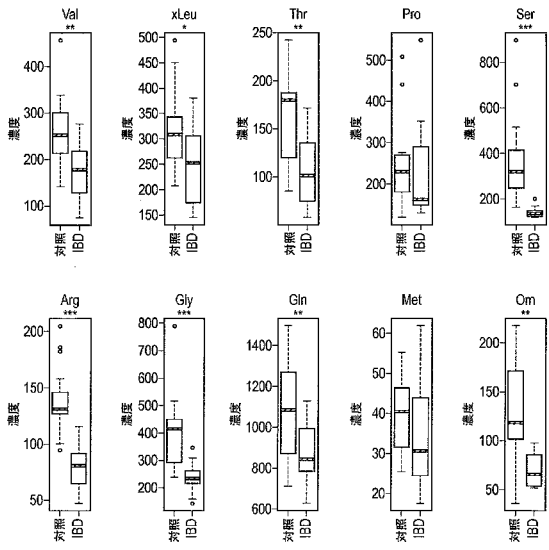


FIG. 1

【 図 2 】

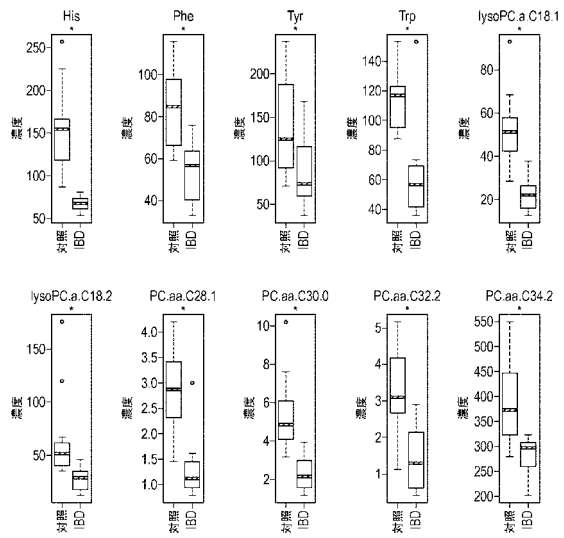


FIG. 2

【 図 3 】

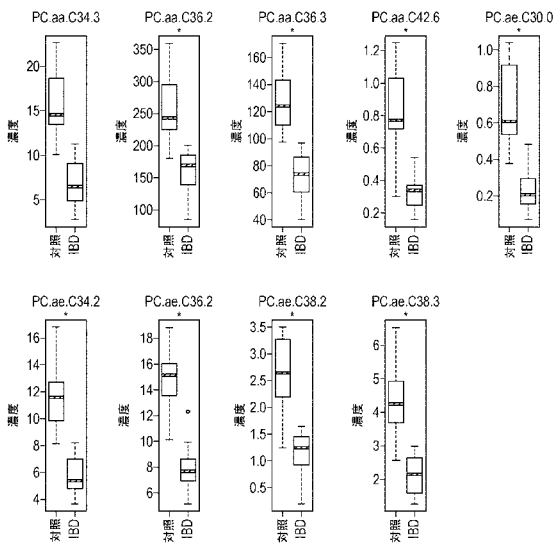


FIG. 3

【 図 4 】

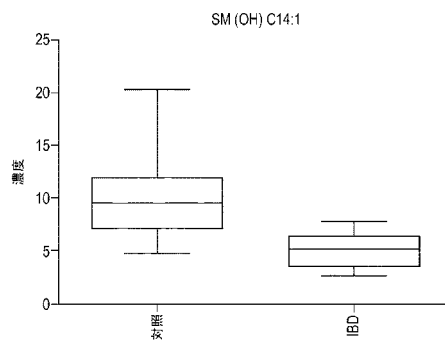


FIG. 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/051286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/68 ADD.		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	V Brahmhatt ET AL: "P-051: Changes in selective lipids during treatment-induced remission of active pediatric IBD Journal of Crohn's and Colitis", Journal of Crohn's and Colitis, 11 September 2014 (2014-09-11), page S412, XP055185374, Retrieved from the Internet: URL:http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/content/8/Supplement_2/S412.1 [retrieved on 2015-04-23]	19
Y	the whole document	1-18,20, 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 March 2016		17/03/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lindberg, Pia

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/051286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SEWELL GAVIN W ET AL: "Lipidomic profiling in Crohn's disease: Abnormalities in phosphatidylinositols, with preservation of ceramide, phosphatidylcholine and phosphatidylserine composition", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, vol. 44, no. 11, 2012, pages 1839-1846, XP028940056, ISSN: 1357-2725, DOI: 10.1016/J.BIOCEL.2012.06.016 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21
Y	<p>A N J MAY ET AL: "Altered plasma phosphatidylcholine n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in male colectomy patients.", PROCEEDINGS OF THE NUTRITION SOCIETY, vol. 61, no. 3a, 1 November 2002 (2002-11-01), page 110A, XP055110438, GB ISSN: 0029-6651 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21
Y	<p>KUN LU ET AL: "Serum metabolomics in a Helicobacter hepaticus mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism", JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US , vol. 11, no. 10 5 October 2012 (2012-10-05), pages 4916-4926, XP002727214, ISSN: 1535-3907, DOI: 10.1021/PR300429X Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/pr300429x [retrieved on 2012-09-09] abstract, table 2, figure 4</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-21

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/051286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>TADAKAZU HISAMATSU ET AL: "Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease", PLOS ONE, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US</p> <p>, vol. 7, no. 1 1 January 2012 (2012-01-01), pages e31131.1-e31131.10, XP002720450, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0031131 Retrieved from the Internet: URL:http://www.plosone.org/article/subject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0031131&representation=PDF [retrieved on 2012-01-31] abstract, table 2</p>	1-21
Y	<p>----- US 2010/062413 A1 (MURAMATSU TAKAHIKO [JP] ET AL) 11 March 2010 (2010-03-11) abstract, claims 1-2 -----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/051286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010062413 A1	11-03-2010	EP 2124059 A1	25-11-2009
		JP 2008203250 A	04-09-2008
		JP 2014044213 A	13-03-2014
		US 2010062413 A1	11-03-2010
		WO 2008090941 A1	31-07-2008

フロントページの続き

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

(72)発明者 シフリン, エデュアルド

スイス, 1023 クリシエ, シュマン デ リアン - モン 17

(72)発明者 ブラハムバット, ヴァイラル

インド, ハリヤナ 122001, グルガーオン, セクター - 31, ラヘジャ アトラン
ティス, エー - 182

(72)発明者 マーティン, フランソワ - ピエール

スイス, 1687 ヴィステルナン - ドゥヴァン - ロモン, インパッサ デ ラ コンデミ
ヌ 43

(72)発明者 モントリユー ローラ, アイヴァン

スイス, 1000 ローザンヌ 26, プラズ ジリアール 18 エフ

(72)発明者 リッツィ, セルジュ アンドレ ドミニク

スイス, 1623 セムサール, レ シャルミル 42

(72)発明者 ベニャクーブ, ジャリル

スイス, 1066 エパランシュ, シュマン デ ロシュ 33

专利名称(译)	IBD预测标记		
公开(公告)号	JP2018503093A	公开(公告)日	2018-02-01
申请号	JP2017536952	申请日	2016-01-22
[标]申请(专利权)人(译)	雀巢产品技术援助有限公司		
申请(专利权)人(译)	Nesuteku兴业ANONYME		
[标]发明人	シフリンエデュアルド ブラハムバットヴァイラル マーティンフランソワピエール モントリューローラアイヴァン リッツィセルジュアンドレドミニク ベニャクープジャリル		
发明人	シフリン, エデュアルド ブラハムバット, ヴァイラル マーティン, フランソワ-ピエール モントリュー ローラ, アイヴァン リッツィ, セルジュ アンドレ ドミニク ベニャクープ, ジャリル		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/92 G01N33/53 G01N33/6893 G01N2405/04 G01N2405/08 G01N2800/065 G01N2800/54		
FI分类号	G01N33/53.S G01N33/53.D		
代理人(译)	长谷川良树 池田 成人 小泉纯酒卷		
优先权	2015152325 2015-01-23 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及基于对患者样品中生物标志物的测量来鉴定具有IBD的患者样品或预测患者中IBD复发的方法，系统和试剂盒。生物标志物可以是脂质或氨基酸，或其组合。[选择图]无

(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2018-503093
(2018-503093A)
(43) 公表日 平成30年2月1日(2018.2.1)

(51) Int. Cl. F I
G 0 1 N 3 3 / 5 3 (2 0 0 6 . 0 1) G 0 1 N 3 3 / 5 3 S
G 0 1 N 3 3 / 5 3 D

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2017-536952 (P2017-536952)	(71) 出願人	599132904
(22) 出願日	平成28年1月22日 (2016.1.22)		ネステク ソシエテ アノニム
(23) 優先権主張番号	15152325.5		スイス国, プベイ, アブニユー ネスレ
(24) 優先権主張日	平成27年1月23日 (2015.1.23)		5 5
(25) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100088155
			弁理士 長谷川 芳樹
		(74) 代理人	100107456
			弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100162352
			弁理士 酒巻 順一郎
		(74) 代理人	100140453
			弁理士 戸津 洋介
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I B D の予測マーカー