

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第6部門第1区分
 【発行日】平成31年3月14日(2019.3.14)

【公表番号】特表2018-506726(P2018-506726A)
 【公表日】平成30年3月8日(2018.3.8)
 【年通号数】公開・登録公報2018-009
 【出願番号】特願2017-559780(P2017-559780)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/532 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/533 (2006.01)
 G 0 1 N 33/535 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/532 A
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/533
 G 0 1 N 33/535
 C 0 7 K 16/28 Z N A
 C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

架橋抗原とカップリングした一次抗体；および
 検出可能な二次抗体

を含む免疫試薬組成物であって、該検出可能な二次抗体が該架橋抗原に対して高親和性で特異的である、免疫試薬組成物。

【請求項2】

前記架橋抗原がペプチドである、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項3】

前記架橋抗原が複数の抗原決定基を含む、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項4】

前記複数の抗原決定基における各抗原決定基が同じである、請求項3に記載の免疫試薬組成物。

【請求項5】

前記複数の抗原決定基が線状反復構造を含む、請求項3に記載の免疫試薬組成物。

【請求項6】

前記線状反復構造が線状反復ペプチド構造である、請求項5に記載の免疫試薬組成物。

【請求項7】

前記複数の抗原決定基が少なくとも3個の抗原決定基を含む、請求項3に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 8】

前記架橋抗原が分岐型構造を含む、請求項 3 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 9】

前記架橋抗原が、非天然残基を含むペプチドである、請求項 1 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 10】

前記非天然残基が非天然立体異性体である、請求項 9 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 11】

前記非天然残基が - アミノ酸である、請求項 9 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 12】

前記一次抗体および前記架橋抗原が、コンジュゲーション部分を介して化学的カップリング反応によりカップリングしている、請求項 1 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 13】

前記一次抗体および前記架橋抗原が高効率コンジュゲーション部分を介してカップリングしている、請求項 12 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 14】

前記高効率コンジュゲーション部分がシッフ塩基である、請求項 13 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 15】

前記シッフ塩基がヒドラゾンまたはオキシムである、請求項 14 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 16】

前記高効率コンジュゲーション部分がクリック反応によって形成される、請求項 13 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 17】

前記コンジュゲーション部分が切断可能なリンカーを含む、請求項 12 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 18】

前記一次抗体が細胞マーカーに特異的である、請求項 1 に記載の免疫試薬組成物。

【請求項 19】

前記細胞マーカーが、4 - 1 B B、A F P、A L K 1、アミロイド A、アミロイド P、アンドロゲン受容体、アネキシン A 1、A S M A、B C A 2 2 5、B C L - 1、B C L - 2、B C L - 6、B e r E P 4、ベータ - カテニン、ベータ - H C G、B G - 8、B O B - 1、C A 1 9 - 9、C A 1 2 5、カルシトニン、カルデスモン、カルボニン - 1、カルレチニン、C A M 5 . 2、C D 1 a、C D 2、C D 3、C D 4、C D 5、C D 7、C D 8、C D 1 0、C D 1 5、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 3、C D 2 5、C D 3 0、C D 3 1、C D 3 3、C D 3 4、C D 3 8、C D 4 2 b、C D 4 3、C D 4 5 L C A、C D 4 5 R O、C D 5 6、C D 5 7、C D 6 1、C D 6 8、C D 7 9 a、C D 9 9、C D 1 1 7、C D 1 3 8、C D 1 6 3、C D X 2、C E A、クロモグラニン A、C M V、c - k i t、c - M E T、c - M Y C、I V 型コラーゲン、補体 3 c (C 3 c)、C O X - 2、C X C R 5、C K 1、C K 5、C K 6、C K 7、C K 8、C K 1 4、C K 1 8、C K 1 7、C K 1 9、C K 2 0、C K 9 0 3、C K A E 1、C K A E 1 / A E 3、D 2 - 4 0、デスミン、D O G - 1、E - カドヘリン、E G F R、E M A、E R、E R C C 1、第 V I I I 因子関連抗原、活性化第 X I I I 因子、ファスシン、F o x P 1、F o x P 3、ガレクチン - 3、G A T A - 3、G C D F P - 1 5、G C E T 1、G F A P、グリコホリン A、グリピカン 3、グランザイム B、H B M E - 1、H e l i c o b a c t e r P y l o r i、ヘモグロビン A、H e p P a r 1、H E R 2、H H V - 8、H M B - 4 5、H S V 1 / 1 1、I C O S、I F N ガンマ、I g A、I g D、I g G、I g M、I L 1 7、I L 4、インヒピン、i N O S、カップパ I g 軽鎖、K i 6 7、L A G - 3、ラムダ I g 軽鎖、リゾチーム、マンマグロビン A、M A R T - 1 / メラン A、マスト

細胞トリプターゼ、MLH1、MOC-31、MPO、MSA、MSH2、MSH6、MUC1、MUC2、MUM1、MyoD1、ミオゲニン、ミオグロビン、ナブシンA、ネスチン、NSE、Oct-2、OX40、OX40L、p16、p21、p27、p40、p53、p63、p504s、PAX-5、PAX-8、PD-1、PD-L1、PHH3、PIN-4、PLAP、PMS2、Pneumocystis jirovecii (carinii)、PR、PSA、PSAP、RCC、S-100、SMA、SMM、スムーセリン、SOX10、SOX11、サーファクタントアポプロテインA、シナプトフィジン、TAG72、TdT、トロンボモジュリン、チログロブリン、TIA-1、TIM3、TRAcP、TTF-1、チロシナーゼ、ウロプラキン、VEGFR-2、ピリン、ビメンチン、およびWT-1からなる群から選択される、請求項18に記載の免疫試薬組成物。

【請求項20】

前記一次抗体が、異なる種由来の免疫グロブリンに特異的である、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項21】

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項22】

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素、アップコンバージョンナノ粒子、量子ドット、または検出可能なハプテンである、請求項21に記載の免疫試薬組成物。

【請求項23】

前記検出可能な標識がフルオロフォアである、請求項22に記載の免疫試薬組成物。

【請求項24】

前記酵素が、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはグルコースオキシダーゼである、請求項22に記載の免疫試薬組成物。

【請求項25】

前記ペルオキシダーゼが西洋ワサビペルオキシダーゼまたはダイズペルオキシダーゼである、請求項24に記載の免疫試薬組成物。

【請求項26】

前記架橋抗原が検出可能な標識を含む、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項27】

前記架橋抗原の前記検出可能な標識がフルオロフォアである、請求項26に記載の免疫試薬組成物。

【請求項28】

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、請求項26に記載の免疫試薬組成物。

【請求項29】

前記架橋抗原の前記検出可能な標識および前記二次抗体の前記検出可能な標識がどちらも、同じ波長の蛍光によって検出可能である、請求項28に記載の免疫試薬組成物。

【請求項30】

前記検出可能な二次抗体が、前記架橋抗原に対して特異的であり、最大で100nM、最大で30nM、最大で10nM、最大で3nM、最大で1nM、最大で0.3nM、最大で0.1nM、最大で0.03nM、最大で0.01nM、または最大で0.003nMの解離定数を有する、請求項1に記載の免疫試薬組成物。

【請求項31】

複数の、請求項1～30のいずれか一項に記載の免疫試薬組成物を含む、多重化免疫試薬組成物。

【請求項32】

少なくとも3個の免疫試薬組成物を含む、請求項31に記載の多重化免疫試薬組成物。

【請求項33】

少なくとも5個の免疫試薬組成物を含む、請求項31に記載の多重化免疫試薬組成物。

【請求項 3 4】

少なくとも 10 個の免疫試薬組成物を含む、請求項 3 1 に記載の多重化免疫試薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

別の態様によれば、本開示は、免疫学的アッセイのためのキットを提供する。実施形態では、キットは、上記の免疫試薬のいずれか、免疫試薬の架橋抗原に対して高親和性で特異的である検出可能な二次抗体、およびキットを使用するための指示 (i n s t r u c t i o n) を含む。具体的な実施形態では、キットは、上記の免疫試薬のいずれかの少なくとも 3 個、少なくとも 5 個、またはさらに、少なくとも 10 個；免疫試薬の架橋抗原に対して高親和性で特異的である、少なくとも 3 個、少なくとも 5 個、またはさらに、少なくとも 10 個の検出可能な二次抗体；およびキットを使用するための指示を含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

架橋抗原とカップリングした一次抗体；および

検出可能な二次抗体

を含む免疫試薬組成物であって、該検出可能な二次抗体が該架橋抗原に対して高親和性で特異的である、免疫試薬組成物。

(項目 2)

前記架橋抗原がペプチドである、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 3)

前記架橋抗原が複数の抗原決定基を含む、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 4)

前記複数の抗原決定基における各抗原決定基が同じである、項目 3 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 5)

前記複数の抗原決定基が線状反復構造を含む、項目 3 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 6)

前記線状反復構造が線状反復ペプチド構造である、項目 5 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 7)

前記複数の抗原決定基が少なくとも 3 個の抗原決定基を含む、項目 3 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 8)

前記架橋抗原が分岐型構造を含む、項目 3 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 9)

前記架橋抗原が、非天然残基を含むペプチドである、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 10)

前記非天然残基が非天然立体異性体である、項目 9 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 11)

前記非天然残基が - アミノ酸である、項目 9 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 12)

前記一次抗体および前記架橋抗原が、コンジュゲーション部分を介して化学的カップリング反応によりカップリングしている、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 13)

前記一次抗体および前記架橋抗原が高効率コンジュゲーション部分を介してカップリン

グしている、項目12に記載の免疫試薬組成物。

(項目14)

前記高効率コンジュゲーション部分がシッフ塩基である、項目13に記載の免疫試薬組成物。

(項目15)

前記シッフ塩基がヒドラゾンまたはオキシムである、項目14に記載の免疫試薬組成物。

(項目16)

前記高効率コンジュゲーション部分がクリック反応によって形成される、項目13に記載の免疫試薬組成物。

(項目17)

前記コンジュゲーション部分が切断可能なリンカーを含む、項目12に記載の免疫試薬組成物。

(項目18)

前記一次抗体が細胞マーカーに特異的である、項目1に記載の免疫試薬組成物。

(項目19)

前記細胞マーカーが、4-1BB、AFP、ALK1、アミロイドA、アミロイドP、アンドロゲン受容体、アネキシンA1、ASMA、BCA225、BCL-1、BCL-2、BCL-6、BerEP4、ベータ-カテニン、ベータ-HCG、BG-8、BOB-1、CA19-9、CA125、カルシトニン、カルデスモン、カルボニン-1、カルレチニン、CAM5.2、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD31、CD33、CD34、CD38、CD42b、CD43、CD45、LCA、CD45RO、CD56、CD57、CD61、CD68、CD79a、CD99、CD117、CD138、CD163、CDX2、CEA、クロモグラニンA、CMV、c-kit、c-MET、c-MYC、IV型コラーゲン、補体3c(C3c)、COX-2、CXCR5、CK1、CK5、CK6、CK7、CK8、CK14、CK18、CK17、CK19、CK20、CK903、CKAE1、CKAE1/AE3、D2-40、デスミン、DOG-1、E-カドヘリン、EGFR、EMA、ER、ERCC1、第VII因子関連抗原、活性化第XIII因子、ファスシン、FoxP1、FoxP3、ガレクチン-3、GATA-3、GCDFP-15、GCET1、GFAP、グリコホリンA、グリピカン3、グランザイムB、HBME-1、Helicobacter Pylori、ヘモグロビンA、HepPar1、HER2、HHV-8、HMB-45、HSV1/11、ICOS、IFNガンマ、IgA、IgD、IgG、IgM、IL17、IL4、インヒピン、iNOS、カッパIg軽鎖、Ki67、LAG-3、ラムダIg軽鎖、リゾチーム、マンマグロビンA、MART-1/メラニンA、マスト細胞トリプターゼ、MLH1、MOC-31、MPO、MSA、MSH2、MSH6、MUC1、MUC2、MUM1、MyoD1、ミオゲニン、ミオグロビン、ナブシンA、ネスチン、NSE、Oct-2、OX40、OX40L、p16、p21、p27、p40、p53、p63、p504s、PAX-5、PAX-8、PD-1、PD-L1、PHH3、PIN-4、PLAP、PMS2、Pneumocystis jirovecii(carinii)、PR、PSA、PSAP、RCC、S-100、SMA、SMM、スムーセリン、SOX10、SOX11、サーファクタントアポプロテインA、シナプトフィジン、TAG72、TdT、トロンボモジュリン、チログロブリン、TIA-1、TIM3、TRAcP、TTF-1、チロシナーゼ、ウロプラキン、VEGFR-2、ピリン、ピメンチン、およびWT-1からなる群から選択される、項目18に記載の免疫試薬組成物。

(項目20)

前記一次抗体が、異なる種由来の免疫グロブリンに特異的である、項目1に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 1)

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 2)

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素、アップコンバージョンナノ粒子、量子ドット、または検出可能なハプテンである、項目 2 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 3)

前記検出可能な標識がフルオロフォアである、項目 2 2 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 4)

前記酵素が、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはグルコースオキシダーゼである、項目 2 2 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 5)

前記ペルオキシダーゼが西洋ワサビペルオキシダーゼまたはダイズペルオキシダーゼである、項目 2 4 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 6)

前記架橋抗原が検出可能な標識を含む、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 7)

前記架橋抗原の前記検出可能な標識がフルオロフォアである、項目 2 6 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 8)

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、項目 2 6 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 2 9)

前記架橋抗原の前記検出可能な標識および前記二次抗体の前記検出可能な標識がどちらも、同じ波長の蛍光によって検出可能である、項目 2 8 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 3 0)

前記検出可能な二次抗体が、前記架橋抗原に対して特異的であり、最大で 1 0 0 n M、最大で 3 0 n M、最大で 1 0 n M、最大で 3 n M、最大で 1 n M、最大で 0 . 3 n M、最大で 0 . 1 n M、最大で 0 . 0 3 n M、最大で 0 . 0 1 n M、または最大で 0 . 0 0 3 n M の解離定数を有する、項目 1 に記載の免疫試薬組成物。

(項目 3 1)

複数の、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の免疫試薬組成物を含む、多重化免疫試薬組成物。

(項目 3 2)

少なくとも 3 個の免疫試薬組成物を含む、項目 3 1 に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目 3 3)

少なくとも 5 個の免疫試薬組成物を含む、項目 3 1 に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目 3 4)

少なくとも 1 0 個の免疫試薬組成物を含む、項目 3 1 に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目 3 5)

架橋抗原とカップリングした一次抗体を含む免疫試薬。

(項目 3 6)

前記架橋抗原がペプチドである、項目 3 5 に記載の免疫試薬。

(項目 3 7)

前記架橋抗原が複数の抗原決定基を含む、項目 3 5 に記載の免疫試薬。

(項目 3 8)

前記複数の抗原決定基における各抗原決定基が同じである、項目 3 7 に記載の免疫試薬

。

(項目 3 9)

前記複数の抗原決定基が線状反復構造を含む、項目 3 7 に記載の免疫試薬。

(項目 4 0)

前記線状反復構造が線状反復ペプチド構造である、項目 3 9 に記載の免疫試薬。

(項目41)

前記複数の抗原決定基が少なくとも3個の抗原決定基を含む、項目37に記載の免疫試薬。

(項目42)

前記架橋抗原が分岐型構造を含む、項目37に記載の免疫試薬。

(項目43)

前記架橋抗原が、非天然残基を含むペプチドである、項目35に記載の免疫試薬。

(項目44)

前記非天然残基が非天然立体異性体である、項目43に記載の免疫試薬。

(項目45)

前記非天然残基が - アミノ酸である、項目43に記載の免疫試薬。

(項目46)

前記一次抗体および前記架橋抗原が、コンジュゲーション部分を介して化学的カップリング反応によりカップリングしている、項目35に記載の免疫試薬。

(項目47)

前記一次抗体および前記架橋抗原が高効率コンジュゲーション部分を介してカップリングしている、項目46に記載の免疫試薬。

(項目48)

前記高効率コンジュゲーション部分がシッフ塩基である、項目47に記載の免疫試薬。

(項目49)

前記シッフ塩基がヒドラゾンまたはオキシムである、項目48に記載の免疫試薬。

(項目50)

前記高効率コンジュゲーション部分がクリック反応によって形成される、項目47に記載の免疫試薬。

(項目51)

前記コンジュゲーション部分が切断可能なリンカーを含む、項目46に記載の免疫試薬。

(項目52)

前記一次抗体が細胞マーカーに特異的である、項目35に記載の免疫試薬。

(項目53)

前記細胞マーカーが、4-1BB、AFP、ALK1、アミロイドA、アミロイドP、アンドロゲン受容体、アネキシンA1、ASMA、BCA225、BCL-1、BCL-2、BCL-6、BerEP4、ベータ-カテニン、ベータ-HCG、BG-8、BOB-1、CA19-9、CA125、カルシトニン、カルデスモン、カルポニン-1、カルレチニン、CAM5.2、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD31、CD33、CD34、CD38、CD42b、CD43、CD45、LCA、CD45RO、CD56、CD57、CD61、CD68、CD79a、CD99、CD117、CD138、CD163、CDX2、CEA、クロモグラニンA、CMV、c-kit、c-MET、c-MYC、IV型コラーゲン、補体3c(C3c)、COX-2、CXCR5、CK1、CK5、CK6、CK7、CK8、CK14、CK18、CK17、CK19、CK20、CK903、CKAE1、CKAE1/AE3、D2-40、デスミン、DOG-1、E-カドヘリン、EGFR、EMA、ER、ERCC1、第VII因子関連抗原、活性化第XIII因子、ファスシン、FoxP1、FoxP3、ガレクチン-3、GATA-3、GCDFP-15、GCET1、GFAP、グリコホリンA、グリピカン3、グランザイムB、HBME-1、Helicobacter Pylori、ヘモグロビンA、HepPar1、HER2、HHV-8、HMB-45、HSV1/11、ICOS、IFNガンマ、IgA、IgD、IgG、IgM、IL17、IL4、インヒピン、iNOS、カッパIg軽鎖、Ki67、LAG-3、ラムダIg軽鎖、リゾチーム、マンマグロビンA、MART-1/メラニンA、マスト

細胞トリプターゼ、MLH1、MOC-31、MPO、MSA、MSH2、MSH6、MUC1、MUC2、MUM1、MyoD1、ミオゲニン、ミオグロビン、ナブシンA、ネスチン、NSE、Oct-2、OX40、OX40L、p16、p21、p27、p40、p53、p63、p504s、PAX-5、PAX-8、PD-1、PD-L1、PHH3、PIN-4、PLAP、PMS2、Pneumocystis jirovecii (carinii)、PR、PSA、PSAP、RCC、S-100、SMA、SMM、スmeerリン、SOX10、SOX11、サーファクタントアポプロテインA、シナプトフィジン、TAG72、TdT、トロンボモジュリン、チログロブリン、TIA-1、TIM3、TRAcP、TTF-1、チロシナーゼ、ウロプラキン、VEGFR-2、ピリン、ビメンチン、およびWT-1からなる群から選択される、項目52に記載の免疫試薬。

(項目54)

前記一次抗体が、異なる種由来の免疫グロブリンに特異的である、項目35に記載の免疫試薬。

(項目55)

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、項目35に記載の免疫試薬。

(項目56)

前記検出可能な標識が、フルオロフォアである、項目55に記載の免疫試薬。

(項目57)

複数の、項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬を含む、多重化免疫試薬組成物。

(項目58)

少なくとも3個の免疫試薬を含む、項目57に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目59)

少なくとも5個の免疫試薬を含む、項目57に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目60)

少なくとも10個の免疫試薬を含む、項目57に記載の多重化免疫試薬組成物。

(項目61)

第1の標的抗原を含む第1の試料を供給するステップ；

該第1の標的抗原を第1の免疫試薬と反応させるステップであって、該第1の免疫試薬が、該第1の標的抗原に特異的な、項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第1の免疫試薬を第1の検出可能な二次抗体と反応させるステップであって、該第1の検出可能な二次抗体が、該第1の免疫試薬の架橋抗原に対して、高親和性で特異的である、ステップ；および

該第1の免疫試薬の該架橋抗原と会合している該第1の検出可能な二次抗体を検出するステップ

を含む、免疫学的アッセイのための方法。

(項目62)

前記第1の標的抗原が細胞マーカーである、項目61に記載の免疫試薬組成物。

(項目63)

前記細胞マーカーが、4-1BB、AFP、ALK1、アミロイドA、アミロイドP、アンドロゲン受容体、アネキシンA1、ASMA、BCA225、BCL-1、BCL-2、BCL-6、BerEP4、ベータ-カテニン、ベータ-HCG、BG-8、BOB-1、CA19-9、CA125、カルシトニン、カルデスモン、カルボニン-1、カルレチニン、CAM5.2、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD31、CD33、CD34、CD38、CD42b、CD43、CD45、LCA、CD45RO、CD56、CD57、CD61、CD68、CD79a、CD99、CD117、CD138、CD163、CDX2、CEA、クロモグラニンA、

CMV、c-kit、c-MET、c-MYC、IV型コラーゲン、補体3c(C3c)、COX-2、CXCR5、CK1、CK5、CK6、CK7、CK8、CK14、CK18、CK17、CK19、CK20、CK903、CKAE1、CKAE1/AE3、D2-40、デスミン、DOG-1、E-カドヘリン、EGFR、EMA、ER、ERCC1、第VII因子関連抗原、活性化第XIII因子、ファスシン、FoxP1、FoxP3、ガレクチン-3、GATA-3、GCDFP-15、GCET1、GFAP、グリコホリンA、グリピカン3、グランザイムB、HBME-1、Helicobacter Pylori、ヘモグロビンA、HepPar1、HER2、HHV-8、HMB-45、HSV1/11、ICOS、IFNガンマ、IgA、IgD、IgG、IgM、IL17、IL4、インヒピン、iNOS、カップIg軽鎖、Ki67、LAG-3、ラムダIg軽鎖、リゾチーム、マンマグロビンA、MART-1/メラニンA、マスト細胞トリプターゼ、MLH1、MOC-31、MPO、MSA、MSH2、MSH6、MUC1、MUC2、MUM1、MyoD1、ミオゲニン、ミオグロビン、ナプシンA、ネスチン、NSE、Oct-2、OX40、OX40L、p16、p21、p27、p40、p53、p63、p504s、PAX-5、PAX-8、PD-1、PD-L1、PHH3、PIN-4、PLAP、PMS2、Pneumocystis jirovecii(carinii)、PR、PSA、PSAP、RCC、S-100、SMA、SMM、スムーセリン、SOX10、SOX11、サーファクタントアポプロテインA、シナプトフィジン、TAG72、TdT、トロンボモジュリン、チログロブリン、TIA-1、TIM3、TRAcP、TTF-1、チロシナーゼ、ウロプラキン、VEGFR-2、ピリン、ビメンチン、およびWT-1からなる群から選択される、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記第1の標的抗原が、異なる種由来の免疫グロブリンである、項目61に記載の方法。

(項目65)

前記第1の検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、項目61に記載の方法。

(項目66)

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素、アップコンバージョンナノ粒子、量子ドット、または検出可能なハプテンである、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記検出可能な標識がフルオロフォアである、項目66に記載の方法。

(項目68)

前記酵素が、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはグルコースオキシダーゼである、項目66に記載の方法。

(項目69)

前記ペルオキシダーゼが西洋ワサビペルオキシダーゼまたはダイズペルオキシダーゼである、項目68に記載の方法。

(項目70)

前記第1の検出可能な二次抗体が、前記第1の免疫試薬の前記架橋抗原に対して特異的であり、最大で100nM、最大で30nM、最大で10nM、最大で3nM、最大で1nM、最大で0.3nM、最大で0.1nM、最大で0.03nM、最大で0.01nM、または最大で0.003nMの解離定数を有する、項目61に記載の方法。

(項目71)

前記第1の標的抗原が組織切片内にある、項目61に記載の方法。

(項目72)

前記検出するステップが蛍光検出ステップである、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記検出するステップが酵素的検出ステップである、項目71に記載の方法。

(項目74)

前記第1の標的抗原が細胞内または細胞上にある、項目61に記載の方法。

(項目75)

前記第1の標的抗原が前記細胞の表面上にある、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記第1の標的抗原が前記細胞の細胞質内にある、項目74に記載の方法。

(項目77)

前記第1の標的抗原が前記細胞の核内にある、項目74に記載の方法。

(項目78)

前記検出するステップが蛍光検出ステップである、項目74に記載の方法。

(項目79)

前記第1の検出可能な二次抗体に結合している細胞を選別するステップをさらに含む、項目78に記載の方法。

(項目80)

前記第1の試料における第2の標的抗原を第2の免疫試薬と反応させるステップであって、該第2の免疫試薬が、該第2の標的抗原に特異的な、項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第2の免疫試薬を第2の検出可能な二次抗体と反応させるステップであって、該第2の検出可能な二次抗体が、該第2の免疫試薬の架橋抗原に対して、高親和性で特異的である、ステップ；および

該第2の免疫試薬の該架橋抗原と会合している該第2の検出可能な二次抗体を検出するステップ

をさらに含む、項目61に記載の方法。

(項目81)

前記試料において少なくとも3個の標的抗原を検出するステップをさらに含む、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記試料において少なくとも5個の標的抗原を検出するステップをさらに含む、項目80に記載の方法。

(項目83)

前記試料において少なくとも10個の標的抗原を検出するステップをさらに含む、項目80に記載の方法。

(項目84)

第2の試料における第2の標的抗原を第2の免疫試薬と反応させるステップであって、該第2の免疫試薬が、該第2の標的抗原に特異的な、項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第2の免疫試薬を第2の検出可能な二次抗体と反応させるステップであって、該第2の検出可能な二次抗体が、該第2の免疫試薬の架橋抗原に対して、高親和性で特異的である、ステップ；および

該第2の免疫試薬の該架橋抗原と会合している該第2の検出可能な二次抗体を検出するステップ

をさらに含む、前記第1の試料および該第2の試料が、組織試料の連続切片である、項目61に記載の方法。

(項目85)

前記第1の試料において複数の標的抗原が検出され、前記第2の試料において複数の標的抗原が検出される、項目84に記載の方法。

(項目86)

前記第1の試料において少なくとも3個の標的抗原が検出され、前記第2の試料において少なくとも3個の標的抗原が検出される、項目85に記載の方法。

(項目87)

少なくとも3個の試料において、少なくとも3個の標的抗原が検出され、該少なくとも3個の試料が組織試料の連続切片である、項目84に記載の方法。

(項目 8 8)

前記少なくとも 3 個の試料のそれぞれにおいて、複数の標的抗原が検出される、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記少なくとも 3 個の試料のそれぞれにおいて、少なくとも 3 個の標的抗原が検出される、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

第 1 の標的抗原を含む試料を供給するステップ；

該第 1 の標的抗原を第 1 の免疫試薬と反応させるステップであって、該第 1 の免疫試薬が、該第 1 の標的抗原に特異的な、項目 3 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第 1 の免疫試薬を第 1 の反応性二次抗体と反応させるステップであって、該第 1 の反応性二次抗体が、該第 1 の免疫試薬の架橋抗原と高親和性で結合する、ステップ；および該第 1 の反応性二次抗体を第 1 の検出可能な試薬と反応させるステップであって、該第 1 の検出可能な試薬が、該第 1 の標的抗原の近くで該試料と結合している、ステップを含む、免疫学的アッセイのための方法。

(項目 9 1)

前記第 1 の反応性二次抗体が酵素活性を含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記酵素活性がペルオキシダーゼ活性である、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記ペルオキシダーゼ活性が西洋ワサビペルオキシダーゼ活性である、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記第 1 の検出可能な試薬がチラミドを含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記第 1 の検出可能な試薬がフルオロフォアまたは発色団を含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記第 1 の反応性二次抗体を前記試料から解離させるステップをさらに含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記第 1 の反応性二次抗体が選択的処理により前記試料から解離する、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記選択的処理が可溶性架橋抗原での処理を含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記選択的処理が切断可能なリンカーの切断を含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記第 1 の反応性二次抗体が熱処理により前記試料から解離する、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記試料における第 2 の標的抗原を第 2 の免疫試薬と反応させるステップであって、該第 2 の免疫試薬が、該第 2 の標的抗原に特異的な、項目 3 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第 2 の免疫試薬を第 2 の反応性二次抗体と反応させるステップであって、該第 2 の反応性二次抗体が、該第 2 の免疫試薬の架橋抗原と高親和性で結合する、ステップ；および該第 2 の反応性二次抗体を第 2 の検出可能な試薬と反応させるステップであって、該第 2 の検出可能な試薬が、該第 2 の標的抗原の近くで該試料に結合している、ステップをさらに含む、項目 9 6 に記載の方法。

(項目102)

前記第2の反応性二次抗体が酵素活性を含む、項目101に記載の方法。

(項目103)

前記酵素活性がペルオキシダーゼ活性である、項目102に記載の方法。

(項目104)

前記ペルオキシダーゼ活性が西洋ワサビペルオキシダーゼ活性である、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記第2の検出可能な試薬がチラミドを含む、項目101に記載の方法。

(項目106)

前記第2の検出可能な試薬がフルオロフォアまたは発色団を含む、項目101に記載の方法。

(項目107)

前記第1の反応性二次抗体が選択的処理により前記試料から解離する、項目101に記載の方法。

(項目108)

前記選択的処理が可溶性架橋抗原での処理を含む、項目107に記載の方法。

(項目109)

前記選択的処理が切断可能なリンカーの切断を含む、項目107に記載の方法。

(項目110)

前記第1の反応性二次抗体が熱処理により前記試料から解離する、項目101に記載の方法。

(項目111)

前記試料において前記第1の検出可能な試薬および前記第2の検出可能な試薬を検出するステップをさらに含む、項目101に記載の方法。

(項目112)

第1の標的抗原を含む試料を供給するステップ；

該第1の標的抗原を第1の一次抗体と反応させるステップであって、該第1の一次抗体が該第1の標的抗原に特異的である、ステップ；

該第1の一次抗体を第1の免疫試薬と反応させるステップであって、該第1の免疫試薬が、該第1の一次抗体に特異的な、項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬である、ステップ；

該第1の免疫試薬を第1の検出可能な二次抗体と反応させるステップであって、該第1の検出可能な二次抗体が、該第1の免疫試薬の架橋抗原に対して、高親和性で特異的である、ステップ；および

該第1の免疫試薬の該架橋抗原と会合している該第1の検出可能な二次抗体を検出するステップ

を含む、免疫学的アッセイのための方法。

(項目113)

項目35～56のいずれか一項に記載の免疫試薬、

前記架橋抗原に対して、高親和性で特異的な検出可能な二次抗体、および
キットを使用するための指示

を含む、免疫学的アッセイのためのキット。

(項目114)

前記検出可能な二次抗体が検出可能な標識を含む、項目113に記載のキット。

(項目115)

前記検出可能な標識が、フルオロフォア、酵素、アップコンバージョンナノ粒子、量子ドット、または検出可能なハプテンである、項目114に記載のキット。

(項目116)

前記検出可能な標識がフルオロフォアである、項目115に記載のキット。

(項目 1 1 7)

前記酵素が、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはグルコースオキシダーゼである、項目 1 1 6 に記載のキット。

(項目 1 1 8)

前記ペルオキシダーゼが西洋ワサビペルオキシダーゼまたはダイズペルオキシダーゼである、項目 1 1 7 に記載のキット。

(項目 1 1 9)

前記検出可能な二次抗体が、前記架橋抗原に対して特異的であり、最大で 1 0 0 n M、最大で 3 0 n M、最大で 1 0 n M、最大で 3 n M、最大で 1 n M、最大で 0 . 3 n M、最大で 0 . 1 n M、最大で 0 . 0 3 n M、最大で 0 . 0 1 n M、または最大で 0 . 0 0 3 n M の解離定数を有する、項目 1 1 3 に記載のキット。

(項目 1 2 0)

項目 1 1 3 に記載のキットであって、

項目 3 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 3 個の免疫試薬、

前記架橋抗原に対して、高親和性で特異的な、少なくとも 3 個の検出可能な二次抗体、および

該キットを使用するための指示

を含む、キット。

(項目 1 2 1)

項目 1 1 3 に記載のキットであって、

項目 3 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 5 個の免疫試薬、

前記架橋抗原に対して、高親和性で特異的な、少なくとも 5 個の検出可能な二次抗体、および

該キットを使用するための指示

を含む、キット。

(項目 1 2 2)

項目 1 1 3 に記載のキットであって、

項目 3 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 0 個の免疫試薬、

前記架橋抗原に対して、高親和性で特異的な、少なくとも 1 0 個の検出可能な二次抗体、および

該キットを使用するための指示

を含む、キット。

专利名称(译)	抗原偶联免疫试剂		
公开(公告)号	JP2018506726A5	公开(公告)日	2019-03-14
申请号	JP2017559780	申请日	2016-02-06
[标]发明人	シュワルツデイビッドエー		
发明人	シュワルツ, デイビッド エー.		
IPC分类号	G01N33/532 G01N33/53 G01N33/533 G01N33/535 C07K16/28 C07K16/18		
FI分类号	G01N33/532.A G01N33/53.D G01N33/533 G01N33/535 C07K16/28.ZNA C07K16/18		
F-TERM分类号	4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA50		
代理人(译)	夏木森下 飯田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/113141 2015-02-06 US 62/247415 2015-10-28 US		
其他公开文献	JP2018506726A		

摘要(译)

本发明可以以各种免疫学测定法和其它相关技术的使用，提供免疫试剂的性能。免疫试剂包括抗体和抗原交联，交联抗原，被公认是与由检测到的第二抗体的高亲和力。还提供了一种组合物，其包含一组对多种不同靶抗原特异的免疫试剂和包含一对初级免疫试剂及其互补可检测二抗的组合物。成对的一抗和二抗可用于各种免疫学测定，特别是在高度多重测定中，并且可以在单次测定中同时检测靶抗原的多重性质。设计交联抗原的结构以使可检测的二级抗原它与抗体变异平行变化。还提供了包含免疫学试剂的试剂盒，使用本公开的免疫试剂的免疫学测定方法，以及制备免疫学试剂的方法。

グしている、項目12に記載の免疫試薬組成物。
 (項目14)
 前記高効率コンジュゲーション部分がシッフ塩基である、項目13に記載の免疫試薬組成物。
 (項目15)
 前記シッフ塩基がヒドロソニンまたはオキシムである、項目14に記載の免疫試薬組成物。
 (項目16)
 前記高効率コンジュゲーション部分がクリック反応によって形成される、項目13に記載の免疫試薬組成物。
 (項目17)
 前記コンジュゲーション部分が切断可能なリンカーを含有、項目12に記載の免疫試薬組成物。
 (項目18)
 前記二次抗体が細胞マーカーに特異的である、項目11に記載の免疫試薬組成物。
 (項目19)
 前記細胞マーカーが、4-1BB、AFP、ALK1、アミロイドA、アミロイドP、アンドロゲン受容体、アセチルシトA1、A5MA、BCA225、BCL-1、BCL-2、BCL-6、B6、AFP4、ペクターカチニシ、ペクターHC6、BG-8、BOB-1、CA19-9、CA125、カルシトニン、カルゲスミン、カルボニン-1、カルレチニン、CAM5、2、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CDB、CD10、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD30、CD31、CD33、CD34、CD38、CD42b、CD43、CD45、LCA、CD48、RO、CD56、CD57、CD61、CD68、CD79、CD99、CD117、CD138、CD163、CDX2、CEA、クロモグリン、CMV、c-KIT、c-MET、c-MYC、IV型コラーゲン、細胞3c(C3c)、CXCR2、CXCR3、CK1、CK5、CK6、CK7、CK8、CK14、CK18、CK17、CK19、CK20、CK903、CKA1、CKA1/AE1、CD2-40、チヌシン、DGS-1、E-カドヘリン、EGFR、EMA、ER、ERCC1、第VII因子関連抗原、活性化第XI因子、ラタチン、FoxP3、ガラクチン-3、GATA-3、GDFP-15、GCET1、GFAP、グリコホリンA、グリコホリン3、グランゼイムB、HBME-1、HDL1、CD3c、Ier、Pv10r1、ヘモグロビンA、Hep、Par1、HER2、HHV-8、HMB-45、HSV-1/11、ICOS、IFNガマ、IgA、IgD、IgG、IgM、IL17、IL6、インヒビリン、iNOS、カバチ長繊維、K167、LAG-3、ラムダIlg軽鎖、リゾチーム、マンマグロビンA、MART-1/メラニン、マスト細胞トリプターゼ、MHL1、MOC-31、MPO、MSA、MSH2、MSH6、MUC1、MUC2、MUM1、MyoD1、ネオゲニン、ネオグロビン、オプシジンA、オプシジン、NSE、OCL-2、OX40、OX40L、p16、p21、p27、p40、p53、p63、p5042、PAX-8、PAX-8、PD-1、PD-L1、PH3、PIN-4、PLAP、PMS2、Pneumoocystis、Jifovec1(C8F111)、PR、PSA、PSAP、RCC-8、100、SMA、SMM-2、スルフィラ、SOX10、SOX11、サーフィン、セブスタチン、シトクロムP450、シトクロムP450、TAG2、Tdt、トロンボモジュリン、チロglobulin、TIA-1、TIM3、TRACP、TTF-1、チロチン、チロglobulin、VEGFR-2、ヒリン、ビメンチン、およびWT-1からなる群から選択される、項目18に記載の免疫試薬組成物。
 (項目20)
 前記二次抗体が、異なる種由来の免疫グロブリンに特異的である、項目11に記載の免疫試薬組成物。