

(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2009-525485

(P2009-525485A)

(43) 公表日 平成21年7月9日(2009.7.9)

(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		B
GO 1 N 33/543	(2006.01)	GO 1 N 33/543	5 4 5 A	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2008-553240 (P2008-553240)	(71) 出願人	502329223 ヒルズ・ペット・ニュートリション・イン コーポレーテッド アメリカ合衆国カンザス州66603, ト ピーカ, サウスウエスト・エイス・アベニ ュー 400
(86) (22) 出願日	平成18年12月28日 (2006.12.28)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成20年10月2日 (2008.10.2)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/062642	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02007/092105	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成19年8月16日 (2007.8.16)		
(31) 優先権主張番号	60/754,506		
(32) 優先日	平成18年2月3日 (2006.2.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ネコ類においてグレリンホルモン濃度の測定により腎機能を評価する方法

(57) 【要約】

(1)ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し、そしてグレリン濃度を腎機能に直接関連させることにより、ネコ類の腎機能を評価する方法、および(2)ネコ類において腎疾患を診断する方法であって、ネコ類の組織または生体液における実測グレリン濃度を測定し、そして実測グレリン濃度を正常な腎機能の指標となる基準グレリン濃度と比較することを含み、その際、基準濃度より低い実測濃度は腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ネコ類の腎機能を評価する方法であって、ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し、そしてグレリン濃度を腎機能に直接関連させることを含む方法。

【請求項 2】

ネコ類がネコである、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

組織または生体液が、ネコ類から採取した生体試料を含む、請求項 1 の方法。

【請求項 4】

生体試料が、全血、血漿、または血清を含む、請求項 3 の方法。

10

【請求項 5】

生体試料をネコ類が絶食状態にあるときに採取する、請求項 3 の方法。

【請求項 6】

生体試料におけるグレリン濃度を、エンザイムイムノアッセイ法、酵素結合イムノソルベントアッセイ法、免疫蛍光アッセイ法、ラジオイムノアッセイ法、ウェスタンブロットアッセイ法、生化学的アッセイ法、酵素アッセイ法または比色アッセイ法のうち 1 以上を用いて測定する、請求項 3 の方法。

【請求項 7】

ネコ類において腎疾患を診断する方法であって、ネコ類の組織または生体液における実測グレリン濃度を測定し、そして実測グレリン濃度を正常な腎機能の指標となる基準グレリン濃度と比較することを含み、その際、基準濃度より低い実測濃度は腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である方法。

20

【請求項 8】

基準グレリン濃度が記録データに基づく標準値に相当する、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

実測グレリン濃度を第 1 のネコ類において測定し、基準グレリン濃度を正常な腎機能を有する第 2 のネコ類において測定する、請求項 7 の方法。

【請求項 10】

基準グレリン濃度より少なくとも約 10% 低い実測グレリン濃度が腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である、請求項 7 の方法。

30

【請求項 11】

実測グレリン濃度と基準グレリン濃度を、同一のネコ類において異なる時点で測定する、請求項 7 の方法。

【請求項 12】

実測グレリン濃度と基準グレリン濃度を、少なくとも約 4 時間離れた時点で測定する、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

実測グレリン濃度と基準グレリン濃度を、少なくとも約 7 日離れた時点で測定する、請求項 11 の方法。

【請求項 14】

ネコ類において腎疾患の発症を検出する方法であって、ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度をある期間にわたってモニターすることを含み；その際、いずれかの時点でグレリン濃度が健常な腎機能の指標となる初期濃度に対して低下を示した場合に発症が検出される方法。

40

【請求項 15】

低下が初期濃度に対して少なくとも約 10% である、請求項 14 の方法。

【請求項 16】

ネコ類のための処置計画を選択する方法であって、

(a) ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し；

(b) 腎機能をグレリン濃度と直接関連させることにより腎機能を評価し；そして

50

(c)その腎機能に適切な処置計画を同定することを含む方法。

【請求項 17】

処置計画が食事介入もしくは医薬介入または両方を含む、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

ネコ類において腎機能を管理するための処置計画の有効性を評価する方法であって、
(a)処置計画の開始前にネコ類の組織または生体液におけるベースライングレリン濃度を確立し；

(b)処置計画の開始後に少なくとも 1 つの時点で実測グレリン濃度をモニターし；そして

(c)実測濃度をベースライン濃度と比較する

ことを含み、その際、ベースライン濃度に対比した実測濃度の維持または上昇はその処置計画の有効性の指標である方法。

【請求項 19】

下記のものを含む診断キット：

(a)ネコ類の組織または生体液における実測グレリン濃度を測定するための 1 以上の試験材料；ならびに

(b)下記を含む情報を保有する、利用者がアクセス可能な 1 以上の媒体：

(i)ネコ類に適切な基準グレリン濃度；および

(ii)実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎機能に直接関連させるか、または実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎疾患の存在もしくは腎疾患に対する罹患性に逆関連させるアルゴリズム。

【請求項 20】

さらに、(a)ネコ類における腎機能の評価もしくは腎疾患の診断に関する、または(b)その腎機能もしくは腎疾患に適切な処置計画の示唆もしくは処方に関する情報または指示を伝達するための手段を含む、請求項 19 の診断キット。

【請求項 21】

ネコ類におけるグレリン濃度に対する腎機能の直接関連に関する情報を伝達するための手段であって、製品ラベル、パッケージ挿入物、パンフレット、ちらし、広告、公開発表、録音テープ、ビデオテープ、DVD、CD-ROM、コンピューター可読のチップ、カードもしくはディスク、コンピューターメモリー、またはウェブページのうち 1 以上を含む手段。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

発明の分野

[0001] 本発明は、ネコ類において腎機能を評価する方法およびネコ類において腎疾患を診断する方法に関する。本発明はさらに、本発明方法を実施するのに有用なキットおよび伝達手段に関する。

【0002】

関連技術の記述

[0002] ネコ類の腎疾患はネコ類の死亡の第 2 の主因である。ネコ類の腎疾患の原因の可能性には、先天性障害（1 つの腎臓または障害のある腎臓をもつネコが生まれている）、腎感染症（未処置の尿道閉塞から起きる）、腎動脈への血液供給の低下（たとえば糖尿病、腎閉塞、腫瘍または動脈崩壊が原因）、有毒化学物質、糸球体腎炎、間質性腎炎、ネコ白血病ウイルス感染症、ネコ感染性腹膜炎、高血圧および腎腫瘍が含まれる。

【0003】

[0003] 腎臓の予備力は大きいので、腎疾患は長期間検出されずに進行する可能性があり、腎疾患の外部徴候が見えるまでに腎量（renal mass）の 60～75%が既に失われている場合がある。

10

20

30

40

50

【0004】

[0004] ネコ類の腎疾患は進行性かつ致命的であるが、早期診断によりその疾患をしばらく効果的に管理できる可能性がある。したがって、ネコ類において腎機能を評価する新規方法および腎疾患を診断する新規方法が依然として求められている。

【0005】

[0005] グレリン (ghrelin) は、胎盤、腎臓、下垂体および視床下部の内分泌細胞、ならびに胃底を内張りする上皮細胞により産生されるペプチドホルモンである。最初にプロレプロホルモンとして合成されたグレリンがタンパク質分解処理されてアミノ酸28個のペプチドになる。

【0006】

[0006] グレリンは成長ホルモン分泌を刺激し、エネルギーバランスを調節する。げっ歯類およびヒトにおいて、グレリンは視床下部の摂食中枢の活性化により空腹感を高める。グレリン分泌は負のエネルギーバランスの条件下ではアップレギュレートされ、正のエネルギーバランスの条件下ではダウンレギュレートされる。ヒト、イヌおよびげっ歯類において、血中グレリン濃度は腎機能の低下に伴って上昇すると報告されている。腎機能の衰退は、低エネルギーであること、したがって食物摂取を高める必要があることを示すので、これは予想外ではない。これらの種において血中グレリン濃度の上昇は食欲を増進する作用をし、これが食物摂取を高める。

10

【0007】

発明の概要

[0007] 意外にも、ネコ類において血清グレリン濃度が特定の腎機能指標、たとえば血中尿素窒素 (BUN) と逆相関ではなく直接相関することが、今回見いだされた。

20

【0008】

[0008] したがって本発明は、ネコ類の腎機能を評価する方法であって、ネコ類の組織または生体液 (biofluid) におけるグレリン濃度を測定し、そしてグレリン濃度を腎機能に直接相関させることを含む方法を提供する。

【0009】

[0009] 本発明は、ネコ類において腎疾患を診断する方法であって、ネコ類の組織または生体液における実測グレリン濃度を測定し、そして実測グレリン濃度を正常な腎機能の指標となる基準グレリン濃度と比較することを含み、その際、基準濃度より低い実測濃度は腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である方法をも提供する。

30

【0010】

[0010] 本発明はさらに、ネコ類において腎疾患の発症を検出する方法であって、ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度をある期間にわたってモニターすることを含み；その際、いずれかの時点でグレリン濃度が健常な腎機能の指標となる初期濃度に対して低下を示した場合に発症が検出される方法を提供する。

【0011】

[0011] 本発明はさらに、ネコ類のための処置計画 (regimen) を選択する方法であって、(a)ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し；(b)腎機能をグレリン濃度と直接相関させることにより腎機能を評価し；そして(c)その腎機能に適切な処置計画を同定することを含む方法を提供する。

40

【0012】

[0012] 本発明はさらに、ネコ類において腎機能を管理するための処置計画の有効性を評価する方法であって、(a)処置計画の開始前にネコ類の組織または生体液におけるベースライングレリン濃度を確立し；(b)処置計画の開始後に少なくとも1つの時点で実測グレリン濃度をモニターし；そして(c)実測濃度をベースライン濃度と比較することを含み；その際、ベースライン濃度に対比した実測濃度の維持または上昇はその処置計画の有効性の指標である方法を提供する。

【0013】

[0013] 下記のものを含む診断キットも本発明により提供される：(a)ネコ類の組織ま

50

たは生体液における実測グレリン濃度を測定するための1以上の試験材料；ならびに(b)下記を含む情報を保有する、利用者がアクセス可能な1以上の媒体：(i)ネコ類に適切な基準グレリン濃度；および(ii)実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎機能に直接相関させるか、または実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎疾患の存在もしくは腎疾患に対する罹患性に逆相関させるアルゴリズム。

【0014】

[0014] さらに、ネコ類におけるグレリン濃度に対する腎機能の直接相関に関する情報を伝達するための手段であって、製品ラベル、パッケージ挿入物、パンフレット (brochure)、ちらし (handout)、広告、公開発表、録音テープ、ビデオテープ、DVD、CD-ROM、コンピューター可読のチップ、カードもしくはディスク、コンピューターメモリー、またはウェブページのうち1以上を含む手段が提供される。

10

【0015】

発明の詳細な記述

[0015] ネコ類において、他の動物におけると同様に、腎機能低下はBUN濃度、クレアチニンおよびBUN対クレアチニン比の上昇により示される。飼いネコにおいて、BUN濃度の上昇またはBUN対クレアチニン比の上昇はグレリン濃度低下に対応することが今回見いだされた。BUNは既知の腎機能低下指標であるので、グレリン濃度はネコにおける腎機能と直接相関すると結論できる。この知見は意外であり、他の種におけるグレリン濃度の所見に基づく予想に反する。

【0016】

[0016] 本発明方法はネコ類に有用であり、これにはたとえば飼いネコが含まれる。ネコ科 (Felidae) に属する他の動物、たとえばライオン、トラ、ジャガー、ならびに他の野生のネコおよび飼育されたネコも、"ネコ類 (feline)" として本発明に含まれる。

20

【0017】

[0017] 腎臓は、身体からの廃棄物 (主に尿素およびクレアチニン) の濾過、血清電解質 (カリウム、カルシウム、リンおよびナトリウム) 濃度の調節、エリスロポエチン (これは骨髄を刺激して赤血球を産生する) の産生、レニン (血圧を制御する酵素) の産生、尿の産生および濃縮を含めた、多数の機能をもつ。腎機能障害は、慢性または急性腎疾患の指標となる可能性がある。急性腎疾患には、尿路閉塞、感染性疾患、身体損傷および中毒が含まれるが、これらに限定されない。慢性腎疾患には、慢性腎不全、慢性尿細管-間質性腎炎、糸球体腎炎、腎盂腎炎、アミロイドーシス、水腎症、腎リンパ腫、腎嚢胞、腎無形成、腎形成不全、腎形成異常、および先天性障害により起きる腎疾患が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0018】

[0018] 本明細書中で用語 "腎疾患" には、それが一般に疾患または症候群と認識されているかどうかにかかわらず、いかなる腎機能異常または腎障害も含まれる。

[0019] ネコ類の腎機能を評価する本発明方法は、ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し、そしてグレリン濃度を腎機能に直接相関させることを含む。

【0019】

[0020] 本発明中で用いる直接相関させる段階は、グレリン濃度と一致した腎機能レベルをグレリン濃度と腎機能の間の直接相関を用いて同定することを特徴とする。たとえば高濃度のグレリンを正常な腎機能の指標とすることができ、一方、低濃度のグレリンを腎機能障害の指標とすることができる。

40

【0020】

[0021] グレリン濃度を測定するために、いかなる組織または生体液も使用できる。一般に、最小の侵襲で得ることができる組織または生体液がより望ましい。たとえば生体試料は、生存動物から得られる、グレリン濃度の測定に用いるいずれかの組織または生体液の試料である。あるいは、生体試料を入手する必要なしにその場でグレリン濃度を測定することができる。組織には、骨、筋肉、腎臓、肝臓などが含まれるが、これらに限定されない。生体液には、具体的には全血、血清、血漿、脳脊髄液、間隙液 (crevicular fluid

50

)、乳汁、尿、リンパ液、筋肉内液、鼻分泌液および唾液が含まれる。

【0021】

[0022] 生体試料は、たとえばケア施設、すなわち動物をヘルスケア専門家（たとえば獣医、動物専門技術者など）が評価および診断のために観察できる場所で採集することができる。あるいは生体試料は、動物の家庭、動物が飼育されている農場、飼育場、動物舎（kennel）または動物小屋（cattery）で採集できる。

【0022】

[0023] 生体試料を1つの時点で採取する場合、試料は一般にネコ類が絶食状態にあるとき、たとえば食前（食事の直前）の時点で採取されるであろう。しかし、ネコ類の給餌サイクルのいずれの段階でも、たとえば食前に、または食事の後に（食後）適切な間隔を
10
おいて、生体試料を採取することができる。生体試料を1より多い時点で採取する場合、生体試料は一般に給餌サイクルの一定の段階で、最も好都合にはネコ類が絶食状態にあるときに採取される。しかし、少なくとも1つの食前時点および少なくとも1つの食後時点を含む、給餌サイクルの複数の時点それぞれで、生体試料を採取することができる。

【0023】

[0024] ネコ類から採取した生体試料からのグレリン濃度を、その場で、たとえば生体試料を採取したケア施設の場で測定してもよい。場合により、本明細書に記載するキットをグレリン濃度の測定に使用できる。あるいは、生体試料を二次施設へ送ってもよい。本明細書中で用語“二次施設”は、臨床試料を評価する商業的検査試験室などの試験室を表わし、ケア施設から離れた場所（すなわち異なる場所）にあってもよい。
20

【0024】

[0025] ある態様においては、グレリン濃度を測定する段階とグレリン濃度を腎機能に直接関連させる段階の一方または両方をケア施設または二次施設の場で実施する。

[0026] グレリン濃度は当技術分野で既知のアッセイ法を用いて測定できる。アッセイ法には、いずれかの市販のアッセイまたは市販されていないアッセイを含めることができる。一般にアッセイ法は、グレリン濃度を測定すべき組織または生体液のタイプに基づいて選択される。たとえばグレリン分子上の1以上のエピトープに対して反応性のモノクローナル抗体を利用する市販のモノクローナル抗体ベースのイムノアッセイを用いて、血清グレリン濃度を測定できる。

【0025】

[0027] ある態様においては、エンザイムイムノアッセイ法、酵素結合イムノソルベントアッセイ法、免疫蛍光アッセイ法、ラジオイムノアッセイ法、ウェスタンブロットアッセイ法、生化学的アッセイ法、酵素アッセイ法または比色アッセイ法のうち1以上を用いてグレリン濃度を測定する。多様な標識および結合技術が当業者に既知であり、各種のアッセイ法に使用できる。
30

【0026】

[0028] 試料中のグレリン濃度をネコ類の体重に対して調整しなくてもよく、調整してもよい。非調整濃度は、重量/体積濃度単位、たとえばmg/l、 μ g/l、もしくはng/l、またはモル濃度単位、たとえば μ mol/l、nmol/l、もしくはpmol/lで表わすことができる。調整濃度は同様な単位で、ただし体重（BW）を除数として、たとえばmg/l/kg BW、pmol/l/kg BWなどで表わすことができる。
40

【0027】

[0029] 本発明は、ネコ類において腎疾患を診断する方法であって、ネコ類の組織または生体液における実測グレリン濃度を測定し、そして実測グレリン濃度を正常な腎機能の指標となる基準グレリン濃度と比較することを含み、その際、基準濃度より低い実測濃度は腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である方法をも提供する。

【0028】

[0030] 本明細書中で“実測グレリン濃度（observed ghrelin level）”は、診断を行うべきネコ類からの組織または生体液から測定されたグレリン濃度である。

[0031] 基準グレリン濃度は、一般に正常な腎機能の指標となるものである。基準濃度
50

は、正常な腎機能をもつ1匹以上のネコ類から得た1以上の生体試料から確立できる。一般に、基準濃度は同一品種または同一タイプの品種のネコ類について確立される。さらに、特定の年齢グループのネコ類について、および/または性毎に、基準濃度を確立することが望ましい。基準グレリン濃度は、公表された記録データ、たとえば文献中に公表されたグレリン値、または記録データに基づく標準値から確立することもできる。

【0029】

[0032] ある態様において、基準グレリン濃度は、診断を行う専門家がアクセス可能なデータベースから得ることができる。

[0033] ある態様においては、実測グレリン濃度を第1のネコ類において測定し、基準グレリン濃度を第2のネコ類において測定する；その際、第2のネコ類は正常な腎機能をもつ。

10

【0030】

[0034] 他の態様においては、実測グレリン濃度および基準グレリン濃度を、同一のネコ類において異なる時点で測定する。たとえば第1時点でグレリンのベースライン濃度または基準濃度を確立することができる。その後の1以上の時点で測定したグレリン濃度を実測グレリン濃度とみなすことができる。実測グレリン濃度と基準グレリン濃度を、一般に少なくとも約4時間離れた、たとえば少なくとも約8時間離れた、少なくとも約12時間離れた、少なくとも約24時間離れた、少なくとも約3日離れた、少なくとも約7日離れた、または少なくとも約1カ月離れた時点で得た生体試料において測定する。

【0031】

[0035] ある態様において、基準濃度より低い実測グレリン濃度は腎疾患の指標である。他の態様において、基準濃度より低い実測グレリン濃度は腎疾患に対する罹患性の指標である。具体的には、基準グレリン濃度より少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%低い実測グレリン濃度は、腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である。一般に、基準濃度と実測濃度の差が大きいほど、より大きい腎機能低下またはより重篤な腎疾患状態の指標となる。

20

【0032】

[0036] 腎疾患は、普通は初期にはネコ類の飼育者により検出および/または管理されることなく経時進行する。腎疾患が外から見て明らかになるまでには、腎機能は既に大幅に低下している。しかし、腎疾患をその発症の時点で検出すれば、またはネコ類が腎疾患に対する素因をもつと同定されれば、その動物の健康を管理して疾患の影響を最小限に抑えることができる。

30

【0033】

[0037] 本発明は、ネコ類において腎疾患の発症を検出する方法であって、ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度をある期間にわたってモニターすることを含み；その際、いずれかの時点でグレリン濃度が健常な腎機能の指標となる初期濃度に対して低下を示した場合に発症が検出される方法を提供する。

【0034】

[0038] この方法によれば、ネコ類におけるグレリン濃度をある期間にわたってモニターし、その期間のいずれかの時点でグレリン濃度が初期グレリン濃度に対比して低下した場合に発症が検出される。この低下は統計的に有意な可能性があるが、必ずしも有意ではない。

40

【0035】

[0039] グレリン濃度のモニタリングは、いずれか好都合な間隔で、たとえばほぼ1時間毎、1日2回、1日1回、週2回、週1回、月1回、2カ月に1回、年2回、または年1回の間隔で実施できる。

【0036】

[0040] 本発明はさらに、ネコ類のための処置計画を選択する方法であって、(a)ネコ類の組織または生体液におけるグレリン濃度を測定し；(b)腎機能をグレリン濃度と直接関連させることにより腎機能を評価し；そして(c)その腎機能に適切な処置計画を同定す

50

ることを含む方法を提供する。

【0037】

[0041] 1 態様は、場合により(d)こうして同定した処置計画を採用するようにネコ類の飼育者に指示する追加段階を含む。そのような態様はネコ類に対する処置計画を処方する方法とみなすことができる。

【0038】

[0042] 腎機能に適切な処置計画は、ネコ類の飼育者がいずれか適切な伝達手段により伝達される情報に基づいて選択することができ、あるいはヘルスケア専門家が処方または示唆することができる。処置計画は食事介入もしくは医薬介入または両方を含むことができる。

10

【0039】

[0043] 食事介入は、ネコ類が摂取するための組成物の供給によるものであってもよい。組成物は、評価した腎機能に適切な栄養素濃度をもつ。具体的には、そのような組成物は栄養組成物、たとえば食物組成物、サプリメント、おやつ(treat)または玩具であってもよく、サプリメント、おやつおよび玩具の一部(ただし全体ではない)自体が食物組成物であることを明記する。食物組成物を、たとえば動物が摂食でき、あるいは給餌により動物に与えることができる。本発明に有用な食物組成物は一般に、健常な腎機能または障害のある腎機能をもつネコ類に給餌するために栄養的に適応させたものである。食物組成物は、特定の品種、年齢、性別など、ネコ類の特殊な栄養要求に特に適応させることができる。食物組成物は処方により、または処方なしで入手できる。

20

【0040】

[0044] 腎機能に適切な医薬介入は、療法上有効な処置計画に従って少なくとも1種類の腎薬物をネコ類に投与することを含むことができる。たとえば、そのような腎薬物はACE阻害薬、エンドセリン阻害薬、血管ペプチド(vasopeptide)阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬、H2受容体アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、細胞保護薬、制吐薬、アンドロゲン、エリスロポエチン、ホスフェート結合薬、カルシトリオール(calcitriol)、およびその組み合わせから選択することができる。

【0041】

[0045] 前記の処置計画を、健常であるかまたは障害があるかに応じてその腎機能に必要もしくは適切なある頻度で、またはある期間、継続することができる。具体的には、ある処置計画を少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約6カ月、少なくとも約1年、またはたとえば獣医もしくは他のヘルスケア専門家が必要もしくは適切と判断した他のある期間、継続することができる。

30

【0042】

[0046] 本発明はさらに、ネコ類において腎機能を管理するための処置計画の有効性を評価する方法であって、(a)処置計画の開始前にネコ類の組織または生体液におけるベースライングレリン濃度を確立し；(b)処置計画の開始後に少なくとも1つの時点で実測グレリン濃度をモニターし；そして(c)実測濃度をベースライン濃度と比較することを含み；その際、ベースライン濃度に対比した実測濃度の維持または上昇はその処置計画の有効性の指標である方法を提供する。

40

【0043】

[0047] ベースライングレリン濃度は、特定の処置計画をネコ類で始める前に確立される。次いで前記のように、処置計画の開始後に1以上の時点で実測グレリン濃度をモニターする。ベースライン濃度に対比した実測濃度を、個々に、または総合して、腎機能管理における処置計画の有効性の指標とすることができる。たとえば、ベースライン濃度に対比した実測濃度の維持または上昇は、その処置計画の有効性の指標である。

【0044】

[0048] 下記のものを含む診断キットも提供される：(a)ネコ類から得た生体試料における実測グレリン濃度を測定するための1以上の試験材料；ならびに(b)下記を含む情報を保有する、利用者がアクセス可能な1以上の媒体：(i)ネコ類に適切な基準グレリン濃

50

度；および(ii)実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎機能に直接関連させるか、または実測グレリン濃度を基準濃度に対比して腎疾患の存在もしくは腎疾患に対する罹患性に逆相関させるアルゴリズム。前記の態様の場合のように、基準濃度より低い実測濃度は腎疾患またはそれに対する罹患性の指標である。

【0045】

[0049] 本明細書中で「利用者がアクセス可能な」媒体には、指示、情報、アルゴリズムおよび/またはデータを検索可能な状態で収容または蓄積できるあらゆる媒体、たとえば書類、ディスク、メモリーチップ、カード、コンピューターまたはネットワークが含まれる。アルゴリズムは一般にソフトウェアアルゴリズムである。

【0046】

[0050] キットは、実験装置を必要としないように、場合により自給式である。場合により、キットはさらに生体試料採集器具を含む。キットは、グレリン濃度を測定するための前記に挙げたアッセイ法を含む多様なアッセイ法のうち1以上を採用することができる。標準品および標準添加物を収容して、生体試料におけるグレリン濃度を定量する際の検量のために使用することができる。

【0047】

[0051] ある態様において、1以上の試験材料は1以上の試薬を含むことができる。他の態様において、キットの1以上の試験材料は少なくとも1種類の抗体、たとえばグレリンに対するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を含むことができる。抗体を固体支持体に固定化することができる。たとえばELISAを利用して試料におけるグレリン濃度を測定できる。ELISAは、ポリマーなどの固体支持体への抗体の結合を伴うことができる。グレリンを含む試料を導入して抗体と接触させることができ、その際、信号(たとえば発色信号)発生処理を施して光学検出可能な信号を形成させることができる。

【0048】

[0052] 1態様においてキットは、試料中のグレリンに特異的に結合する第1抗体、および生成した第1抗体とグレリンの複合体に特異的に結合する第2抗体を含む。第2抗体を固体支持体に固定化させることができる。たとえば、第2抗体が第1抗体/グレリン複合体に結合すると、第2抗体は反応を誘発し、たとえば検出可能な変色を生じることができる。

【0049】

[0053] 診断キットは、さらに(a)ネコ類における腎機能の評価もしくは腎疾患の診断に関する、または(b)その腎機能もしくは腎疾患に適切な前記の処置計画の示唆もしくは処方に関する情報または指示を伝達するための手段を含むことができる。

【0050】

[0054] 伝達手段は、キットの他の構成要素を収容したパッケージに添付または内包することができる。いずれか適切な形態の伝達手段、たとえば文書、たとえばラベル、パンフレット、広告もしくはパッケージ挿入物、コンピューター可読のデジタル媒体もしくは光学媒体、たとえばディスクもしくはCD、オーディオプレゼンテーション、たとえば録音テープもしくはCDによるもの、またはビジュアルプレゼンテーション、たとえばビデオテープもしくはDVDによるものを使用できる。伝達手段は他のいずれかの場所、たとえばウェブサイトにある追加情報に言及してもよい。

【0051】

[0055] さらに他の態様においては、ネコ類におけるグレリン濃度に対する腎機能の直接相関に関する情報を伝達するための手段であって、製品ラベル、パッケージ挿入物、パンフレット、ちらし、広告、公開発表、録音テープ、ビデオテープ、DVD、CD-ROM、コンピューター可読のチップ、カードもしくはディスク、コンピューターメモリー、またはウェブページのうち1以上を含む手段が提供される。

【0052】

[0001] 本明細書に記載した特定の方法、プロトコルおよび試薬は変更できるので、本発明はそれらに限定されない。さらに、本明細書中で用いた専門用語は特定の態様を記述

10

20

30

40

50

するためのものにすぎず、本発明の範囲を限定するためのものではない。本明細書および特許請求の範囲で用いる単数形には、そうではないことが状況から明示されない限り、複数表示が含まれる。用語 "含む (comprise、comprises、comprising)" も除外ではなく包括と解釈すべきである。

【0053】

[0002] 別途定義しない限り、本明細書中で用いるすべての技術用語および科学用語ならびにいずれかの頭字語は、本発明の分野の当業者が一般に理解しているものと同じ意味をもつ。本明細書に記載したものと類似または均等な方法および物質をいずれも本発明の実施に使用できるが、好ましい方法、デバイスおよび物質を本明細書に記載する。

【0054】

[0003] 本明細書中に述べたすべての特許、特許出願および刊行物を、それらに開示された、本発明に関して使用できる化合物、処理、手法、操作、技術、物品、ならびに他の組成物および方法を記述および開示するために、法律が許す範囲で本明細書に援用する。しかし、本明細書中のいずれも、本発明が先の発明によるそのような開示に先行する資格をもたないと認めたと解釈すべきではない。

【0055】

実施例

[0056] 以下の本発明の好ましい態様の例により本発明をさらに説明することができるが、これらの例は説明のために含まれるにすぎず、別途明示しない限り、本発明の範囲を限定するためのものではないことは理解されるであろう。実施例は、基準グレリン濃度と対比したグレリン濃度が腎機能および腎疾患またはそれに対する罹患性の指標となりうることを説明する試験の形をとる。

【0056】

[0057] 試験前に、40匹のネコに、最小栄養要求を満たすのに十分な栄養素を含有する同一飼料を与える。これらのネコは腎疾患の徴候を示さない。試験の開始時にネコを10匹ずつの4グループに分け、各グループに4種類の市販のキャットフードのうち1つを割り当てる。ネコにそれらの割り当てられた飼料を1日1回、30日間与える。ネコには毎日新鮮な飼料を与え、飼料を20時間摂取できる状態にする。

【0057】

[0058] ゼロ日目と30日目に血液を採取し、尿を採集する。血清においてグレリン濃度およびBUN濃度を測定し、尿において常法により微量アルブミン尿 (microalbuminuria) を測定する。微量アルブミン尿測定はHeska ERDキットにより実施される。グレリン分析にはELISAを利用する。クレアチニンおよびBUNはルーティンの化学スクリーニング分析による。表1は、30日目に測定した血中代謝産物および尿比重を示す。

【0058】

10

20

30

【表 1】

表 1

試験 30 日目の血液および尿の腎機能指標の濃度

	飼料 1	飼料 2	飼料 3	飼料 4
血清グレリン, ng/ml	1.65	1.66	1.96	1.46
BUN, mg/dl	20.94	22.61	19.86	26.13
血中クレアチニン, mg/dl	1.07	1.18	1.08	1.03
BUN 対クレアチニン比	19.6	19.18	19.15	29.27
尿比重	1.041	1.034	1.037	1.048
微量アルブミン尿, mg/dl	0	0.8	0.4	0.325

10

【 0 0 5 9 】

[0059] 4種類の飼料はそれぞれ異なる濃度の各種栄養素を含有し、少なくともBUN濃度により示されるように、腎機能に関して異なる結果をもたらす。これらの結果は、低濃度のグレリンが意外にも、腎機能障害の指標であることが知られている高濃度のBUNと関連

20

【 0 0 6 0 】

[0060] 本明細書には、本発明の代表的な好ましい態様を開示し、特定の用語を用いたが、それらは一般的な説明の意味で用いたにすぎず、限定のためのものではなく、本発明の範囲は特許請求の範囲に記載されている。明らかに、以上の教示からみて本発明の多数の改変および変更が可能である。したがって、添付した特許請求の範囲の記載の範囲内で、具体的に記載した以外の形で本発明を実施できることを理解すべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/062642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/50 G01N33/74		
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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, 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	YOSHIMOTO AKIHIRO ET AL: "Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 13, no. 11, November 2002 (2002-11), pages 2748-2752, XP002390260 ISSN: 1046-6673	19
A	page 2749, column 1 -----	1-18
X	WO 2005/094200 A (UNIV FLORIDA [US]) 13 October 2005 (2005-10-13) claim 62 -----	19
<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 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 June 2007		Date of mailing of the international search report 18/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hinchliffe, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/062642**Box 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.: 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: 19
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006/062642

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-15 are directed to a diagnostic method practised on the animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
Although claims 16,17 are disguised methods of treatment of the animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 20,21

Excepted from search under Rule 39(v) PCT

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 19

Only the contents of the kit claim 19 pertaining to immunological/chemical test materials used to detect ghrelin have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/062642

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005094200 A	13-10-2005	CA 2529759 A1 EP 1718327 A2	13-10-2005 08-11-2006

フロントページの続き

(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, 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, 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, LV, 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

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 ヤムカ, ライアン・マイケル

アメリカ合衆国カンザス州 6 6 6 1 0 , トピーカ, サウスウエスト・ケイ 4 ・ハイウェイ 1 2 4
4 9

(72)発明者 フリーセン, キム・ジーン

アメリカ合衆国カンザス州 6 6 6 1 4 , トピーカ, サウスウエスト・アーヴォニア・プレイス 2
1 4 0

专利名称(译)	通过测量猫的ghrelin激素浓度来评估肾功能的方法		
公开(公告)号	JP2009525485A	公开(公告)日	2009-07-09
申请号	JP2008553240	申请日	2006-12-28
[标]申请(专利权)人(译)	希尔氏宠物营养品公司		
申请(专利权)人(译)	希尔斯宠物玉女山公司		
[标]发明人	ヤムカライアンマイケル フリーセンキムジーン		
发明人	ヤムカ,ライアン・マイケル フリーセン,キム・ジーン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/74		
FI分类号	G01N33/53.B G01N33/543.545.A		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	60/754506 2006-02-03 US		
其他公开文献	JP4723655B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

(1) 确定所述猫科动物的组织或生物流体的生长激素释放肽水平，和通过在肾功能直接相关以生长素释放肽水平，评估肾功能的猫科动物中
 (2) 猫的方法，和肾脏疾病提供了诊断方法，猫科动物组织或者测量生物流体中测得的生长素释放肽浓度，并将测得的生长素释放肽浓度与指示正常肾功能的参考生长素释放肽浓度进行比较，其中测得的浓度低于参考浓度是肾脏疾病或发病率作为性别指标的方法。

	飼料1	飼料2	飼料3	飼料4
血清グレリン, ng/ml	1.65	1.66	1.96	1.46
BUN, mg/dl	20.94	22.61	19.86	26.13
血中クレアチニン, mg/dl	1.07	1.18	1.08	1.03
BUN 対クレアチニン比	19.6	19.18	19.15	29.27
尿比重	1.041	1.034	1.037	1.048
微量アルブミン尿, mg/dl	0	0.8	0.4	0.325