

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公表特許公報** ( A ) (11)特許出願公表番号

**特表2003 - 504602**

(P2003 - 504602A)

(43)公表日 平成15年2月4日(2003.2.4)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コード* ( 参考 )
G 0 1 N 33/50		G 0 1 N 33/50	Z 2 G 0 4 5 X 4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/49		G 0 1 N 33/49	Z
33/493		33/493	A

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 16数 ) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 508865(P2001 - 508865)

(86)(22)出願日 平成12年6月29日(2000.6.29)

(85)翻訳文提出日 平成14年1月8日(2002.1.8)

(86)国際出願番号 PCT/GB00/02521

(87)国際公開番号 W001/003573

(87)国際公開日 平成13年1月18日(2001.1.18)

(31)優先権主張番号 9915881.8

(32)優先日 平成11年7月8日(1999.7.8)

(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(31)優先権主張番号 60/142,775

(32)優先日 平成11年7月8日(1999.7.8)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 マトリックス・セラピューティックス・リミテッド

MATRIX THERAPEUTIC  
S LIMITED

イギリス、エヌジー1・1エイチエヌ、ノッティンガム、ハイ・ペイプメント、ザ・ヘリティッジ・センター、ユニット8

(72)発明者 アンソニー・マイケル・ヘガーティ

イギリス、エスケイ9・1エルエス、チェシャー、ウィルムズロー、パークウェイ39番

(74)代理人 弁理士 青山 葆 ( 外 3 名 )

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 診断方法

(57)【要約】

本発明は、ヒト体液試料を、そこに含まれるカルジオトロフィン - 1 ( C T - 1 ) レベルについてインビトロ検定することを特徴とする、心臓肥大に対する疾病素因を診断または検出するための方法、およびその使用に関する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 ヒト体液試料を、そこに含まれるカルジオトロフィン-1 (CT-1) レベルについてインビトロ検定することを特徴とする、心臓肥大に対する疾病素因を診断または検出するための方法。

【請求項2】 心臓肥大を患っていない対象のヒト体液試料における基礎CT-1レベルと被験対象のヒト体液試料におけるCT-1レベルとを比較することにより、心臓肥大に対する疾病素因の診断または検出を行う、請求項1記載の方法。

【請求項3】 被験対象から採取しておいたヒト体液試料における基礎CT-1レベルとその同じ被験対象のヒト体液試料におけるCT-1レベルとを比較することにより、心臓肥大に対する疾病素因の診断または検出を行う、請求項1記載の方法。

【請求項4】 CT-1レベルの上昇を心臓肥大の開始または発症の指標とする、請求項1または2記載の方法。

【請求項5】 CT-1レベルの上昇を、進行中の心臓肥大の指標とする、請求項3記載の方法。

【請求項6】 ヒト体液試料が全血、血漿、血清、尿、涙液、喀痰、唾液、または滑液を含む、上記請求項のいずれか記載の方法。

【請求項7】 インビトロ検定がCT-1タンパク質またはその断片を検出するよう改変されている、上記請求項のいずれか記載の方法。

【請求項8】 インビトロ検定がラジオイムノアッセイまたは酵素結合免疫吸着検定法を含む、請求項7記載の方法。

【請求項9】 インビトロ検定がCT-1核酸またはその断片を検出するよう改変されている、請求項1から5までのいずれか記載の方法。

【請求項10】 インビトロ検定がハイブリダイゼーション、配列決定または増幅手法を含む、請求項9記載の方法。

【請求項11】 付加的マーカーをインビトロ検定することをさらに包含する、上記請求項のいずれか記載の方法。

【請求項12】 付加的マーカーがANF、オンコスタチンM、毛様神経栄

養因子および白血病阻害因子から選択される、請求項11記載の方法。

【請求項13】 ヒト体液試料中のCT-1レベルを検出するのに適している容器と試薬を含む、心臓肥大の疾病素因を診断または検出するためのキット。

【請求項14】 高血圧に対して処置すべきヒト対象を決定するための、請求項1記載の方法の使用。

【請求項15】 高血圧処置の効果を決定するための、請求項3記載の方法の使用。

【請求項16】 本明細書に実質的に記載されている心臓肥大に対する疾病素因を診断または検出するための方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、心臓肥大に対する疾病素因を診断または検出する方法、心臓肥大の進行をモニターする方法、心臓肥大に対する治療効果をモニターする方法、およびこれら方法のためのキットに関する。

**【0002】**

心臓肥大は、心拍出量増大による、または血流に対する耐性増大が存在する場合における損傷または傷害に対する心臓の重要な適応性応答である。高血圧が長く続くと、胎児心臓発育期に通常発現される遺伝子の再活性化、細胞分裂を伴わない心筋細胞の肥大や筋節タンパク質の蓄積によって特徴付けられる肥大応答の活性化に心臓が適合する。

**【0003】**

高い血圧、即ち全身性高血圧は動物およびヒトの疾病および死亡の主要な原因であると従来から認識されている。ヒトでは、長期わたる全身性動脈高血圧が心筋梗塞（心臓発作）、脳血管発作（卒中）、心不全および腎不全（腎臓障害）などの広範な致命的または非致命的症状に関連していることが示されている（Pere a, G, 1955, J. Chronic Dis. 1: 33-42）。長年、高血圧を放置すると、心血管および脳血管性の死亡率が増大することが知られている（MacMahon, S. et al., 1990, Lancet 335: 765-74）。血圧を低下させる種々のクラスの薬物を用いたここ20年来の研究により、卒中および心疾患による死亡および罹患率が減少することが示されている。

**【0004】**

フレイミンガムの研究（Levy, D. et al., 1990, N.Eng.J.Medicine 322: 156 1-6 and Kannel, W.B. 1991, J. Hypertension 9(2): 53-9）などの幾つかの疫学的調査は、持続した高血圧によって誘発される心筋の心臓肥大の存在は予後に影響を与え、そして左心室肥大に関連する危険性がより最近の研究によって強調されている。以下の表1に、心筋梗塞を後に発症させる多くの既知の因子とそれに寄与する危険を列挙する。

**【0005】**

【表1】

## 心血管疾患の危険率

年齢調整した危険率	男性	女性
高コレステロール	1.7	1.4
高血圧	2.2	2.5
糖尿病	2.2	3.7
左心室肥大	4.7	7.4
喫煙	1.7	1.2

Kannel, W.B. 1991 前掲

## 【0006】

高血圧のヒトのすべてが脳血管または心血管性の問題を有しているわけではない。軽度から中程度の高血圧を有し付加的な危険因子を有していない対象を処置する際の治療効率および費用効率が問題である。実際、英国の処置ガイドラインは、付加的な危険因子を有しまたは標的器官損傷の証拠が宣言されている軽度から中程度の高血圧の患者のみしか処置対象としないように改訂される、と思われる。

## 【0007】

1つまたはそれ以上の、左心室肥大などの付加的な危険因子の存在によって、処置すべき高血圧患者が同定されると考えられる。結局、治療の目的は高血圧およびそれに付随する死亡率を減少させることであり、これは多くの危険因子を目的的手法により減少させるアプローチによって達成されるであろう。従って、禁煙させることは、介入手法の手段としてその重要性を増しており、その重要性はそれが2番目に高い危険性（ハザード率）の因子であることから正当化される。さらに、この10年間に、血中コレステロールを減少させる高度に有効な十分に寛容性を有する薬物が開発され、心筋梗塞の一次および二次予防に関する研究により、血清コレステロールを減少させれば、主要な治療上の利益が得られることが示された。これは、抗-高血圧剤による高血圧管理に関して付加的なものである。

## 【0008】

Kannel, W.B. 1991 (前掲)によれば、左心室肥大(LVH)が最も高い危険因子であるので、すべての軽度高血圧は定期的に検査してLVHの発症を予測し評価することが望ましく、そうすれば、脳血管または心血管性疾患の発症を予防できる治療の必要性が予測、評価される。

#### 【0009】

心臓肥大に関連する他の疾患には、肺高血圧、嚢胞性繊維症および慢性閉塞性気道疾患などの心臓および肺の広範な疾患があり、これらは右側の心臓肥大を生じさせる。右心室の肥大が起これば、これらの疾患の殆どは病態およびその死亡率が大幅に増大する。従って、右心室の肥大の進行をモニターし、および処置前の状態管理の適切さを評価することが望ましい。

#### 【0010】

心臓肥大を検出するために利用できる現在の方法は、心電図検査、およびエコー心臓検査などのイメージング法(画像法)および磁気共鳴スキャニングを使用する。心電図検査は幾つかの形態の心臓肥大しか検出できず、またエコー心臓検査および磁気共鳴イメージングは高血圧を取り扱うすべての臨床医が即座に利用できないほどに高価な手法であるなど、上記手法は何らかの欠点を有している。

#### 【0011】

心電図検査は高血圧の診断の際には患者の約3-8%しか心臓肥大を有するものとして同定できず、よってこの手法は効率的な診断ではないことが示されている(JAMA 1979, 242: 2562-71)。エコー心臓検査および磁気共鳴スキャニングは、高血圧の診断時における左心室肥大の発見率が任意抽出の高血圧患者の20-60%オーダーであることが示されている(Savage, D.D. et al., 1979, Circulation 59: 623-32)。

#### 【0012】

しかし、これらのイメージング手法は高価であり、また大部分の高血圧が通常生活にて処置されてしまうのに対し、これらの手法では患者の通院をたいていは必要とする。イメージング手法に関する他の欠点は、確立された肥大しか同定できずに、肥大をまねく変化が既に生じている患者を同定できないことである。

#### 【0013】

本発明の目的は、心臓肥大を有する患者および、その状態が発現するかもしれない患者を同定し、早期治療を開始できる方法を提供することである。

本発明は第1の態様として、ヒト体液試料を、そこに含まれるカルジオトロフィン-1レベルについてインビトロ検定することを特徴とする、心臓肥大に対する疾病素因を診断または検出するための方法を提供する。

#### 【0014】

本発明は、心電図検査およびエコー心臓検査などの伝統的方法によって心臓肥大を有していると示された患者における血液試料中のカルジオトロフィン-1レベルが、心臓肥大を有さないヒトと比較して増大しているという、本発明者の知見を基礎としている。

#### 【0015】

カルジオトロフィン-1 (CT-1) は、インターロイキン-6 (IL-6)、白血病阻害因子 (LIF)、毛様神経栄養因 (CNTF)、オンコスタチン-M (OSM) およびインターロイキン-11 (IL-11) などのファミリーに属するサイトカインである。CT-1は、心臓、腎臓および肝臓などの成体マウス組織において、普遍的ではないが広範に発現している。インビトロ試験によって、マウス由来の組織試料におけるCT-1レベルは心筋細胞における肥大応答の結果として上昇することが証明されており、これは、CT-1が心筋細胞の肥大を活性化させることを示している (Wollert, K.C. et al., J. Biol. Chem. Vol. 271, No. 16, pp9535-45, 1996)。より最近の研究 (Ishikawa, M. et al., J. Hypertension 1999, 17: 807-16) では、CT-1 mRNAの発現は心室肥大の初期に増大し (ラット)、肥大が確立した後も上昇を続けると結論された。この研究ではさらに、ラットにおいてLVHの発育および維持にCT-1は機械的役割を果たしていないようであると、結論されている。

#### 【0016】

疾患または疾患素因のマーカーとして適している遺伝子または遺伝子産物としては、疾患進行の完全なサイクルの始まりおよびそのサイクルの際に遺伝子産物が産生され、またその産生レベルが大きく変動しないことが重要である。 - アドレナリン性伝達物質およびエンドセリンはともに心臓肥大において発現するこ

とが知られている。しかし、これらの血漿レベルは単時間で全範囲の因子に応答して大きく変動するため、これらの因子を心臓肥大の指標として使用することは実際上無理がある。マーカーは試験する疾患の発症または進行に応答して上昇または減少し、他の条件によって変動しないものであることも重要である。例えば、心臓肥大のマーカーとして示唆されているものに心房性ナトリウム利尿因子（ANF）がある。ANFを心臓肥大のマーカーとして使用することによる問題は、ANFが心不全などの他の多くの条件によって上昇することである。よって、心臓肥大に対する信頼のおけるマーカーとしてこれを使用するのは問題である。

#### 【0017】

従来技術として、CT-1が心臓肥大において役割を果たしていることを示す証拠は殆どなく、またこれがヒトの心臓肥大に関連していることを示す証拠もなく、さらにこのサイトカインが存在するならばヒト組織から放出され、体液試料中における心臓肥大の適当なマーカーとなることを示唆するものも存在しない。

#### 【0018】

さらに、ヒトにおいて心室肥大は、アドレナリンおよびアンジオテンシンIIなどのホルモンを含む多くの体液性因子の栄養効果とは独立して、血圧に関係している。これらのホルモンはヒトにおいて、高血圧性肥大に観察される組織学的パターンのみならず、肥大の程度にも影響を与える。これは、SHRspなどの高血圧動物モデルにて認められる変化と対照的であり（Pennica, et al., 1995, PNAS 92: 1142-6）、そしてヒトと従来のラットおよびマウスなどの他の動物モデルとでは心室肥大の発現と進行に関連する機序が異なっていることを示している。

#### 【0019】

心臓肥大を患っていない対象のヒト体液試料における基礎CT-1レベルと被験対象のヒト体液試料におけるCT-1レベルとを比較することにより、心臓肥大に対する疾病素因の診断または検出を行うのが、本発明の好ましい態様である。

CT-1は、心臓肥大に罹患していない対象のヒト体液試料に基礎レベルで存在する。これはバックグラウンドとして利用される。被験対象の体液試料における

CT - 1レベルとの比較対象となるのが、この基礎レベルである。基礎レベルと比較してのCT - 1レベルの上昇は、心臓肥大の疾患素因または心臓肥大の発症および進行についての指標である。次に、実際の肥大の決定は、心電図検査およびイメージング手法などの伝統的な手法によって確認することができる。

#### 【0020】

本発明の方法は従来技術と比較して幾つかの利点を有している：

本発明方法を使用すれば、右心室（右心室肥大 - RVH）および左心室（左心室肥大 - LVH）両者の心臓肥大に対する疾患素因を診断または検出することができる。

肥大または心室肥大の検出が可能となる、患者が根本の問題を提示する時点よりも前に、心室肥大の原因を証拠とすることができる。

#### 【0021】

LVHは高血圧患者に対して心疾患を進行させる高い危険因子である。高血圧のヒトにおけるLVHの疾患素因を診断または検出すれば、高血圧に対して処置すべきこのようなヒトをLVHの発症または進行から守ることができ、そうすれば心疾患を患う高い危険性を防止できる。

#### 【0022】

RVHは、肺高血圧、毛様神経栄養因子および慢性閉塞性気道疾患などの心臓および肺の広範な疾患において起こる。従って、RVHの診断はこのような症状の重篤度の指標となる。

CT - 1発現は、心臓肥大を引き起こす生化学的変化が現れる際に上昇するので、本発明の方法を使用すれば、不可逆性の障害が起こる前、即ち心臓肥大が発症する前に心臓肥大発現の危険性を有する患者を検出することができる。

#### 【0023】

本発明の検定は体液試料について容易に実施することができ、従って患者は、心臓肥大の試験を実行できる特定のイメージング装置を有する病院へ行く必要がない。この検定は、医療従事者によって手術にて実施することができ、そしてこの検定を改良すれば、心臓肥大の危険性を有する患者自身によって自宅で充分簡単に使用できる試験キットとして作製できることさえも可能と考えられる。この

方法により心臓肥大の試験を、現在使用されている伝統的手法と比較し、より安価かつ迅速にすることができる。

#### 【0024】

本発明方法の主要な利点は、その正確さである。心電図検査は高血圧の診断の際には患者の3 - 8%しか心臓肥大を有すると同定できず、よってこの手法は効率的な診断を提供できないと示されている。エコー心臓検査および磁気共鳴スキャンニングは、高血圧の診断時における左心室肥大の発見率が20 - 60%オーダーであることが示されている。本発明の方法においては、心臓肥大の患者をより多く診断し、それは発症前でも可能であることが証明できると考えられる。

#### 【0025】

本発明の方法を使用すれば、心臓肥大の発症と進行をモニターすることができる。正常と比較して上昇したCT-1レベルは、心臓肥大の開始または発症の指標である。

本発明方法を使用すれば、被験対象試料のCT-1レベルをその同じ対象から採取しておいたCT-1レベルと比較することにより、心臓肥大の進行をモニターすることができる。以後の試料中のCT-1レベルの上昇は、心臓肥大の進行の指標である。以後の試料中のレベル減少は、心臓肥大が縮小し、または治療が適切であることを示す指標である。

#### 【0026】

本発明方法を使用すれば、心臓肥大に対する治療効果をモニターすることができる。長期にわたりこれを繰り返せば、CT-1レベルの傾向がモニターできる。時が経過してCT-1レベルが減少すれば、それは効果的な治療である指標となる。

本発明の方法は1年単位で行うのが好ましく、より好ましくは6ヶ月毎であり、さらに好ましくは3ヶ月毎であり、さらに好ましくは6週毎である。1年に行う検定の数は、患者の危険性の程度や従前の検定結果に応じて変動するであろう。

#### 【0027】

本発明の方法は、全血、血漿、血清、尿、涙液、喀痰、唾液、または滑液試料

に対して行うことができる。

本発明の好ましい態様では、CT-1タンパク質またはその特異的断片を検出するよう改変したインビトロ検定を包含する。好ましくは、このインビトロ検定は、ラジオイムノアッセイまたは酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)を含む。好ましくは、CT-1またはその断片に対する特異的結合パートナーを使用すれば、試料中のCT-1レベルを定量的に示すことができる。特異的結合パートナーは好ましくは、CT-1レベルの存在を示すように、機能的であり、標識を産し、または結合した標識を有する。CT-1に対する特異的結合パートナーの例としてCT-1受容体および抗-CT-1抗体が挙げられるが、他の適当な特異的結合パートナーも当業者には自明である。

#### 【0028】

全CT-1タンパク質またはその特異的断片に対して惹起させた好ましい抗体をCT-1に対する特異的結合パートナーとして免疫検定に使用する。この検定に使用するのに適した抗体は、全長ヒトCT-1に対するウサギIgGである。

試料中のCT-1タンパク質レベルを測定する他の方法は、分子量または電荷によるものである。多孔性担体またはSDS PAGEによるクロマトグラフィーを使用すれば、担体に沿って移動する距離に応じて試料中のCT-1レベルを示すことができる。等電点電気泳動は、その電荷に応じてCT-1を同定するのに使用することができる。

#### 【0029】

本発明の別の態様では、CT-1核酸またはその断片を検出するよう改変したインビトロ検定を包含する。好ましくは、このインビトロ検定は、ハイブリダイゼーション、配列決定法またはPCRなどの増幅法を包含する。

CT-1タンパク質および核酸の両者を検定する場合、CT-1レベルを示すのが重要であるので、インビトロ検定は定量的であるのが好ましい。CT-1レベルを検定するために必須の試薬および容器はキットとして供することができる。

#### 【0030】

CT-1発現はマウスにおいて心臓のみに局在するのではなく、腎臓および肝臓

などの他のマウス組織にも発現することは知られている。本発明の第1の態様における方法の正確性を上げるには、付加的なマーカーに対するインビトロ検定をさらに行う。

心機能に対する適当なマーカーはANF、オンコスタチンM、毛様神経栄養因子および白血病阻害因子などである。

#### 【0031】

心臓肥大を診断することの主な重要性は、高血圧に加えてLVHが心臓血管および脳血管障害を導くかもしれないことを考慮すべきことによる。

従って、本発明の第2の態様は、本発明の第1の態様を、高血圧に対して処置すべき患者を検定するのに使用することである。

LVHは高血圧に関連する心臓病に対する高い危険因子であり、従ってCT-1レベルの上昇が体液試料中に見出されたなら、そのヒトは高血圧に対して処置することにより、心疾患の進行を予防すべきである。

#### 【0032】

本発明の第3の態様では、被験試料中のCT-1レベルをその同じ対象の試料におけるCT-1レベルと比較することにより、高血圧の処置効率をモニターできる。時を経過してCT-1レベルが減少すれば、それは効果的治療の指標となる。

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、これは限定を意図するものでない。

#### 【0033】

##### 実施例

本発明の第1の態様における方法を実施するためのプロトコールは競合ELISAが関連する。

簡単に説明すれば、この競合ELISAには、受動的吸着による抗原（精製ヒトCT-1）との一晩の結合が含まれる。ヒトCT-1に対するウサギIgGである競合性抗体を血漿試料に加えてもよいし、血漿試料を加えてインキュベーション時間に付した後に競合性抗体を加えてもよいであろう。次いで、酵素標識した抗体を加え、発色させる。

## 【0034】

この検定は、感受性が増大したモノクローナル抗体を使用することによってさらに改良すれば、工程数を減らすことができる。

工程の概要は次の通りである：

- ( i ) 抗原の受動吸着                    - 精製 C T - 1 を平板に一晩加える
- ( ii ) 洗浄
- ( iii ) 試料 / 標品の添加            - 血漿を加える
- ( iv ) 競合性抗体の添加            - ウサギ I g G をヒト C T - 1 に加える
- ( v ) 洗浄
- ( vi ) 酵素標識抗体の添加        - 抗 - ウサギコンジュゲート化 I g G
- ( vii ) 洗浄
- ( viii ) 基質の添加                - 発色系の添加
- ( ix ) 色変化の識別                - 吸光度の判読

## 【0035】

ヒト血漿における C T - 1 レベルの存在を測定するよう示されたさらなる検定法が Talwar, S. et al., Biochem. & Biophys. Res. Comms. 261 567-571(1999) に記載されており、これは本出願の優先日後に発行されたものである。Talwarらは、競合性リガンド結合の原理に基づく、非放射活性免疫発光性の感受性ある特異的な C T - 1 の検定法を開示している。

化学発光性標識物である 4 - ( 2 - スクシンイミジル - オキシカルボニルエチル ) フェニル - 10 - メチルアクリジニウム - 9 - カルボキレート フルオロスルホネートを使用し、C T - 1 の中間部分のドメインに相当するペプチドを標識した。心不全の患者に対し、この C T - 1 ドメイン ( アミノ酸 105 - 120 ) を検定すると、正常な対照と比較して C T - 1 値が上昇していることが判明した。

Talwarらの C T - 1 検定法は、本発明の好ましい態様として利用できるものと思われる。

## 【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. nat. Application No. PCT/GB 00/02521
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. REIDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01N C07K		
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) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 571 893 A (J. BAKER ET AL.) 5 November 1996 (1996-11-05) column 5, line 50 - line 67; examples I-IV column 46, line 30 -column 49, line 15 -----	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  27 April 2001		Date of mailing of the international search report  09/05/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Van Bohemen, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 00/02521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5571893 A	05-11-1996	US 5534615 A	09-07-1996
		AU 697165 B	01-10-1998
		AU 2635395 A	16-11-1995
		CA 2188017 A	02-11-1995
		EP 0755446 A	29-01-1997
		JP 9512427 T	16-12-1997
		WO 9529237 A	02-11-1995
		US 5624806 A	29-04-1997
		US 5627073 A	06-05-1997
		US 5723585 A	03-03-1998
		US 5679545 A	21-10-1997
		US 5571675 A	05-11-1996
		US 6117650 A	12-09-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M
	33/566	33/566	P
(81)指定国	E P ( A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E ) , O A ( B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G ) , A P ( G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W ) , E A ( A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M ) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W		
Fターム(参考)	2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB07 CB08 CB11 CB30 DA80 FB02 FB03 FB05 4B063 QA19 QQ03 QQ43 QR55 QS25 QS34		

专利名称(译)	诊断方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003504602A</a>	公开(公告)日	2003-02-04
申请号	JP2001508865	申请日	2000-06-29
[标]申请(专利权)人(译)	MATRIX THERAPEUTICS		
申请(专利权)人(译)	矩阵治疗有限公司		
[标]发明人	アンソニー・マイケル・ヘガーティ		
发明人	アンソニー・マイケル・ヘガーティ		
IPC分类号	G01N33/50 C12Q1/68 G01N33/49 G01N33/493 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/68 G01N33/74		
CPC分类号	G01N33/74 G01N33/6893 G01N2800/32 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/50.Z G01N33/50.X C12Q1/68.A G01N33/49.Z G01N33/493.A G01N33/53.M G01N33/53.P G01N33/566		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB08 2G045/CB11 2G045/CB30 2G045/DA80 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ43 4B063/QR55 4B063/QS25 4B063/QS34		
优先权	1999015881 1999-07-08 GB 60/142775 1999-07-08 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明提供了一种用于诊断或检测心脏肥大的诱因的方法，该方法包括体外分析人体流体样品中所含的心肌营养素-1 (CT-1) 水平，以及关于它的使用。

心血管疾患の危険率

年齢調整した危険率	男性	女性
高コレステロール	1 . 7	1 . 4
高血圧	2 . 2	2 . 5
糖尿病	2 . 2	3 . 7
左心室肥大	4 . 7	7 . 4
喫煙	1 . 7	1 . 2

Kannel, WB. 1991 前掲