

(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2008-522182

(P2008-522182A)

(43) 公表日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/50	Z
GO 1 N 33/15 (2006.01)	GO 1 N 33/15	Z
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2007-544007 (P2007-544007)  
 (86) (22) 出願日 平成17年11月30日 (2005.11.30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月1日 (2007.8.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2005/001279  
 (87) 国際公開番号 W02006/059327  
 (87) 国際公開日 平成18年6月8日 (2006.6.8)  
 (31) 優先権主張番号 60/632,198  
 (32) 優先日 平成16年12月2日 (2004.12.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/657,718  
 (32) 優先日 平成17年3月3日 (2005.3.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

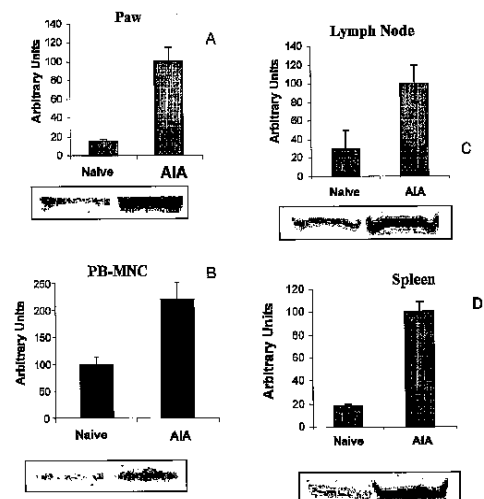
(71) 出願人 507028608  
 キャンファイト・バイオファーマ・リミ  
 テッド  
 イスラエル・49170・ベタック・ティ  
 クヴァ・バレット・ストリート・10  
 (74) 代理人 100064908  
 弁理士 志賀 正武  
 (74) 代理人 100089037  
 弁理士 渡邊 隆  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症用生体マーカー

(57) 【要約】

被検者の炎症状態が、被検者からの例えば循環白血球といった白血球(WBC)中におけるA<sub>3</sub>アデノシンレセプタ(A<sub>3</sub>AR)の発現レベルを決定することによって分析される。A<sub>3</sub>ARの高レベルの発現は、被検者における炎症状態の存在を示すものである。この分析を、被検者における炎症の重症度を決定し、抗炎症治療の有効性をモニターするために用いることが可能である。また、発現のレベルを、A<sub>3</sub>ARをアゴニストを含む抗炎症治療を受ける患者を選択するのに用いることも可能である。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被検者の白血球（WBC）中のA<sub>3</sub>アデノシン・レセプタ（A<sub>3</sub>AR）の発現レベルを決定することを含み、高レベルのA<sub>3</sub>AR発現が被検者における炎症状態を示すものである、被検者における炎症状態の決定方法。

**【請求項 2】**

白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルが対照と比較され、当該対照のレベルが、健康な被検者の通常の白血球中のA<sub>3</sub>AR発現レベルであるか、又は通常状態を示すA<sub>3</sub>AR発現の標準参照レベルである請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ（RA）である請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

被検者の白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを決定し、当該白血球中のA<sub>3</sub>AR発現レベルを、A<sub>3</sub>ARの発現レベルを感染の重症度と関連させるように前もって定めた標準のレベルと比較することを含む、当該被検者における炎症状態の重症度を決定する方法。

**【請求項 6】**

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ（RA）である請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

被検者の白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを、そのうちの少なくとも1つが抗炎症治療の間である2つ以上の連続する時点において決定することを含み、当該レベルの相違が薬剤治療の有効性を示すものである、A<sub>3</sub>ARアゴニストを被検者に投与することを含む被検者における抗炎症治療の有効性を決定する方法。

**【請求項 9】**

治療の開始前の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の間の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体のA<sub>3</sub>ARの発現レベルの減少が治療の有効性を示すものである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

治療の間の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の間の時点であって当該1つ以上の第一の検体の採取後の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体のA<sub>3</sub>ARの発現レベルの減少が治療の有効性を示すものである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 11】**

治療の間の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の停止後の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体のA<sub>3</sub>ARの発現レベルの増加が治療の有効性を示すものである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記治療が抗炎症剤を用いるものである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ（RA）である請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

被検者の白血球（WBC）中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを決定し、当該レベルが所定のレベルより上である場合に抗炎症治療を受ける患者を選択することを含む、A<sub>3</sub>アデノシン

10

20

30

40

50

・レセプタ ( $A_3AR$ ) アゴニストを被検者に投与することを含む当該抗炎症治療を受ける炎症性疾患の被検者を選択する方法。

【請求項 16】

前記白血球の検体が抗炎症治療を受ける前の被検者から採取されるものである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ ( $RA$ ) である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 19】

前記抗炎症治療が被検者に抗炎症量の  $IB-MECA$  を投与することを含むものである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

臨床試験において抗炎症治療を受ける候補者を選択するための請求項 15 に記載の方法

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は診断分野に関し、特に炎症状態に付随する生体マーカーを炎症治療の有効性を決定するものとして使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

$G_i$  タンパク質付随細胞表面レセプタである  $A_3$  アデノシン・レセプタは、癌及び炎症に対抗するための標的として提案されている。このレセプタは様々な腫瘍細胞内において高度に発現される一方で、隣接する通常細胞内での発現レベルは比較的に低い。特定の合成アゴニストによるレセプタの活性化によって、 $Wnt$  及び  $NF-kB$  を含む下流シグナル伝達経路の調節が誘発される結果、腫瘍の成長が阻害される (非特許文献 1 ~ 5)。

【0003】

生体内での研究では、 $A_3AR$  アゴニストが直腸、前立腺、及び膵臓の癌と同様に黒色腫及び肝臓癌の進行も阻害することが示されている。また、 $A_3AR$  アゴニストは、慢性関節リウマチ、クローン病、多発性硬化症、等の実験的自己免疫モデルにおける炎症工程を改善することによって、抗炎症剤として機能することが示されている (特許文献 1 及び 2、非特許文献 6 ~ 8)。 $A_{2A}$  及び  $A_3$  レセプタがメトトレキサートの抗炎症効果を媒介することも示されている (非特許文献 9)。

【0004】

$A_3$  アデノシンレセプタ ( $A_3AR$ ) の発現レベルは、通常の細胞と比較して癌細胞において増加する (非特許文献 10)。従って、 $A_3AR$  の発現レベルは癌の診断手段として記載されている (特許文献 3)。加えて、 $A_3AR$  の発現レベルは結腸直腸癌の患者の末梢血細胞において増加することも記述されている (非特許文献 11)。

【0005】

【特許文献 1】米国特許出願第 2004016709 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 2005/0063246 号パンフレット

【特許文献 3】米国特許出願公開第 20040137477 号明細書

【非特許文献 1】Fishman P, Madi L, Bar-Yehuda S, Barer F, Del Valle L, Khalili K. Evidence for involvement of Wnt signaling pathway in IB-MECA mediated suppression of melanoma cells, *Oncogene* 21:4060-4064 (2002).

【非特許文献 2】Fishman P, Bar-Yehuda S, Rath-Wolfson L, Ardon E, Barrer F, Ochaion A, Madi L. Targeting the  $A_3$  adenosine receptor for cancer therapy: inhibition of Prostate carcinoma cell growth by  $A_3AR$  agonist. *Anticancer Res*, 23:2077-2083 (2003).

10

20

30

40

50

【非特許文献3】Madi L, Bar-Yehuda S, Barer F, Ardon E, Ochaion A, Fishman P. A3 adenosine receptor activation in melanoma cells: association between receptor fate and tumor growth inhibition. *J. Bio. Chem.*, 278:42121-42130 (2003).

【非特許文献4】Ohana G, Bar-Yehuda S, Arich A, Madi L, Dreznick Z, Silberman D, Slosman G, Volfsson-Rath L, Fishman P. Inhibition of primary colon carcinoma growth and liver metastasis by the A3 adenosine receptor agonist IB-MECA. *British J. Cancer.*, 89:1552-1558 (2003).

【非特許文献5】Fishman P, Bar-Yehuda S, Ohana G, Ochaion A, Engelberg A, Barer F, Madi L. An agonist to the A3 adenosine receptor inhibits colon carcinoma growth in mice via modulation of GSK-3 and NF- $\kappa$ B. *Oncogene*, 23:2465-2471 (2004). 10

【非特許文献6】Szabo C., et al. Suppression of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 production and collagen-induced arthritis by adenosine receptor agonists, *British J. of Pharmacology*, 125:379-387 (1998).

【非特許文献7】Mabley, J., et al. The adenosine A3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Europ. J. Pharmacology*. 466:323-329 (2003).

【非特許文献8】Baharav E., et al. The effect of adenosine and the A3 adenosine receptor agonist IB-MECA on joint inflammation and autoimmune diseases models. *Inter. J. Mol. Med.* 10(supplement 1) page S104, abstract 499 (2002).

【非特許文献9】Montesinos, M. Carmen, et al. Adenosine A2A or A3 receptors are required for inhibition of inflammation by methotrexate and its analog MX-68. *Arthritis & Rheumatism*, 48:240-247 (2003). 20

【非特許文献10】Madi L, Ochaion A, Rath-Wolfson L, Bar-Yehuda S, Erlanger A, Ohana G, Harish A, Merimsik O, Barer F, Fishman P. The A3 Adenosine Receptor is Highly Expressed in Tumor vs. Normal Cells: Potential Target for Tumor Growth Inhibition. *Clinical Cancer Research*, 10:4472-4479 (2004).

【非特許文献11】Gessi, S. et al. Elevated expression of A3 adenosine receptors in human colorectal cancer is reflected in peripheral blood cells *Clinical Cancer Research*, 10:5895-5901 (2004).

【発明の開示】 30

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的の一つは、被検対象における炎症状態を決定するための方法を提供することである。

【0007】

本発明の他の目的は、被検対象における炎症状態の重症度を決定するための方法を提供することである。

【0008】

本発明の更なる目的は、被検対象の抗炎症治療の有効性を決定するための方法を提供することである。 40

【0009】

本発明の更なる目的は、抗炎症治療を受ける被検対象を選択するための方法を提供することである。

【0010】

本発明は、健康な被検者の白血球(WBC)に比較して、炎症状態を有する被検者の白血球中におけるA<sub>3</sub>アデノシン・レセプタの発現レベルが増加するという驚くべき発見に基づくものである。更に、抗炎症剤治療に反応する被検者においては、彼らの白血球中のA<sub>3</sub>アデノシン・レセプタの発現レベルが減少するということが見い出された。この知見は、A<sub>3</sub>アデノシン・レセプタの発現レベルを炎症状態の診断手段及び以下に示される他の事項に適用することに道を開くものである。 50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明の第一実施態様において、被検者から採取した、例えば循環白血球といった白血球(WBC)中のA<sub>3</sub>アデノシン・レセプタ(A<sub>3</sub>AR)の発現レベルを決定することを含む、被検者における炎症状態を決定する方法が提供される。高レベルのA<sub>3</sub>ARの発現は、被検者における炎症状態を示すものである。

## 【0012】

白血球を含む検体は、全血又は白血球を含む血液フラクションであってもよい。時には、単核細胞(MNC)、MNCの亜集団である単球又はリンパ球、或いはT細胞、B細胞、又はそれらの亜集団等のリンパ球の亜集団、等の白血球の特定の集団を包含するフラクションを用いることが望ましい場合がある。白血球を含む検体は、時に、例えばリンパ節といったリンパ系から得ることも可能である。

## 【0013】

発現レベルの決定は、A<sub>3</sub>AR mRNAのレベル及びA<sub>3</sub>ARタンパク質のレベルを決定することにより行うことが可能である。従って、ここで用いられる「発現レベル」という語彙は、検体細胞中のA<sub>3</sub>AR mRNAのレベルと同様にA<sub>3</sub>ARタンパク質又はA<sub>3</sub>ARタンパク質のフラグメントのレベルを包含するものである。

## 【0014】

薬剤がA<sub>3</sub>ARの発現レベルに影響を及ぼすことが知られている。従って、前回又は現在の治療を含む過去の疾患の歴史がA<sub>3</sub>ARの発現レベルに影響し、本発明の方法の実施において考慮される必要がある場合がある。

## 【0015】

本発明の第二実施形態において、被検者の白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを決定し、前もって決定しておいた感染の重症度に相関させたA<sub>3</sub>AR発現レベル標準と細胞中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルとを比較することを含む、被検者の炎症状態の重症度を決定する方法が提供される。前もって決定される標準には、例えば、結果を炎症の重症度の測定に相関させる計数値のリスト又は連続曲線であることができる一連の値；可能な結果の質的リスト及び炎症の重症度に対するその意味である一連のディスクリプタ - 例として結果が色の反応として与えられる場合には、ディスクリプタは可能な色の範囲又は色の強度及び炎症の重症度に対するその意味である；異なる炎症の重症度又は異なる炎症状態に予想されるアッセイの結果のグラフ又は絵的な表示；データを校正し評価するための検体と平行して検査することのできる一連の対照標準、が含まれる。標準は、典型的には、多数の炎症疾患状態のそれぞれについて複数の検体のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを分析し、発現レベルと疾患状態の相関についての統計的基準を求めることによって得ることができる。疾患状態の識別は、例えば軽度の炎症及び重度の炎症というように二元的であることができる。また、識別は、例えば軽度、中度、重度の炎症というように複数の異なる状態を含むものであってもよい。更に、識別は、例えば、軽度から重度の炎症に対応する、例えば1~10の数字といった、発現のレベルに従う数値を用いたものであってもよい。多くのタイプの識別の仕方があり、本発明は特定のタイプの識別に限定されないことは理解される。

## 【0016】

本発明の第三実施形態において、被検者にA<sub>3</sub>ARアゴニストを投与することを含む、被検者に対する抗炎症治療の有効性を決定する方法が提供される。この治療はA<sub>3</sub>ARの単独治療であることができ、A<sub>3</sub>ARとメトトレキサートとの併用といったA<sub>3</sub>ARと他の薬剤との併用治療であってもよい。この方法は、そのうちの少なくとも1つが抗炎症治療の間である2つ以上の連続した時点において被検者からの白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを決定することを含み、そのレベルの相違が薬剤治療の有効性を示すものである。連続した時点は、例えば、抗炎症治療の前の1つ以上、治療の間の1つ以上、及び治療停止後の1つ以上であることができる。

## 【0017】

本発明の幾つかの実施形態において、白血球中のA<sub>3</sub>ARの発現レベルを、例えば、炎

10

20

30

40

50

症状態の存在又は非存在を決定するためといった、炎症の状態又は重症度を決定するために用いることができる。本発明の他の実施形態において、A<sub>3</sub>ARの発現レベルを炎症状態の重症度を量的に決定するために用いることが可能である。従って、ここに用いられる「決定する」又は「決定」という語彙は、量的及び質的、両方の決定を包含するものである。

【0018】

「炎症状態」には、活性又は潜在性炎症の全ての状態が含まれる。好ましい具体例において、本発明は自己免疫疾患の炎症に苦しむ被検者の炎症状態を決定するのに用いられる。炎症は炎症性疾患によるものである場合も、他の疾患又は障害の作用によるものである場合もある。炎症性疾患の例には、炎症性腸疾患、炎症球、炎症性線維性過形成症、胆嚢炎、炎症性乳頭状過形成症、及び自己免疫疾患が含まれるが、これらに限定されるわけではない。自己免疫疾患は以下の全てを含むものである：慢性関節リウマチ、重症筋無力症(MG)、先天性重症筋無力症、多発性硬化症(MS)、スティッフマン症候群、熱帯痲痺不全対麻痺、ラスムッセン脳炎、急性運動性軸索性神経障害、急性感覚運動性軸索性神経障害、後根神経節炎、急性全自律神経障害、腕神経叢炎、急性壊死性出血性白質脊髄炎、散在性壊死性脊髄障害、腫瘍随伴性脳変、ギラン-バレー症候群、辺縁系脳炎、眼球クローン筋クローン運動失調、知覚神経細胞炎、自律神経障害、脱髄神経障害、AIDS-痴呆複合障害、ツレット症候群、ミラー-フィッシャー症候群、アルツハイマー疾患、グレーブズ病、橋本甲状腺炎、産後甲状腺炎、巣状甲状腺炎、若年性甲状腺炎、特発性甲状腺機能低下、タイプI(インシュリン依存)糖尿病、アディソン病、下垂体炎、自己免疫尿崩症、上皮小体機能不全症、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、水疱性類天疱瘡、類天疱瘡妊娠性疱疹、癩痕性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、後天性上皮水疱症、多形性紅班、妊娠性疱疹、白班、慢性蕁麻疹、円板状紅班性狼瘡、全身性/限局性脱毛症、乾癬、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、慢性活動性肝炎/原発性胆汁性肝硬変重複症候群、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、エバンス症候群、ヘパリン誘起血小板減少症、原発性自己免疫性好中球減少症、幼児自己免疫性(原発性)好中球減少症、骨髄移植後自己免疫性好中球減少症、後発性自己免疫性血友病、自己免疫性胃炎及び悪性貧血、腹腔疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、唾液腺炎、自己免疫性早発性卵巣機能不全、無精子症、性機能低下症、精子自己抗体付随男性不妊症、自己免疫性睾丸炎、ブドウ膜炎、網膜炎、交感性眼炎、バードショット脈絡網膜炎、フォークト・小柳・原田肉芽腫性ブドウ膜炎、網膜剥離、水晶体原生ブドウ膜炎、視神経炎、自己免疫感音性聴力損失、メニエール病、自己免疫性心筋炎、先天性心伝道障害(新生児狼瘡)、シャガス病、アドリアマイシン心毒性、ドレスラー心筋炎症候群、気管支喘息、間質線維化肺疾患、急速進行性糸球体腎炎、自己免疫性尿細管間質性腎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、抗リン脂質症候群、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、フェルティイ症候群、大型顆粒リンパ球炎(LGL)、シュグレン症候群、全身性硬化症(強皮症)、Crest症候群、混合結合組織病、多発性筋炎/皮膚筋炎、グッドパスチャー病、ヴェーグナー肉芽腫症、チャグ・ストラウス症候群、ヘーノホ・シェーンライン紫斑病、顕微鏡的多発血管炎、結節性動脈周囲炎、ベシェ症候群、アテローム硬化症、側頭(巨)細胞動脈炎、高安動脈炎、川崎病、強直性脊椎炎、ライター病、スネドン病、自己免疫性多発性内分泌腺症、カンジダ症-外胚葉性形成異常、本態性クリオグロブリン血管炎、皮膚白血球破砕性血管炎、ライム病、リウマチ熱及び心臓疾患、好酸球性筋膜炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、リウマチ性多発筋痛、線維筋痛症、POEMS症候群(多発性神経障害、臓器巨大症、内分泌障害、M斑点及び皮膚変化)、再発性多発性軟骨炎、自己免疫性リンパ球増殖性症候群、TINU症候群(急性尿細管間質性腎炎及びブドウ膜炎)、分類不能型免疫不全、TAP(抗原提示付随トランスポーター)欠乏症、オーメン症候群、高IgM症候群、BTK無ガンマグロブリン血症、ヒト免疫不全ウイルス、及び骨髄移植後の自己免疫疾患。

【0019】

本発明の方法に用いられる白血球を含有する検体は、上記のグループを形成する既知の全てのタイプの細胞を包含することが可能である。特に、検体は単核細胞(単球及び/又

10

20

30

40

50

はリンパ球)を含むことが好ましい。時に、検体は、これに加えて又はその代わりに、顆粒球(好中球、好酸球、又は好塩基球)を含むことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

第一の実施形態において、 $A_3AR$ の高レベルの発現が被検者の炎症状態の指標として用いられる。「高レベル」という語彙は、通常の細胞におけるよりも相当に高いレベルの発現を意味するものと理解される。例えば、白血球における $A_3AR$ の発現レベルを対照のレベルと比較することができ、対照のレベルは健康な被検者の白血球における $A_3AR$ の発現レベルである。時には、例えば通常状態を示す1つの参照標準と炎症状態を示す他の参照標準、又は通常状態を示す1つの参照標準と異なる疾患状態を示す2つ以上の参照標準といった、1種以上の参照標準を、個人から採取した分析検体と平行して検査することによって発現レベルを決定することが有用である。

10

【0021】

第二の実施形態において、決定された発現レベルが標準と比較される。この標準は、健康な個人及び1つ又は複数の炎症状態にある個人から前もって決定したレベルに基づくものであることができる。標準は、例えば、個別の数値形態；又は、分析方法が比色によるものである場合には、健康状態及び炎症状態が異なる色又は明暗で示されるチャート；或いはそのような標準に基づいて作成された比較曲線、であることができる。

【0022】

そのような標準は、(例えば医者、組織学的方法、等の他の手段によって)様々なレベルの重症度の炎症を有すると診断された複数の患者から採取した白血球中に存在する $A_3AR$ の発現レベル(これは上述のように、 $A_3AR$ タンパク質、タンパク質フラグメント、又はmRNAレベル、等であることができる)を決定することによって調製することが可能である。標準を調製するための疾患の重症度は、病理学的手法等の様々な慣習的方法によって決定することも可能である。他の実施形態において、健康な被検者及び様々な炎症状態の被検者からの多数の標準と平行して分析が行われ、分析された検体において決定されたレベルがそのような標準と比較される。

20

【0023】

例えば、1,000,000の細胞当り $X_1 \sim X_2$ のレベルのタンパク質含量が炎症の程度1であると定義できる場合、1,000,000の細胞当り $Y_1 \sim Y_2$ のレベルのタンパク質含量を炎症の程度2であると定義できる、等である。そのような標準が調製された後、特定の個人から得た $A_3AR$ の発現レベルを対応する標準の値と比較し、疾患の重症度についての評価をすることが可能である。

30

【0024】

被検者に対する抗炎症治療の有効性を、治療前、治療中、治療後、の様々な時点において白血球の検体を採取することによって評価することが可能である。例えば、最初の検体を治療の開始前に採取し、二番目の検体を治療中に採取することが可能である。最初の検体と比較して二番目の検体における $A_3AR$ の発現レベルが減少していれば、治療の有効性が示されたことになる。減少の程度は治療の有効性の程度を示すものであることができ、即ち、相関が量的なものであるということになる。

40

【0025】

他の実施形態において、最初の検体を治療の間に採取し、二番目の検体を治療の間はあるが最初の検体の後に採取することが可能である。最初の検体と比較して二番目の検体における $A_3AR$ の発現レベルが減少していれば、治療の有効性が示されたことになる。

【0026】

第三の実施形態において、最初の検体を治療の間に採取し、二番目の検体を治療を中断した後に採取することが可能である。この場合、最初の検体と比較して二番目の検体における $A_3AR$ の発現レベルが増加していれば、治療の有効性が示されたことになる。

【0027】

勿論、他の様々な組み合わせを行うことができ、検体を3つ以上の時点において採取す

50

ることも可能である。

【0028】

また、本発明は、被検者に A<sub>3</sub> アデノシン・レセプタ (A<sub>3</sub> A R) アゴニストを投与することを含む抗炎症治療を受ける特定の炎症性疾患に苦しむ被検者を選択する方法を提供し、当該方法は被検者の白血球中の A<sub>3</sub> A R の発現レベルを決定し、当該レベルが所定レベルより上である場合に当該抗炎症治療を受ける被検者を選択することを含むものである。当該所定レベルは全ての被検者についての特定の閾値レベルであることができる。また、当該所定レベルは、例えば、異なる年齢グループ、異なる疾患状態、異なる病歴 - 過去の薬物治療歴 (例えば、メトトレキサートは A<sub>3</sub> A R レベルの増加を誘発することが知られている)、病気の年数、等の異なる患者グループ用のレベル範囲であってもよい。当該所定レベルは、レセプタの発現とアメリカ・リウマチ医学会により設定された A C R 2 0、A C R 5 0、及び A C R 7 0 等の許容可能な反応基準又は他の許容可能な有効性基準による薬剤反応との相関性を調べる医療研究を通して決定することが可能である。

10

【0029】

抗炎症治療に適した被検者の選択は、治療前に当該被検者から採取した白血球の検体中の A<sub>3</sub> A R の発現レベルを決定することにより行うことができる。決定された A<sub>3</sub> A R のレベルが定義済みの閾値より上の場合に、被検者が選択される。

【0030】

1つの実施形態において、閾値は健康な被検者の白血球中における A<sub>3</sub> A R の発現レベルの数倍の値である。他の実施形態において、閾値は当該特定の炎症性疾患の患者における平均的な発現レベルに基づいて決定され、当該平均値或いはその数倍又はその比であることができる。更なる実施形態において、閾値は、発現レベルと患者の治療に対する反応との相関を明らかにするように設計されたヒト患者の臨床試験に基づいて決定される。異なる炎症疾患に対して閾値が相違するものであることは理解される。また、その性質から、そのような選択基準は統計に基づくものであり、それ故、選択された患者が治療に対して反応する確率を示すものであることも理解される。従って、そのような選択基準は反応に関する完全な予測ではなく、選択された患者の一部は治療に反応しないであろうことも、斯界の当業者には当然に理解される。

20

【0031】

また、選択方法を、A<sub>3</sub> A R アゴニストを単独又はメトトレキサート等の他の薬剤と併用して患者に投与することを含む抗炎症治療の有効性をテストする臨床試験に参加する候補者を選択することに適用することも可能である。斯界の当業者に理解されるように、臨床試験 (「治験」、又は「臨床プロトコール」としても知られる) は、ヒトの被検体において新しい薬又は治療がどのように作用するかを決定するためのボランティアに対する科学的実験である。インターベンショナル試験は、実験的治療又は既知の療法の新規な適用法が制御環境下において安全で効果的なものであるか否かを決定するものである。医師は臨床試験を通して、病気を予防し、検出し、診断し、制御し、治療する新規でより良い方法を見出す。本発明において、A<sub>3</sub> A R のレベルに基づく患者を選択するための臨床試験は、第 I 相、第 II 相、第 III 相、第 IV 相、又は他のタイプの臨床試験であることができる。

30

40

【0032】

(実施例)

材料及び方法

・ラットにおけるアジュバント誘発関節炎 (A I A) モデルの導入

生後 8 ~ 12 週間のメスの Lewis rat を Harlan Laboratories (イスラエル国、エルサレム) から入手した。ラットには標準化されたペレット食及び水道水を与えた。実験を所内動物実験委員会 (I A C U C) により確立されたガイドラインに従って、イスラエル国、ペタック・ティクヴァ、のキャン・ファイト・バイオファーマ社で行った。ラットの尾基部に 10 mg / ml の加熱殺菌したヒト結核菌 (M t) H 3 7 R a (米国、デトロイト州、D i f c o) を含むフロイント不完全アジュバントから

50

なる100 $\mu$ lのサスペンションを皮下注射した。各々のグループは10の個体を含むものであった。

【0033】

接種後、14日目にIB-MECA(10 $\mu$ g/kg)による治療を開始し、これを毎日2回、胃管栄養法により経口投与した。他のグループには、接種後14日目からメトトレキサート(MTX)(1.5mg/kg)を3日おきに腹腔内投与した。それぞれの実験におけるコントロール・グループには、賦形剤(薬剤のそれに対応する希釈度のDMSO)を与えた。

【0034】

以下のようにして臨床疾患活性評点を行った。臨床的関節炎に関して、ラットを2日おきに検査した。評点システムは四肢のそれぞれについて0~4の範囲で、0-関節炎なし、1-指の関節の1つに赤み又は腫れ、2-指の関節の2つ以上に赤み又は腫れ、3-脚関節及び脚根骨~中脚骨関節の併発、4-脚全体の赤み又は腫れ、のように行った。臨床評点は四肢それぞれの点を加えることによって計算した。炎症の程度についても、カリパス(Mitotoyo、日本国、東京)を用いてラットの後脚の直径の増加を測定することによって決定した。

10

【0035】

・炎症及び造血組織の分離及びタンパク質抽出物の調製

a. 炎症組織

後脚を脚根関節の上で切開した。骨様の組織を切刻み、液体窒素で素早く凍結し、使用するまで-80で保存した。(150mMのNaCl、50mMのTris、1%のNP40、0.5%のデオキシコレート、及び0.1%のSDSを含む)RIPA緩衝剤を脚組織(4ml/g組織)に加えた。混合物をポリトロンを用いて氷上で均質化し、遠心分離を行った。

20

【0036】

滑膜組織を除去し、組織を1mg/mlのコラゲナーゼIV及び0.1mg/mlのDNアーゼを含むRPMI中で37で30分間勢い良く振とう(200rpm)しながら培養することによって滑膜細胞を分離した。滑膜細胞を含む上澄を採取し、未溶解の細胞を再抽出した。双方の抽出物の上澄を併せ、細胞をPBSで洗浄し、タンパク質抽出物を調製した。

30

【0037】

b. 造血組織

リンパ節を除去し、組織を切刻んで、22Gの針を通して脱凝集することによって細胞を分離した。脾臓を除去し、単核細胞を除去するためにLymphoprep(ノルウエー国、オスロ、Nycomed AS)にかけ、タンパク質抽出物を調製した。

【0038】

・RA患者及び健康な被検者からの末梢血単核細胞の分離

健康な被検者及びRA患者から血液を採取した。フィコール・ハイパーク法を用いて、単核細胞(リンパ球及び単球)を分離した。単核細胞からタンパク質を抽出した。

【0039】

臨床試験

キャン・ファイト・バイオフーマ社がスポンサーとなった、臨床レベルのIB-MECAであるCF101のリウマチ患者に対する効果を評価するための臨床試験に参加したRA患者から血液を採取した。患者は無作為に0.1、1.0、又は4.0mgのCF101を1日に2回摂取した。(a)前回の治療から4~6週間のウォッシュアウト期間後であってCF101の治療が開始される前-これを基線レベルとした、と(b)CF101治療の3ヶ月後、の2つの時点において血液を採取した。上述のように末梢血単核細胞を分離し、タンパク質を抽出した。加えて、C反応性タンパク質(CRP)の値、痛みに敏感になり腫れた関節の数、医師の全般的な評価、患者自身の評価、痛みの評点、及び能力障害の評点を記録し、それぞれの患者についてのACR評点を計算した(ACRとは、

40

50

上述の測定に基づいて、R Aの治療に対する薬剤の有効性を評価するためにアメリカ・リウマチ医学会によって確率された基準に従い計算された点数であって、A C R 2 0、A C R 5 0、及びA C R 7 0のそれぞれは、この評点における2 0 %、5 0 %、7 0 %の向上を意味する)。

#### 【0040】

・ウエスタンブロット(W B)によるA<sub>3</sub>A Rタンパク質発現レベルの分析  
滑膜、脚、脾臓、及びリンパ節のウエスタンブロット分析(W B)を、以下のプロトコールにより行った。サンプルを氷冷したP B Sで洗い、氷冷した溶解緩衝液(T N N緩衝液、5 0 m Mのトリス緩衝液p H = 7 . 5、1 5 0 m MのN a C l、N P 4 0)に移した。7 5 0 0 x gで1 0分間遠心分離を行い、細胞のデブリを取り除いた。バイオラド社のタンパク質分析染色剤を用いてタンパク質濃度を決定した。等量のサンプル(5 0 μ g)を、1 2 %のポリアクリルアミドゲルを用いたS D S - P A G Eにより分離した。次に、分離したタンパク質をニトロセルロース膜(S c h l e i c h e r & S c h u e l l , K e e n e , N H , U S A)上で電気ブロッティングにかけた。1 %B S Aで膜をブロックし、A<sub>3</sub>A Rに対する一次抗体(希釈度 = 1 : 1 0 0 0)を用いて4 で2 4時間培養した。その後、ブロットを洗浄し、二次抗体を用いて室温で1時間培養した。B C I P / N B T発色キット(P r o m e g a , M a d i s o n , W 1 , U S A)を用いてバンドを記録した。

10

#### 【0041】

結果

20

・A<sub>3</sub>A Rは炎症組織及び造血組織において上方制御される  
A I AモデルにおけるA<sub>3</sub>A Rの発現レベルをW B分析によって決定した。このために、炎症性組織(脚)又は末梢造血組織(末梢血単核細胞、リンパ節、及び脾臓)からのタンパク質抽出物を採取し、「材料及び方法」の欄に記載した手法で分析した。図1 A ~ 1 DはW B分析の結果であって、対応する棒グラフにおける平均値及び標準偏差についても示すものである。ここに示されるように、A<sub>3</sub>A Rは炎症組織(図1 A)及び造血組織(図1 B ~ 1 D)において上方制御される。

#### 【0042】

A I AモデルにおけるA<sub>3</sub>A Rの発現レベルは疾患臨床評点(図2)とも相関しており、炎症とA<sub>3</sub>A R発現との相関について更なる証拠を提供するものである。

30

#### 【0043】

・C F 1 0 1はA I Aの進行を阻害する  
免疫処置から凡そ2 1日後、賦形剤を付与したラットの殆どにおいて関節炎が漸次進行した。C F 1 0 1の治療(1 0 μ g / k g、免疫処置から1 4日目に開始して毎日2回経口付与)及びメトトレキサート(M T X)の治療によって、関節炎臨床評点により評価されるように、双方の薬剤により疾患の程度が似たように軽減した。疾患は2 1 ~ 2 8日目に頂点に達し、これらの日にC F 1 0 1又はM T Xの最大の効果が観察された(図3)。

#### 【0044】

・A<sub>3</sub>A RはA I Aラットの炎症組織及び末梢造血組織において高度に発現される  
健康な脚及び滑膜組織において検出されたA<sub>3</sub>A Rの発現レベルは低いものであった。A I Aラットに由来する炎症組織においては、A<sub>3</sub>A Rタンパク質の発現レベルの顕著な増加が観察された(図4 A ~ 4 B)。I B - M E C Aによる治療により、A<sub>3</sub>A Rレベルは下方制御された(図4 A ~ 4 B)。同様のパターンが末梢造血組織においても観察された。即ち、未処置のラットに由来する脾臓及びリンパ節(L N)においては低いレベルのA<sub>3</sub>A R発現が観察され、A I A由来の組織においては高く、I B - M E C Aによる治療を受けたラットの組織中では発現が低かった(図5 A ~ 5 C)。M T Xにより治療されたA I Aラットに由来するL Nにおいては、同様のA<sub>3</sub>A R発現分布が観察された(図6)。

40

#### 【0045】

・R A由来のM N Cでは高いA<sub>3</sub>A R発現が観察され、一方、健康な被検者では低い

50

健康な被検者からのMNC中では低いレベルの $A_3AR$ 発現が観察され、一方、RA患者由来のMNCにおいては高い発現が検出された(図7)。

【0046】

・ $A_3AR$ 発現と臨床有効性パラメータとの相関

疾患症状に対するCF101の有効性をテストする臨床試験に参加した17人のRA患者から血液を採取した。血液は前回の治療からのウォッシュアウト期間後に採取し、治療の3ヶ月後に末梢血単核細胞(PBMNC)を分離し、これらの細胞中の $A_3AR$ レベルを決定した。図8に見られるように、17人の患者のうち5人については反応がなく、実際、これらの患者はACR20の反応にさえ達することがなかった一方で、13人の患者には反応があり、少なくともACR20の反応を示した(図8に示されるように、反応患者のうち3人にはACR70の反応があり、5人はACR50の反応に達し、他の4人はACR20のみの反応であった)。

10

【0047】

図8に更に示されるように、ACR50及びACR70の反応患者の全てにおいて $A_3AR$ の初期レベルは高く、3ヶ月の治療後には低くなったが、反応の無かった患者においては $A_3AR$ レベルに実質的な変化は見られなかった。「 $\square$ 」で示される患者(患者番号1517)については、(ACR評点を計算するのに用いられるパラメータの1つであるCRPレベル(下記参照)の変化が0%未満であったという事実に鑑みて)ACR反応はなかった一方で、特に腫れ及び敏感となった関節の数、といった他のパラメータにおいては有意な向上を示した。

20

【0048】

これらのデータは、患者の抗炎症薬治療に対する応答性を、特にその治療が $A_3AR$ アゴニストを疾患緩和剤として用いるものである場合に、予測するために $A_3AR$ レベルを用いることの能力を明確に証明するものである。

【0049】

・メトトレキサートにより治療されたRA患者における $A_3AR$ の上方制御

4人のRA患者からメトトレキサートによる治療の前後に血液検体を採取した。PBMNCを分離し、上述のようにして $A_3AR$ レベルを検定した。結果は図9に示されており、メトトレキサートによる治療が $A_3AR$ レベルの増加を誘発することを証明するものである。

30

【0050】

これらのデータは過去の疾患履歴、特に過去の薬物治療、がPBMNC中における $A_3AR$ レベルに影響を及ぼす可能性があり、本発明の方法の実施にあたってこの履歴を考慮する必要があることを示すものである。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1A】図1Aは、炎症の発生によって炎症組織及び造血組織において $A_3AR$ が上方制御されることを示す典型的なウエスタンプロットとそれに対応する平均プロット強度及び標準誤差を示す棒グラフである。

【図1B】図1Bは、炎症の発生によって炎症組織及び造血組織において $A_3AR$ が上方制御されることを示す典型的なウエスタンプロットとそれに対応する平均プロット強度及び標準誤差を示す棒グラフである。

40

【図1C】図1Cは、炎症の発生によって炎症組織及び造血組織において $A_3AR$ が上方制御されることを示す典型的なウエスタンプロットとそれに対応する平均プロット強度及び標準誤差を示す棒グラフである。

【図1D】図1Dは、炎症の発生によって炎症組織及び造血組織において $A_3AR$ が上方制御されることを示す典型的なウエスタンプロットとそれに対応する平均プロット強度及び標準誤差を示す棒グラフである。

【図2】図2は、AIAモデルにおける $A_3AR$ の発現レベルが疾患臨床評点と相関することを示すウエスタンプロットとそれに対応する平均プロット強度及び標準誤差を示す棒

50

グラフである。「0」は未処置の動物（炎症のない動物）を示し、「6」、「9」、「12」は炎症を有する動物に関し、数字はこれらの動物における炎症評点を示す。

【図3】図3は、コントロール動物と、メトトレキサート（MTX）、CF101（臨床グレードのIB-MECA）、MTX及びCF101の組み合わせ、又は賦形剤のみ（コントロール）の何れかにより治療されたAIA動物とにおける関節炎の重症度の変化を時間経過と共に示すグラフである。

【図4A】図4Aは、未処置の動物、AIA動物、及びCF101（臨床グレードのIB-MECA）による治療を受けた後のAIA動物におけるリンパ節中のA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフ（標準誤差を含む）である。

10

【図4B】図4Bは、未処置の動物、AIA動物、及びCF101（臨床グレードのIB-MECA）による治療を受けた後のAIA動物における脾臓中のA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフ（標準誤差を含む）である。

【図5A】図5Aは、賦形剤又はCF101により治療されたAIA動物の脚におけるA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフ（標準誤差を含む）である。

【図5B】図5Bは、賦形剤又はCF101により治療されたAIA動物の滑膜におけるA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフ（標準誤差を含む）である。

20

【図5C】図5Cは、賦形剤又はCF101により治療されたAIA動物の末梢血単核細胞におけるA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフ（標準誤差を含む）である。

【図6】図6は、未処置の動物、AIA動物、及びMTXによる治療を受けたAIA動物におけるリンパ節中のA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフである。

【図7】図7は、7人の健康な被検者及び7人のRA患者のリンパ節中のA<sub>3</sub>ARたんぱく質の発現レベルを示すウエスタンブロット及びそれに対応する棒グラフである。

【図8】図8は、CF101による治療前及び治療の3ヶ月後のRA患者の末梢血単核細胞中のA<sub>3</sub>ARレベルを示す棒グラフである。それぞれの患者における反応%はACR基準（アメリカ・リウマチ医学会により設定されたRAを治療用薬剤の有効性を決定するための基準）に従うものである。

30

【図9】図9は、任意の単位で測定されたメトトレキサートによる治療前（濃いグラフ）、治療後（薄いグラフ）、及び治療の間、の4人の患者のPBMNC中のA<sub>3</sub>AR発現を示すウエスタンブロット及びそれに対応する発現強度の棒グラフである。

【 図 1 A 】

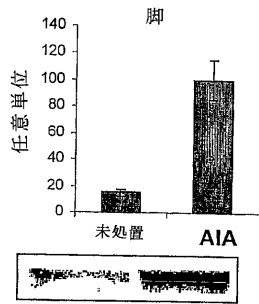


FIG 1 A

【 図 1 B 】

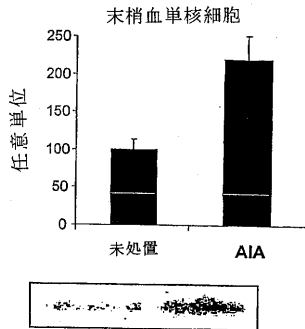


FIG 1 B

【 図 1 C 】

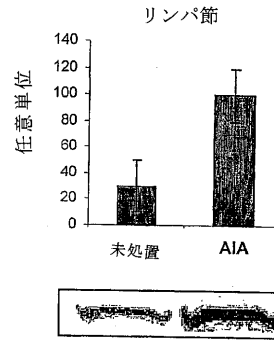


FIG. 1C

【 図 1 D 】

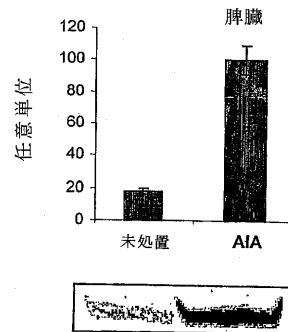


FIG. 1D

【 図 2 】

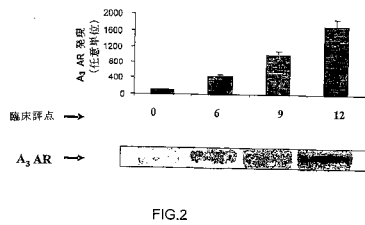


FIG.2

【 図 3 】

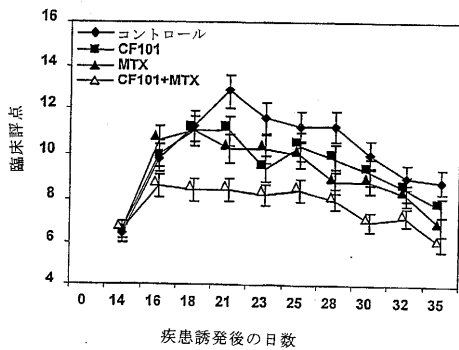


FIG. 3

【 図 4 A 】

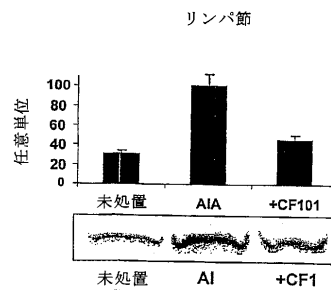


FIG.4A

【 図 4 B 】

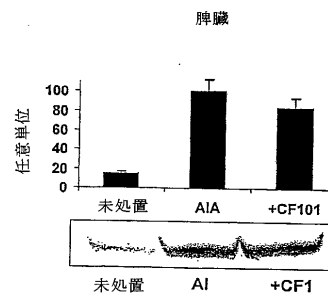


FIG.4B

【図 5 A】

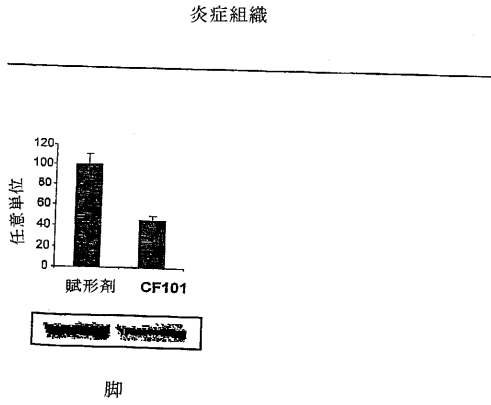


FIG.5A

【図 5 B】

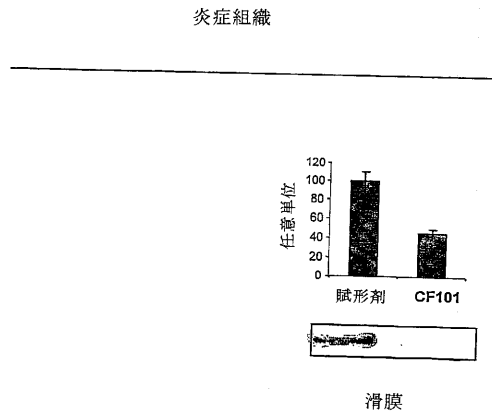


FIG.5B

【図 5 C】

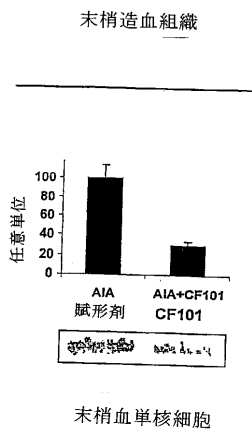


FIG.5C

【図 6】

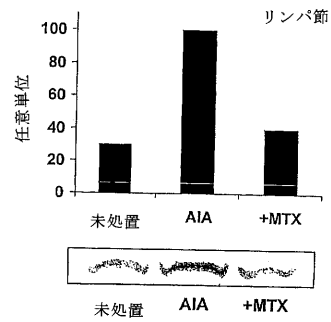


FIG. 6

【図 7】

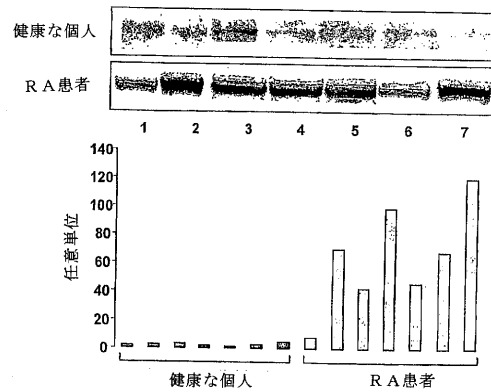


FIG. 7

【 図 8 】

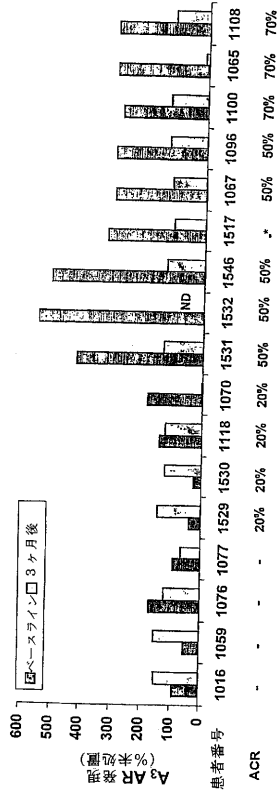


FIG.8

【 図 9 】

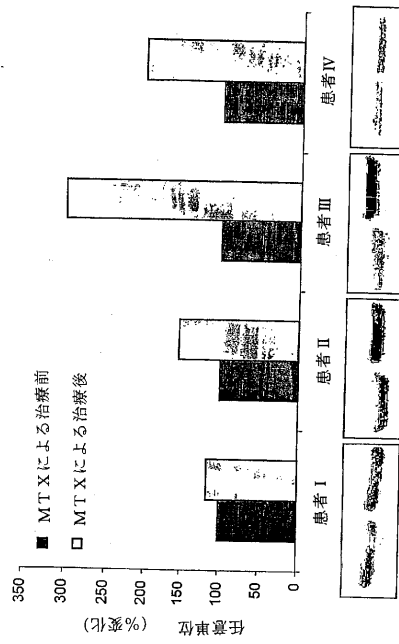


FIG.9

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成19年2月19日 (2007.2.19)

【 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 】

被検者の末梢血単核細胞 ( P B M N C ) 中の A<sub>3</sub> A R の発現レベルを、そのうちの少なくとも1つが抗炎症治療の間である2つ以上の連続する時点において決定することを含み、当該レベルの相違が薬剤治療の有効性を示すものである、A<sub>3</sub> アデノシン・レセプタ ( A<sub>3</sub> A R ) アゴニストを被検者に投与することを含む被検者における抗炎症治療の有効性を決定する方法。

【 請求項 2 】

治療の開始前の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の間の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体の A<sub>3</sub> A R の発現レベルの減少が治療の有効性を示すものである請求項 1 に記載の方法。

【 請求項 3 】

治療の間の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の間の時点であって当該1つ以上の第一の検体の採取後の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体の A<sub>3</sub> A R の発現レベルの減少が治療の有効性を示すものである請求項 1 に記載の方法。

【 請求項 4 】

治療の間の時点において1つ以上の第一の検体を採取し、治療の停止後の時点において1つ以上の第二の検体を採取する、当該1つ以上の第一の検体と比較した当該1つ以上の第二の検体の $A_3AR$ の発現レベルの増加が治療の有効性を示すものである請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記治療が抗炎症剤を用いるものである請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ(RA)である請求項6に記載の方法。

【請求項8】

被検者のPBMNC中の $A_3AR$ の発現レベルを決定し、当該レベルが所定のレベルより上である場合に抗炎症治療を受ける患者を選択することを含む、 $A_3AR$ アゴニストを被検者に投与することを含む当該抗炎症治療を受ける炎症性疾患の被検者を選択する方法。

【請求項9】

前記PBMNCの検体が抗炎症治療を受ける前の被検者から採取されるものである請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記炎症状態が自己免疫疾患によるものである請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチ(RA)である請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記抗炎症治療が被検者に抗炎症量のIB-MECAを投与することを含むものである請求項9に記載の方法。

【請求項13】

臨床試験において抗炎症治療を受ける候補者を選択するための請求項9に記載の方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IL2005/001279

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WALKER B A ET AL: "Adenosine A3 receptor expression and function in eosinophils." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY. MAY 1997, vol. 16, no. 5, May 1997 (1997-05), pages 531-537, XP008059730 ISSN: 1044-1549 abstract; figures 1-3</p>	1-3
A	<p>BARALDI P G ET AL: "A3 ADENOSINE RECEPTOR LIGANDS: HISTORY AND PERSPECTIVES" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 2, March 2000 (2000-03), pages 103-128, XP008032644 ISSN: 0198-6325 the whole document</p>	1
A	<p>KOHNO Y ET AL: "ACTIVATION OF A3 ADENOSINE RECEPTORS ON HUMAN EOSINOPHILS ELEVATES INTRACELLULAR CALCIUM" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, US, vol. 88, no. 9, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 3569-3574, XP001056217 ISSN: 0006-4971 abstract</p>	1
A	<p>WO 2004/086034 A (BAYER HEALTHCARE AG; GOLZ, STEFAN; BRUEGGEMEIER, ULF; GEERTS, ANDREAS;) 7 October 2004 (2004-10-07) page 68 - page 69</p>	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/IL2005/001279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004229246 A1	18-11-2004	NONE	
WO 2004086034 A	07-10-2004	NONE	

## 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブニーナ・フィッシュマン

イスラエル・4 6 3 6 5・ヘルズリヤ・アッシャー・バラッシュ・ストリート・1 9

(72)発明者 サラ・バー - イェフダ

イスラエル・7 5 4 7 4・リション・レ・ツィオン・アーベル・ストリート・2 1 B

(72)発明者 リー・マディ

イスラエル・7 5 7 9 1・リション・レ・ツィオン・リチャード・フィンマン・ストリート・2 7

Fターム(参考) 2G045 AA29 CB01 DA36 FB03

专利名称(译)	炎症的生物标志物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008522182A</a>	公开(公告)日	2008-06-26
申请号	JP2007544007	申请日	2005-11-30
申请(专利权)人(译)	扫描 - 扑灭生物制药有限公司		
[标]发明人	プニーナフィッシュマン サラバーイエフダ リーマディ		
发明人	プニーナ・フィッシュマン サラ・バー・イエフダ リー・マディ		
IPC分类号	G01N33/50 G01N33/15 G01N33/53		
CPC分类号	A61P19/02 A61P29/00 G01N33/564 G01N2800/52 A61K31/7076 G01N33/6872		
FI分类号	G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA29 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FB03		
代理人(译)	渡边 隆 村山彦		
优先权	60/632198 2004-12-02 US 60/657718 2005-03-03 US		
其他公开文献	JP4842964B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

通过测定白细胞 (WBC) 中A3腺苷受体 (A3AR) 的表达水平来测定受试者的炎症状态。从受试者中传播WBC。A3AR的高水平表达指示受试者中的炎症状态。该测定法可用于确定是否应该用A3AR激动剂治疗已知具有炎症状态的患者以减少炎症状态。仅当受试者的WBC中的A3AR水平高于预定阈值时才对患者进行治疗, 该阈值约为健康受试者WBC中A3AR水平的两倍。炎症状态可以特别是类风湿性关节炎或葡萄膜炎。

