

【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】平成30年12月13日(2018.12.13)

【公表番号】特表2017-535794(P2017-535794A)

【公表日】平成29年11月30日(2017.11.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-046

【出願番号】特願2017-543287(P2017-543287)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/483 (2006.01)

G 0 1 N 33/536 (2006.01)

G 0 1 N 33/567 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/543 5 2 5 U

G 0 1 N 33/543 5 2 5 E

G 0 1 N 33/48 M

G 0 1 N 33/483 C

G 0 1 N 33/536 D

G 0 1 N 33/567

C 1 2 Q 1/02 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月2日(2018.11.2)

【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】

免疫調節不全による再発性妊娠中断(RPL)に罹患している、又は罹患している可能性が高い雌性対象の診断又は識別方法であって、

有効量の着床前因子(PIF)またはその類似体を、1つまたは複数の免疫細胞を含む前記対象由来の試料へ曝露すること、

前記対象の1つまたは複数の免疫細胞とPIFまたはその類似体との結合事象を検査すること、及び

基準における1つまたは複数の免疫細胞に対する結合と比較した、1つまたは複数の免疫細胞とPIFまたはその類似体の間の結合における有意な変化がある場合、雌性対象が免疫調節不全によるRPLに罹患している、又は罹患している可能性が高いと識別すること

を含む、前記方法。

【請求項2】

前記試料をPIFまたはその類似体へ曝露する前に、試料を前記対象から単離することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記 P I F またはその類似体を 1 つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、P I F またはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

結合事象を検査するステップは、P I F またはその類似体と 1 つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び / または検出することを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

結合事象を検査するステップは、前記 1 つまたは複数の免疫細胞による 1 つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び / または検出することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

結合事象を検査するステップは、P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び / または検出することを含み、ここで、前記 1 つまたは複数の免疫細胞は、C D 3 + 細胞、C D 4 + 細胞、C D 1 4 + 細胞、C D 4 5 + 細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの 1 つまたは組み合わせを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記有意な変化は、C D 1 4 + 細胞及び / または樹状細胞に対する P I F またはその類似体の結合の減少を定量化することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記有意な変化は、C D 4 + 細胞、C D 8 + 細胞、及び / またはナチュラルキラー (N K) 細胞に対する P I F またはその類似体の結合の増加を定量化することを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 P I F またはその類似体は、1 つ以上のフルオレセインイソチオシアナート (F I T C) 標識を含み、かつ、結合事象は、フローサイトメトリーによって蛍光のレベルを定量化及び / または検出することによって測定する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記有意な変化は、樹状細胞に対する P I F またはその類似体の結合の減少、C D 1 4 + 細胞に対する P I F またはその類似体の結合の増加、及び C D 4 + 細胞に対する P I F の結合の増加のうちの 1 つまたは組み合わせを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 P I F またはその類似体は、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択されるいずれかの P I F アミノ酸に対して約 75 % 相同である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

子宮内膜症に罹患している、又は罹患している可能性が高い 雌性対象の識別 又は診断 方法であって、

有効量の着床前因子 (P I F) またはその類似体を、1 つまたは複数の免疫細胞を含む、前記対象由来の試料へ曝露すること、

前記対象の前記 1 つまたは複数の免疫細胞と P I F またはその類似体との結合事象を検査 すること、及び

基準における1つまたは複数の免疫細胞に対する結合と比較した、1つまたは複数の免疫細胞とPIFまたはその類似体との間の結合における有意な変化がある場合、雌性対象が子宮内膜症に罹患している、又は罹患している可能性が高いと識別すること

を含む、前記方法。

【請求項13】

試料をPIFまたはその類似体へ曝露する前に、前記試料を前記対象から単離することをさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

PIFまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、前記PIFまたはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、請求項12又は13に記載の方法。

【請求項15】

結合事象を検査する前記ステップは、PIFまたはその類似体と1つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び/または検出することを含み、前記PIFまたはその類似体は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択されるいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同である、請求項12～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

結合事象を検査する前記ステップは、前記1つまたは複数の免疫細胞による1つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び/または検出することを含む、請求項12～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

結合事象を検査する前記ステップは、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び/または検出することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうち1つまたは組み合わせを含む、請求項12～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記有意な変化は、CD14+細胞及び/または樹状細胞に対するPIFの結合の減少を定量化すること、及び/またはCD4+細胞、CD8+細胞、及び/またはナチュラルキラー(NK)細胞に対する前記PIFの結合の増加を定量化することを含む、請求項12～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記有意な変化は、CD3+細胞に対するPIFまたはその類似体の結合の増加及びCD45+細胞に対するPIFの結合の増加のうち1つまたは組み合わせを含む、請求項12～18のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0212】

本出願において開示するいかなる公開物も(雑誌の論文であろうと特許出願であろうと他の公開物であろうと)、それらの内容の全体が本明細書に組み込まれる。使用方法及び材料を説明する本開示及び実施形態は、以下の非限定例に対する参照により、さらに

理解され得る。本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. 免疫調節不全による再発性妊娠中断 (RPL) に罹患している雌性対象の識別方法であって、

有効量の着床前因子 (PIF) またはその類似体を、1つまたは複数の免疫細胞を含む前記対象由来の試料へ曝露すること、及び

前記対象の1つまたは複数の免疫細胞とPIFまたはその類似体との結合事象を検査し、ここで、基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するPIFの結合の有意な変化が、前記RPLが免疫調節不全によることを示すことを含む、前記方法。

2. 基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するPIFから前記1つまたは複数のその類似体への結合のわずかな変化は、前記RPLが免疫調節不全によるものではないことを示す、上記1に記載の方法。

3. 前記有効量のPIFは、約300~約500nMのPIFである、上記1または2のいずれかに記載の方法。

4. 前記試料をPIFまたはその類似体へ曝露する前に、試料を前記対象から単離することをさらに含む、上記1~3のいずれかに記載の方法。

5. 前記PIFまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、PIFまたはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、上記1~4のいずれかに記載の方法。

6. 前記固体支持体は、カラムである、上記5に記載の方法。

7. 結合事象を検査するステップは、PIFまたはその類似体と1つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記1~6のいずれかに記載の方法。

8. 結合事象を検査するステップは、前記1つまたは複数の免疫細胞による1つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記1~6のいずれかに記載の方法。

9. 結合事象を検査するステップは、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び/または検出することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの1つまたは組み合わせを含む、上記1~8のいずれかに記載の方法。

10. 結合事象を検査するステップは、前記免疫細胞の数をフローサイトメトリーによって定量化することを含む、上記9に記載の方法。

11. 前記PIFまたはその類似体を前記1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、前記PIFまたはその類似体はカラムへ固定化され、ここで、前記PIFまたはその類似体を前記1つまたは複数の免疫細胞へ曝露するステップは、1つまたは複数の免疫細胞の試料を、固定化したPIFまたはその類似体を含む前記カラムへ曝露することを含み、かつここで、結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって1つまたは複数の免疫細胞を定量化することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの1つまたは組み合わせを含む、上記9~10のステップのいずれかに記載の方法。

12. 前記循環免疫細胞は、樹状細胞である、上記1~11のいずれかに記載の方法。

13. 前記有意な変化は、CD14+細胞及び/または樹状細胞に対する前記PIFの結合の減少を定量化することを含む、上記1~12のいずれかに記載の方法。

14. 前記有意な変化は、CD4+細胞、CD8+細胞、及び/またはナチュラルキラー(NK)細胞に対する前記PIFの結合の増加を定量化することを含む、上記1~12のいずれかに記載の方法。

15. 前記PIFまたはその類似体は、1つ以上のフルオレセインイソチオシアナート(FITC)標識を含み、かつ、結合事象は、蛍光のレベルを定量化及び/または検出する

ことによって測定する、上記 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

16. P I F またはその類似体を 1 つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、前記 P I F またはその類似体を前記対象へ投与することを含む、上記 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

17. 前記有意な変化は、樹状細胞に対する P I F またはその類似体の結合の減少、C D 14 + 細胞に対する P I F またはその類似体の結合の増加、及び C D 4 + 細胞に対する P I F の結合の増加のうちの 1 つまたは組み合わせを含む、上記 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

18. 免疫調節不全による再発性妊娠中断 (R P L) に罹患している可能性が高い雌性対象の識別方法であって、

有効量の着床前因子 (P I F) またはその類似体を、1 つまたは複数の免疫細胞を含む前記対象に由来する試料へ曝露すること、及び

前記対象の前記 1 つまたは複数の免疫細胞と P I F またはその類似体との結合事象を検査し、ここで、基準と比較した前記 1 つまたは複数の免疫細胞に対する P I F の結合の有意な変化は、前記雌性対象が免疫調節不全による R P L に罹患している可能性が高いことを示すこと

を含む、前記方法。

19. 基準と比較した前記 1 つまたは複数の免疫細胞に対する P I F から前記 1 つまたは複数のその類似体への結合のわずかな変化は、前記雌性対象が、免疫調節不全による R P L に罹患している可能性が高くないことを示す、上記 18 に記載の方法。

20. 前記有効量の P I F は、約 300 ~ 約 500 n M の P I F である、上記 18 または 19 のいずれかに記載の方法。

21. 試料を P I F またはその類似体へ曝露する前に、前記試料を前記対象から単離することをさらに含む、上記 18 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

22. 前記 P I F またはその類似体を 1 つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、P I F またはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、ここで、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、上記 18 ~ 21 のいずれかに記載の方法。

23. 前記固体支持体は、カラムである、上記 22 に記載の方法。

24. 結合事象を検査する前記ステップは、P I F またはその類似体と 1 つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び / または検出することを含む、上記 18 ~ 23 のいずれかに記載の方法。

25. 結合事象を検査する前記ステップは、1 つまたは複数の免疫細胞による 1 つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び / または検出することを含む、上記 18 ~ 23 のいずれかに記載の方法。

26. 結合事象を検査する前記ステップは、P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び / または検出することを含み、ここで、前記 1 つまたは複数の免疫細胞は、C D 3 + 細胞、C D 4 + 細胞、C D 14 + 細胞、C D 45 + 細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの 1 つまたは組み合わせを含む、上記 18 ~ 25 のいずれかに記載の方法。

27. 結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって前記免疫細胞の数を定量化することを含む、上記 26 に記載の方法。

28. 前記 P I F またはその類似体は、前記 P I F またはその類似体を前記 1 つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、カラムへ固定化し、ここで、前記 P I F またはその類似体を前記 1 つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、1 つまたは複数の免疫細胞の試料を、固定化した P I F またはその類似体を含む前記カラムへ曝露することを含み、かつ、結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって 1 つまたは複数の免疫細胞の数を定量化することを含み、ここで、前記 1 つまたは複数の免疫細胞は、C D 3 + 細胞、C D 4 + 細胞、C D 14 + 細胞、C D 45 + 細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの 1 つまたは組み合わせを含む、上記 26 ~ 27 のいずれかに記載の方法。

29. 前記循環免疫細胞は、樹状細胞である、上記18~28のいずれかに記載の方法。
30. 前記有意な変化は、CD14+細胞及び/または樹状細胞に対する前記PIFの結合の減少を定量化することを含む、上記18~29のいずれかに記載の方法。
31. 前記有意な変化は、CD4+細胞、CD8+細胞、及び/またはナチュラルキラー(NK)細胞に対する前記PIFの結合の増加を定量化することを含む、上記18~29のいずれかに記載の方法。
32. 前記PIFまたはその類似体は、1つ以上のフルオレセインイソチオシアナート(FITC)標識を含み、かつ結合事象は、蛍光のレベルを定量化及び/または検出することによって測定する、上記18~31のいずれかに記載の方法。
33. PIFまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、前記PIFまたはその類似体を前記対象へ投与することを含む、上記18~32のいずれかに記載の方法。
34. 前記有意な変化は、樹状細胞に対するPIFまたはその類似体の結合の減少、CD14+細胞に対するPIFまたはその類似体の結合の増加、及びCD4+細胞に対するPIFの結合の増加のうちの一つまたは組み合わせを含む、上記18~33のいずれかに記載の方法。
35. 子宮内膜症に罹患している雌性対象の識別方法であって、
有効量の着床前因子(PIF)またはその類似体を、1つまたは複数の免疫細胞を含む、前記対象由来の試料へ曝露すること、及び
前記対象の前記1つまたは複数の免疫細胞とPIFまたはその類似体との結合事象を検査し、ここで、基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するPIFの結合の有意な変化は、前記雌性対象が子宮内膜症に罹患していることを示すこと
を含む、前記方法。
36. 基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するPIFから前記1つまたは複数のその類似体への結合のわずかな変化は、前記雌性対象が子宮内膜症に罹患していないことを示す、上記35に記載の方法。
37. 前記有効量のPIFは、約300~約500nMのPIFである、上記35または36のいずれかに記載の方法。
38. 試料をPIFまたはその類似体へ曝露する前に、前記試料を前記対象から単離することをさらに含む、上記35~37のいずれかに記載の方法。
39. PIFまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、前記PIFまたはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、上記35~38のいずれかに記載の方法。
40. 前記固体支持体は、カラムである、上記39に記載の方法。
41. 結合事象を検査する前記ステップは、PIFまたはその類似体と1つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記35~40のいずれかに記載の方法。
42. 結合事象を検査する前記ステップは、前記1つまたは複数の免疫細胞による1つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記35~40のいずれかに記載の方法。
43. 結合事象を検査する前記ステップは、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び/または検出することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの一つまたは組み合わせを含む、上記35~42のいずれかに記載の方法。
44. 結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって前記免疫細胞の数を定量化することを含む、上記43に記載の方法。
45. 前記PIFまたはその類似体は、前記PIFまたはその類似体を前記1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、カラムへ固定化し、前記PIFまたはその類似体を前記1

つまたは複数の免疫細胞へ曝露するステップは、1つまたは複数の免疫細胞の試料を、固定化したP I Fまたはその類似体を含む前記カラムへ曝露することを含み、かつ結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって1つまたは複数の免疫細胞を定量化することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免疫細胞は、C D 3 + 細胞、C D 4 + 細胞、C D 1 4 + 細胞、C D 4 5 + 細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの1つまたは組み合わせを含む、上記4 3 ~ 4 4のステップのいずれかに記載の方法。

4 6 . 前記循環免疫細胞は、樹状細胞である、上記3 5 ~ 4 5のいずれかに記載の方法。

4 7 . 前記有意な変化は、C D 1 4 + 細胞及び/または樹状細胞に対する前記P I Fの結合の減少を定量化することを含む、上記3 5 ~ 4 6のいずれかに記載の方法。

4 8 . 前記有意な変化は、C D 4 + 細胞、C D 8 + 細胞、及び/またはナチュラルキラー(N K)細胞に対する前記P I Fの結合の増加を定量化することを含む、上記3 5 ~ 4 6のいずれかに記載の方法。

4 9 . 前記P I Fまたはその類似体は、1つ以上のフルオレセインイソチオシアナート(F I T C)標識を含み、かつ結合事象は、蛍光のレベルを定量化及び/または検出することによって測定する、上記3 5 ~ 4 8のいずれかに記載の方法。

5 0 . P I Fまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、前記P I Fまたはその類似体を前記対象へ投与することを含む、上記3 5 ~ 4 9のいずれかに記載の方法。

5 1 . 前記有意な変化は、C D 3 + 細胞に対するP I Fまたはその類似体の結合の増加及びC D 4 5 + 細胞に対するP I Fの結合の増加のうちの1つまたは組み合わせを含む、上記3 5 ~ 5 0のいずれかに記載の方法。

5 2 . 免疫調節不全による子宮内膜症に罹患している可能性が高い雌性対象の識別方法であって、

有効量の着床前因子(P I F)またはその類似体を、1つまたは複数の免疫細胞を含む、前記対象由来の試料へ曝露すること、及び

前記対象の前記1つまたは複数の免疫細胞とP I Fまたはその類似体との結合事象を検査し、基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するP I Fの結合の有意な変化は、前記雌性対象が、免疫調節不全による子宮内膜症に罹患している可能性が高いことを示すこと

を含む、前記方法

5 3 . 基準と比較した前記1つまたは複数の免疫細胞に対するP I Fから前記1つまたは複数のその類似体への結合のわずかな変化は、前記雌性対象が、免疫調節不全による子宮内膜に罹患していない可能性が高いことを示す、上記5 2に記載の方法。

5 4 . 前記有効量のP I Fは、約3 0 0 ~ 約5 0 0 n MのP I Fである、上記5 2または5 3のいずれかに記載の方法。

5 5 . 試料をP I Fまたはその類似体へ曝露する前に、前記試料を前記対象から単離することをさらに含む、上記5 2 ~ 5 4のいずれかに記載の方法。

5 6 . P I Fまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、前記P I Fまたはその類似体を固体支持体へ固定化することをさらに含み、前記固体支持体は、チップ、カラム、プレートまたは多重ウエルプレートから選択される、上記5 2 ~ 5 5のいずれかに記載の方法。

5 7 . 前記固体支持体は、カラムである、上記5 6に記載の方法。

5 8 . 結合事象を検査する前記ステップは、P I Fまたはその類似体を1つまたは複数の免疫細胞との会合を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記5 2 ~ 5 7のいずれかに記載の方法。

5 9 . 結合事象を検査する前記ステップは、前記1つまたは複数の免疫細胞による1つまたは複数のサイトカインの発現量を観察、定量化及び/または検出することを含む、上記5 2 ~ 5 7のいずれかに記載の方法。

6 0 . 結合事象を検査する前記ステップは、P I Fまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を観察、定量化及び/または検出することを含み、ここで、前記1つまたは複数の免

疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの一つまたは組み合わせを含む、上記52～59のいずれかに記載の方法。

61. 結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって免疫細胞の数を定量化することを含む、上記60に記載の方法。

62. 前記PIFまたはその類似体は、前記PIFまたはその類似体を前記一つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前に、カラムへ固定化し、前記PIFまたはその類似体を前記一つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、一つまたは複数の免疫細胞の試料を、固定化したPIFまたはその類似体を含む前記カラムへ曝露することを含み、かつ結合事象を検査する前記ステップは、フローサイトメトリーによって一つまたは複数の免疫細胞の数を定量化することを含み、ここで、前記一つまたは複数の免疫細胞は、CD3+細胞、CD4+細胞、CD14+細胞、CD45+細胞、樹状細胞、末梢血単核球のうちの一つまたは組み合わせを含む、上記60～61のステップのいずれかに記載の方法。

63. 前記循環免疫細胞は、樹状細胞である、上記52～62のいずれかに記載の方法。

64. 前記有意な変化は、CD14+細胞及び/または樹状細胞に対する前記PIFの結合の減少を定量化することを含む、上記52～63のいずれかに記載の方法。

65. 前記有意な変化は、CD4+細胞、CD8+細胞、及び/またはナチュラルキラー(NK)細胞に対する前記PIFの結合の増加を定量化することを含む、上記52～63のいずれかに記載の方法。

66. 前記PIFまたはその類似体は、一つ以上のフルオレセインイソチオシアナート(FITC)標識を含み、かつ結合事象は、蛍光の前記レベルを定量化及び/または検出することによって測定する、上記52～65のいずれかに記載の方法。

67. PIFまたはその類似体を一つまたは複数の免疫細胞へ曝露する前記ステップは、前記PIFまたはその類似体を前記対象へ投与することを含む、上記52～66のいずれかに記載の方法。

68. 前記有意な変化は、樹状細胞に対するPIFまたはその類似体の結合の減少、CD14+細胞に対するPIFまたはその類似体の結合の増加、及びCD4+細胞に対するPIFの結合の増加のうちの一つまたは組み合わせを含む、上記52～67のいずれかに記載の方法。

69. 再発性妊娠中断(RPL)を発症するのに十分な免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

RPLと診断されたまたは罹患している疑いのある対象に由来する試料を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同である着床前因子(PIF)またはその類似体を含む固体支持体へ曝露すること、

前記固定化したPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を定量化すること、

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数を、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、RPLを発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類すること

を含む、前記方法。

70. RPLを発症するのに十分な、対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号

号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同である前記固定化したPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

前記対象の結合特性を作成すること、

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数を、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、RPLを発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類すること

を含む、前記方法。

71. RPLを発症するのに十分な対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同である前記固定化したPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数を、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、RPLを発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、RPLを発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類すること

を含む、前記方法。

72. RPLを発症するのに十分な免疫調節不全のレベルを有している対象の治療方法であって、

前記対象由来の試料中の免疫細胞のうちの1個以上の存在、非存在、または量を検出すること、

前記対象由来の試料中の免疫細胞の数が、免疫細胞の基準数よりも約20パーセント多い場合、RPLを発症するのに十分な免疫調節不全のレベルを有しているものとして、前記対象を診断すること、及び

有効量の免疫調節薬を投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

73. 子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

子宮内膜症と診断されたまたは罹患している疑いのある対象由来の試料を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同であるPI

F またはその類似体を含む固体支持体へ曝露すること、

前記固定化した P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数を定量化すること、

P I F またはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数を、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

P I F またはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない前記対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数よりも約 20 パーセント多い場合、子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類することを含む、前記方法。

74 . 子宮内膜症を発症するのに十分な、対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかの P I F アミノ酸に対して約 75 % 相同である前記固定化した P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

前記対象の結合特性を作成すること、

P I F またはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数を、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

P I F またはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数よりも約 20 パーセント多い場合、子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類することを含む、前記方法。

75 . 子宮内膜症を発症するのに十分な、対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかの P I F アミノ酸に対して約 75 % 相同である前記固定化した P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

P I F へ結合した前記免疫細胞の数を、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

P I F またはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、子宮内膜症を発症するのに十分な既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、P I F またはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数よりも約 20 パーセント多い場合、子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類することを含む、前記方法。

76 . 子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全のレベルを有している対象の治療方法であって、

前記対象由来の試料中の免疫細胞の存在、非存在、または量を検出すること、

前記対象由来の試料中の免疫細胞の数が、免疫細胞の基準数よりも約 20 パーセント多い場合、子宮内膜症を発症するのに十分な免疫調節不全のレベルを有するものとして前記

対象を診断すること、及び

治療有効量の免疫調節薬を投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

77. 免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

免疫調節不全と診断されたまたは罹患している疑いのある対象由来の試料を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同であるPIFまたはその類似体を含む固体支持体へ曝露すること、

前記固定化したPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を定量化すること、

PIFまたはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数を、既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、既知の免疫調節不全に罹患していない前記対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合した前記免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類すること

を含む、前記方法。

78. 対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同であるPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

前記対象の結合特性を作成すること、

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数を、既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類すること

を含む、前記方法。

79. 対象の免疫調節不全のレベルの検出方法であって、

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、これらの模倣体及びそれらの組み合わせから選択したいずれかのPIFアミノ酸に対して約75%相同である固定化したPIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数を検出または定量化すること、

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数を、既知の免疫調節不全に罹患していない対象の試料由来の、PIFまたはその類似体へ結合する免疫細胞の数と比較すること、ならびに

PIFまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数が、既知の免疫調節不全に罹患してい

ない対象の試料由来の、P I Fまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約20パーセント多い場合、免疫調節不全に罹患しているものとして前記対象を分類することを含む、前記方法。

80．免疫調節不全のレベルを有している対象の治療方法であって、

前記対象由来の試料中の免疫細胞のうちの1個以上の存在、非存在、または量を検出すること、

前記対象由来の試料中の免疫細胞の数が、免疫細胞の基準数よりも約20パーセント多い場合、免疫調節不全のレベルを有しているものとして、前記対象を診断すること、及び有効量の免疫調節薬を投与することによって、前記対象を治療することを含む、前記方法。

81．定量化する前記ステップは、前記対象の結合特性を作成することを含む、上記69、70、71、73、74、75、77、78、または80のいずれかに記載の方法。

82．前記対象の結合特性を作成することは、免疫調節不全のレベルと、P I Fまたはその類似体へ結合したC D 1 4 + 細胞の数、P I Fまたはその類似体へ結合したC D 4 + 細胞の数、及びP I Fまたはその類似体へ結合したC D 8 + 細胞の数のうちの1つまたは組み合わせとを相関させることを含む、上記81に記載の方法。

83．免疫調節不全のレベルと、P I Fまたはその類似体へ結合したC D 1 4 + 細胞の数、P I Fまたはその類似体へ結合したC D 4 + 細胞の数、及びP I Fまたはその類似体へ結合したC D 8 + 細胞の数のうちの1つまたは組み合わせとを相関させるとをさらに含む、上記69、70、71、73、74、75、77、78、または80のいずれかに記載の方法。

84．免疫調節不全のレベルと、P I Fまたはその類似体へ結合した1 4 - 3 - 3 エータの結合親和性、P I Fまたはその類似体へ結合した1 4 - 3 - 3 エータの結合親和性、P I Fまたはその類似体へ結合したミオシン9の結合親和性、P I Fまたはその類似体へ結合したチモシン - 1の結合親和性、及びP I Fまたはその類似体へ結合したC D 4 + 細胞、C D 8 + 細胞、またはC D 1 4 + 細胞由来のC D 8 + 細胞の数のうちの1つまたは組み合わせの量とを相関させるステップは、公知の及び予測されたタンパク質相互作用に関するデータベースを用いて、直接的及び間接的な会合を含むタンパク質の相互作用を算出することを含む、上記82に記載の方法。

85．前記P I Fへ結合する免疫細胞の数を検出または定量化するステップの前に、試料を対象から単離することをさらに含む、上記69、70、71、73、74、75、77、78、または80に記載の方法。

86．試料を単離する前記ステップは、前記試料をP I Fへ曝露する前に、C D 4 + 細胞、C D 8 + 細胞、及びC D 1 4 + 細胞を含む細胞集団のうちの1つまたは組み合わせを、前記対象の血液から単離することを含む、上記85に記載の方法。

87．P I Fまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数は、対象の試料由来の、P I Fまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約15パーセント～40パーセント多い、上記69～80のいずれかに記載の方法。

88．P I Fまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数は、対象の試料由来の、P I Fまたはその類似体へ結合した免疫細胞の数よりも約15パーセント～約40パーセント少ない、上記69～80のいずれかに記載の方法。

89．前記固体支持体は、ディッシュ、プレート、カラム、またはシリカチップである、上記69に記載の方法。

90．前記免疫細胞は、のC D 4 + 細胞、C D 8 + 細胞、及びC D 1 4 + 細胞のうちの1つまたは複数である、上記69～80のいずれかに記載の方法。

专利名称(译)	PIF结合作为免疫失调的标志物		
公开(公告)号	JP2017535794A5	公开(公告)日	2018-12-13
申请号	JP2017543287	申请日	2015-11-03
[标]申请(专利权)人(译)	倍奥英赛普特有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	生物Incept , LLC		
当前申请(专利权)人(译)	生物Incept , LLC		
[标]发明人	バルネアエイタンアール		
发明人	バルネア,エイタン アール.		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 G01N33/48 G01N33/483 G01N33/536 G01N33/567 C12Q1/02		
CPC分类号	A61K38/179 A61K45/06 A61K2300/00 A61P15/00 G01N33/564 G01N33/56972 G01N33/6863 G01N33/689 G01N33/6893 G01N2800/364 G01N2800/368 G01N2800/52 G01N2800/60		
FI分类号	G01N33/53.Y G01N33/543.525.U G01N33/543.525.E G01N33/48.M G01N33/483.C G01N33/536.D G01N33/567 C12Q1/02.ZNA		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FA29 2G045/FA37 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QS33 4B063/QS36 4B063/QX02		
优先权	62/074384 2014-11-03 US 62/211660 2015-08-28 US 62/113298 2015-02-06 US PCT/US2015/050532 2015-09-16 WO		
其他公开文献	JP2017535794A		

摘要(译)

实施方案涉及检查与受试者的循环免疫细胞结合的植入前因子 (PIF) 作为免疫失调标记的方法。一些实施方案涉及检测足以引起复发性妊娠丢失 (RPL) 的免疫失调水平的方法，检测足以引起子宫内膜异位症的免疫功能障碍水平的方法，以及检测免疫功能障碍水平的方法，包括施用有效量PIF或其类似物，检测其与循环免疫细胞的结合。在这些方法中，PIF与受试者的循环免疫细胞结合的约20%的变化表明免疫功能障碍的水平。