

【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1部門第1区分

【発行日】令和1年8月15日(2019.8.15)

【公表番号】特表2018-523469(P2018-523469A)

【公表日】平成30年8月23日(2018.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2018-032

【出願番号】特願2018-500637(P2018-500637)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

A 6 1 K 38/49 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

G 0 6 Q 50/22 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/686 Z

A 6 1 K 38/49

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/10

G 0 6 Q 50/22

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 1 2 M 1/00 A

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月8日(2019.7.8)

【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】

a) 対象からの試料中の末梢循環細胞外DNAの対象レベルを測定するステップ;

b) 前記対象レベルを、末梢循環細胞外DNAの参照レベルと比較するステップであって、前記参照レベルは、参照試料中の末梢循環細胞外DNAのレベルを示し、前記参照試料は、疑似脳卒中試料であるステップ;および

c) 前記試料または前記参照試料が末梢循環細胞外DNAより高いレベルを有するかを決定するステップ

を含む方法。

【請求項2】

前記対象レベルが、前記参照レベルよりも高い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が虚血性脳卒中対象である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象レベルに基づいて、虚血性脳卒中症状発症の時間を決定するステップをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記決定するステップに基づいて、疑似脳卒中から虚血性脳卒中を区別するステップをさらに含み、前記対象レベルが、前記参照レベルよりも高い場合に、前記対象は虚血性脳卒中対象である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記区別するステップが、少なくとも 80% の感度および少なくとも 75% の特異性で実施される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記試料中の前記末梢循環細胞外 DNA が後成的マーカーを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記後成的マーカーが 1 つまたは複数のタイプの細胞に特異的である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記後成的マーカーが、アセチル化、メチル化、ユビキチン化、リン酸化、SUMO 化、リボシル化、シトルリン化またはその任意の組合せを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記試料が血液またはその分画を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

脳卒中重症度、前記対象の自然免疫系の活性化または脳卒中により誘導された損傷が、前記対象レベルと正に相関している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象からの前記試料中の血液細胞のプロファイルを測定するステップをさらに含み、血液細胞の前記プロファイルが、前記試料中の白血球分化、筋肉型クレアチンキナーゼおよび脳型クレアチンキナーゼのレベル、ヘマトクリットパーセント、プロトロンビン時間、白血球数、リンパ球数、血小板数、好中球パーセントまたはそれらの組合せを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記測定するステップが、前記試料中の前記末梢循環細胞外 DNA における遺伝子またはその断片のレベルを決定するステップを含み；前記遺伝子またはその断片のレベルが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応によって決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記遺伝子が、テロメラーゼ逆転写酵素、ベータグロビン、分化抗原群 240D、アルブミンファミリーのメンバー、リボヌクレアーゼ P RNA 構成要素 H1、Alu J エlement、内因性レトロウイルスグループ 3、グリセルアルデヒド 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ、N - アセチルグルコサミンキナーゼまたはアルコールデヒドロゲナーゼをコードする、請求項 13 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

本明細書に記載の一部の実施形態が本明細書に示され説明されたが、そのような実施形態は単なる例示として提供される。多くの変形、変更、および置換が、本明細書で提供される開示から逸脱することなく、当業者に思い浮かぶであろう。本明細書に記載の実施形態に対する様々な代替物を、本明細書に記載の方法を実施する際に用いることができることを理解すべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

a. 対象からの試料中の無細胞核酸のレベルを測定するステップ;
b. 無細胞核酸の前記レベルを参照試料中の無細胞核酸の参照レベルと比較するステップであって、前記参照試料は疑似脳卒中対象からのものであるステップ; および
c. 前記試料または前記参照試料が無細胞核酸のより高いレベルを有するかを決定するステップ
を含む方法。

(項目2)

虚血性脳卒中を評価するステップをさらに含み、前記評価するステップが虚血性脳卒中を疑似脳卒中から区別する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記評価するステップが少なくとも80%の感度および少なくとも75%の特異性で虚血性脳卒中を疑似脳卒中から区別する、項目2に記載の方法。

(項目4)

a. 対象からの試料中の無細胞核酸のレベルを測定するステップ;
b. 無細胞核酸の前記レベルを参照試料中の無細胞核酸の参照レベルと比較するステップであって、前記参照試料は非虚血性脳卒中対象からのものであるステップ; および
c. コンピュータシステムを使用して前記対象で虚血性脳卒中を評価するステップであって、少なくとも80%の感度および少なくとも75%の特異性で虚血性脳卒中を非虚血性脳卒中から区別するステップ
を含む方法。

(項目5)

a. 後成的マーカーを有する無細胞核酸のレベルを測定するステップであって、前記無細胞核酸が虚血性脳卒中を有することが疑われる対象からの試料中にあるステップ、
b. 無細胞核酸の前記レベルを参照試料中の前記後成的マーカーを有する無細胞核酸の参照レベルと比較するステップであって、前記参照試料は健康対照対象または疑似脳卒中対象からのものであるステップ
を含む方法。

(項目6)

a. 虚血性脳卒中を有することが疑われる対象からの試料中の無細胞核酸のレベルを測定するステップ;
b. 前記無細胞核酸のサブグループのレベルを測定するステップであって、前記無細胞核酸の前記サブグループが後成的マーカーを有するステップ;
c. 無細胞核酸の前記レベルと前記無細胞核酸のサブグループの前記レベルの間の比を決定するステップ;
d. 前記比を、参照試料中の無細胞核酸のレベルと前記参照試料中の前記無細胞核酸のサブグループのレベルの間の比である参照比と比較するステップであって、前記参照試料中の前記無細胞核酸の前記サブグループが前記後成的マーカーを有し、前記参照試料が健康対照対象または疑似脳卒中対象からのものであるステップ
を含む方法。

(項目7)

(c) コンピュータシステムを使用して前記対象で虚血性脳卒中を評価するステップをさらに含み、前記評価するステップが虚血性脳卒中を健康対照または疑似脳卒中から区別する、項目5または6に記載の方法。

(項目 8)

前記評価するステップが少なくとも 80%の感度および少なくとも 75%の特異性で虚血性脳卒中を健康対照または疑似脳卒中から区別する、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記無細胞核酸のうちの少なくとも 1 つが後成的マーカーを含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記後成的マーカーが 1 つまたは複数のタイプの細胞に特異的である、項目 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記後成的マーカーが神経血管単位からの細胞に特異的である、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記後成的マーカーが、アセチル化、メチル化、ユビキチン化、リン酸化、SUMO化、リボシル化、シトルリン化またはその任意の組合せを含む、項目 5 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記感度が少なくとも 85%である、項目 3、4 または 8 に記載の方法。

(項目 14)

前記特異性が少なくとも 80%である、項目 3、4、8 または 13 に記載の方法。

(項目 15)

(a) の前記測定するステップが、前記試料中の前記無細胞核酸のうちの少なくとも 1 つに結合するプローブを使用して実施される、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

(b) の前記測定するステップが、前記無細胞核酸の前記サブグループのうちの少なくとも 1 つの無細胞核酸に結合するプローブを検出する後成的マーカーを使用して実施される、項目 6 に記載の方法。

(項目 17)

(a) の前記測定するステップが、前記試料中の遺伝子またはその断片のレベルを決定することによって実施される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記遺伝子が、テロメラーゼ逆転写酵素、ベータグロビン、分化抗原群 240D、アルブミンファミリーのメンバー、リボヌクレアーゼ P、RNA 構成要素 H1、Alu エlement、内因性レトロウイルスグループ 3、グリセルアルデヒド 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ、N - アセチルグルコサミンキナーゼまたはアルコールデヒドロゲナーゼをコードする、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記無細胞核酸が無細胞 DNA または無細胞 RNA を含む、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記 RNA または DNA が神経血管単位中の細胞に特異的である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記無細胞核酸のうちの少なくとも 1 つが好中球細胞外トラップに由来する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記試料が血液またはその分画を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

脳卒中重症度、前記対象の自然免疫系の活性化または脳卒中により誘導された損傷が、

前記試料中の無細胞核酸の前記レベルと正に相関している、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記対象に処置を投与するステップをさらに含む、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記試料中の無細胞核酸の前記レベルが無細胞核酸の前記参照レベルより高いならば前記投与するステップが実施され、前記試料中の無細胞核酸の前記レベルが無細胞核酸の前記参照レベルと等しいかまたはそれより低いならば前記投与するステップが実施されない、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記対象で虚血性脳卒中症状発症の時間を決定するステップをさらに含み、虚血性脳卒中症状発症の前記時間が、前記試料中の無細胞核酸の前記レベルを虚血性脳卒中症状発症の前記時間と相関させることによって決定される、項目24～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記試料中の無細胞核酸の前記レベルが無細胞核酸の前記参照レベルと比較して少なくとも1倍より高いとき、前記対象で虚血性脳卒中を検出するステップをさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記試料中の無細胞核酸の前記レベルが無細胞核酸の前記参照レベルと比較して少なくとも3倍より高いとき、前記対象で前記虚血性脳卒中が検出される、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記比が前記参照比と比較してより高いとき、虚血性脳卒中が前記対象で検出される、項目6に記載の方法。

(項目30)

前記対象で血液細胞のプロファイルを測定するステップをさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

血液細胞の前記プロファイルが、前記試料中の白血球分化、筋肉型クレアチンキナーゼおよび脳型クレアチンキナーゼのレベル、ヘマトクリットパーセント、プロトロンビン時間、白血球数、リンパ球数、血小板数、好中球パーセントまたはそれらの組合せを含む、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記対象をモニタリングするために異なる時点で(a)および(b)を繰り返すステップをさらに含む、項目5に記載の方法。

(項目33)

前記対象をモニタリングするために異なる時点で(a)、(b)、(c)および(d)を繰り返すステップをさらに含む、項目6に記載の方法。

(項目34)

前記試料が無細胞核酸のより高いレベルを有するかを決定するステップが、前記対象が虚血性脳卒中対象であることを示す、項目1に記載の方法。

(項目35)

対象における虚血性脳卒中を評価するためのキットであって、

a. 前記対象からの試料中の無細胞核酸のレベルを測定するためのプローブであって、前記試料中の前記無細胞核酸のうちの少なくとも1つに結合するプローブ；および

b. 前記無細胞核酸のうちの少なくとも1つへの前記プローブの前記結合を検査するための検出試薬を含むキット。

(項目36)

対象における虚血性脳卒中を評価するためのキットであって、

a. 前記対象からの試料中の後成的マーカーを有する無細胞核酸のレベルを測定するためのプローブであって、前記後成的マーカーを有する前記無細胞核酸に結合するプローブ；および

b. 前記無細胞核酸との前記プローブの前記結合を検査するための検出試薬を含むキット。

(項目37)

状態を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a. プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中の2つまたはそれよりも多くのバイオマーカーを含むバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記プローブはバイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合するステップ；

b. 前記試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップであって、前記参照は、健康対照対象および疑似脳卒中対象におけるバイオマーカーの前記群の発現を含むステップ；ならびに

c. コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、少なくとも92%の感度および少なくとも92%の特異性で健康対照からの虚血性脳卒中および疑似脳卒中からの虚血性脳卒中を区別するステップを含む方法。

(項目38)

状態を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a. プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中の2つまたはそれよりも多くのバイオマーカーを含むバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記プローブはバイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合するステップ；

b. 前記試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップであって、前記参照は、非虚血性脳卒中対象におけるバイオマーカーの前記群の発現であるステップ；ならびに

c. コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、評価することがバイオマーカーの前記群中の2つのバイオマーカーの発現に基づき少なくとも92%の感度および少なくとも92%の特異性を有するステップを含む方法。

(項目39)

前記プローブが標識されている、項目37または38に記載の方法。

(項目40)

状態を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a. 標識プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記標識プローブはバイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が以下のうちの2つまたはそれよりも多くを含むステップ；

i. 炭疽毒素受容体、

ii. セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ、

iii. ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼ、および

iv. 分化抗原群ファミリーメンバー；

b. 前記試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップであって、前記参照は、非虚血性脳卒中対象におけるバイオマーカーの前記群の発現であるステップ；ならびに

c. コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップ

を含む方法。

(項目41)

バイオマーカーの前記群が炭疽毒素受容体を含み、前記炭疽毒素受容体が炭疽毒素受容体2である、項目37～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

バイオマーカーの前記群がセリン/トレオニン-プロテインキナーゼを含み、前記セリン/トレオニン-プロテインキナーゼがセリン/トレオニン-プロテインキナーゼ3である、項目37～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

バイオマーカーの前記群がピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼを含み、前記ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼがピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム4である、項目37～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

バイオマーカーの前記群が分化抗原群ファミリーメンバーを含み、前記分化抗原群ファミリーメンバーが分化抗原群163である、項目37～43のいずれか一項に記載の方法

。

(項目45)

バイオマーカーの前記群中の少なくとも1つのバイオマーカーの発現が前記参照と比較して少なくとも1倍増加するとき、前記対象における虚血性脳卒中を検出するステップをさらに含む、項目37～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

バイオマーカーの前記群が、
i . ミエリンおよびリンパ球タンパク質、
ii . R a s - E R K 経路の阻害剤、
iii . D N A 結合ファミリーの阻害剤のメンバー、
iv . リソソームシステインプロテイナーゼ、
v . 運動タンパク質、および
vi . 色素上皮層由来因子の受容体

の1つまたは複数をさらに含む、項目40～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

R a s - E R K 経路の前記阻害剤が G R B 2 関連アダプタータンパク質である、項目46に記載の方法。

(項目48)

D N A 結合ファミリーの阻害剤の前記メンバーが D N A 結合阻害剤3である、項目46～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記リソソームシステインプロテイナーゼがカテプシンであり、前記カテプシンはカテプシンZである、項目46～48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記運動タンパク質がキネシン様タンパク質であり、前記キネシン様タンパク質がキネシン様タンパク質1Bである、項目46～49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

色素上皮層由来因子の前記受容体がプレキシンドメイン含有タンパク質であり、前記プレキシンドメイン含有タンパク質がプレキシンドメイン含有タンパク質2である、項目46～50に記載の方法。

(項目52)

炭疽毒素受容体2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム4および分化抗原群163のうちの少なくとも1つの発現が前記参照と比較して少なくとも1倍増加するとき、ならびにミエリンおよびリンパ球タンパク質、 G R B 2 関連アダプタータンパク質および D N A 結合阻害剤3のう

ちの少なくとも1つの発現が前記参照と比較して少なくとも1倍減少するとき、前記対象における虚血性脳卒中を検出するステップをさらに含む、項目51に記載の方法。

(項目53)

状態を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a. 標識プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記標識プローブはバイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム4および分化抗原群163の2つまたはそれよりも多くを含むステップ；

b. バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップであって、前記参照は、非虚血性脳卒中対象におけるバイオマーカーの前記群の発現であるステップ；ならびに

c. コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、それにより、前記参照における前記2つまたはそれよりも多くのバイオマーカーの発現より多い量での前記試料における前記2つまたはそれよりも多くのバイオマーカーの前記発現は虚血性脳卒中を示すステップ

を含む方法。

(項目54)

バイオマーカーの前記群が、ミエリンおよびリンパ球タンパク質、GRB2関連アダプタータンパク質、DNA結合阻害剤3、カテプシンZ、キネシン様タンパク質1Bおよびプレキシンドメイン含有タンパク質2の1つまたは複数をさらに含む、項目53に記載の方法。

(項目55)

バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム4および分化抗原群163を含むバイオマーカーの第1のサブグループ、ならびに、ミエリンおよびリンパ球タンパク質、GRB2関連アダプタータンパク質およびDNA結合阻害剤3の1つまたは複数を含むバイオマーカーの第2のサブグループを含み、前記参照と比較して、バイオマーカーの前記第1のサブグループの発現が少なくとも1倍増加し、バイオマーカーの前記第2のサブグループの発現が少なくとも1倍減少するとき、前記対象における虚血性脳卒中が検出される、項目54に記載の方法。

(項目56)

バイオマーカーの前記第1のサブグループがカテプシンZ、キネシン様タンパク質1Bおよびプレキシンドメイン含有タンパク質2の1つまたは複数をさらに含む、項目55に記載の方法。

(項目57)

バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム4および分化抗原群163、カテプシンZ、キネシン様タンパク質1Bおよびプレキシンドメイン含有タンパク質2を含むバイオマーカーの第1のサブグループ、ならびに、ミエリンおよびリンパ球タンパク質、GRB2関連アダプタータンパク質およびDNA結合阻害剤3を含むバイオマーカーの第2のサブグループを含み、前記参照と比較して、バイオマーカーの前記第1のサブグループの発現が少なくとも1倍増加し、バイオマーカーの前記第2のサブグループの発現が少なくとも1倍減少するとき、前記対象における虚血性脳卒中が検出される、項目54に記載の方法。

(項目58)

前記対象における虚血性脳卒中が少なくとも90%の感度および少なくとも90%の特異性で検出される、項目45、52、55~57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 を含み、前記対象における虚血性脳卒中が少なくとも 9 8 % の感度および少なくとも 9 8 % の特異性で検出される、項目 5 3 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記対象における虚血性脳卒中症状発症から 2 4 時間以内に前記プローブを前記試料と接触させる、項目 3 7 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記プローブがポリヌクレオチドまたはポリペプチドまたはその一部を含む、項目 3 7 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記プローブが、

a . バイオマーカーの前記群の mRNA とハイブリダイズするか；

b . バイオマーカーの前記群の mRNA に由来する DNA とハイブリダイズするか；または

c . バイオマーカーの前記群のタンパク質に結合する、
項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記非虚血性脳卒中対象が一過性虚血発作、非虚血性脳卒中、出血性脳卒中または疑似脳卒中を有する、項目 4、3 8、4 0 または 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

バイオマーカーの前記群の前記発現が、将来の虚血性脳卒中の予測的指標であるか、またはバイオマーカーの前記群の前記発現が虚血性脳卒中重症度の指標である、項目 3 7 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記対象における虚血性脳卒中症状発症の時間を決定するステップをさらに含み、虚血性脳卒中症状発症の前記時間が、前記試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現を虚血性脳卒中症状発症の前記時間と関連させることによって決定される、項目 3 7 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

虚血性脳卒中が虚血性脳卒中症状発症から 4 . 5 時間以内に検出される、項目 4 5、5 2、5 5 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

虚血性脳卒中が検出されるならば前記対象における虚血性脳卒中を処置するための処置を投与するステップをさらに含む、項目 3 7 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記処置が組織プラスミノゲン活性化因子を含む、項目 2 5 または 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記試料が血液または血液の分画である、項目 3 7 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記対象における血液細胞のプロファイルを測定するステップをさらに含む、項目 3 7 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

血液細胞の前記プロファイルが、前記試料中の白血球分化、筋肉型クレアチンキナーゼおよび脳型クレアチンキナーゼのレベル、ヘマトクリットパーセント、プロトロンビン時間、白血球数、リンパ球数、血小板数、好中球パーセントまたはその組合せを含む、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップが、前記対象における虚血性脳卒中のリスクを評価するステップを含む、項目 37 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 73)

前記状態が虚血性脳卒中である、項目 37 ~ 72 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 74)

前記状態が疑似脳卒中である、項目 37 ~ 72 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 75)

バイオマーカーの前記群の 1 つまたは複数のバイオマーカーの発現が前記参照と比較して増加するとき、前記対象において虚血性脳卒中の可能性がある、項目 37 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 76)

バイオマーカーの前記群の 1 つまたは複数のバイオマーカーの発現が前記参照と比較して減少するとき、前記対象において虚血性脳卒中の可能性がある、項目 37 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 77)

前記対象をモニタリングするために異なる時点で (a)、(b) および (c) を繰り返すステップをさらに含む、項目 1 ~ 4、37、38、40 または 53 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 78)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a . プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記プローブはバイオマーカーの群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 163 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップ; ならびに

c . コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、評価することが少なくとも 90% の感度および少なくとも 90% の特異性を有するステップ

を含む方法。

(項目 79)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a . イムノアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応およびその組合せからなる群から選択されるアッセイを使用して、試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 163 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップ; ならびに

c . コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップ

を含む方法。

(項目 80)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a . プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記プローブはバイオマーカーの群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、

セリン/トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップ; ならびに

c . コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、バイオマーカーの前記群中の少なくとも 1 つのバイオマーカーの発現が少なくとも 1 倍増加するならば、前記対象における虚血性脳卒中が検出されるステップを含む方法。

(項目 8 1)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価する方法であって、

a . イムノアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応およびその組合せからなる群から選択されるアッセイを使用して、前記対象からの試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記アッセイが標識プローブのパネルを前記試料と接触させることによって実施され、前記標識プローブはバイオマーカーの群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップ; ならびに

c . コンピュータシステムを使用して前記対象における虚血性脳卒中を評価するステップであって、バイオマーカーの前記群中の少なくとも 1 つのバイオマーカーの発現が少なくとも 1 倍増加するならば、前記対象における虚血性脳卒中が検出され、前記評価するステップが少なくとも 9 0 % の感度および少なくとも 9 0 % の特異性を有するステップを含む方法。

(項目 8 2)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象の処置への応答を予測する方法であって、

a . 標識プローブのパネルを試料と接触させることによって前記対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記標識プローブはバイオマーカーの群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . バイオマーカーの前記群の前記発現を参照と比較するステップ;

c . 前記対象に前記処置を投与するステップ; ならびに

d . 前記処置への前記対象の前記応答を予測するステップ

を含む方法。

(項目 8 3)

薬物を評価する方法であって、

a . 標識プローブのパネルを試料と接触させることによって対象からの前記試料中のバイオマーカーの群の発現を測定するステップであって、前記標識プローブはバイオマーカーの群またはそれに由来する分子に結合し、バイオマーカーの前記群が、炭疽毒素受容体 2、セリン/トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 の 2 つまたはそれよりも多くを含むステップ;

b . 前記対象に前記薬物を投与するステップ;

c . 前記プローブを第 2 の試料と接触させるステップであって、前記第 2 の試料は前記対象に前記薬物が投与される後に前記対象から得られるステップ;

d . 第 1 の試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現および前記第 2 の試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現を比較するステップ; ならびに

e . 前記第 1 の試料中のバイオマーカーの前記群の前記発現と前記第 2 の試料中のバイ

オマーカーの前記群の前記発現の間の差を分析することによって前記薬物を評価するステップ

を含む方法。

(項目 8 4)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価するためのキットであって、

a . 2 つまたはそれよりも多くのバイオマーカーを含むバイオマーカーの群の発現を測定するための、バイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合するプローブのパネル ; および

b . 前記プローブとバイオマーカーの前記群との結合を検査するための検出試薬を含み、バイオマーカーの前記群中の 2 つのバイオマーカーの発現に基づき少なくとも 9 2 % の感度および少なくとも 9 2 % の特異性で虚血性脳卒中を評価するキット。

(項目 8 5)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価するためのキットであって、

a . 以下の 2 つまたはそれよりも多くを含むバイオマーカーの群の発現を測定するためのプローブであって、

i . 炭疽毒素受容体、

i i . セリン / トレオニン - プロテインキナーゼ、

i i i . ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼ、および

i v . 分化抗原群、

バイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合するプローブのパネル ; ならびに

b . 前記プローブとバイオマーカーの前記群との結合を検査するための検出試薬を含むキット。

(項目 8 6)

バイオマーカーの前記群が、

i . ミエリンおよびリンパ球タンパク質、

i i . R a s - E R K 経路の阻害剤、

i i i . D N A 結合ファミリーの阻害剤のメンバー、

i v . リソソームシステインプロテイナーゼ、

v . 運動タンパク質、および

v i . 色素上皮層由来因子の受容体

をさらに含む、項目 8 5 に記載のキット。

(項目 8 7)

虚血性脳卒中を有することが疑われる対象における虚血性脳卒中を評価するためのキットであって、

a . 炭疽毒素受容体 2、セリン / トレオニン - プロテインキナーゼ 3、ピルビン酸デヒドロゲナーゼリポアミドキナーゼアイソザイム 4 および分化抗原群 1 6 3 の 2 つまたはそれよりも多くを含むバイオマーカーの群の発現を測定するためのプローブであって、バイオマーカーの前記群またはそれに由来する分子に結合するプローブのパネル ; ならびに

b . 前記プローブとバイオマーカーの前記群との結合を検査するための検出試薬を含むキット。

(項目 8 8)

バイオマーカーの前記群が、ミエリンおよびリンパ球タンパク質、G R B 2 関連アダプタータンパク質、D N A 結合阻害剤 3、カテプシン Z、キネシン様タンパク質 1 B およびプレキシンドメイン含有タンパク質 2 をさらに含む、項目 8 7 に記載のキット。

(項目 8 9)

対象における虚血性脳卒中を検出する方法であって、

a . 前記対象からの第 1 の試料中の虚血性脳卒中のバイオマーカーの第 1 の群のプロフ

ファイルを測定するステップであって、バイオマーカーの前記第 1 の群が生体分子の第 1 のクラスを含み、生体分子の前記第 1 のクラスはポリヌクレオチド、ポリペプチド、炭水化物、アダプタマーまたは脂質のうちの少なくとも 1 つを含むステップ；

b . 前記対象からの第 2 の試料中の虚血性脳卒中のバイオマーカーの第 2 の群のプロファイルを測定するステップであって、バイオマーカーの前記第 2 の群は生体分子の第 2 のクラスを含み、生体分子の前記第 2 のクラスは生体分子の前記第 1 のクラスと異なり、生体分子の前記第 2 のクラスはポリヌクレオチド、ポリペプチド、炭水化物、アダプタマーまたは脂質のうちの少なくとも 1 つを含むステップ；

c . 虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 1 の群の前記プロファイルおよび虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 2 の群の前記プロファイルをコンピュータシステムにより分析するステップ；ならびに

d . 前記対象における虚血性脳卒中を検出するステップを含む方法。

(項目 9 0)

生体分子の前記第 1 のクラスがポリヌクレオチドを含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

生体分子の前記第 2 のクラスがポリペプチドを含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

生体分子の前記第 1 のクラスが 1 つまたは複数のサイトカインをコードするポリヌクレオチドを含み、および / または生体分子の前記第 2 のクラスが前記 1 つまたは複数のサイトカインを含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 3)

分析するステップが虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 1 の群の前記プロファイルを参照プロファイルと比較するステップを含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 4)

分析するステップが虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 2 の群の前記プロファイルを参照プロファイルと比較するステップを含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 5)

検出するステップが、虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 1 の群の前記プロファイルにおける、および / または虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第 2 の群の前記プロファイルにおける発現パターンを識別するステップを含む、項目 8 9、9 3 または 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

対象における虚血性脳卒中を検出する方法であって、

a . 前記対象からの第 1 の試料中の虚血性脳卒中のバイオマーカーのプロファイルを測定するステップ；

b . 前記対象から第 2 の試料中の血液細胞のプロファイルを測定するステップ；

c . 虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記プロファイルおよび血液細胞の前記プロファイルをコンピュータシステムにより分析するステップ；ならびに

d . 前記対象における虚血性脳卒中を検出するステップを含む方法。

(項目 9 7)

虚血性脳卒中の前記バイオマーカーがポリヌクレオチドである、項目 9 6 に記載の方法

。

(項目 9 8)

虚血性脳卒中の前記バイオマーカーがポリペプチドである、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記分析するステップが虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記プロファイルを参照プロファイルと比較することを含む、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

血液細胞の前記プロファイルを測定するステップが、前記第2の試料中のCK-MB、ヘマトクリットパーセント、プロトロンビン時間、白血球数、リンパ球数、血小板数または好中球パーセントのうちの少なくとも1つを測定することを含む、項目96に記載の方法。

(項目101)

血液細胞の前記プロファイルを測定するステップが前記第2の試料中の白血球差を測定することを含む、項目96に記載の方法。

(項目102)

前記分析するステップが前記白血球差を白血球差参照プロファイルと比較することを含む、項目101に記載の方法。

(項目103)

検出するステップが、虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記プロファイルにおける、および/または血液細胞の前記プロファイルにおける発現パターンを識別することを含む、項目96、99または102に記載の方法。

(項目104)

前記発現パターンが前記対象における虚血性脳卒中を示す、項目95または103に記載の方法。

(項目105)

前記発現パターンがバイオマーカー発現の比である、項目104に記載の方法。

(項目106)

検出するステップが前記対象における疑似脳卒中の存在または不在を評価することを含む、項目89または96に記載の方法。

(項目107)

前記対象における前記虚血性脳卒中の転帰を予測するステップをさらに含む、項目89または96に記載の方法。

(項目108)

前記対象における虚血性脳卒中症状発症の時間を決定するステップをさらに含み、虚血性脳卒中症状発症の前記時間が、バイオマーカーの前記プロファイルを虚血性脳卒中症状発症の前記時間と関連させることによって決定される、項目89または96に記載の方法。

(項目109)

前記虚血性脳卒中が前記虚血性脳卒中発症から4.5時間以内に検出される、項目89または96に記載の方法。

(項目110)

前記対象に組織プラスミノゲン活性化因子を投与するステップをさらに含む、項目109に記載の方法。

(項目111)

虚血性脳卒中の1つまたは複数のバイオマーカーを識別する方法であって、

a. 第1の虚血性脳卒中試料中のポリヌクレオチドのプロファイルを測定するステップ

;

b. 第2の虚血性脳卒中試料中のポリペプチドのプロファイルを測定するステップ;

c. ポリヌクレオチドの前記プロファイルおよびポリペプチドの前記プロファイルを分析するステップ; ならびに

d. 虚血性脳卒中の前記1つまたは複数のバイオマーカーを識別するステップ
を含む方法。

(項目112)

前記分析するステップが、ポリヌクレオチドの前記プロファイルをポリヌクレオチド参照プロファイルと比較し、それによって前記第1の虚血性脳卒中試料中のバイオマーカーの第1の群を識別することを含む、項目111に記載の方法。

(項目113)

前記ポリヌクレオチド参照プロファイルと比較したとき、前記第1の虚血性脳卒中試料においてポリヌクレオチドで少なくとも1.5倍の発現レベルの差が検出されるとき、前記ポリヌクレオチドがバイオマーカーの前記第1の群のうちの1つのバイオマーカーとして識別される、項目112に記載の方法。

(項目114)

前記分析するステップが、ポリペプチドの前記プロファイルをポリペプチド参照プロファイルと比較し、それによって前記第2の虚血性脳卒中試料中のバイオマーカーの第2の群を識別することを含む、項目111に記載の方法。

(項目115)

前記ポリペプチド参照プロファイルと比較したとき、前記第2の虚血性脳卒中試料においてポリペプチドで少なくとも1.5倍の発現レベルの差が検出されるとき、前記ポリペプチドはバイオマーカーの前記第2の群のうちの1つのバイオマーカーとして識別される、項目114に記載の方法。

(項目116)

前記1つまたは複数のバイオマーカーを識別するステップがバイオマーカーの前記第1の群およびバイオマーカーの前記第2の群を分析することを含む、項目112~115のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

バイオマーカーの前記第1の群およびバイオマーカーの前記第2の群を分析するステップが、ポリヌクレオチドがバイオマーカーの前記第2の群のうちのポリペプチドをコードするとき、バイオマーカーの前記第1の群のうちの前記ポリヌクレオチドを虚血性脳卒中の前記1つまたは複数のバイオマーカーの1つとして識別することを含む、項目116に記載の方法。

(項目118)

バイオマーカーの前記第1の群およびバイオマーカーの前記第2の群を分析するステップが、ポリペプチドがバイオマーカーの前記第1の群のうちのポリヌクレオチドによってコードされるとき、バイオマーカーの前記第2の群のうちの前記ポリペプチドを虚血性脳卒中の前記1つまたは複数のバイオマーカーの1つとして識別することを含む、項目116に記載の方法。

(項目119)

前記ポリヌクレオチドが、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド19(CCL19)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド21(CCL21)、ガレクチン3、進行したグリケーション最終産物の受容体(RAGE)、上皮好中球活性化タンパク質78(ENA78)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、分化抗原群30(CD30)、ケモカイン受容体7(CCR7)、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン2(CSPG2)、IQモチーフ含有GTPアーゼ活性化タンパク質1(IQGAP1)、オロソムコイド1(ORM1)、アルギナーゼ1(ARG1)、リンパ球抗原96(LY96)、マトリックスメタロプロテイナーゼ9(MMP9)、炭酸脱水酵素4(CA4)、s100カルシウム結合性タンパク質A12(s100A12)、toll様受容体2(TLR2)、toll様受容体4(TLR4)、骨髄分化一次応答遺伝子88(MYD88)、Janusキナーゼ2(JAK2)、分化抗原群3(CD3)、分化抗原群4(CD4)、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)、Aキナーゼアンカータンパク質7(AKAP7)、CCAAT/エンハンサー結合性タンパク質(CEBPB)、インターロイキン10(IL10)、インターロイキン8(IL8)、インターロイキン22受容体(IL22R)またはその活性断片の1つまたは複数を含む、項目90、97または111に記載の方法。

(項目120)

前記ポリペプチドが、CCL19、CCL21、ガレクチン3、RAGE、ENA78、GMCSF、CD30、CCR7、CSPG2、IQGAP1、ORM1、ARG1、LY96、MMP9、CA4、s100A12、Nav3、SAA、IG、IG、I

G、IG、IGG3、テニューリン1のアイソフォーム2、IGG4、ディスインテグリンのアイソフォーム2またはその活性断片のうちの少なくとも1つを含む、項目91、98、111に記載の方法。

(項目121)

前記ポリペプチドが、図10A、10Bまたは10Cに開示される少なくとも1つのポリペプチドを含む、項目91、98、111に記載の方法。

(項目122)

前記ポリペプチドが1つまたは複数のサイトカインを含み、前記1つまたは複数のサイトカインは、BAFF、MMP9、APP、アグレカン、ガレクチン3、Fas、RAGE、エフリンA2、CD30、TNR1、CD27、CD40、TNF、IL6、IL8、IL10、IL1、IFN γ 、RANTES、IL1、IL4、IL17、IL2、GMCSF、ENA78、IL5、IL12P70、TARC、GroAlpha、IL33、BLCBCA、IL31、MCP2またはその任意の活性断片を含む、項目91、98または111に記載の方法。

(項目123)

前記参照プロフィールが非虚血性脳卒中対象から得られる、項目93、94、99、102、112、113または114に記載の方法。

(項目124)

前記ポリヌクレオチドがRNAまたはDNAである、項目90、97または111に記載の方法。

(項目125)

前記第1の試料または前記第2の試料が血液または血液の分画を含む、項目89または96に記載の方法。

(項目126)

前記第1の虚血性脳卒中試料または前記第2の虚血性脳卒中試料が血液または血液の分画を含む、項目111に記載の方法。

(項目127)

対象における虚血性脳卒中を検出するためのキットであって、

a. 虚血性脳卒中のバイオマーカーの第1の群のうちの少なくとも1つのバイオマーカーを検出するためのプローブであって、バイオマーカーの前記第1の群は生体分子の第1のクラスを含む、プローブの第1のパネル；および

b. 虚血性脳卒中のバイオマーカーの第2の群のうちの少なくとも1つのバイオマーカーを検出するためのプローブであって、バイオマーカーの前記第2の群は生体分子の第2のクラスを含む、プローブの第2のパネルを含むキット。

(項目128)

プローブの前記第1のパネルが虚血性脳卒中のバイオマーカーの前記第1の群のうちの少なくとも1つのバイオマーカーにハイブリダイズすることが可能なオリゴヌクレオチドである、項目127に記載のキット。

(項目129)

生体分子の前記第1のクラスがポリヌクレオチドであり、前記ポリヌクレオチドが、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド19(CCL19)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド21(CCL21)、ガレクチン3、進行したグリケーション最終産物の受容体(RAGE)、上皮好中球活性化タンパク質78(ENA78)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、分化抗原群30(CD30)、ケモカイン受容体7(CCR7)、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン2(CSPG2)、IQモチーフ含有GTPアーゼ活性化タンパク質1(IQGAP1)、オロソムコイド1(ORM1)、アルギナーゼ1(ARG1)、リンパ球抗原96(LY96)、マトリックスメタロプロテイナーゼ9(MMP9)、炭酸脱水酵素4(CA4)、s100カルシウム結合性タンパク質A12(s100A12)、toll様受容体2(TLR2)、toll様受容

体 4 (T L R 4)、骨髄分化一次応答遺伝子 8 8 (M Y D 8 8)、J a n u s キナーゼ 2 (J A K 2)、分化抗原群 3 (C D 3)、分化抗原群 4 (C D 4)、脾臓チロシンキナーゼ (S Y K)、キナーゼアンカータンパク質 7 (A K A P 7)、C C A A T / エンハンサー結合性タンパク質 (C E B P B)、インターロイキン 1 0 (I L 1 0)、インターロイキン 8 (I L 8)、インターロイキン 2 2 受容体 (I L 2 2 R) またはその活性断片の 1 つまたは複数をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 1 2 8 に記載のキット。

(項目 1 3 0)

生体分子の前記第 2 のクラスがポリペプチドであり、前記ポリペプチドが、C C L 1 9、C C L 2 1、ガレクチン 3、R A G E、E N A 7 8、G M C S F、C D 3 0、C C R 7、C S P G 2、I Q G A P 1、O R M 1、A R G 1、L Y 9 6、M M P 9、C A 4、s 1 0 0 A 1 2、N a v 3、S A A、I G、I G、I G、I G、I G G 3、テニユリン 1 のアイソフォーム 2、I G G 4、ディスインテグリンのアイソフォーム 2 またはその活性断片のうち少なくとも 1 つを含む、項目 1 2 8 に記載のキット。

(項目 1 3 1)

前記ポリペプチドが、図 1 0 A、1 0 B または 1 0 C に開示される少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、項目 1 3 0 に記載のキット。

(項目 1 3 2)

生体分子の前記第 1 のクラスが 1 つまたは複数のサイトカインをコードするポリヌクレオチドを含み、および / または生体分子の前記第 2 のクラスが前記 1 つまたは複数のサイトカインを含む、項目 1 2 7 に記載のキット。

(項目 1 3 3)

前記 1 つまたは複数のサイトカインが、B A F F、M M P 9、A P P、アグレカン、ガレクチン 3、F a s、R A G E、エフリン A 2、C D 3 0、T N R 1、C D 2 7、C D 4 0、T N F、I L 6、I L 8、I L 1 0、I L 1、I F N γ 、R A N T E S、I L 1、I L 4、I L 1 7、I L 2、G M C S F、E N A 7 8、I L 5、I L 1 2 P 7 0、T A R C、G r o A α 、I L 3 3、B L C B C A、I L 3 1、M C P 2 またはその任意の活性断片を含む、項目 1 3 2 に記載のキット。

(項目 1 3 4)

対象における虚血性脳卒中を検出するためのデバイスであって、

- a . 実行可能命令を記憶するメモリ ; および
- b . 項目 1 ~ 3 4、3 7 ~ 8 3 または 8 9 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法を実施するために前記実行可能命令を実行するプロセッサ

を含むデバイス。

(項目 1 3 5)

前記デバイスがフィラメントベースの診断デバイスである、項目 1 3 4 に記載のデバイス。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018523469A5	公开(公告)日	2019-08-15
申请号	JP2018500637	申请日	2016-07-08
[标]申请(专利权)人(译)	西弗吉尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	西弗吉尼亚大学		
当前申请(专利权)人(译)	西弗吉尼亚大学		
[标]发明人	バータウラエル ギエルシュリチャード オコンネルgrant		
发明人	バー, タウラ エル. ギエルシュ, リチャード オコンネル, grant		
IPC分类号	C12Q1/686 A61K38/49 A61K45/00 A61P9/10 G06Q50/22 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/15 C12M1/00 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q1/686 C12Q2600/158 G01N2800/32 G01N2800/52 G16B25/00 G16H50/20		
FI分类号	C12Q1/686.Z A61K38/49 A61K45/00 A61P9/10 G06Q50/22 G01N33/50.P G01N33/53.M G01N33/53.D G01N33/50.Z G01N33/15.Z C12M1/00.A C12N15/09.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/DA13 2G045/DA14 4B029/AA07 4B029/BB20 4B029/FA12 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QS10 4B063/QS14 4B063/QS25 4B063/QS39 4B063/QX02 4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/DC21 4C084/ZA361 5L099/AA04		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/191096 2015-07-10 US 62/352680 2016-06-21 US 62/300342 2016-02-26 US		
其他公开文献	JP2018523469A		

摘要(译)

本文提供了用于检测缺血性中风和用于鉴定缺血性中风的生物标志物的方法，试剂盒和装置。评估生物样品中缺血性中风生物标志物的表达模式可以允许以时间敏感的床边方式诊断中风。本发明涉及测定样品中无细胞核酸水平的方法，包括：a。测量来自受试者的样品中的无细胞核酸水平；b。比较所述无细胞核酸水平与参照样品中无细胞核酸的参考水平其中参考样品来自假性中风受试者；和c。确定样品或参考样品是否具有更高水平的无细胞核酸。

