

【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 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【公表番号】特表 2017-508961 (P2017-508961A)

【公表日】平成 29 年 3 月 30 日 (2017.3.30)

【年通号数】公開・登録公報 2017-013

【出願番号】特願 2016-553606 (P2016-553606)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 K

G 0 1 N 33/543 5 2 5 W

G 0 1 N 33/543 5 2 5 U

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 2 年 2 月 26 日 (2020.2.26)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプルにおける赤血球の存在、または、プロセス、デバイス、或いは装置への赤血球の添加、を確認するための対照試験であって、サンプルを、

(i) G P A ;

(i i) G P B ;

(i i i) H ; および

(i v) R h 2 9 の赤血球抗原に結合することができる 1 つまたは複数の結合因子と接触させる工程を含む、対照試験。

【請求項 2】

サンプル中で赤血球を *in vitro* で検出する方法であって、サンプルを、

(i) G P A ;

(i i) G P B ;

(i i i) H ; および

(v i) R h 2 9

の血液型抗原の発現についてプローブする工程を含む方法。

【請求項 3】

サンプル中で赤血球を *in vitro* で検出する方法であって、サンプルを、

(i) E n ^a ;

(i i) G e : 2 ;

(i i i) G e : 3 ; および

(v i) W r ^b

からなる群から選択される 1 つまたは複数の血液型抗原の発現についてプローブする工程をさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

サンプルが、赤血球を含むか、潜在的に含むか、または含むと疑われる、任意の体積または量の液体または物質であり、かつ、全血のサンプル、またはそれから調製された成体

、胎児、新生児および／または出生前の血漿、血清もしくは赤血球のサンプルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 5】

プロセス、デバイス、装置、アッセイおよび／またはアッセイ系への赤血球の添加を確認するための陽性対照試験として使用される、請求項 1 に記載の対照試験。

【請求項 6】

抗 H 結合因子、抗グリコフォリン A、B 結合因子および／または抗 Rh 29 結合因子を使用する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 7】

さらに、抗 - E n^a 結合因子、G e : 2 結合因子、G e : 3 結合因子、および W r^b 結合因子を使用する、請求項 6 に記載の対照試験。

【請求項 8】

結合因子が、

(i) 抗体またはその抗原結合フラグメント、

(i i) ポリクローナルもしくはモノクローナル抗体、またはいずれかの抗原結合フラグメント

(i i i) アプタマー、

(i v) 低分子抗体模倣物、

(v) 核酸リガンド、および

(v i) 赤血球抗原に結合することができる細胞由来の受容体

からなる群から選択される、請求項 6 または 7 に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 9】

結合因子が、任意の適切な基体上に固定、結合または吸着しており、結合因子が、基体上の 1 つまたは複数の別個の所定の位置に固定、結合または吸着してもよい請求項 6～8 のいずれか 1 項に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 10】

結合因子が、複数／一連の別のおよび／または別個のスポットとして、または、アレイまたはマイクロアレイとして、固定されている、請求項 9 に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 11】

結合因子が、既存のアッセイ系、交差適合、または血液型判定アッセイ系の基体に固定されている、請求項 7～10 のいずれか 1 項に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 12】

基体が、

(i) グリシドキシプロピルトリエトキシシラン；

(i i) ポリ - 1 - リジン；

(i i i) アミノプロピルシラン；

(i v) カルボキシシラン；

(v) ヒドロゲルおよびポリマー - ブラシ；

(v i) 自己組織化単分子層；および

(v i i) シランベースのコーティング

からなる群から選択される 1 つまたは複数の官能性ポリマーで官能化されている、請求項 9～11 のいずれか 1 項に記載の試験、または、*in vitro*での方法。

【請求項 13】

赤血球が、自己蛍光によって検出される、請求項 2 に記載の *in vitro*での方法。

【請求項 14】

赤血球の検出のためのアッセイまたはデバイスであって、赤血球抗原 G P A、G P B、H および R h 2 9 に結合することができる因子が固定されており、

- (i) E n ^a ;
- (i i) G e : 2 ;
- (i i i) G e : 3 ; および
- (v i) W r ^b

からなる群から選択される赤血球抗原に結合することができる 1 つまたは複数の別の因子が固定されていてもよい、基体を含む、アッセイまたはデバイス。

【請求項 1 5】

血液交差適合性アッセイにおける使用のための基体であって、抗体に結合することができる因子と赤血球抗原 G P A、G P B、H および R h 2 9 に結合することができる因子が固定されており、

- (i) E n ^a ;
- (i i) G e : 2 ;
- (i i i) G e : 3 ; および
- (v i) W r ^b

からなる群から選択される赤血球抗原に結合することができる 1 つまたは複数の別の因子が固定されていてもよい、基体。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の対照試験、または、i n v i t r o での方法であって、アッセイにおいて使用されるサンプル中の赤血球の存在が確認され、アッセイが、

- (i) 免疫学的アッセイ ;
- (i i) 交差適合アッセイ ; および
- (i i i) 血液型判定アッセイ

からなる群から選択される、試験、または、i n v i t r o での方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 6】

本発明における使用に適切な全ての形態の抗体、例としては、上記の抗体、およびその抗原結合フラグメントは、総称して「抗体」と呼ぶものとする。

本発明における使用のための結合因子は、任意の適切な基体上に固定、結合、または吸着していてもよい。結合因子は、基体の全てまたは一部に固定、結合、または吸着していてもよい。例えば、結合因子は、基体上の 1 つまたは複数の別個の所定の位置に固定、結合、または吸着していてもよい。例えば、結合因子は、複数 / 一連の別のおよび / または別個のスポットとして固定されていてもよい。例えば、この結合因子は、アレイ、例えば、マイクロアレイとして基体上に固定、結合、および / または吸着していてもよい。当業者は、アレイまたはマイクロアレイが、固定、結合、および / または吸着している結合因子の複数の別個のスポットを含んでもよいことを理解する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 7】

固定された結合因子の各々の「スポット」は、同じ結合因子を含んでも、または異なる結合因子を含んでもよい。例えば、任意の所定のスポットは、単一の種類の結合因子 (例

えば、単一の赤血球抗原に結合することができる結合因子)を含んでもよい。あるいは、任意の所定のスポットは、2つ以上の結合因子を含んでもよく、この各々の結合因子が、特定の赤血球抗原に結合することができる。

本発明の方法は、固定された結合因子の選択、例えば、固定された抗体の選択を活用し得、結合因子および/または抗体が、抗原(i)~(v i i i)のうちの1つまたは複数に結合する特異性および/または能力を示す。

この結合因子は、任意の従来の基体に固定、結合、または吸着していてもよい(この「固定されている」という用語は、「結合」および/または「吸着」している結合因子を包含し得ることに留意されたい)。使用のための結合因子または抗体は、既存のアッセイ系(例えば、交差適合性または血液型判定のアッセイ系)の基体に固定されていてもよい。

結合因子または抗体が固定され得る基体としては、例えば、天然に剛体または半剛体である基体が挙げられる。例えば、適切な基体としては、膜、フィルター、チップ、スライド、ウエハー、ファイバー、磁性または非磁性のビーズ、ゲル、配管、プレート、ポリマー、微小粒子、および/または毛細管が挙げられる。この基体は、結合因子および/または抗体が固定/結合される、種々の表面の形態、例えば、ウェル、トレンチ、ピン、チャネルおよび細孔を有してもよい。下にさらに詳細に記載されるとおり、基体表面の構造は、蛍光ベースの検出方法を改善するかまたは容易にするために形成されて適合され得る。この種の基体は、W O 0 2 / 0 5 9 5 8 3 および W O 0 3 / 0 2 3 3 7 7 に記載される。したがって、使用のための基体は、光学的に透明であってもよい。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 8】

本発明における使用のための結合因子および/または抗体は、基体上にまたは基体に対して固定されてもよく、この基体は、例えば、ガラス、ケイ素、酸化ケイ素、金属および金属酸化物を含み、これらは、むき出しであるか、または例えば、グリシドキシプロピルトリエトキシシラン、ポリ-1-リジン、アミノプロピルシラン、カルボキシシラン、ヒドロゲルおよびポリマー-ブラシ、例えば、官能化されたアルキルチオール自己組織化単分子層などの官能的なポリマーで(少なくとも部分的に)官能化されている。使用のための基体は、シラン系のコーティング、例えば、疎水性連結、および目的の生物学的分子に結合する能力を有する官能基を有するシラン化合物を含んでもよい。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 9】

上記のとおり、本発明における使用のための結合因子および/または抗体は、アレイ中の基体に対して結合または固定されていてもよい。本明細書において用いる場合、「アレイ」という用語は、ガラスのような基体上に固定、結合、または吸着しているプローブ(例えば、結合因子および/または抗体)の一般的に順序付けされた配置を指す。

典型的に、このアレイは、結合因子または抗体が結合している、一連の規則的に間隔の空いた区切られた、別のおよび/または別個の領域の形態にあってもよい。基体結合抗体アレイは一般に「抗体チップ」と記載される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

この抗体は、本明細書において「チップ」と呼ばれる、例えば、平坦または球状の基体上に配置されてもよい。本発明の方法は、単一の種類の結合因子、または抗体、または複数の異なる抗体を活用し得る。したがって、少なくとも1つであるが、おそらく少なくとも2、3または4つの異なる抗体を、基体の表面上に結合していてもよい。さらに、各々の特定の抗体は、何回か希釈して提供されてもよく、および／または何回か（例えば、3～10回）繰り返されてもよい。

本発明における使用のための「抗体チップ」を調製するために用いられる基体は、小型の平坦な基体を含んでもよい。適切な平面の基体は、任意の適切なサイズであってもよい。例えば、本発明における使用のための平面の基体は、長さが約5mm～約100mm、および幅が約5mm～約50mmのいずれであってもよい。例えば、適切な平面の基体は、約76mm×約26mmまたは約12.5mm×約7.9mmの大きさであってもよい。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

結合因子または抗体は、スポッティングまたはプリンティングによって基体上に適用されてもよい。適切な公知の技術としては、Michael J. Heller, Annual Review of Biomedical Engineering, 2002 Vol. 4: 129-153に記載の技術が挙げられる。DNA Microarray Technology: Devices, Systems and Applications and Angenendt, P; Glokler, J.; Murphy, D.; Lehrach, H.; Cahill, D.J. Anal. Biochem., 2002, 309, 252-260 Angendt, P.; Glokler, J.; Sobek, J.; Lehrach, H.; Cahill, D.J. Chromatogr. A, 2003 100, 997-104。

結合因子／抗体のスポットまたはプリントされたスポットは、直径が1mm未満、例えば、直径が500μmもしくは100μm未満、または直径が約50μm～約1000μmであってもよい。この方式では、10秒～1000秒の個々のおよび別個の結合因子／抗体スポットが、任意の所定の基体の表面上に提供され得る。

疑いを避けるために、本発明の基体上の任意の1つの位置またはスポット／プリントされたスポットは、単一の結合因子／抗体型を含んでもよく、または2つ以上の結合因子／抗体の種類を含んでもよい。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

述べたとおり、本発明における使用のための結合因子は、基体上にプリントされてもよい。種々の結合因子が、必要な濃度でプリントされてもよい。例えば、H抗原（例えば、抗H抗体）に特異的な結合因子は、約1～20μg/mL（またはその間のほぼ任意の特異的な量）、約5～15μg/mLまたは約6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14μg/mLでプリントされてもよい。

グリコフォリンA、B（例えば、抗-GPA/GPB抗体）に特異的な結合因子は、約1～50μg/mL（またはその間のほぼ任意の特異的な量）、約10～40μg/mL、約20～40μg/mLまたは約25～35μg/mLの濃度でプリントされてもよい。

Rh29に特異的な結合因子（例えば、抗Rh29抗体）は、約1～100μg/mL

(またはその間のほぼ任意の特異的な量)、約 $10 \sim 90 \mu\text{g/mL}$ 、約 $20 \sim 80 \mu\text{g/mL}$ 、約 $30 \sim 60 \mu\text{g/mL}$ の濃度でプリントされてもよい。例えば、抗Rh29結合因子(抗体)は、約50、51、52、53、54または $55 \mu\text{g/mL}$ の濃度でプリントされてもよい。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

さらに、他のアレイおよび/またはマイクロアレイを含む、他のアッセイ系は、上記の1つまたは複数の結合因子(これは、各々が、赤血球抗原(i)~(viii)のうちの1つまたは複数に特異的である)で補充されてもよいことが理解されるべきである。例えば、アレイおよびマイクロアレイを含む、アッセイまたはアッセイ系は、本発明の1つまたは複数の結合因子をそれ自体が含む対照試験を含んでもよい。

基体の表面に対する、本明細書に記載の種類の結合因子および/または抗体を固定するためには、種々の手順が当該分野で周知である。例えば、抗体を固定するために、静電結合が用いられてもよい。表面に結合因子または抗体を固定または結合するために用いられ得る他の方法としては、疎水性/親水性の相互作用、化学的相互作用、およびアミンカップリングが挙げられる。結合因子および抗体は、硫黄含有アミノ酸(システイン、メチオニン)を介して、または金含有基体上に以前に結合された結合因子と相互作用する官能基を含むアルカンチオールを介する結合を通じて、金含有基体上に直接吸着されてもよい。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

結合因子を提供されず、かつ非特異的な結合部位を提供し得る基体表面の領域は、サンプル中に存在する赤血球以外の成分の任意の非特異的な結合を防ぐために、ブロッキング剤で処理することが望ましい。例えば、抗体、タンパク質、ペプチド、補体因子などは、基体のブロックされていない領域に全てが非特異的に結合することができる。適切なブロッキング剤は、当該分野で周知であり、これは、アルブミンまたは血清(望ましくない抗体、例えば、血液型の抗体、抗IgG抗体または任意の試験プローブ相互作用を邪魔し得る抗体を含まない)、脱脂乳タンパク質、カゼイン、ウシ血清アルブミン(BSA)(PPA, Australia)を含んでもよい。ブロッキング剤は、適切な緩衝液との使用のために処方されても、または調製されてもよい。

例えば、適切なブロッキング剤は、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS)(0.15Mの塩化ナトリウム、2.632Mのリン酸緩衝液ストック溶液(Quotient, Scotland)、pH7.0)中に、1(w/v)%のウシ血清アルブミン(BSA)(PPA, Australia)を含んでもよい。

使用のために調製されたコーティングされた基体は、乾燥された基体として保管されてもよい。それに加えて、またはその代わりに、その基体は、環境温度で、または冷蔵/冷凍条件下で保管されてもよい。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

したがって、この方法では、結合された赤血球（エリスロサイト）は、蛍光シグナルによって検出しても、または例えば、フラットベッドスキャナーを用いて、スキャン後の画像生成によって検出してもよい。

基体上の本発明の結合因子／抗体の各々の位置／場所を知ることによって、（a）赤血球がサンプル中に存在するか否かを決定するか、または（b）アッセイもしくはアッセイ系への赤血球の添加を確認することが可能であることが理解される。

当業者は、適切な電子機器およびソフトウェアを用いて、任意のデバイスが、基体の表面上に、またはそれに固定された特定のスポット、結合因子および／または抗体の同一性および位置を知り、かつこれを生じたシグナルと関連させるようにプログラムされ、その結果、特定の結合が、試験者に決定されて特定され得ることを理解する。さらに、基体上に提供された結合因子／抗体の種々の反復および／または希釈からの結果を組み合わせ、編成するように統計学的なソフトウェアが含まれてもよい。この方式では、特定の抗体スポットの多様性から得られるシグナルが、一緒に織り込まれて、統計学的に有意な結果が、試験者に示され得る。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 0】

さらなる態様では、本発明は、

（i）E n^a；

（ii）Ge：2；

（iii）Ge：3；

（iv）GPA；

（v）GPB；

（vi）H；

（vii）Rh 2 9；および

（viii）Wr^b

からなる群から選択される1つまたは複数の赤血球抗原に結合することができる1つまたは複数の結合因子が固定されている基体を含む、アッセイまたはデバイスを提供する。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 3】

交差適合性アッセイは、抗体（例えば、抗ヒト免疫グロブリン抗体のスポット）に結合することができる因子のスポットが、固定されている（おそらく、マイクロアレイの形態で）基体を活用し得る。この基体はさらに、本発明によって提供される1つまたは複数の抗原に対して特異性を有する結合因子または抗体を含む1つまたは複数の（追加の）スポットを含んでもよい。これらの追加の「スポット」は、対照試験の基礎を構成し得、この対照試験を用いて、基体に対する赤血球（そのうちのある程度は、以前のインキュベーション工程を通じて感作されていてもよい）の添加を確認し得る。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 4】

したがって、本発明は、血液交差適合性アッセイにおける使用のための基体であって、抗体に結合することができる1つまたは複数の結合因子と、赤血球抗原(i)~(v i i i)のうちの1つまたは複数の結合因子とが固定されている基体を提供する。この基体は、本明細書に記載の任意の基体であってもよく、種々の結合因子は、利用可能な任意の標準的な技術(上記の技術を含む)によって、またはそれを用いてそれに固定されてもよい。その結合因子は、アレイまたはマイクロアレイとして別個の、予め決定された領域の位置またはスポットに固定されてもよい。各々の位置またはスポットは、一種の結合因子(例えば、単一の抗原または抗体に対する特異性を有する結合因子)を含んでもよく、または多数の異なる種類の結合因子(1つまたは複数の抗原または抗体について集団的に特異性を有する)を含んでもよい。さらに、各々のスポットは単に、抗体に結合することができる結合因子(交差適合における使用のため)を含んでもよく、または赤血球抗原(例えば、抗原(i)~(v i i i):対照試験としての使用のため)に結合することができる結合因子を含んでもよい。

本発明の対照試験で補充され得る例示的な交差適合性アッセイは、2014年7月2日出願の英国特許第1402174、5号および2015年2月6日出願のPCT/GB2015/050338に特定されている。便宜上、これらの出願の全内容は、「交差適合性方法」の見出しで下に再掲している。

詳細な説明

本発明はここで、以下の図面を参照して詳細に記載している。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

タンパク質マイクロアレイの調製

Schotttから入手したコーティングしたスライドを基体として用いた。スポットする抗体プローブサンプルを、50%のグリセロール/50%のPBS中で調製した。このスライドを、12のサンプルJet spiderを備えるArrayjet Sprint Arrayer(Arrayjet)を用いてプリントした。各々の抗体の複製を、50%のグリセロール/PBSの陰性対照スポットによって隔てられる各々のスライド上にプリントした(図1を参照のこと)。全てのスライドを、40~60%の相対湿度内で、かつ環境温度(20~23)でプリントした。プリントしたプローブを、30分間湿潤雰囲気中で固定させた後に、暗野で少なくとも24時間2~8のボックスの中に保管した。

マイクロアレイアッセイにおける使用のための赤血球の調製

全部で56のEDTAサンプルを、広範な特異性について血清学的な試験管技術によって試験した後に、確証された社内プロトコールにしたがって凍結させた。必要なサンプルを解凍して、試験管技術によって再試験して、サンプルの特異性を確認した。細胞の回収は、各々のサンプルについて赤血球懸濁物の必要な体積を調製するために十分であった。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0063

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

細胞混合物は、任意の適切な基体、容器、試験管、プレート(マルチウェルプレートを含む)および/またはスライド中で、またはその上で調製されても、および/またはインキュベートされてもよい。この細胞混合物は、ガラスおよび/またはプラスチックの基体、容器、試験管、プレートおよび/またはスライド上で、または中で調製されても、およ

び／またはインキュベートされてもよい。基体、容器、試験管、プレートおよび／またはスライド（ガラス、プラスチックまたはいくつかの他の材料を含むか否か）は、血漿／血清および／または全血成分と、基体、容器、試験管、プレートまたはスライドの材料との間の非特異的な結合を予防または低減するためにコーティングされてもよく、および／またはブロックされてもよい。

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

この方法は、モノクローナル抗IgG、モノクローナル抗IgG₁、モノクローナル抗IgG₃、およびモノクローナル抗C3を活用し得る。抗IgGが含まれる場合、（ポリクローナルまたはモノクローナル）抗IgGが好都合である。これらのプローブのブレンドをまた用いて、結合した抗体の種類を区別することなく同じ結果を得る場合もある。

使用に適切な全ての型の抗体（上記のものを含む）を、総称して、「抗体」と呼ぶものとする。

用いられる任意の抗体を含む結合因子は、基体にまたは基体上に、結合されてもまたは固定されてもよい。任意の従来の基体は、交差適合性方法で用いられてもよい。適切な基体としては、天然に剛体または半剛体である基体が挙げられる。例えば、適切な基体としては、膜、フィルター、チップ、スライド、ウェハー、ファイバー、磁性ビーズまたは非磁性ビーズ、ゲル、配管、プレート、ポリマー、微小粒子および／または毛細管が挙げられる。この基体は、種々の表面型、例えば、ウェル、トレンチ、ピン、チャネルおよび細孔（ここに結合因子および／または抗体が固定／結合されている）を有してもよい。下にさらに詳細に記載されるとおり、そして結合した感作された赤血球（エリスロサイト）の検出に影響するために用いられる方法次第で、基体の表面構造は、蛍光ベースの検出方法を改善または容易にするために形成されて、適合されてもよい。この種類の基体は、WO 02 / 059583およびWO 03 / 023377に記載される。したがって、使用のための基体は、光学的に透明であってもよい。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0076

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0076】

適切な基体としては、ガラス、ケイ素、酸化ケイ素、金属および金属酸化物を含む基体が挙げられ、これは、むき出しであるか、または例えば、グリシドキシプロピルトリエトキシシラン、ポリ-1-リジン、アミノプロピルシラン、カルボキシシラン、ヒドロゲルおよびポリマー-ブラシ、例えば、官能化されたアルキルチオール¹の自己組織化単分子層などの官能的なポリマーで官能化されている。適切な基体は、シラン系のコーティング、例えば、疎水性連結、および目的の生物学的分子に結合する能力を有する官能基を有するシラン化合物を含んでもよい。

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0077

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0077】

使用のための結合因子および／または抗体は、アレイにおける基体に結合されても、または固定されてもよい。本明細書において用いる場合、「アレイ」という用語は、結合し

たプローブ（例えば、結合因子および／または抗体）の一般的に順序付けされた配置であって、ガラスのような基体上の感作された赤血球（またはそうではなく、赤血球をコーティング／感作する抗体）に特異的に結合する配置を指す。

通常は、このアレイは、結合因子または抗体が結合される区切られた領域から規則的に間隔を空けられた一連の形態であってもよい。このような基体結合抗体アレイは、通常、「抗体チップ」と記載されてもよい。

【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0078

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0078】

この抗体は、本明細書において「チップ」と呼ばれる、例えば、平坦または球状の基体上に配置されてもよい。この方法は、単一型の結合因子もしくは抗体または複数の異なる抗体を活用し得る。したがって、少なくとも1つだが、おそらく少なくとも2、3または4つの異なる抗体が、その基体の表面に結合されてもよい。さらに、各々の特定の抗体は、いくつかの希釈液中に提供されてもよく、および／または、検出の方法を行う場合、生じ得る、任意の偽陽性または偽陰性の反応をさらに小さくするように、何回も（例えば、3～10回）繰り返されてもよい。

使用のための「抗体チップ」を調製するために用いられる基体は、小さい平面の基体を含んでもよい。適切な平面の基体は任意の適切な大きさであってもよい。例えば、使用のための平面の基体は、長さが約5mm～約100mm、および幅が約5mm～約50mmのいずれであってもよい。例えば、適切な平面の基体は、約76mm×約26mmまたは約12.5mm×約7.9mmの大きさであってもよい。

【誤訳訂正 21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

結合因子または抗体は、スポッティングまたはプリンティングによって基体上に適用されてもよい。適切な公知の技術としては、Michael J. Heller, Annual Review of Biomedical Engineering, 2002 Vol.4: 129-153. DNA Microarray Technology: Devices, Systems and Applications and Angenendt, P.; Glokler, J.; Murpy, D.; Lehrach, H.; Cahill, D.J. Anal. Biochem., 2002, 309, 252-260 Angenendt, P.; Glokler, J.; Sobek, J.; Lehrach, H.; Cahill, D.J. Chromatogr.A, 2003 100, 997-104に記載の技術が挙げられる。

結合因子／抗体のスポットまたはプリントされたスポットは、直径が1mm未満、例えば、直径500μmもしくは100μm未満、または直径約50μm～約1000μmであり得る。この方式では、10秒～1000秒の個々のおよび別個の結合因子／抗体スポットが、任意の所定の基体の表面上に提供され得る。

【誤訳訂正 22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0080

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0080】

疑いを避けるために、基体上の任意の1つの位置またはスポット／プリントされたスポットは、単一の結合因子／抗体の種、または2つ以上の結合因子／抗体種を含んでもよい。

基体の表面に、本明細書に記載の種類の結合因子および／または抗体を固定するためには当該分野では種々の手順が周知である。例えば、静電気結合が、抗体を固定するために用いられてもよい。表面に結合因子または抗体を固定または結合するために用いられ得る他の方法としては、疎水性／親水性の相互作用、化学的相互作用、およびアミンカップリングが挙げられる。結合因子および抗体は、硫黄含有アミノ酸（システイン、メチオニン）を介して、または金含有基体上に以前に結合された結合因子と相互作用する官能基を含むアルカンチオールを介する結合を通じて、金含有基体上に直接吸着されてもよい。

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 1】

結合因子を提供されず、かつ非特異的な結合部位を提供し得る基体表面の領域は、抗体、補体因子（および他の血漿由来の成分）、赤血球または感作された R B C のなんらかの非特異的な結合を防ぐために、ブロッキング剤で処理することが望ましい。適切なブロッキング剤は、当該分野で周知であり、これは、アルブミンまたは血清（望ましくない抗体、例えば、血液型の抗体、抗 I g G 抗体または任意の試験プローブ相互作用を邪魔し得る抗体を同じマイクロアレイ上に含まない）、脱脂乳タンパク質、カゼイン、ウシ血清アルブミン（B S A）などを含んでもよい。ブロッキング剤は、適切な緩衝液との使用のために処方されても、または調製されてもよい。

例えば、適切なブロッキング剤は、リン酸緩衝化生理食塩水（P B S）（0 . 1 5 M の塩化ナトリウム、2 . 6 3 2 M のリン酸緩衝液ストック溶液（Q u o t i e n t , S c o t l a n d）、p H 7 . 0）中に、1（w / v）%のウシ血清アルブミン（B S A）（I D B i o , F r a n c e）を含んでもよい。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 2】

使用のために調製されたコーティングされた基体は、乾燥された基体として使用のために保管されてもよい。それに加えて、またはその代わりに、その基体は、環境温度で、または冷蔵／冷凍条件下で保管されてもよい。

上記の観点で、交差適合性の方法は、マイクロアレイフォーマットで行ってもよい。マイクロアレイ交差適合性のアッセイは、従来の交差適合性の試験に対する効率的かつ効果的な代用法である。さらにマイクロアレイ交差適合性アッセイは、血液処理に重要な他の試験（例えば、他のマイクロアレイ試験）（例えば、赤血球（エリスロサイト）の表面上の多数の抗原について血液型表現型判定試験を含む）に容易に組み込まれ得る。

【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 4】

基体上の各々の特定の抗体の各々の位置を知ることによって、ドナー赤血球エリスロサイトが、患者の血漿サンプル中に存在する抗体によって感作されているか否かを決定することが可能であることが理解される。疑いを除くために、適合性のドナーユニットは陰性の結果（感作なし、したがって細胞結合なし）を生じるが、不適合性のドナーユニットは、陽性の結果（感作、したがって、結合した感作された赤血球の陽性の検出）を生じる。

当業者は、適切な電子機器およびソフトウェアを用いて、任意のデバイスが、基体の表面上の特定の抗体の同一性および位置を知り、かつこれを生じたシグナルと関連させるためにプログラムされ、その結果、特定の結合が、試験者に決定されて特定され得ることを理解する。さらに、基体上に提供された抗体の種々の反復および / または希釈からの結果を組み合わせ、編成するように統計学的なソフトウェアが含まれてもよい。この方式では、特定の抗体スポットの多様性から得られるシグナルが、一緒に織り込まれて、統計学的に有意な結果が、試験者に示され得る。

【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0085

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0085】

この方法は1つまたは複数の対照を含んでもよい。例えば、陽性対照は、赤血球の添加を確認するために用いられ得る。陽性対照は、抗エリスロサイト抗体を含んでもよい。抗エリスロサイト抗体は、上記でさらに詳細に記載されるような基体上に固定されてもよく、および / またはスポット / プリントされてもよい。

【誤訳訂正 27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0091

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0091】

(例1)

タンパク質マイクロアレイの調製

Schottから入手したコーティングされたスライドを基体として用いた。スポットする結合因子抗体プローブサンプルは、50%グリセロール / 50%PBS中で調製した。

このスライドを、12のサンプルJetspyderを備えるArrayjet Sprint Arrayer (Arrayjet)を用いてプリントした。各々のサンプルの複製を、50%のグリセロール / PBSの陰性対照スポットによって隔てられる各々のスライド上にプリントした(図3を参照のこと)。全てのスライドを、40~60%の相対湿度内で、かつ环境温度(20~23)でプリントした。プリントしたプローブを、30分間湿潤雰囲気中で固定させた後に、暗野で少なくとも24時間2~8のボックスの中に保管した。さらなるアレイを、図4に示される、抗Aおよび抗B血漿の試験のためにプリントした。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2017508961A5	公开(公告)日	2020-04-09
申请号	JP2016553606	申请日	2015-02-20
[标]申请(专利权)人(译)	キュービーディーキューエスアイピーリミテッド		
申请(专利权)人(译)	丘比迪 (队列s -アイピー) 有限公司		
[标]发明人	ロブジャニーヌスコット ロブアンドリューゴードン ロブソンデイヴィッドクーパー		
发明人	ロブ ジャニーヌ スコット ロブ アンドリュー ゴードン ロブソン デイヴィッド クーパー		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/555 G01N33/80		
FI分类号	G01N33/53.K G01N33/543.525.W G01N33/543.525.U		
代理人(译)	西岛隆义 田中真一郎 山崎 一夫 服部博信		
优先权	2014003115 2014-02-21 GB		
其他公开文献	JP2017508961A		

摘要(译)

本发明基于以下发现：红细胞抗原可以用作检测红细胞/红细胞的手段。
 具体地，可以提供一种通过鉴定由基本上所有红细胞类型表达的红细胞
 抗原来实现对红细胞的可靠检测的方法。