

(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2020-502533

(P2020-502533A)

(43) 公表日 令和2年1月23日 (2020.1.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D 4 B O 6 4
CO 7 K 16/18 (2006.01)	CO 7 K 16/18	Z N A 4 H O 4 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)		
(21) 出願番号 特願2019-534293 (P2019-534293)	(71) 出願人 519221660	
(86) (22) 出願日 平成29年12月22日 (2017.12.22)	パングラッツーフューラー, スザンネ	
(85) 翻訳文提出日 令和1年8月14日 (2019.8.14)	ドイツ連邦共和国 8 2 1 3 1	ストック
(86) 国際出願番号 PCT/EP2017/084354	ドルフ, クロイツヴェーク 4 1	
(87) 国際公開番号 W02018/115427	(74) 代理人 100133503	
(87) 国際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)	弁理士 関口 一哉	
(31) 優先権主張番号 16206577.5	(72) 発明者 パングラッツーフューラー, スザンネ	
(32) 優先日 平成28年12月23日 (2016.12.23)	ドイツ連邦共和国 8 2 1 3 1	ストック
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)	ドルフ, クロイツヴェーク 4 1	
	F ターム (参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB08	
	FB03	
	4B064 AG26 AG27 DA13	
	4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40	
	DA75 DA76 EA50 FA71	
	最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新生児脳損傷の診断におけるアルファ - B クリスタリン

(57) 【要約】

本発明は、新生児における脳損傷の診断のための方法であって、新生児から得られた組織または体液試料中のアルファ - B クリスタリンのレベルを分析する工程を含む、方法を提供する。その方法は、早産児または低い出生時体重を有する新生児を診断するのに特に有用である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

新生児における脳損傷の診断のための方法であって、

a) 前記新生児からの試料中のアルファ - B クリスタリンのレベルを分析することと、任意に

b) アルファ - B クリスタリンの前記レベルを参照値と比較することと、

を含む方法。

【請求項 2】

前記試料が、血液、血漿、血清、痰、髄液または尿の試料である、請求項 1 に記載の診断方法。

10

【請求項 3】

前記新生児が、37 週以下の妊娠期間で生まれた早産児である、請求項 1 または 2 に記載の診断方法。

【請求項 4】

前記新生児が、2800 g 未満の出生時体重を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の診断方法。

【請求項 5】

前記試料が、生後 1 時間以内に前記新生児から採取されたものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の診断方法。

【請求項 6】

前記診断された脳損傷が、炎症、虚血性または出血性脳損傷である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記診断された脳損傷が、脳室周囲白質軟化症または脳室内出血である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

新生児における脳損傷を予測するための診断または予後診断方法における使用のためのアルファ - B クリスタリンに対する抗体。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】**

30

【0001】

新生児医療は多くの課題に直面している。特に出産時の合併症が早産のために起こる場合、新生児は特別な医療および保護を必要とする。早産児はいくつかの高リスク因子の影響を受けやすく、そのうちの一部は脳の発達に影響を及ぼすことに関連している。

【0002】

早産または早期出産は、37 週未満の妊娠期間での子供の出産である。未熟児は、重度の疾患、ならびに発達の遅れまたは聴覚および視力の障害のリスクがより高い。

【0003】

WHO によれば、早産の数は毎年増加しており、現時点で 10 人の乳児のうち約 1 人が早産である。例えば、ドイツでは、毎年推定 63,000 人の乳児が早期に生まれ、8,000 人の乳児が妊娠 30 週前に生まれている。早期陣痛の原因は依然としてとらえどころがない。研究ではいくつかのリスク因子が特定されているが、明確な原因はない。

40

【0004】

早産の合併症は、世界的に 5 歳未満の子供の間で最も一般的な死因である。医療、特に新生児集中治療の改善により、早産児の生存率は近年急激に増加しており、それ故、現時点では早産児の約 90% が生存している。残念ながら、長期的な困難および障害を伴わずに生存する可能性はより低い。

【0005】

多くの早産児は、早産の結果として脳損傷を被る。発達している脳に対するそのような損傷は、壊滅的な神経学的結果を招く場合がある。これらの損傷の重症度は妊娠期間およ

50

び出生時体重に反比例し、早産児は、通常の妊娠期間で生まれた乳児よりも長期間の神経脱落のリスクがはるかに高い。

【0006】

非常に低い出生時体重の新生児（1500g未満）のおよそ50%が低酸素性虚血性傷害を患っている。脳室周囲白質軟化症（PVL）および脳室内出血（IVH）は、未熟児の脳損傷の最も頻度の高い種類である。

【0007】

PVLは、脳性麻痺および認知障害の主要な既知の原因であり、視覚機能障害およびてんかんとも関連している（Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Goekben S.: Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. Dev Med Child Neurol. 2004 Nov; 46(11): 733-9; Resic B, Tomasovic M, Kuzmanic-Samija R, Lozic M, Resic J, Solak M.: Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia. Coll Antropol. 2008 Jan; 32 Suppl 1: 143-7; Deng W, Pleasure J, Pleasure D.: Progress in periventricular leukomalacia. Arch Neurol. 2008 Oct; 65(10): 1291-5. doi: 10.1001/archneur.65.10.1291.）。IVHは、胚マトリックスおよび脳室下帯に対する損傷を引き起こし得る。PVLは単独でまたはIVHに加えて発生する。現在、PVLまたはIVHに対する治療法はない。

【0008】

現在最も一般的な診断方法である頭部超音波検査では重度の損傷しか特定することができないため、PVLおよびIVHの早期検出は依然として未解決の問題である。拡散強調磁気共鳴画像法（DWI）はPVLの特定においてより効率的であるが、早産児が特に困難な発達過程を有していない限り、早産児がMRIを受けることはめったに使用されない。

【0009】

それ故、早産児の生存に重点を置いた全ての取り組みでは、PVLおよびIVHは気付かれずに進行する場合があります、一連の損傷を妨げるための潜在的な時間枠は過ぎ去る。そのため、損傷のリスクがある乳児を迅速に識別することができるようにするためのバイオマーカーが必要とされている。

【0010】

これまでのところ、脳損傷について乳児をスクリーニングし、疾患の進行をモニターするためのバイオマーカーの緊急の必要性にもかかわらず、PVLおよびIVHを有する早産児および満期産児において研究されているバイオマーカーはわずかにすぎない。これまでに特定されたIVHについての最も有望なバイオマーカーの一部は、S100βおよびアクチビンである。それらは脳損傷の早期検出に潜在的に有用である可能性があるが、残念なことにこれらのバイオマーカーのレベルはまた、妊娠期間および子宮内成長制限などの他の因子によって影響され、残念ながら信頼できない診断結果をもたらす。

【0011】

また、PVLについてのバイオマーカーに関する報告はまれである。早期段階のPVLの免疫マーカーは、早産児に対する剖検研究を通して発見された。ヒトベータ-アミロイド前駆体タンパク質（β-APP）はびまん性軸索損傷のマーカーである場合があります（Arai Y, Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S.: Expression of beta-amyloid precursor protein in axons of periventricular leukom

10

20

30

40

50

alacia brains. *Pediatr Neurol*. 1995 Sep; 13 (2): 161 - 3)、フラクチンはアポトーシスマーカーである場合がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Goekben S.: Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov; 46 (11) 733 - 9 10

【非特許文献2】Resic B, Tomasovic M, Kuzmanic-Samija R, Lozic M, Resic J, Solak M.: Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia. *Coll Antropol*. 2008 Jan; 32 Suppl 1: 143 - 7

【非特許文献3】Deng W, Pleasure J, Pleasure D.: Progress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol*. 2008 Oct; 65 (10): 1291 - 5. doi: 10.1001/archneur.65.10.1291 20

【非特許文献4】Arai Y, Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S.: Expression of beta-amyloid precursor protein in axons of periventricular leukomalacia brains. *Pediatr Neurol*. 1995 Sep; 13 (2): 161 - 3

【発明の概要】

【0013】

本発明は、新生児、特に早産児における脳損傷の診断のための方法に関する。その方法は、新生児における脳損傷のリスクおよび重症度のためのバイオマーカーとして機能することができる、 α B-クリスタリン（アルファ-Bクリスタリン、Cry ABとも称される）のレベルについての新生児の試料の分析を含む。 30

【0014】

なおさらなる態様では、本発明は、新生児における脳損傷の診断および/または予後診断のための方法で使用するための α B-クリスタリンに特異的な抗体に関する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】満期産児（左）および早産児（右）のうち、上昇した α B-クリスタリンレベル（Cry AB）を有しない乳児（白）と上昇した α B-クリスタリンレベルを有する乳児（黒）との数の比較。

【図2】 α B-クリスタリンレベル（Cry AB）が増加した全乳児のうち、超音波で診断された脳損傷を有する乳児の数（斜線部分）の図。 40

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明者は、新生児における脳損傷の予測および診断、特に出血性または虚血性脳損傷の診断のための新たなバイオマーカーの必要性を特定した。驚くべきことに、 α B-クリスタリンのレベルは、新生児、特に早産児における脳損傷、特に出血性および虚血性脳損傷の予後診断および/または診断のためのバイオマーカーとして機能することができることが見出された。

【0017】

したがって、第1の態様では、本発明は、新生児における脳損傷の診断および/または 50

予後診断のための方法に関し、その方法は、以下の工程：

- a) 新生児からの試料中の α B - クリスタリンのレベルを分析することと、任意に
- b) α B - クリスタリンのレベルを参照値と比較することと、を含む。

【0018】

一般に、 α B - クリスタリンは眼の水晶体中の構造タンパク質である。それはまた、小さな熱ショックタンパク質のファミリーのメンバーである。

【0019】

脳卒中を罹患している成人患者において、他のいくつかのポリペプチドと同様に、 α B - クリスタリンも脳細胞保護において役割を果たし得ることが現在考えられており、これは臨床研究ではまだ確認されていない。

10

【0020】

しかしながら、眼の水晶体の外側の新生児における α B - クリスタリンの発生、ならびに組織および体液におけるそのレベルは、まだ詳細には調査されていない。特に、新生児における α B - クリスタリンのレベルが、出生、または脳機能の発達、または脳に対する潜在的な損傷に関連する事象などの事象にどの程度反応するのは全く知られていない。そのため、関連の α B - クリスタリンレベルが、新生児において、非眼科組織においてさえも見出され得ること、およびこれらのレベルが、例えば、早産に頻繁に関連するような脳の損傷に応答するか、またはそれと相関するように見えることは驚くべきことであった。

20

【0021】

本発明による診断方法の主な利点の1つは、その方法が、新生児に対して行われるさらなる診断的および/または治療的介入を決定するための基礎を提供することである。さらなる診断には、例えば、子供の認知および運動発達の問題と有意に相関する白質の2つの重要な領域における微細構造の問題をスキャンすることを可能にする技術である拡散テンソル画像法(DTI)が含まれ得る。上昇した α B - クリスタリンのレベルの場合に潜在的に有用である可能性がある治療的介入および新生児集中治療室(NICU)の考慮事項には、限定するものではないが、正中線頭部位置決め、過度の取り扱い(腰椎穿刺など)を必要とする手順の遅延、重炭酸ナトリウム注入の回避および脳酸素化の近赤外分光モニタリングが含まれる。

30

【0022】

本明細書で使用される場合、「新生児(neonate)」および「新生児(newborn infant)」(または「新生児(newborn baby)」)という表現は互換的に使用される。

【0023】

ヒト α B - クリスタリンは以下のタンパク質配列を有する(配列番号1)：

MDIAIHHPWI RRPFFPFHSP SRLFDQFFGE HLL ESDL
FPT STSLSPFYLR PPSFLRAPSW FDTGLSEMRL EKD
RFSVNL D VKHFSPEELK VKVLGDVIEV HGKHEERQDE
HGFISREFHR KYRIPADVDP LTITSSSLSSD GVLTVN
GPRK QVSGPERTIP ITREEKPAVT AAPKK

40

【0024】

本発明者によって特定された方法は、新生児における脳損傷の予測に好適であることが見出された。特に、その方法は、脳損傷を発症するリスクが特に高い早産児における脳損傷の診断に好適である。

【0025】

本発明の文脈内では、早産児は、37週間の妊娠が完了する前に生まれた乳児である。このように、一実施形態では、本発明は、新生児における脳損傷の診断のための方法であって、その新生児が37週以下、具体的には37週未満の妊娠期間で生まれた、方法に関する。本発明の特定の実施形態では、新生児は35週以下の妊娠期間で生まれた。別の実

50

施形態では、新生児は32週以下の妊娠期間で生まれた。

【0026】

別のリスクグループは、低いまたは非常に低い出生時体重を有する新生児である。本発明の文脈において、低い出生時体重は、3000g未満、具体的には2800g未満、より具体的には2500g未満の出生時体重を指す。非常に低い出生時体重は、1500g未満の出生時体重を指す。

【0027】

したがって、一態様では、本発明は、新生児における脳損傷の診断のための方法であって、その新生児が3000g未満の出生時体重を有する、方法に関する。特定の実施形態では、新生児は2800g未満の出生時体重を有する。より特定の実施形態では、新生児は2500g未満、より具体的には2000g未満の出生時体重を有する。さらなる実施形態では、新生児は1500g未満の出生時体重を有する。

10

【0028】

その方法が好適であるさらなるリスクグループは、出生時または出生前に合併症が発生した新生児である。したがって、さらなる態様では、本発明は、分娩中または分娩後の合併症による脳損傷の診断または予測のための方法に関する。その合併症には、血管疾患を伴う母親の糖尿病、胎盤の血液循環の減少、胎児の先天性感染症、胎盤からの過剰な出血、非常に低い母親の血圧、臍帯傷害、長期の陣痛および異常な胎位が含まれる。

【0029】

追加のリスクグループは、妊娠中、特に出生直前および/または出生中でさえも母親が疾患に罹患していた新生児である。このように、一態様では、本発明は、新生児の脳損傷の診断のための方法であって、母親が妊娠中に疾患を有していた、方法に関する。本発明の特定の実施形態では、母親は妊娠中に炎症性疾患を有していた。

20

【0030】

新生児が罹患する場合がある様々な種類の脳損傷がある。これまでのところ、診断および予後診断は、いくつかの特定のおよび重度の種類の脳損傷を検出することしかできない、新生児の頭部の超音波検査、または複雑でコストのかかるMRI(DWI)分析によってのみ実施することができた。

【0031】

本発明者は、驚くべきことに、 α B-クリスタリンが様々な種類の脳損傷に対する好適な指標であることを見出した。言い換えれば、このバイオマーカーは、例えば、超音波分析とは対照的に、特定の脳損傷に限定されない。そのため、特定の実施形態では、本発明は、新生児の脳損傷の診断のための方法であって、その脳損傷が、びまん性、炎症性、虚血性または出血性脳損傷である、方法に関する。

30

【0032】

一実施形態では、脳損傷は虚血性または出血性脳損傷である。特定の実施形態では、その方法は、脳室周囲白質軟化症、脳室内出血または脳性麻痺の診断および予後診断のためのものである。

【0033】

分析される試料は、新生児から得られた任意の好適な試料である。好ましくは、試料は体液の試料である。より好ましくは、試料は血液試料、髄液試料、尿試料または痰試料である。より好ましくは、試料は血液試料であるか、または血漿もしくは血清などの血液試料に由来する。例えば、血液試料は臍帯血、またはその血漿画分であり得る。代替的に、血液試料は任意の他の血管アクセスから得られたものであり得る。

40

【0034】

必要な場合に医学的および薬学的介入を可能にする迅速かつ適度に速やかな分析を提供するために、出生後最初の数時間以内に試料が採取されたことが好ましい。好ましくは、試料は、出生後最初の2時間以内、より好ましくは最初の1時間以内、特に臍帯切断後の最初の1時間以内に採取された。記述したように、上昇した α B-クリスタリンのレベル、特に以下で論述する参照値を超えるレベルが見出された場合、このことはさらなる診断

50

手順および／または治療的発明が示されることを示し得、さらなる遅延を伴うことなく開始することができる。

【0035】

α B - クリスタリンの分析は、少なくとも α B - クリスタリンの検出を可能にする任意の好適な分析方法を用いて実施され得る。好ましくは、その方法は α B - クリスタリンの定性的かつ定量的分析を可能にする。理想的には、その方法は、好ましくは定性的かつ定量的に、 α B - クリスタリンの迅速な分析を可能にするであろう。

【0036】

健康な新生児の試料中の α B - クリスタリンの濃度はかなり低いので、分析方法は、0 . 1 ng / ml ほどの低い、もしくは0 . 05 ng / ml ほどの低い、またはさらに0 . 05 ng / ml 未満の α B - クリスタリンのレベルの決定を可能にするのに十分に感受性であることが好ましい。好ましい実施形態では、分析方法は抗体に基づく方法または質量分光法である。

10

【0037】

1つの特定の実施形態では、分析は抗体に基づくアッセイ、好ましくはELISAアッセイを用いて実施される。代替的に、分析は、標準化されたウエスタンブロットまたはドットブロットアッセイを使用して実施される場合がある。

【0038】

本発明の代替的な実施形態では、分析は質量分光法を使用して実施される。最も好ましくは、質量分光法は、 α B - クリスタリンの検出および定量化を可能にする。一実施形態では、質量分光法は直接MS法である。好ましい実施形態では、その方法はクロマトグラフィ法と組み合わせられる。別の好ましい実施形態では、分析はLC / MS、好ましくはHPLC / MS法を用いて実施される。 α B - クリスタリンの検出および定量化のための好適な方法の例は、Rothbard JB, Zhao X, Sharpe O, Strohmman MJ, Kurnellas M, Mellins ED, Robinson WH, Steinman L., J Immunol . 2011, Apr 1; 186 (7) に提供されている。

20

【0039】

質量分光分析、特にLC / MSまたはHPLC / MS分析に関して、本発明はさらに、評価における標準として使用するための精製された α B - クリスタリンタンパク質に関する。好ましくは、前記精製されたタンパク質は配列番号1を含む。より好ましくは、前記精製されたタンパク質は配列番号1からなる。

30

【0040】

0 . 1 ng / mLを超える、好ましくは0 . 5 ng / mLを超える α B - クリスタリンのレベルは、新生児における脳損傷のリスクの増加を示すことが見出された。特に、 α B - クリスタリンのレベルが新生児の潜在的な脳損傷のリスクおよび重症度を示すことが驚くべきことに見出された。

【0041】

通常、 α B - クリスタリンのレベルは、 α B - クリスタリンについてのELISAアッセイの検出限界以下である。本発明者は、新生児の試料中の α B - クリスタリンで、最大で0 . 1 ng / ml、好ましくは0 . 5 ng / mLを超える α B - クリスタリンレベルが参照値として好適であり、ほとんどの場合において脳損傷を示さないことを見出した。0 . 1 ng / ml より高く、好ましくは0 . 5 ng / mLを超えるレベルは脳損傷のリスクを示し、レベルの増加に関連してリスクは増加する。

40

【0042】

さらなる態様では、本発明は、上述のように新生児における脳損傷を予測するための診断または予後診断方法に使用するための抗体または抗体断片に関する。

【0043】

好ましくは、抗体は、ELISAまたはドットブロットなどの抗体に基づくアッセイにおける α B - クリスタリンの検出に好適である。抗体は、ポリクローナル抗体またはモノ

50

クローナル抗体であり得る。本発明の一実施形態では、抗体はポリクローナル抗体である。代替的な実施形態では、抗体はモノクローナル抗体である。

【0044】

抗体は検出可能な化合物に結合される場合がある。本発明の一実施形態では、抗体は蛍光色素に結合されている。代替的な実施形態では、抗体は、西洋ワサビペルオキシダーゼなどの検出可能なシグナルを生成することが可能な酵素と結合されている。さらなる代替的な実施形態では、検出可能な化合物はビオチンなどの親和性タグである。

【実施例】

【0045】

この先行研究では、52人の未熟児（妊娠35週未満で生まれた）の血漿から α B-クリスタリン濃度を分析し、40人の満期産児から採取した試料と比較した。それ故、我々は健康な対照として α B-クリスタリンのベースライン濃度を開発した。

【0046】

早産児の血漿試料は、1日目に出生後最初の1時間の間に臍帯血から収集され、次いで3日目に通常の採血で繰り返された。健康な満期産児では、標準的な新生児スクリーニング時に臍帯血および3日目の試料が得られた。

【0047】

全ての乳児は、早産児の場合は頭部超音波検査および新生児眼底検査を含む詳細な臨床評価を受けた。血液試料をEDTAチューブ内に保存し、輸送のために氷上に配置し、1時間以内に処理した。チューブを4で5分間3500gで遠心分離した。血漿画分を分離し、処理前に-80で保存した別々のチューブに等分した。血液試料の体積が許す場合、白質損傷および脳性麻痺と関連している炎症性サイトカイン、すなわち、IL-6、IL-15- α およびTNF- α についてもスクリーニングした。

【0048】

最初に、 α B-クリスタリン特異的ELISAキット（Stressmarq Inc）を製造者のプロトコルに従って使用して α B-クリスタリンの血漿レベルを評価した。血液試料の採取および処理を簡素化するために、方法論をELISAから、単一の乾燥血斑からのCryABの迅速な決定および定量化を可能とする技術である、液体クロマトグラフィタンデム質量分光による分析のための新生児スクリーニングカード上の乾燥血斑を使用することに変更した。

【0049】

分析の結果を以下の表1および2に示す。

【0050】

成熟児では、27人の成熟児のうち1人のみ（3.7%）が α B-クリスタリンレベルが増加していたが、未熟児のコホートでは、上昇した α B-クリスタリンレベルが52人の新生児のうち13人（25%）で検出された（図1参照）。超音波検査または神経発達検査により、これらの13人の未熟児のうち10人に脳損傷が存在することが確認された（図2参照）。興味深いことに、最も高い α B-クリスタリンレベルを有する早産児番号10については、超音波検査は脳損傷を示すことができなかったが、神経発達検査は潜在的な白質損傷を明らかにした。3ヶ月齢で、この患者は足の動きの運動発達の有意な遅延を示し、タイムラインおよび症状の両方が、（びまん性）脳室周囲白質軟化症（PVL）に関連する発達遅延の典型的なマーカーである（Fetters, L; Chen, Yp; Jonsdottir, J; Tronick, Ez (April 2004). *Kicking coordination captures differences between full-term and premature infants with white matter disorder. Human movement science*. 22(6): 729-48参照)。そのため、超音波検査の所見を伴わない増加した α B-クリスタリンレベルの全ての症例が、後に、これまでに未特定の脳損傷であると確認されることが想定される。

【0051】

一方、 α B - クリスタリンレベルの上昇を伴わずに脳内出血スコアが1～2（ICH° I～IIと略される）であることが超音波検査によって特定された4人の患者がいた。これらの乳児については、損傷事象は出生から少なくとも24時間前に発生したので、試料採取時には増加した α B - クリスタリンレベルはもはや存在しなかったと想定される。

【0052】

以下の表は、新生児の決定された α B - クリスタリンレベルに関する概説を提供する。欠けている値は、アルファ - Bクリスタリンレベルを決定することができなかったことを示している。

【0053】

表1：満期産児で測定された α B - クリスタリンレベル

10

【表1】

番号	α B-クリスタリン レベル ng/ml 臍帯血	α B-クリスタリン レベル ng/ml 血清	出生時体重 [g]	妊娠期間 [週]
1	0.10	0.10	3210	39+0
3	0.10	0.10	3220	41+2
4	0.10	0.10	3080	39+3
5	0.10	0.10	3225	38+5
6	0.10	0.10	3600	39+1
8	0.10	0.10	3205	38+2
9	0.10	0.10	4130	41+5
10	0.10	該当なし	3260	39+0
11	0.10	0.10	3200	41+2
12	0.10	0.10	5020	40+3
16	0.41	該当なし	2975	39+3
19	該当なし	0.1	4140	39+1
21	0.13	該当なし	2690	37+5
22	0.10	0.10	3750	41+0
24	0.10	該当なし	3300	41+3
25	0.10	該当なし	3110	39+6
30	0.10	該当なし	4015	40+5
32	0.10	0.10	3655	38+3
34	0.10	該当なし	4255	40+5
35	0.10	該当なし	3405	38+0
36	0.10	0.10	3180	40+1
39	0.16	該当なし	3200	40+2
40	0.10	該当なし	3510	41+3
41	0.07	該当なし	1975	37+6
42	0.10	該当なし	2720	37+6
43	0.10	該当なし	3150	39+2
44	0.10	該当なし	2960	40+2

20

30

【0054】

表2：早産児で測定された α B - クリスタリンレベル

【表 2】

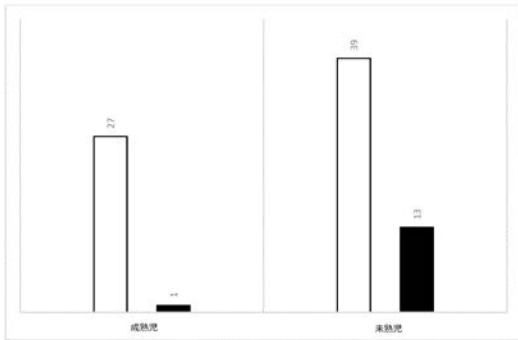
番号	α B-クリスタリン レベル ng/ml 脳脊血	α B-クリスタリン レベル ng/ml 血清血漿	出生時体重 [g]	妊娠期間 [週]	超音波/ 神経発達診断
1	0.100	該当なし	2540	35+0	該当なし
2	0.100	0.1	1985	35+0	該当なし
3	0.155	0.1	950	27+2	ICH * I I 左
4	0.320	0.1	1750	31+6	小さな神経嚢胞
5	0.100	0.1	2290	34+0	ICH * I * 右
6	該当なし	0.1	1110	35+1	通常
7	0.10	0.1	1860	32+5	心室非対称
8	5.708	0.1	1150	27+5	ICH * I I
9	0.1	0.1	1235	28+4	通常
10	19.020	0.1	1140	28+4	1日目および5日目：超音波は正常であったが、3カ月の時点で運動発達は著しく遅れた（双子の9番と比較して）。 脳室周囲白質軟化症（PVL）の疑い
12	0.10	0.1	2169	35+0	通常
13	0.10	該当なし	840	26+3	脳室拡大
14	0.100	該当なし	1890	34+4	ICH * I (右)、 1、3および7日目
15	0.10	該当なし	1930	34+4	ICH * I (左)、 孤立性神経嚢胞
16	0.10	0.1	2420	33+6	通常
17	0.10	0.1	2200	32+1	神経嚢胞
18	0.10	0.1	2340	33+4	通常
19	2.10	0.1	1045	27+4	ICH' I I (右)、 ICH' I I I (左) 出血後水頭症
20	0.10	該当なし	880	27+4	ICH * I I
21	0.10	0.1	1850	32+6	通常
22	0.10	0.1	2090	32+6	通常
23	0.30	0.1	1920	34+1	ICH * I I
24	0.10	該当なし	2380	34+5	通常
26	0.10	該当なし	1655	31+4	通常
27	0.10	該当なし	1890	28+3	通常
28	0.10	該当なし	1650	34+0	通常
29	0.14	該当なし	2010	34+0	通常
31	0.10	0.1	1450	29+1	通常
32	0.35	0.1	960	29+1	PVL、ICH I
37	0.10	0.1	1550	32+5	通常
38	0.10	0.1	1480	31+2	通常
39	0.10	0.1	1800	31+2	通常
40	0.83	0.1	1900	31+5	心室非対称
41	0.10	0.1	2360	32+5	通常

10

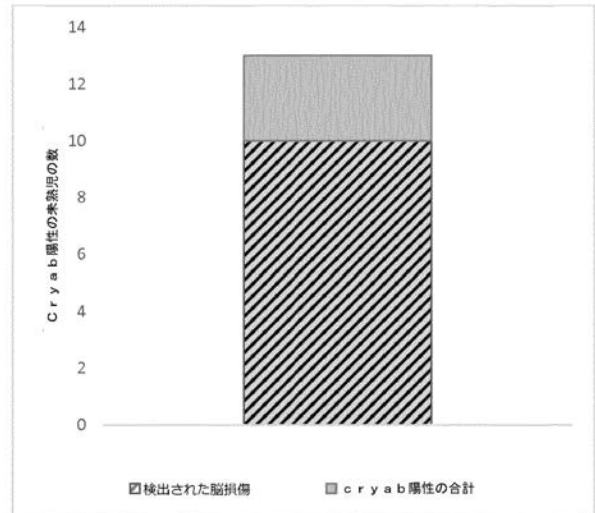
20

30

【図 1】



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/084354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/68

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HARVEY B. SARNAT ET AL: "Conclusions:", CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 36, no. 05, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 566-574, XP055358877, CA ISSN: 0317-1671, DOI: 10.1017/S0317167100008052	8
A	materials and methods -----	1-7
A	WILBERT C. BOELEN: "Cell biological roles of [alpha]B-crystallin", PROGRESS IN BIOPHYSICS AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 115, no. 1, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 3-10, XP055358915, AMSTERDAM, NL ISSN: 0079-6107, DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.02.005 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2018

Date of mailing of the international search report

16/03/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Behrens, Ralf

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

专利名称(译)	α-b晶状体蛋白在新生儿脑损伤的诊断中		
公开(公告)号	JP2020502533A	公开(公告)日	2020-01-23
申请号	JP2019534293	申请日	2017-12-22
发明人	パングラッツ-フューラー,スザンネ		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 C07K16/18 C12N15/13 C12P21/08		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/2871 G01N2800/28		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D C07K16/18.ZNA C12N15/13 C12P21/08		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB08 2G045/FB03 4B064/AG26 4B064/AG27 4B064/DA13 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA71		
代理人(译)	哉关口		
优先权	2016206577 2016-12-23 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种用于诊断新生儿脑损伤的方法，包括分析从新生儿获得的组织或体液样品中的α-B结晶蛋白水平的步骤。该方法对于诊断低出生体重的早产儿或新生儿特别有用。

(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2020-502533 (P2020-502533A)
	(43) 公表日	令和2年1月23日 (2020.1.23)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/68 (2006.01)	G O 1 N 33/68	2 G O 4 5
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	D 4 B 0 6 4
C O 7 K 16/18 (2006.01)	C O 7 K 16/18	Z N A 4 H O 4 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)		
(21) 出願番号	特願2019-534293 (P2019-534293)	(71) 出願人
(22) 出願日	平成29年12月22日 (2017.12.22)	519221660
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月14日 (2019.8.14)	パングラッツフューラー, スザンネ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/084354	ドイツ連邦共和国 8 2 1 3 1 ストック
(87) 国際公開番号	W02018/115427	ドルフ, クロイツヴェーク 4 1
(81) 国際公開日	平成30年6月28日 (2018.6.28)	(74) 代理人
(31) 優先権主張番号	16206577.5	弁理士 関口 一哉
(32) 優先日	平成28年12月23日 (2016.12.23)	(72) 発明者
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	パングラッツフューラー, スザンネ
		ドイツ連邦共和国 8 2 1 3 1 ストック
		ドルフ, クロイツヴェーク 4 1
		F ターム (参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB08
		FB03
		4B064 AG26 AG27 DA13
		4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40
		DA75 DA76 EA50 FA71
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新生児脳損傷の診断におけるアルファ-Bクリスタリン