

(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2017-524933

(P2017-524933A)

(43) 公表日 平成29年8月31日(2017.8.31)

(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 D	4 B 0 6 3
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 0 1 A	4 C 0 8 5
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 Q 1/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Y	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-503621 (P2017-503621)  
 (86) (22) 出願日 平成27年7月23日 (2015. 7. 23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/041687  
 (87) 国際公開番号 W02016/014761  
 (87) 国際公開日 平成28年1月28日 (2016. 1. 28)  
 (31) 優先権主張番号 62/028, 633  
 (32) 優先日 平成26年7月24日 (2014. 7. 24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517017274  
 チェン ユエン-チョン  
 台湾 110 タイペイ シティ シンイ  
 ー ディストリクト ソンデ ロード ナ  
 ンバー 170-5 12エフ  
 (71) 出願人 317010417  
 アカデミア シニカ  
 台湾 ナン-カン アカデミア シニカ  
 ロード セクション 2 128 オフィ  
 ス オブ パブリック アフェアーズ (テ  
 クノロジー トランスファー) (05)  
 (74) 代理人 110000796  
 特許業務法人三枝国際特許事務所

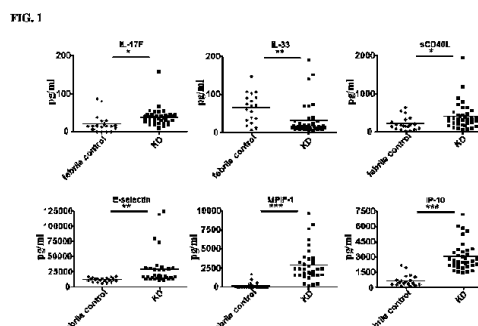
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 川崎病の診断及び治療

(57) 【要約】

被験体において川崎病を診断、治療、又は治療をモニタリングする方法が記載される。該方法は、被験体から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを検出することを含み、該バイオマーカーはIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクチン、IP-10、又はIL-33である。そのレベルをカットオフレベルと比較する。また、上記方法を実施するためのキットが記載される。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被験体において川崎病を診断する方法であって、  
川崎病を有すると疑われる被験体に由来する試料中のバイオマーカのレベルを検出することであって、前記バイオマーカが I L - 7 F、s C D 4 0 L、M P I F - 1、E - セレクチン、I P - 1 0、又は I L - 3 3 であることと、  
前記レベルとカットオフレベルとを比較することと、  
を含み、前記レベルが前記カットオフレベルよりも高い又は低い場合に前記被験体が川崎病を有すると判定される、方法。

**【請求項 2】**

前記バイオマーカが I P - 1 0 であり、前記レベルが前記カットオフレベルよりも高い場合に前記被験体が川崎病を有すると判定される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記試料が体液試料である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記試料が血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、又は唾液の試料である、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記バイオマーカのレベルが免疫アッセイによって検出される、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記免疫アッセイが、E L I S A、タンパク質アレイ、フローサイトメトリー、磁気ビーズに基づく多重免疫アッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット、又は E L I S P O T である、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記試料が、前記被験体における発熱の開始から 0 日 ~ 1 0 日以内に得られる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記試料が、前記被験体の発熱の開始から 5 日以内に得られる、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記川崎病が不全型川崎病である、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 10】**

被験体において川崎病を治療する方法であって、  
川崎病を有すると疑われる被験体に由来する第 1 の試料中のバイオマーカの第 1 のレベルを検出することであって、前記バイオマーカが I L - 7 F、s C D 4 0 L、M P I F - 1、E - セレクチン、I P - 1 0、又は I L - 3 3 であり、ここで、前記第 1 のレベルがカットオフレベルよりも高い又は低いことと、  
前記被験体に対して川崎病の治療を施すことと、  
を含む、方法。

**【請求項 11】**

前記バイオマーカが I P - 1 0 であり、前記第 1 のレベルが前記カットオフレベルよりも高い、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記治療が免疫グロブリン静注療法 ( I V I G ) である、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記治療がステロイドを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記第 1 の試料が体液試料である、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

10

20

30

40

50

前記第 1 の試料が、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、又は唾液の試料である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記バイオマーカの前記第 1 のレベルが免疫アッセイによって検出される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記免疫アッセイが、ELISA、タンパク質アレイ、フローサイトメトリー、磁気ビーズに基づく多重免疫アッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット又はELISPTである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

10

前記第 1 の試料が、前記被験体における発熱の開始から 0 日～10 日以内に得られる、請求項 10～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 の試料が、前記被験体における発熱の開始から 5 日以内に得られる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記治療を施した後に前記被験体から第 2 の試料を得ることと、  
前記第 2 の試料中の前記バイオマーカのレベルを検出することと、  
前記第 2 の試料における前記レベルが前記カットオフレベルよりも高い場合に前記治療を継続するか、又は異なる治療を施すことと、  
を更に含む、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

被験体における川崎病の治療をモニタリングする方法であって、  
前記治療前又は治療中の第 1 の時間点において前記被験体から得られた第 1 の試料中のバイオマーカの第 1 のレベルを検出することであって、前記バイオマーカがIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクトイン、IP-10、又はIL-33であることと、

第 2 の時間点において前記被験体から得られた第 2 の試料中の前記バイオマーカの第 2 のレベルを検出することと、

30

前記第 1 のレベルと前記第 2 のレベルとを比較することと、  
前記比較に基づいて治療決定を行うことと、

を含む、方法。

【請求項 22】

前記バイオマーカがIP-10である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記治療が免疫グロブリン静注療法(IVIg)である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記第 1 の試料及び前記第 2 の試料が体液試料である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記体液試料が、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、又は唾液の試料である、請求項 24 に記載の方法。

40

【請求項 26】

前記第 1 のレベル及び前記第 2 のレベルが免疫アッセイによって検出される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記免疫アッセイが、ELISA、タンパク質アレイ、フローサイトメトリー、磁気ビーズに基づく多重免疫アッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット又はELISPTである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

被験体において川崎病を診断するため、又は川崎病の治療をモニタリングするためのキ

50

ットであって、該キットはバイオマーカーのレベルを検出するための試剤又はデバイスを備え、前記バイオマーカーがIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクチン、IP-10、又はIL-33である、キット。

【請求項29】

前記バイオマーカーがIP-10である、請求項28に記載のキット。

【請求項30】

前記試剤がIP-10に特異的な抗体である、請求項29に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【関連出願の相互参照】

本出願は、2014年7月24日付で出願された米国仮特許出願第62/028,633号に対する優先権を主張し、その内容の全体が本明細書に引用することにより本明細書の一部をなす。

【背景技術】

【0002】

川崎病(KD)は、低年齢児において見られる多系統炎症状態であり、冠動脈を最も著しく冒す、急性血管炎を引き起こす場合がある。治療をしなければ、KDを有する子供のおよそ20%~25%は冠動脈異常(CAA)を発症する。免疫グロブリン静注療法(IVIg: intravenous immunoglobulin)の処置は、CAAの発生率をおよそ5%まで減少することができるが、早期発見が必要である。

【0003】

KD診断は、特に初期段階では困難である。現在、KD診断は、5日以上の発熱、滲出物を伴わない両側の結膜充血、様々な形の発疹、口唇の変化(唇の紅斑及びひび割れ、イチゴ舌、並びに口腔及び咽頭粘膜のびまん性の充血)、四肢の変化(手足の紅斑及び浮腫)、及び頸部リンパ節腫脹(直径1.5cm以上)を含む臨床症状に基づく。しかしながら、KDと他の状態との間の重複する臨床的特徴及び実験室でのパラメーターが確定診断を困難にし、特異的な臨床検査を行うことができない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、実験室分析によってKD診断を促進する特異的なバイオマーカーの同定は、深刻なKDの後遺症、特にCAAを予防するのに役立つであろう。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書には、被験体において川崎病を診断する方法が記載される。該方法は、川崎病を有すると疑われる被験体から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを検出することであって、該バイオマーカーはIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクチン、IP-10、又はIL-33であることと、そのレベルとカットオフレベルとを比較することとを含み、ここで該レベルがカットオフレベルよりも高い又は低い場合に、該被験体を、川崎病を有すると判定する。一つの実施の形態では、バイオマーカーはIP-10であり、そのレベルがカットオフレベルよりも高い場合に、その被験体を、川崎病を有すると判定する。上記試料は、被験体における発熱の開始から0日~10日以内(例えば、5日目)に被験体から得られてもよい。

【0006】

さらに、本明細書には被験体において川崎病を治療する方法が記載される。該方法は、川崎病を有すると疑われる被験体に由来する第1の試料中のバイオマーカーの第1のレベルを検出することであって、該バイオマーカーはIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクチン、IP-10、又はIL-33であり、ここで、第1のレベルがカットオフレベルのそれよりも高い又は低いことと、被験体に川崎病に対する治療を施すこと

10

20

30

40

50

とを含む。一つの実施の形態では、バイオマーカーはIP-10であり、第1のレベルはカットオフレベルよりも高い。治療は、免疫グロブリン静注療法（IVIg）又はIVIg及びステロイドであってもよい。第1の試料は、被験体における発熱の開始から0日～10日以内（例えば、5日目）に被験体から得られてもよい。上記方法は、治療が投与された後に被験体から第2の試料を得ることと、第2の試料においてバイオマーカーのレベルを検出することと、第2の試料におけるレベルがカットオフレベルよりも高い場合に治療を継続するか、又は異なる治療を施すこととを更に含んでもよい。

【0007】

また、本明細書には、被験体において川崎病の治療をモニタリングする方法が記載される。該方法は、治療前又は治療中の第1の時間点で被験体から得られた第1の試料中のバイオマーカーの第1のレベルを検出することと、該バイオマーカーはIL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクトリン、IP-10、又はIL-33であることと、第2の時間点に被験体から得られた第2の試料中のバイオマーカーの第2のレベルを検出することと、第1のレベルと第2のレベルとを比較することと、その比較に基づいて治療決定を行うこととを含む。バイオマーカーはIP-10であってもよく、治療は免疫グロブリン静注療法（IVIg）であってもよい。

10

【0008】

上のいずれかの方法において、試料は体液試料（例えば、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、又は唾液の試料）であってもよい。免疫アッセイを使用して試料中のバイオマーカーのレベルを検出することができる。例えば、免疫アッセイは、ELISA、タンパク質アッセイ、フローサイトメトリー、磁気ビーズに基づく多重免疫アッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット又はELISpotであってもよい。IP-10に対する1318 pg/mLのカットオフ血漿レベルを上記いずれかの方法において使用することができる。一つの実施の形態では、患者集団は漢民族である。

20

【0009】

また、本明細書には、被験体において川崎病を診断するため、又は川崎病の治療をモニタリングするためのキットが記載される。該キットは、バイオマーカーのレベルを検出するための試剤（例えば抗体）又はデバイス（試験片、固体支持体、チップ、又はプレート）を備えてもよい。バイオマーカーは、IL-7F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクトリン、IP-10、又はIL-33であってもよい。

30

【0010】

1又は複数の実施形態の詳細は、以下の詳細な説明に述べられる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】川崎病（KD）の急性期の間のタンパク質レベルを示す一組のグラフである。血漿サイトカインレベルを、Bio-Plexシステムを使用して非KD発熱対照（n=20）及びKD患者（n=37）において測定した。タンパク質アレイにより同定された血漿E-セレクトリン、MPIF-1、及びIP-10のレベルを発熱対照（n=20）及びKD症例（n=37）における酵素結合免疫吸着測定法によって特定した。IL-17F、IL-33、sCD40L、E-セレクトリン、MPIF-1及びIP-10のp値は、それぞれ、 $1.5 \times 10^{-2}$ 、 $4.7 \times 10^{-3}$ 、 $2.8 \times 10^{-2}$ 、 $8.6 \times 10^{-3}$ 、 $2.3 \times 10^{-8}$ 、及び $4.1 \times 10^{-11}$ であった。各ドットは、単一個体による標準偏差5%未満の偏差を伴う3つの分析の平均を表す。\*、 $p < 0.05$ 、\*\*、 $p < 0.01$ 、\*\*\*、 $p < 0.001$ 、対応のない学生t検定。

40

【図2】発見試験及び再現試験による発熱対照及びKD患者の複合データ、並びにIP-10の血漿レベルによる川崎病の予測モデルに対する受信者動作特性（ROC）曲線を示す一組のグラフである。血漿IP-10レベルを、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を使用して発熱対照（n=57）及びKD患者（n=40）において特定した。発熱対照（n=77）及びKD症例（n=77）における血漿IP-10レベルもまたELISAを使用して測定する。\*\*\*、 $p < 0.001$ 、対応のない学生t検定。各

50

ドットは、単一の個体に由来する5%未満の偏差を含む3回の測定の平均(標準偏差/平均)を表す。組み合わせデータに基づいて、KD患者における血漿IP-10レベルのROC曲線を発熱対照に対してプロットする。バイオマーカの最適なカットオフ値をその最大の感度及び特異度の合計として決定した。

【図3】盲検の確認試験におけるIP-10の血漿レベルを示すグラフである。発熱対照(C-F、n=37)、不全型KD患者(K-I、n=3)、及びKD患者(K、n=20)を含む確認試験(患者は6歳未満であった)における血漿IP-10レベルは、酵素結合免疫吸着測定法によって特定した。エラーバーは三連(triplicate)の値の標準偏差を示す。

【図4A】発熱の開始から4日未満(平均 $3.4 \pm 0.90$ 日;範囲1日~4日)、又は発熱の開始から5日超(平均 $6.0 \pm 1.05$ 日;範囲5日~8日)に得られた血液を用いるKD患者におけるIP-10血漿レベルを示すドットプロットである。各ドットは単一の個体による5%未満の偏差を含む3回の分析の平均(標準偏差/平均)を表す。

【図4B】KDを有する45名の患者におけるIVIg治療の前及びその1週間後の血漿IP-10レベルを示すグラフである。

【図5】急性KDを有する患者のT細胞中の細胞表面ケモカイン受容体CXCR3を示す一組のグラフである。左パネル:開曲線(Open curves)は抗CXCR3抗体で染色されたCD3+T細胞の蛍光活性化セルソーターヒストグラムのプロットを示す。患者KD-1~KD-6はKDの急性期にあった。HDは健康なドナーを示す。右パネル:3名の健康なドナー及び6名の急性KDを有する患者によるCD3+T細胞におけるCXCR3の平均蛍光強度を要約する棒グラフを示す。\*、\*、 $p < 0.01$ 、対応のない学生t検定。

【発明を実施するための形態】

【0012】

予想外にもKDを有する被験体における或る特定のバイオマーカのレベルが非KD発熱状態の被験体におけるレベルと異なることが発見された。

【0013】

バイオマーカとしてIL-17F(GenBankアクセッション番号NP\_443104)、IL-33(GenBankアクセッション番号NP\_001186570)、sCD40L(GenBankアクセッション番号NP\_001289682)、CCl23/MPIF-1(GenBankアクセッション番号NP\_665905)、E-セレクトリン(GenBankアクセッション番号NP\_000441)、及びCXCL10/IP-10(GenBankアクセッション番号NP\_001556)が挙げられる。KD患者におけるIL-17F、sCD40L、MPIF-1、E-セレクトリン、及びIP-10のレベルは、非KD発熱被験体におけるレベルよりも高いことがわかった。KD患者におけるIL-33のレベルは、非KD発熱被験体におけるレベルよりも低いことがわかった。

【0014】

したがって、KDを有すると疑われる被験体(例えば、KDの症状を示す被験体)に由来する試料中の1又は複数のバイオマーカのレベルを検出し、それらの対応する予め定められたカットオフ値と比較して、その被験体がKDを有するかどうかを判定することができる。例えば、上記被験体におけるIP-10のレベルが対応するカットオフレベルよりも高い場合、その被験体がKDを有することを示す。本明細書に記載されるいずれのバイオマーカも、KDを診断するため、KDに対する他の診断検査、バイオマーカ、又はリスクファクターと組み合わせて使用され得る。

【0015】

試料は体液試料、例えば血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、又は唾液の試料であってもよい。上記試料中のバイオマーカのレベルを様々な方法、例えばELISA、タンパク質アレイ、フローサイトメトリー、磁気ビーズに基づく多重免疫アッセイ、ウェスタンブロット、ドットプロット又はELISPOTを使用して特定することができる。一つの例

10

20

30

40

50

示的な方法では、被験体に由来する血漿又は血液の試料を濾紙に滴下し、乾燥して保存することができる。乾燥した血液又は血漿のスポットを、その後E L I S Aで使用して試料中の上記バイオマーカのレベルの検出及び定量を行うことができる。例えばAabye et al., PLoS ONE, 7(6): e39228, June 2012を参照されたい。上述のバイオマーカを特異的に認識する抗体は、商業的に入手可能であるか、又は当該技術分野で既知の方法を使用して作製することができる。

【0016】

K Dを有しない被験体における同じバイオマーカのレベルを表すバイオマーカの予め定められたカットオフレベルは、K D患者群及びK Dを有しない被験体群におけるバイオマーカの代表的なレベルに基づいて決定され得る。K Dを有しない被験体として、K Dと重複する臨床的特徴及び/又は実験室パラメーターを有する疾患又は状態(例えば、長引く発熱、皮膚の発疹、若年性関節リウマチ、猩紅熱等の或る特定のウイルス及び細菌の感染症、及び毒素性ショック症候群、並びに以下の表2に示される状態)を伴う被験体が挙げられ得る。好適な統計学的分析を得られたバイオマーカレベルに適用し、K Dを有しない被験体、特に臨床上K Dに類似する状態を伴うK Dを有しない被験体とK D患者とを区別するカットオフレベルを決定する。

10

【0017】

本明細書に記載されるバイオマーカ(例えばI P - 10)は、K Dの早期診断に使用され得る。例えば、K Dを有すると疑われる被験体におけるバイオマーカのレベルを、被験体における発熱の開始から0日~10日以内(例えば、3日未満、4日未満、5日未満、又は10日未満)に検出することができる。その後、検出されたバイオマーカのレベルを対応するカットオフレベルと比較して、その被験体がK Dを有するかどうかを判定する。上に述べられるように、早期診断ひいては早期の介入は、K Dの深刻な合併症を予防することができる。

20

【0018】

一部のK D患者は典型的なK Dの症状を全く示さない。上述の方法を、K Dのかかる症例、すなわち不全型又は不定型のK Dの診断に使用することができる。

【0019】

1又は複数の上述のバイオマーカを使用してK Dを有すると被験体を判定した後、K Dに対する治療を該被験体に施すことができる。早期の治療は被験体の冠動脈合併症のリスクを軽減する。I V I Gは熱を下げ、患者における冠動脈異常の発生リスクを減少することが示されている。さらに、発熱を制御するためアスピリンを与えてもよい。一部の患者は熱を下げるため2度目のI V I G投薬を必要とする場合がある。一部の患者はI V I Gに対して非反応性である。それらの場合、他の治療を被験体に施してもよい。かかる代替治療として、抗T N F - 抗体(例えば、インフリキシマブ)及びステロイドとI V I Gとの併用が挙げられる。

30

【0020】

また、上に記載されるバイオマーカのいずれかを使用してK Dの治療をモニタリングすることができる。K D治療(例えばI V I G)を受けている患者におけるK Dバイオマーカのレベルを様々な時間点、例えば治療前及び治療開始1週間以内の1又は複数の時間点で特定することができる。一連の治療の間、その対応するカットオフレベルの方に傾くバイオマーカレベルの変化は、その治療が有効であることを示す。例えば、先の時間点におけるレベルと比較して或る時間点での患者におけるより低いレベルのI P - 10は、その治療が有効であることを示す。後の時間点におけるバイオマーカのレベルが先の時間点(治療前又は治療開始直後)におけるレベルと同等、又は著しく異なる場合、その治療を継続すべき(例えば、先のものと同様又はそれよりも高いI V I Gの更なる投薬量)、又は代替治療を施すべきであることを示す。言い換えれば、一連の治療の間の被験体におけるK Dバイオマーカのレベルを使用して、治療決定を行う(例えば、治療を継続する若しくは中断する、又は異なる治療を施す)ことができる。

40

【0021】

50

さらに、上述のバイオマーカーのいずれかをKDに対する候補化合物又は治療の有効性の評価に使用することができる。KDバイオマーカーのレベルを、被験体への化合物の投与又は治療の実施前、その間、及び/又はその後で特定することができる。

#### 【0022】

KDを診断するため又はKDの治療をモニタリングするためのキットは、KDバイオマーカー（例えば、IP-10）のレベルを検出するための試剤又はデバイス（例えば、試験片、固体支持体、又はプレート）を備えてもよい。上記試剤は、KDバイオマーカーに特異的な抗体であってもよい。また、デバイスは、KDバイオマーカーに特異的な抗体を含んでもよい（又はそれで被覆されてもよい）。

#### 【0023】

以下の具体的な実施例は、単なる例示として解釈されるべきであり、いかなることも開示の残りの部分を限定するものではない。更なる労作によらず、当業者であれば本明細書の記載に基づいて最大限に本開示を利用することができると思われる。本明細書において引用される全ての出版物は、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。さらに、以下に提案されるいかなる機構も特許請求の範囲を何ら限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0024】

発熱及びKDを示唆する臨床的特徴を伴う214名の小児を登録した。そのうち、100名のみがKDと診断された。彼らの血漿試料を、不偏（unbiased）大規模定量的タンパク質アレイを使用してサイトカイン、ケモカイン、及び細胞接着分子について包括的に分析した。この試験を3段階、すなわち、発見、再現、及び盲検による確認で行った。発見フェーズ [  $n(KD) = 37$ 、 $n(対照) = 20$  ] の間、対照における発現と比較してKD患者において急性期の間、インターロイキン-17F、sCD40L、E-セレクトリン、CCL23 (MPHF-1)、及びCXCL10 (IP-10) の発現が上方制御された。IP-10レベルにおける著しい増加が観察された (KD、 $3037 \pm 226.7$  pg/mL、対照、 $672 \pm 130.4$  pg/mL、 $p = 4.1 \times 10^{-11}$ )。複合された発見及び再現のデータ [  $n(KD) = 77$ 、 $n(対照) = 77$  ] の受信者動作特性分析は、IP-10レベルが高い曲線下面積値を有することを示した (0.94 [95%信頼区間、0.9055 ~ 0.9778]、感度、100%、及び特異度、77%)。最適カットオフとして1318 pg/mLを用いて、盲検による確認試験はIP-10レベルがKDの良好な予測因子であることを確認した。免疫グロブリン静注療法の処置により、IP-10レベルは正常まで戻った。IP-10の下流受容体であるCXCR3を急性KD患者のT細胞において活性化した。

#### 【0025】

上記試験は、中医大附医院、高雄長庚記念醫院、及び台湾の中央研究院の治験審査委員会及び治験審査委員会の倫理委員会によって承認された。被験体又はその両親から同意書を得た。

#### 【0026】

患者

発熱及びKDを示唆する臨床的特徴を有する214名の漢民族の小児を登録した。そのうち100名のみが最終的にKDと診断された。これらのKDの小児の人工統計学的及び臨床的な特徴を表1に示す。非KDを有する114名の小児の最終診断を表2に示す。

#### 【0027】

上記研究に参加している小児を、台湾の種々の地域の医療センター、すなわち台湾の南部及び北部の4病院を含む長庚記念醫院システム、並びに台湾中心部の3つの地域病院を含む中医大附医院から募集した。既知の臨床診断基準を使用してKDを診断した。Newburger et al., *Pediatrics*. 2004;114: 1708-1733、及びKim and Dedeoglu, *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:695-702を参照されたい。100名のKD患者のうち、37名を試験の発見フェーズに含め、40名を再現フェーズに含め、23名を盲検による確認フェーズに含

10

20

30

40

50

め、その中にはKDを完全には提示しない3名の患者が含まれていた(iKDは日本の診断基準のうち4以下の主要症状の存在によって定義される)。Newburger et al., Circulation. 2004;110:2747-2771を参照されたい。

【0028】

【表1】

表1 本研究に登録した患者の人工統計学的及び臨床的な特性

変数	KD (N=100)	FC (N=114)
年齢(歳)	1.7±1.6	3.6±2.9
性別(男児%)	66%	62%
1μL当たりの白血球数	13829.7±4802.7	10733.6±5227.5
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(U/L)	84.7±114.8	35.8±12.6
グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(U/L)	90.2±100.7	20.3±11.8
主要な臨床的特徴の数	4±1	2±1
発熱期間(日)	5±2	5±2
左主幹冠動脈(mm)	2.19±0.43	N.A.
右冠動脈(mm)	1.94±0.45	N.A.

全ての変数データを平均±標準偏差(SD)で表す。KD、川崎病、FC、発熱対照。

【0029】

【表2】

表2. 214名の小児科患者の最終診断

最終診断	数
川崎病	100
肺炎	27
細気管支炎	18
扁桃炎	13
副鼻腔炎	9
腸炎	8
咽頭炎	5
ヘルパンギーナ	5
尿路感染症	6
ヘルペス性歯肉口内炎	3
ウイルス感染症(すなわち、エプスタイン-バーウイルス及びアデノウイルス)	3
腎盂腎炎	2
猩紅熱	2
中耳炎	1
膿尿	2
耳下腺炎	1
伝染性単核症の疑い	1
低ナトリウム血症	1
原因不明の発熱	7

【0030】

サイトカイン、ケモカイン、及び細胞接着分子の多重分析及び定量

試験の被験体から得られた新鮮なヘパリン化血液試料を2000gで10分間遠心分離

した。その後、血漿試料を等分し、更なる分析のため - 80 で保存した。Bio-plex Pro (商標) ヒト Th-17 サイトカインパネル 15 - Plex (米国カリフォルニア州ハーキュリーズのBio-Rad) を使用して試料を二連で分析にかけた。サイトカインの完全な一覧 (IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23、IL-25、IL-31、IL-33、IFN- $\gamma$ 、sCD40L、及び腫瘍壊死因子 [TNF]- $\alpha$ ) をこれらのコホートにおいて定量し、検出限界及び再現性は製品マニュアルにおいて提供された。各サイトカインに特異的な捕捉モノクローナル抗体が充填された蛍光染色ビーズの15の別個のセットを使用した。Bio-plex タンパク質アレイシステム (Bio-Rad) を使用してシグナルを測定し、定量した。Bio-plex マネージャーソフトウェア、バージョン 3.0 (Bio-Rad) と統合された Bio-plex タンパク質アレイシステムを使用してアッセイを行った。レポーター結合発光波長を Bio-plex キャリブレーションキット (Bio-Rad) を使用して調整した。個々のビーズシグネチャの流動性能、一貫性のある光学アライメント、ダブレット識別、及び同定を Bio-plex 確認キット、バージョン 3.0 (Bio-Rad) を使用して確認した。最初のスクリーニングのため、6名のKD患者に由来する血漿を、KDにおいて上方制御された発現を示すタンパク質を同定するために54個のケモカイン及びCAMを評価する、ヒトタンパク質アレイ (AAH-CYT-G8-8、米国ジョージア州ノークロスのRaybiotech Inc.) を使用して検査した。完全なケモカイン/CAMの名称はraybiotech.comのウェブサイトで入手可能である。同定された上方制御される遺伝子、すなわちIL-9、IP-10、E-セレクトイン及びMPIF-1を、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) を使用して残りのKD患者において更に定量した。E-セレクトイン、MPIF-1、及びIP-10のELISAの検出限界は、それぞれ30 pg/mL、7 pg/mL、及び8 pg/mLであった。IP-10の再現性 (アッセイ内: CV < 10%、アッセイ間: CV < 12%) 及び特異度が確認され、このELISAキットは試験したどのサイトカインとも交差反応性を示さない。希釈範囲は、製造業者の指示書 (RayBiotech Inc.) に従い 1:2 ~ 1:20とした。

#### 【0031】

##### フローサイトメトリー

フィコール-イソパイク (Ficoll-Isopaque) 密度勾配分離 (スウェーデン国ウプサラのPharmacia Fine Chemicals) によってヘパリン化した血液から末梢血単核細胞を単離した。ヒトCD3を認識する別個の蛍光色素結合モノクローナル抗体 (UCHT1、米国カリフォルニア州サンノゼのBD Biosciences) 又はCXCR3 (1C6/CXCR3、BD Biosciences) を使用して免疫表現性分析を行った。PBMCの後、細胞を希釈抗体 (1:200) と共に室温で1時間インキュベートし、FACS Calibur デバイス (BD Biosciences) を使用してマルチカラーフローサイトメトリーによって検査した。CellQuest取得ソフトウェア (BD Biosciences) を使用してデータを得て、各実験の分析に対して  $0.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$  の事象を記録した。

#### 【0032】

##### 統計学的分析

対応のない学生t検定及びPrism4ソフトウェア (米国カリフォルニア州サンディエゴのGraphPad) を使用して統計学的有意性を評価した。SASソフトウェア、バージョン9.3 (米国ノースカロライナ州ケリーのSAS Institute Inc.) を使用して受信者動作特性 (ROC) 曲線分析を行った。ROC曲線は感度及び1-特異度をプロットし、持続的予測因子に対するカットオフポイントの範囲に亘る感度及び特異度の要約を提供する。群間の差異を分散分析及びロジスティクス回帰分析を使用して決定した。各候補バイオマーカーの最適なカットオフ値をその最大感度及び特異度の合計として決定した。

#### 【0033】

##### 血漿プロファイル：発見試験

サイトカイン多重システム及びタンパク質アレイを使用して、合計69個の炎症性サイ

10

20

30

40

50

トカインを分析した。初期スクリーニングにおいて、20名の非KD発熱対照及び37名のKD患者における15個のサイトカインの血漿レベルを特定した。IL-17F及びsCD40Lのレベルは、発熱対照よりもKD患者において有意に高かった。図1を参照されたい。唯一、IL-33のサイトカインのみが下方制御されたことがわかった。図1を参照されたい。IL-1はKDのマウスモデルにおける冠動脈病変の発症に重要であったが、IL-1の血漿レベルは本試験において急性KD患者での評価では有意ではなかった(データは示されていない)。

#### 【0034】

残りの54個の炎症性ケモカイン及びCAMに対し、プロテオミクスアプローチを使用して、発見フェーズから無作為に選択された6名のKD患者の急性期の間で得られた一組の血漿試料中の候補バイオマーカーを同定した。これらのデータを非KD発熱及び皮膚発疹を伴う対照のデータと比較した。10個のサイトカイン又はCAMの平均発現レベルは、KD患者において対照よりも少なくとも1.3倍高かった。表3を参照されたい。これら10個のタンパク質のうち、IL-9、IP-10、E-セレクトリン、及びMPIF-1は、KD患者において少なくとも2倍の平均発現の増加を示し、この結果は試験した6名全ての患者で見られた。さらに、PDGF-AA、IL-2R- $\beta$ 、CD14、IGF-II、及びSiglec-5の遺伝子は、急性期KD患者において下方制御され、対照と比較して少なくとも1.8倍の減少を示した(60%未満、データは示されていない)。その後、候補バイオマーカー(IL-9、IP-10、E-セレクトリン、及びMPIF-1)を定量するため、より大きな試料サイズ(20名の非KD発熱対照及び37名のKD患者)を用いてELISAを行った。急性期KD患者に対するタンパク質アレイデータと一致して、IP-10、MPIF-1、及びE-セレクトリンのレベルに有意な増加があった。図1を参照されたい。しかしながら、IL-9レベルの増加は試料サイズが増すと有意ではなくなった(データは示されていない)。6個の候補KDバイオマーカー(IL-17F、IL-33、sCD40L、E-セレクトリン、MPIF-1、及びIP-10)のうち、IP-10は対照( $672 \pm 130.4$  pg/mL)と比較してKD患者において最も有意に増加した( $3037 \pm 226.7$  pg/mL)(KD患者における値対非KD発熱対照における値、 $p$ 値 =  $4.1 \times 10^{-11}$ )。図1を参照されたい。

#### 【0035】

10

20

## 【表 3】

表 3. 急性期川崎病 (KD) 患者の血漿に由来するケモカイン及びCAMをコードする 10 個の選択した候補遺伝子のシグナル強度

	KD-1	KD-2	KD-3	KD-4	KD-5	KD-6	Ctrl-1	Ctrl-2	KD/対照 倍
IL-9	336	253	5,749	668	774	967	174	149	9.02
IP-10	4,316	2,562	2,200	6,595	3,348	10,314	596	913	6.48
E-セレクトリン	9,020	7,175	8,791	11,220	11,476	15,427	4,021	3,393	2.84
MPLIF-1	3,072	882	668	1,699	1,631	3,756	1,060	532	2.45
SCF R	2,421	2,419	2,606	9,067	2,578	7,584	2,561	1,899	1.99
PDGF-AB	5,645	6,649	6,144	12,379	8,837	13,695	5,632	4,178	1.81
MMP-9	3,541	4,853	4,902	1,673	5,661	6,850	2,026	3,273	1.73
ALCAM	3,491	2,839	3,070	4,505	3,725	5,923	2,919	2,189	1.54
L-セレクトリン	13,597	14,850	14,208	20,070	16,264	25,435	13,621	11,460	1.39
ICAM-2	32,272	29,906	37,391	57,141	25,626	32,476	26,188	27,011	1.35

全ての試験を二連で行った。内部陰性対照を使用して、陽性シグナルに対するカットオフ率を決定した。6名のKD患者及び2名の対照 (Ctrl) 被験体を、タンパク質アレイを使用してスクリーニングした。Ctrl-1は非KD熱を伴う小児被験体であった。Ctrl-2は正常な健康被験体であった。1.3を超えるケモカイン及びCAMのKD/Ctrl比 (KD患者の平均/ctrl症例の平均) のみが示される。

## 【0036】

## IP-10レベル：再現試験及び複合試験

IP-10の役割を更に確認するため、更に40名のKD患者及び57名の非KD発熱対照を含む再現試験を行った。図2 (左上パネル) に示されるように、本試験もまた、発熱対照におけるレベルと比較してKD患者におけるIP-10レベルの有意な増加を示した。再現試験によるデータを発見試験によるデータと合わせた場合 (複合試験)、IP-10レベルは、77名の非KD発熱対照 ( $921 \pm 106.2 \text{ pg/mL}$ ) と比較して77名のKD患者 ( $3587 \pm 210.2 \text{ pg/mL}$ ) において有意に上昇した (KD患者における値対非KD発熱対照における値、 $p$ 値 =  $2.8 \times 10^{-20}$ )。図2 (右上パネル) を参照されたい。

## 【0037】

KD診断におけるバイオマーカーとしてのIP-10の役割を更に確認するため、複合試験によるIP-10の値を使用してROC曲線分析を行った。IP-10は、非KD発熱患者を対照として使用した場合、0.94という非常に高い曲線下面積 (AUC) 値を示した (95%信頼区間、0.9055 ~ 0.9778)。図2 (下部パネル) を参照されたい。最大感度及び特異度の合計によって定義される最適カットオフ値として1318 pg/mLの血漿IP-10レベルにより、IP-10は非KD発熱対照と比較して高い感度 (100%) 及び特異度 (77%) を示した。図2 (下部パネル) を参照されたい。

## 【0038】

## 盲検による確認試験

盲検による確認試験

KDを有すると疑われた60名の小児に由来する血漿試料を使用して、最終研究フェーズを行った。血漿IP-10レベルを、盲検方式で標識された試料において測定し、結果を非盲検化して分析した。1318 pg/mLのカットオフ値を使用することにより、29個の試料はIP-10陽性であり、31個はIP-10陰性であった。29個のIP-10陽性試料(2症例のiKDを含む)のうち22個をKDと診断することに成功し、残りの7個の試料を非KD発熱と診断した。図3を参照されたい。31個のIP-10陰性試料のうち、30個が非KD発熱対照に由来し、1個がiKD患者に由来した。全体的に、1318 pg/mLのIP-10カットオフ値は、23名のKD患者と37名の非KD発熱対照とを区別する良好な能力を示した(感度、96% [22/23]、特異度、81% [30/37])。

10

#### 【0039】

血漿IP-10レベルと発熱期間との関連及び免疫グロブリン静注療法の処置

初期のKDの間にIP-10レベルの増加を検出することができるかどうかを判定するため、発熱の開始から4日以内(平均、 $3.4 \pm 0.90$ 日、範囲1日~4日)に得られた37個のKD試料を検査し、結果を該疾患の後期(発熱の開始から平均、 $6.0 \pm 1.05$ 日、範囲5日~8日)に得られた46個の試料のレベルと比較した。IP-10レベルは疾患の初期段階で著しく増加した( $3054 \pm 331.0$  pg/mL)。図4Aを参照されたい。1318 pg/mLを最適なカットオフ値として使用すると、37名のKD患者の81%(30名)が非常に初期段階(4日未満)にあると同定されたのに対し、46名のKD患者の96%(44名)が急性期(5日超)にあると同定された。

20

#### 【0040】

また、45名の患者においてIVIg治療の前及び開始後1週間のIP-10レベルを検査した。1回目のIVIg治療に対して抵抗性であり、2回目の治療を必要とした1名のKD患者を除いて、治療前の高いIP-10レベルはIVIg治療によって正常まで戻った(治療前、 $3323 \pm 224.9$  pg/mL、治療後、 $348 \pm 64.8$  pg/mL)。図4Bを参照されたい。

#### 【0041】

T細胞における細胞表面ケモカイン受容体CXCR3

IP-10は、T細胞において細胞表面ケモカイン受容体CXCR3を下方制御する。KD患者におけるIP-10レベルの増加の下流効果を判定するため、6名のKD患者のT細胞におけるCXCR3の細胞表面発現を分析した。CD3<sup>+</sup>T細胞の平均蛍光強度(MFI)を測定すると、3名の健康なドナーのMFIと比較して急性期KD患者におけるMFIは3.3倍減少した。図5を参照されたい。回復期では、CXCR3の発現レベルは正常まで戻った(データは示されていない)。

30

#### 【0042】

他の実施形態

本明細書に開示される全ての特徴は、任意の組み合わせで組み合わされてもよい。本明細書に開示される各特徴は、同じ、等価の、又は類似の目的を果たす代替の特徴によって置き換えられてもよい。したがって、別段の明らかな記載がない限り、開示される各特徴は、一般的な一連の等価な又は類似の特徴の例に過ぎない。

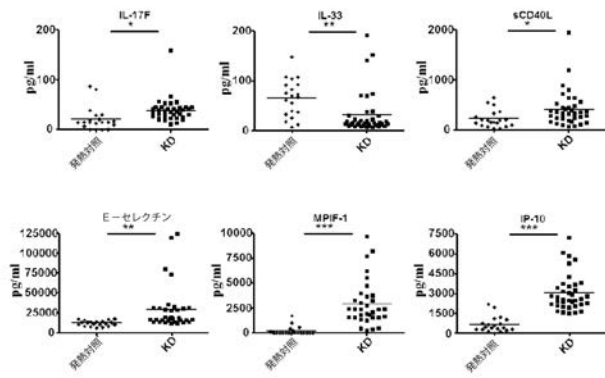
40

#### 【0043】

幾つかの実施形態が記載されている。それにもかかわらず、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な修飾が行われ得ることが理解される。したがって、他の実施形態は以下の特許請求の範囲に含まれる。

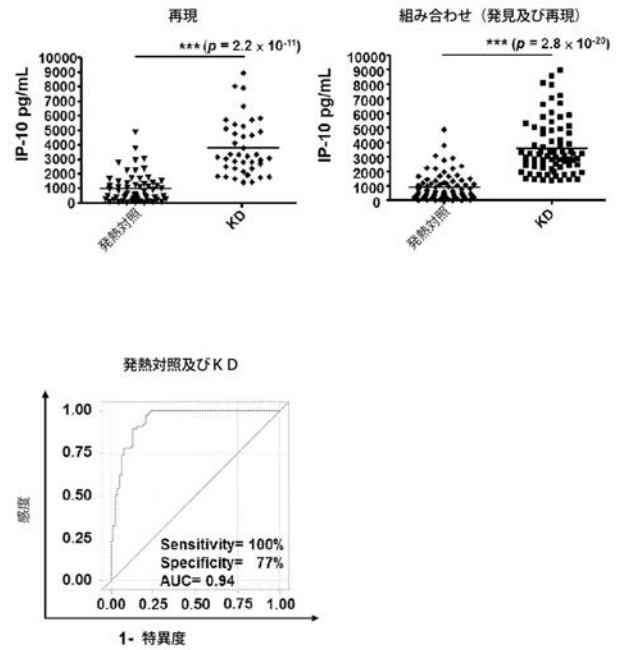
【 図 1 】

FIG. 1



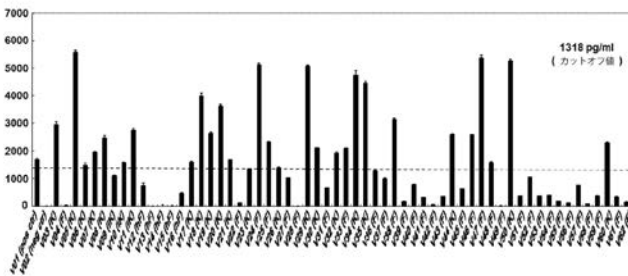
【 図 2 】

FIG. 2



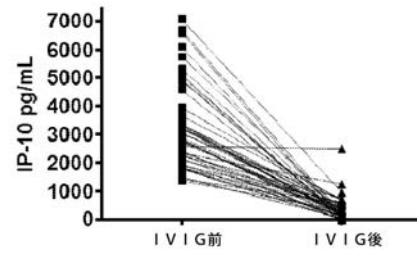
【 図 3 】

FIG. 3



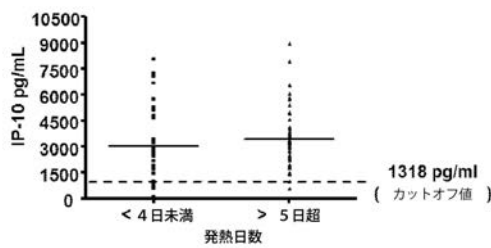
【 図 4 B 】

FIG. 4B



【 図 4 A 】

FIG. 4A



【 図 5 】

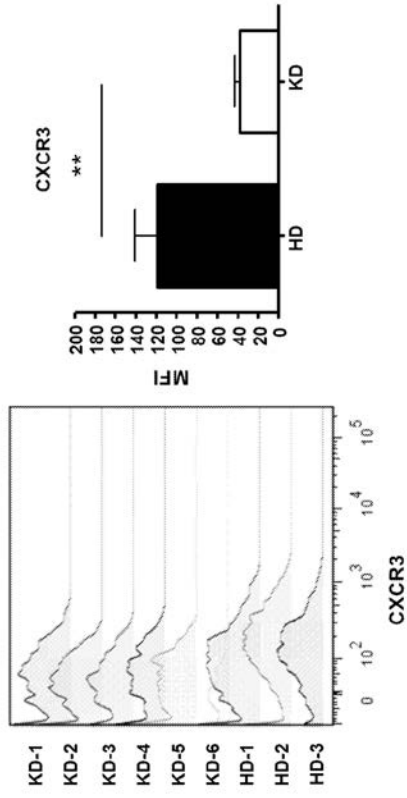


FIG. 5

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2015/041687</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
G01N 33/53(2006.01)i, A61K 39/395(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/53; A61K 39/395; G01N 33/564; G01N 33/74; C12Q 1/68; G01N 33/68; A61K 38/20; A61K 38/18; A61K 31/711; A61P 9/00; A61P 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: Kawasaki disease, biomarker, IL-7F, sCD40L, MPlF-1, B-selectin, IP-10, IL-33		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013-0316921 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al.) 28 November 2013 See abstract; paragraphs [0030]-[0031], [0177] and [0204]; table 4; claims 1-13 and 25.	1-9, 21-30
X	US 2011-0189698 A1 (BURNS, J. C.) 4 August 2011 See abstract; claims 1-2, 9-14 and 22-26.	1, 7-9, 21, 28
A	WO 2014-043397 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH & TECHNOLOGY CORPORATION) 20 March 2014 See abstract; claims 1-8.	1-9, 21-30
A	US 2009-0304680 A1 (KUIJPERS, T. et al.) 10 December 2009 See abstract; claims 1-12.	1-9, 21-30
A	US 2014-0161791 A1 (KENTISIS, A. et al.) 12 June 2014 See abstract; claims 27-41.	1-9, 21-30
<input 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 28 October 2015 (28.10.2015)		Date of mailing of the international search report <b>28 October 2015 (28.10.2015)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer HEO, Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-8150

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. <b>PCT/US2015/041687</b>
---

**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.: 10-20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 10-20 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
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:

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 an additional fees, this Authority did not invite payment of any 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**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2015/041687**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013-0316921 A1	28/11/2013	WO 2012-112315 A2 WO 2012-112315 A3	23/08/2012 17/04/2014
US 2011-0189698 A1	04/08/2011	WO 2010-025393 A2 WO 2010-025393 A3	04/03/2010 20/05/2010
WO 2014-043397 A1	20/03/2014	US 2015-0247848 A1	03/09/2015
US 2009-0304680 A1	10/12/2009	EP 2116618 A1 JP 2010-043063 A SG 157299 A1 SG 176464 A1	11/11/2009 25/02/2010 29/12/2009 29/12/2011
US 2014-0161791 A1	12/06/2014	AU 2012-242684 A1 CA 2833257 A1 CN 103532725 A EP 2697653 A2 JP 2014-512014 A KR 10-2014-0034193 A WO 2012-142409 A2 WO 2012-142409 A3	31/10/2013 18/10/2012 05/02/2014 19/02/2014 19/05/2014 19/03/2014 18/10/2012 28/02/2013

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 9/00**

(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 チェン ユェン - チョン  
 台湾 1 1 0 タイペイ シティ シンイー ディストリクト ソンデ ロード ナンバー 1 7  
 0 - 5 1 2エフ

(72)発明者 ウー ジェア - ユェン  
 台湾 1 0 6 タイペイ シティ ダーアン ディストリクト ルイアン ストリート レーン  
 4 2 ナンバー 8 8エフ

(72)発明者 コウ タイ - ミン  
 台湾 1 1 5 タイペイ ナンカン セクション 2 アカデミア ロード 1 2 8

(72)発明者 クオ フォ - チャン  
 台湾 8 3 3 ガオション ニャオソン ダ - ペイ ロード 1 2 3

(72)発明者 チャン ジェン - シェン  
 台湾 4 0 6 タイチュン シティ ベイトウン ディストリクト スンファ ロード ナンバー  
 3 5 1 6エフ - 4

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ03 QQ79 QR48 QS33  
 4C085 AA33 BB31 EE01 GG01  
 4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA04 NA05 ZA36

专利名称(译)	川崎病的诊断和治疗		
公开(公告)号	<a href="#">JP2017524933A</a>	公开(公告)日	2017-08-31
申请号	JP2017503621	申请日	2015-07-23
[标]申请(专利权)人(译)	中央研究院		
申请(专利权)人(译)	中央研究院		
[标]发明人	チェンユエンチョン ウージェアユエン コウタイミン クオフォチャン チャンジェンシエン		
发明人	チェン ユエン-チョン ウー ジェア-ユエン コウ タイ-ミン クオ フォ-チャン チャン ジェン-シエン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 C12Q1/04 A61K39/395 A61K31/573 A61P9/00		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P9/00 A61P29/00 C07K16/00 G01N33/6893 G01N2333/522 G01N2333/54 G01N2333/5418 G01N2333/7056 G01N2333/70578 G01N2800/328 A61K31/56 A61K39/395 G01N33 /6863 G01N33/6869		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/543.501.A C12Q1/04 A61K39/395.Y A61K31/573 A61P9/00		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QS33 4C085 /AA33 4C085/BB31 4C085/EE01 4C085/GG01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/DA10 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZA36		
优先权	62/028633 2014-07-24 US		
其他公开文献	JP2017524933A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

描述了诊断，治疗或监测受试者的川崎病的方法。该方法包括检测获自受试者的样品中生物标志物的水平，其中生物标志物是IL-7F，sCD40L，MPIF-1，E-选择素，IP-10或IL-33。是的。将该水平与截止水平进行比较。还描述了用于执行上述方法的试剂盒。[选型图]图1

