

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 10 月 14 日 (2021.10.14)

【公表番号】特表 2020-532745 (P2020-532745A)

【公表日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【年通号数】公開・登録公報 2020-046

【出願番号】特願 2020-513919 (P2020-513919)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6837 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 33/53 Y

C 1 2 Q 1/686 Z N A Z

C 1 2 Q 1/6851 Z

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 N 15/12

C 1 2 Q 1/6837 Z

C 1 2 Q 1/6827 Z

C 1 2 M 1/34 B

C 1 2 M 1/34 F

C 1 2 M 1/34 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 3 日 (2021.9.3)

【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】

被験体に由来するサンプル中の子癇前症と関連した少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを検出する方法であって、

(a) 被験体から得られるサンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを決定することと、

なお、前記少なくとも 1 つのバイオマーカーは、

(i) CNR1、IRS2、CHST7、PRUNE2、ADAMTS8、SCAR A5、SERPINA3、NPR1、LPAR1、ABLI M2、CHI3L2、LTBP1、TNFRSF8、SLC27A3、IL1、CCDC、PPAP2C、SERTADA4、COCH、FBXO2、Clorf133 及び CNIH3；

(i i) H S D 1 7 B 2 、 A N G P T 2 、 N C K A P 5 、 A D R A 2 A 、 D B C 1 、 C 1 Q T N F 7 、 C O L 8 A 1 、 E G R 1 、 S S T R 1 、 F B X O 2 、 C P E 、 C 4 o r f 4 9 、 G R P 、 I G F B P 5 、 C O C H 、 A R H G D I B 、 S C G 5 、 I T G A 1 1 、 S L C 3 5 F 3 、 R L N 2 、 C O L 1 4 A 1 、 C L I C 2 、 T M E M 2 5 、 C C D C 8 1 、 M Y C N 、 N P R 1 、 R A S G R P 2 、 C H I 3 L 2 、 R S P O 3 、 C 1 0 o r f 1 0 、 T M E M 1 3 2 C 、 P P A P 2 B 、 N K A I N 1 、 A D A M T S 8 、 I L 1 5 、 S L C 7 A 2 、 S E R P I N A 3 、 N P T X 1 、 C H S T 7 、 G A L N T L 2 、 S B S N 、 E D N R A 、 I L 1 B 、 S P A R C L 1 、 S C A R A 5 、 S I P A 1 L 2 、 C C L 8 、 P 2 R Y 1 4 、 C N R 1 及び I G F B P 1 ；

(i i i) A 1 B G - A S 1 、 A R L 5 B 、 B A C 1 - A S 、 C 7 、 C O L 8 A 1 、 C P 、 C S P G 4 、 C Y P 1 9 A 1 、 D E F B 1 、 E N P P 4 、 I P W 、 L O C 1 0 1 9 2 8 4 3 9 、 L O C 1 0 1 9 2 9 6 0 7 、 L O C 6 4 4 1 7 2 、 M I R 3 6 5 A 、 M I R 4 5 0 9 - 1 、 M I R 5 4 8 H 1 、 M M E - A S 1 、 M S 4 A 2 、 O G N 、 P R K X P 1 、 P S M D 3 、 R N A 5 S P 1 8 7 、 R N A 5 S P 4 6 3 、 R N U 2 - 5 P 、 R N U 4 - 3 9 P 、 R N U 4 - 7 6 P 、 R N U 4 A T A C 1 B P 、 R N U 6 - 1 1 1 1 P 、 R N U 6 - 5 2 1 P 、 R N U 6 - 5 4 0 R 、 R N U 6 V 、 R N U C - 9 0 1 P 、 R P 1 1 - 1 0 2 6 M 7 . 3 、 R P 1 1 - 1 0 6 K 3 . 1 、 R P 1 1 - 1 2 D 1 6 . 2 、 R P 1 1 - 6 6 1 A 1 2 . 4 、 R P 1 1 - 8 7 2 0 1 7 . 8 、 S N O R D 1 1 5 - 3 2 、 S N O R D 5 2 、 S N O R D 7 1 、 S P I N K 1 、 T A S 2 R 4 6 、 T R A J 5 9 、 T R B V 4 - 2 、 T R I M 4 8 、 T S P A N 1 、 U G T 2 B 7 及び Z N F 4 8 3 ；又は

(i v) A C 0 7 3 2 1 8 . 2 、 A C 0 7 3 2 1 8 . 3 、 A C E 2 、 A D A M T S 1 5 、 A D A M T S 4 、 A O X 1 、 B M P 2 、 C T C - 4 9 8 J 1 2 . 1 、 C X C L 5 、 C X C L 8 、 D O C K 4 - A S 1 、 D S C 3 、 G B P 2 、 G P R 1 2 6 、 I C A M 1 、 I E R 3 、 I G S F 1 0 、 I L 1 A 、 I L 2 3 A 、 I N H B A 、 K I R 2 D L 2 、 K L R F 1 、 L I N C 0 0 3 1 2 、 L I N C O 1 3 3 8 、 L O C 1 0 0 5 0 6 5 3 0 、 L O C 1 0 1 9 2 9 1 7 4 、 M M P 1 0 、 M T 1 C P 、 M U M 1 L 1 、 N O T U M 、 P D G F D 、 P R G 2 、 P R O M 1 、 P Z P 、 R N 7 S K P 1 6 、 R N A S E 2 、 R N U 6 - 1 6 2 P 、 R N U 7 - 4 0 P 、 R N U C - 1 0 2 4 P 、 R P 1 1 - 5 7 P 1 9 . 1 、 R P 1 1 - 5 9 H 7 . 3 、 R P 1 - 6 8 D 1 8 . 4 、 S A P C D 1 、 S E R P I N 8 1 1 、 S P I N K 1 、 S U L F 2 、 T M E M 2 7 、 T N C 、 T R P C 4 及び X x b a c - B P G 2 5 2 F

から本質的になる群より選択される；

(b) 前記バイオマーカーの対照レベルに対する前記サンプル中の該バイオマーカーの決定されたレベルの比率の絶対値が少なくとも2であることを決定し、それにより前記被験体の子癪前症を有するか又は子癪前症のリスクがあることを決定することと、を含む、方法。

【請求項2】

バイオマーカーのレベルを決定することが、前記被験体から得られたサンプルに対してアッセイを行うことを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程 (a) が：

- － 前記群の少なくとも5つのバイオマーカーのレベルを決定すること；
- － 前記群の少なくとも7つのバイオマーカーのレベルを決定すること；
- － 前記群 (i) ～ (i v) の少なくとも9つのバイオマーカーのレベルを決定すること；
- － 前記群 (i) ～ (i v) の少なくとも10個のバイオマーカーのレベルを決定すること；
- － 前記群 (i) ～ (i v) の少なくとも15個のバイオマーカーのレベルを決定すること；
- － 前記群 (i i) ～ (i v) の少なくとも20個のバイオマーカーのレベルを決定すること；

— 前記群 (i i) ~ (i v) の少なくとも 30 個のバイオマーカーのレベルを決定すること；又は

— 前記群 (i i) ~ (i v) の少なくとも 40 個のバイオマーカーのレベルを決定すること；

から本質的になる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記バイオマーカーが A D A M T S 8、C H I 3 L 2、C H S T 7、C N R 1、C O C H、F B X O 2、N P R 1、S C A R A 5 及び S E R P I N A 3 から本質的になる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (a) が、前記群の全てのバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

更に P R L 及び I G F B P 1 のレベルを測定することから本質的になる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

バイオマーカーのレベルを決定することが、バイオマーカータンパク質のレベルを決定することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

各バイオマーカータンパク質のレベルを免疫組織化学アッセイ、免疫ブロットアッセイ又はフローサイトメトリーアッセイを用いて決定する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

バイオマーカーのレベルを決定することが、バイオマーカー核酸のレベルを決定することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

各バイオマーカー核酸のレベルをリアルタイム逆転写 P C R (R T - P C R) アッセイ又は核酸マイクロアレイアッセイによって測定する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

各バイオマーカー核酸のレベルを、ハイブリダイゼーションアッセイ及び少なくとも 1 つの標識結合物質を用いて測定する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの標識結合物質が少なくとも 1 つの標識オリゴヌクレオチド結合物質である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記サンプルが子宮内膜組織、子宮内膜間質細胞及び子宮内膜液のサンプルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記サンプルがヒトから得られる、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記ヒトが妊娠しているか又は妊娠しようとしている、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記工程 (a) でレベルが決定されるバイオマーカーが群 (i i i) 又は (v) から選択される場合、前記子宮内膜組織のサンプルが基底脱落膜のサンプルであり；又は

前記工程 (a) でレベルが決定されるバイオマーカーが群 (i v) から選択される場合、前記子宮内膜組織のサンプルが壁側脱落膜のサンプルである、請求項 1 3 に記載の方法。

。

【請求項 17】

前記工程 (a) でレベルが決定されるバイオマーカーが群 (v) から選択される場合、A B L I M 2、A D R A 2 A、A N G P T 2、A R H G D I B、C 1 0 o r f 1 0、C 1

orf133、C1QTNF7、C4orf49、CCDC、CCDC81、CCL8、CLIC2、CNIH3、COL14A1、COL8A1、CPE、DBC1、EDNRA、EGR1、GALNTL2、GRP、HSD17B2、IGFBP1、IGFBP5、IL1、IL15、IL1B、IRS2、ITGA11、LPAR1、LTBP1、MYCN、NCKAP5、NKAIN1、PRL及びIGFBP1から本質的になる群の少なくとも1つの付加的なバイオマーカーのレベルを決定することを更に含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

工程(a)が、前記群の少なくとも5つの付加的なバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

工程(a)が、前記群の少なくとも7つの付加的なバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17又は18に記載の方法。

【請求項20】

工程(a)が、前記群の少なくとも9つのバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

工程(a)が、前記群の少なくとも10個の付加的なバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

工程(a)が、前記群の少なくとも15個のバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

工程(a)が、前記群の少なくとも20個のバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

工程(a)が、前記群の少なくとも30個の付加的なバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

工程(a)が、前記群の全ての付加的なバイオマーカーのレベルを決定することから本質的になる、請求項17～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記子宮内膜組織のサンプルが壁側脱落膜又は基底脱落膜のサンプルである、請求項17～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

子癇前症と関連した1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定するための固体分析装置であって、

1つ以上の分析領域を含むチップ、
を備え、各分析領域が5個～129個の結合パートナーの群より本質的になり、
前記結合パートナーが各々、図14～図16から選択されるバイオマーカーの発現産物に特異的に結合する、固体分析装置。

【請求項28】

各分析領域が前記群の5個～25個の結合パートナーから本質的になる、請求項27に記載の固体分析装置。

【請求項29】

各分析領域が前記群の25個～50個の結合パートナーから本質的になる、請求項27又は28に記載の固体分析装置。

【請求項30】

各分析領域が前記群の50個～100個の結合パートナーから本質的になる、請求項27～29のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 1】

各分析領域が前記群の 100 個～129 個の結合パートナーから本質的になる、請求項 27～30 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 2】

各分析領域が前記群の 100 個～129 個の結合パートナーから本質的になる、請求項 27～31 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 3】

前記バイオマーカーが ADAMTS8、CHI3L2、CHST7、CNR1、COCH、FBXO2、NPR1、SCARA5 及び SERPINA3 から本質的になる群より選択される、請求項 27～32 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 4】

前記バイオマーカーが CNR1、IRS2、CHST7、PRUNE2、ADAMTS8、SCARA5、SERPINA3、NPR1、LPAR1、ABLIIM2、CHI3L2、LTBP1、TNFRSF8、SLC27A3、IL1、CCDC、PPAP2C、SERTADA4、COCH、FBXO2、Clorf133 及び CNIH3 から本質的になる群より選択される、請求項 27～33 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 5】

前記バイオマーカーが HSD17B2、ANGPT2、NCKAP5、ADRA2A、DBC1、C1QTNF7、COL8A1、EGR1、SSTR1、FBXO2、CPE、C4orf49、GRP、IGFBP5、COCH、ARHGDIB、SCG5、ITGA11、SLC35F3、RLN2、COL14A1、CLIC2、TMEM25、CCDC81、MYCN、NPR1、RASGRP2、CHI3L2、RSPO3、C10orf10、TMEM132C、PPAP2B、NKAIN1、ADAMTS8、IL15、SLC7A2、SERPINA3、NPTX1、CHST7、GALNTL2、SSN、EDNRA、IL1B、SPARCL1、SCARA5、SIPA1L2、CCL8、P2RY14、CNR1 及び IGFBP1 から本質的になる群より選択される、請求項 27～34 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 6】

前記バイオマーカーが A1BG-AS1、ARL5B、BAC1-AS、C7、COL8A1、CP、CSPG4、CYP19A1、DEFB1、ENPP4、IPW、LOC101928439、LOC101929607、LOC644172、MIR365A、MIR4509-1、MIR548H1、MME-AS1、MS4A2、OGN、PRKXP1、PSMD3、RNA5SP187、RNA5SP463、RNU2-5P、RNU4-39P、RNU4-76P、RNU4ATAC1BP、RNU6-1111P、RNU6-521P、RNU6-540R、RNU6V、RNUC-901P、RP11-1026M7.3、RP11-106K3.1、RP11-12D16.2、RP11-661A12.4、RP11-872017.8、SNORD115-32、SNORD52、SNORD71、SPINK1、TAS2R46、TRAJ59、TRBV4-2、TRIM48、TSPAN1、UGT2B7 及び ZNF483 から本質的になる群より選択される、請求項 27～35 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 7】

前記バイオマーカーが AC073218.2、AC073218.3、ACE2、ADAMTS15、ADAMTS4、AOX1、BMP2、CTC-498J12.1、CXCL5、CXCL8、DOCK4-AS1、DSC3、GBP2、GPR126、ICAM1、IER3、IGSF10、IL1A、IL23A、INHBA、KIR2DL2、KLRF1、LINC00312、LINC01338、LOC100506530、LOC101929174、MMP10、MT1CP、MUM1L1、NOTUM、PDGFD、PRG2、PROM1、PZP、RN7SKP16、RNASE2、RNU6-162P、RNU7-40P、RNUC-1024P、RP11-57P19.1、RP11-59H7.3、RP1-68D18.4、SAPCD1、SERPIN811、SP

I N K 1、S U L F 2、T M E M 2 7、T N C、T R P C 4 及び X x b a c - B P G 2 5 2 F から本質的になる群より選択される、請求項 2 7 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 8】

前記バイオマーカーの発現産物が m R N A である、請求項 2 7 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 3 9】

前記バイオマーカーの発現産物がタンパク質である、請求項 2 7 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 4 0】

前記チップが被験体から得られる少なくとも 1 つのサンプルを分析するために使用される、請求項 2 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の固体分析装置。

【請求項 4 1】

前記サンプルが子宮内膜組織、子宮内膜間質細胞及び子宮内膜液のサンプルからなる群より選択される、請求項 4 0 に記載の固体分析装置。

【請求項 4 2】

前記サンプルがヒトから得られる、請求項 4 0 又は 4 1 に記載の固体分析装置。

【請求項 4 3】

前記ヒトが妊娠しているか又は妊娠しようとしている、請求項 4 2 に記載の固体分析装置。

【請求項 4 4】

請求項 2 7 に記載の固体分析装置と使用説明書とを含むキット。

【請求項 4 5】

被験体に由来するサンプル中の子癇前症に関連した少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを検出する方法であって、

(a) 被験体から得られるサンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを決定することと、

なお、少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを決定することは、ハイブリダイゼーションアッセイ及び少なくとも 1 つの結合物質を含み、該少なくとも 1 つの結合物質は、配列番号 1 ～ 8 から本質的になる群より選択され、前記少なくとも 1 つのバイオマーカーは A L D H 1 A 1、I G F B P 1、N A N O S 3 及び H S D 1 7 B 2 から本質的になる群より選択される；

(b) 前記バイオマーカーの対照レベルに対する前記サンプル中の該バイオマーカーの決定されたレベルの比率の絶対値が少なくとも 2 であることを決定し、それにより前記被験体の子癇前症を有するか又は子癇前症のリスクがあることを決定することと、を含む、方法。

【請求項 4 6】

前記少なくとも 1 つの結合物質が少なくとも 1 つの標識結合物質を含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

被験体に由来するサンプル中の子癇前症に関連した少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを検出する方法であって、

(a) 被験体から得られるサンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを決定することと、

なお、少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルを決定することは、ハイブリダイゼーションアッセイ及び少なくとも 1 つの標識結合物質を含み、前記少なくとも 1 つのバイオマーカーは C N R 1、I R S 2、C H S T 7、P R U N E 2、A D A M T S 8、S C A R A 5、S E R P I N A 3、N P R 1、L P A R 1、A B L I M 2、C H I 3 L 2、L T B P 1、T N F R S F 8、S L C 2 7 A 3、I L 1、C C D C、P P A P 2 C、S E R T A D A 4、C O C H、F B X O 2、C 1 o r f 1 3 3 及び C N I H 3 から本質的になる群

より選択される；

（b）前記バイオマーカの対照レベルに対する前記サンプル中の該バイオマーカの決定されたレベルの比率の絶対値が少なくとも2であることを決定し、それにより前記被験体の子癇前症を有するか又は子癇前症のリスクがあることを決定することと、を含む、方法。