

(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2017-524129

(P2017-524129A)

(43) 公表日 平成29年8月24日 (2017. 8. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/53 (2006. 01)	G 0 1 N 33/53	D 4 B 0 6 3
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/02 (2006. 01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/06 (2006. 01)	A 6 1 P 9/06	
C 1 2 N 15/09 (2006. 01)	C 1 2 N 15/00	A
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-503092 (P2017-503092)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年3月17日 (2017. 3. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2015/052112
 (87) 国際公開番号 W02016/012783
 (87) 国際公開日 平成28年1月28日 (2016. 1. 28)
 (31) 優先権主張番号 1413081. 9
 (32) 優先日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 305031567
 ザ ユニバーシティ オブ バーミンガム
 英国、B 1 5 2 T T、バーミンガム、エ
 ドバーストン
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100095500
 弁理士 伊藤 正和
 (74) 代理人 100111235
 弁理士 原 裕子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心房細動 (A F) のマーカー

(57) 【要約】

対象が心房細動 (A F) を有することに起因して起こり得る潜在的帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定するための方法であって、対象からの体液の試料において、c c l 2 1 および／またはd d i t 4 の発現のレベルを検出することと、検出されたc c l 2 1 および／またはd d i t 4 の発現のレベルに基づいて、対象がA F を有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定することを含む、方法に関する。抗凝固療法またはその他のA F 療法、および、抗凝固薬または別のA F 療法を投与する方法も提供される。

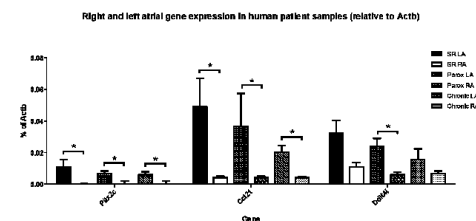


Figure 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象が心房細動（A F）を有することに起因して起こり得る潜在的帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定するための方法であって、前記対象からの体液の試料において、c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルを検出することと、検出された c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルに基づいて、対象が A F を有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための療法を前記対象に投与することが適切であり得るか否かを決定することを含む、方法。

【請求項 2】

c c l 2 1 および／または d d i t 4 のレベルが、対照、参照、および／または閾値のレベルと比較して減少して、A F 療法が適応となるか、または、c c l 2 1 および／または d d i t 4 のレベルが、対照、参照、および／または閾値のレベルと比較して上昇して、A F 療法が適応とならない、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

対象が A F を有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための A F 療法で前記対象を処置することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

A F 療法は抗凝固療法である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

A F 療法は、心拍率調節薬物療法、抗不整脈薬、および／またはカテーテル焼灼術である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6】

A F を有する対象を治療することにおける使用のための、抗凝固療法またはその他の A F 療法であって、前記対象は、前記対象から得られた体液試料において同定される c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルに基づいて A F を有すると同定された対象である、療法。

【請求項 7】

対象において心筋梗塞または卒中をもたらし得る血塊を予防する方法における使用のための抗凝固薬であって、前記方法が、

参照レベルまたは所定の閾値レベルと比較して、対象からの体液試料において c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルの減少を示す対象に抗凝固薬を投与することを含む、

30

抗凝固薬。

【請求項 8】

抗凝固薬または臨床的必要性に応じて別の A F 療法を投与する方法であって、

対象からの体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルが参照レベルと比較して減少していることを検出することにより、対象が心房細動を有するか否かを同定する工程；ならびに

参照レベルと比較して体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現レベルが減少している対象に抗凝固薬を投与する工程；および／または

40

参照レベルと比較して体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）心拍率調節療法を投与する工程；および／または

参照レベルと比較して体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）抗不整脈薬を投与する工程；および／または

参照レベルと比較して体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）カテーテル焼灼術もしくは特定タイプのカテーテル焼灼術を適用する工程を含む、方法。

50

【請求項 9】

A F が発作性、持続性、または永続性の A F である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 10】

A F が発作性 A F である、請求項 9 に記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 11】

試料が、尿、唾液、血液、および血漿のような血液画分、血清、痰、精液、粘液、涙液、膣スワブ、直腸スワブ、子宮頸部スメア、組織生検、および尿道スワブの試料である、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

10

【請求項 12】

試料が、尿、唾液、血液、または痰の試料である、請求項 11 に記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 13】

c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルが、放射免疫アッセイ (R I A) もしくは酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) のような免疫アッセイ、フローサイトメトリー、電子化学発光アッセイ、プラズモン、または表面増強共鳴アッセイにより検出される、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 14】

c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現のレベルが、好ましくは固相抗体、E L I S A、または E L I S P O T アッセイを使用した競合的または非競合的免疫アッセイにより検出される、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

20

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法における使用のためのアッセイであって、

対象からの体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のレベルに関するデータを提供するために c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現レベルを測定する測定装置を含む、

30

アッセイ。

【請求項 16】

測定装置からの c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現レベルのデータを獲得して、データ変換を行って、その決定されたレベルが、体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 の発現レベルについての対照、参照、または正常値より低いか否かを計算する、データ変換装置をさらに含む、請求項 15 に記載のアッセイシステム。

【請求項 17】

データをユーザーに出力するユーザーインターフェース出力装置のような、出力インターフェース装置をさらに含む、請求項 16 に記載のアッセイシステム。

【請求項 18】

治療情報のデータベースをさらに含み、前記装置は、決定された c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルについてのデータベースにおける治療情報を同定して、その治療情報をユーザーインターフェース出力装置へと出力する、請求項 17 に記載のアッセイシステム。

40

【請求項 19】

ユーザーインターフェース出力装置は、例えば対象であるユーザーへ、

その者の c c l 2 1 または d d i t 4 の発現レベルが対照、閾値、または参照値よりも低く、ユーザーまたは対象は抗凝固療法のような適切な療法を対象に投与すべきであるという出力を提供する、請求項 17 または 18 に記載のアッセイシステム。

【請求項 20】

50

請求項 1～14 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法において使用するためのキットであって、

c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはそのタンパク質断片に特異的に結合することができる、少なくとも 1 つの抗体またはプローブ（例えば受容体または受容体断片）を含む、

キット。

【請求項 2 1】

前記抗体が例えば蛍光または発光標識で標識されている、請求項 2 0 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、対象が発作性 A F のような心房細動 (atrial fibrillation: A F) を発症する素因を有し得る、および／またはそれに罹患しているか否かを確かめるために、対象から得られた試料において 1 つ以上のマーカーを検出する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

心房細動 (A F) は、欧州で、そして世界中で、卒中、死亡、心不全、および入院のありふれた原因である。しかし、A F は人口の 1～2 % に発症する一方で、最初の併発症（多くの場合卒中）の前には多くの場合検出されない。さらに、慢性型の A F は単純な E C G により見つけられ得るが、発作性、自己終結型の A F は検出が難しいことで悪名高い（例えば、1 2 日間のホルター E C G モニタリングが 1 年に渡り適用された場合でさえも偽陰性率が 5 0～7 0 % である。K i r c h h o f P, e t a l. Eur Heart J. 3 0: 2 9 6 9–2 9 7 7 c (2 0 0 9)）。発作性 A F は、卒中生存者の任意抽出コホートにおいて、1 5 % までの卒中の原因となっている（例えば、G r o n d, e t a l. Stroke. 4 4: 3 3 5 7–3 3 6 4 (2 0 1 3); S a n n a, e t a l. N Engl J Med. 3 7 0: 2 4 7 8–2 4 8 6 (2 0 1 4)）。A F の時宜を得た診断および抗凝固薬開始は、虚血性の防止を劇的に助けるであろう。

20

【0 0 0 3】

発作性 A F のスクリーニング検査は、経口抗凝固剤の適時開始を通して卒中を防止することにより、保健医療システムにおいて数十億ポンドの節約をもたらすであろう (K i r c h h o f P, e t a l. Eur Heart J. 3 4: 1 4 7 1–1 4 7 4 (2 0 1 3)）。現在、発作性 A F の検出のための「ゴールドスタンダード」となっている皮下 E C G 記録計の移植 (S a n n a T, e t a l. N Engl J Med. 3 7 0: 2 4 7 8–2 4 8 6 (2 0 1 4)）は、高価であり（およそ 3 0 0 0 ポンド）、患者にとって 1～2 % のリスクを伴う侵襲的手法であるため、発作性 A F を有する患者を同定するためのよりシンプルなおよび／またはより優れた検査が緊急に必要とされている。

30

【0 0 0 4】

p i t x 2 遺伝子に近いありふれた遺伝子バリエーションが、A F の患者に見出される。A F は、特に若い患者において、強い家族性要素を有することが長い間知られてきた。最近の全ゲノム関連解析は、心房細動と顕著に関連する少なくとも 3 つの独立したありふれた遺伝子バリエーションを染色体 4 q 2 5 付近に同定した (E l l i n o r P T, e t a l. Nat Genet. 4 4: 6 7 0–6 7 5 (2 0 1 2); G u d b j a r t s s o n D F, e t a l. Nature. 4 4 8: 3 5 3–3 5 7 (2 0 0 7)）。これらのバリエーションと最も近い遺伝子は、ニドメイン性転写因子 P I T X 2 をコードする。心臓および肺の出生前発生における P I T X 2 の役割はよく調べられているが、成体の心臓における P I T X 2 の生理的役割は最近まで知られていなかった。

40

【0 0 0 5】

P I T X 2 は左心房 (left atrium) において発現され、p i t x 2 の減少は対象を A F になりやすくする。p i t x 2 が成体の左心房に存在すること、および心臓における p

50

pitx2のレベルの減少は対象をAFになりやすくすることが実証された(Kirchhof P, et al. Circ Cardiovasc Genet. 4:123-133 (2011))。PITX2発現が減少した心房におけるAFの発生は他研究者らによっても確認された(Wang J, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 07:9753-9758 (2010); Chinchilla A, et al. Circ Cardiovasc Genet. 4:269-279 (2011))。この背景的研究の一つの重要かつ驚くべき発見は、PITX2発現が左心房組織に限定されていることであり、これはPITX2が正常な左心房遺伝子発現を維持することにおいて生理的役割を有していることを示唆している。

【0006】

Kahr PC, et al. (PLoS ONE. 6:e26389 (2011))は、マウスおよびヒトの心房組織からの左心房(left atrium)と右心房(right atrium)の間の、遺伝子アレイを使用した遺伝子発現差の系統的解析の結果を開示している。10個の遺伝子が、左心房において差次的発現しているものとして同定されたが、それらの遺伝子の半数が、pitx2のヘテロ接合欠損を有するマウスからの左心房において減少した発現を示し、それらの発現がpitx2によって制御されていることが強く示唆された。その著者らは、正常なpitx2発現および減少したpitx2発現を有するマウスから採られた遺伝子アレイの間接的比較に基づいて、cc121の発現がAFの発生に関連しているかもしれないと推測している。しかしながら、いくつかの重要な測定、すなわち、これらの遺伝子のいずれかがマウスの左心房において実際にpitx2依存の態様で発現されていることの適切な確認(例えばrtPCRによるもの)、これら同定された遺伝子のいずれかの発現レベルの減少が心房細動を有する患者の心房組織において見られることの確認、上述した遺伝子の発現の減少が実際に遺伝子産物の発現の減少につながることの証拠提示、そして最後に、これを左心房へのアクセスが制約された患者においていかに測定するかの示唆が欠けている。さらに、cc121が左心房において発現される際、その発現の検出は左心房組織試料に限定されると予測され、そのことはAF発生についてのマーカーとしてのcc121の使用を著しく制限する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的には、上述した問題点の1つ以上を除去および／または緩和することが含まれる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、心房組織へのアクセスが制限されている対象において発作性AFのようなAFを検出するために使用できるマーカーを同定する発明者らの研究に基づく。

【0009】

第1の側面において、対象が心房細動(AF)を有することに起因して起こり得る潜在的帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定するための方法が提供され、その方法は、その対象からの体液の試料において、cc121および／またはddit4の発現のレベルを検出することと、検出されたcc121および／またはddit4の発現のレベルに基づいて、対象がAFを有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定することを含む。同じ方法は、例えば、cc121および／またはddit4の高いレベルを実証することによって心房細動の存在を「除外する」ことにも使用され得る。

【0010】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象がAFを有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための療法を用いて対象を治療することをさらに含み得る。その療法は抗凝固療法であってもよいが、心拍率調節薬物療法、抗不整脈薬、またはカテーテル焼灼術のような、AF患者において使用される他のあらゆる療法も採用され得る。抗凝固療法は

10

20

30

40

50

血液が凝固する能力を低減させ、従って、卒中または心臓発作のような状態につながり得る血塊形成の可能性を減少させる。典型的な療法としてはワルファリン、ヘパリン、リバーロキサバン、ダビガトラン、およびアピキサバンのような既知の抗凝固薬が挙げられるが、このリストは完全ではない。 β ブロッカー、カルシウム拮抗薬、またはジギタリスのような心拍率調節薬物療法は、A Fの際に心拍率を遅らせ、従って心臓がより効果的に働くこと、および患者の気分が改善することを助ける。抗不整脈薬は、A Fの発作を防止することができる薬物療法である。典型的な薬剤は、アミオダロン、ドロネダロン、フレカイニド、プロパフェノン、およびソタロールである。カテーテル焼灼術は、A F再発を防止することができる侵襲的手法である。

【0011】

10

すなわち、さらなる側面において、A Fを有する対象の治療用の抗凝固薬が提供され、その対象は、その対象から得られた体液試料において同定されたc c l 2 1および／またはd d i t 4発現のレベルに基づいてA Fを有すると同定された対象である。

【0012】

抗凝固薬または、臨床的必要性に応じて、別のA F療法を投与方法も提供され、その方法は、

対象からの体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現のレベルが参照レベルと比較して減少していることを検出することにより、対象が心房細動を有するかどうかを同定する工程；ならびに

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現レベルが減少している対象に抗凝固薬を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）心拍率調節療法を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）抗不整脈薬を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）カテーテル焼灼術もしくは特定タイプのカテーテル焼灼術を適用する工程

を含む。

【0013】

さらなる一側面において、抗凝固薬または、臨床的必要性に応じて、別のA F療法を投与方法が提供され、その方法は、

対象からの体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現のレベルが参照レベルと比較して減少していることを検出することにより、対象が心房細動を有するかどうかを同定する工程；ならびに

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現レベルが減少している対象に抗凝固薬を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）心拍率調節療法を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）抗不整脈薬を投与方法；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）カテーテル焼灼術もしくは特定タイプのカテーテル焼灼術を適用する工程

を含む。

【0014】

50

本発明に従って、A Fは、発作性、持続性、または永続性のA Fを意味すると解され得る。好ましい一実施形態において、本発明は、対象が発作性A Fに罹患し得るか否か、もしくは発作性A Fに罹患する素因を有し得るか否かを検出すること、および／または発作性A Fを有する対象の治療に特に適している。

【0015】

対象において心筋梗塞または卒中をもたらし得る血塊を予防するための抗凝固薬を投与する方法がさらに提供され、その方法は、

参照レベルまたは所定の閾値と比較して、対象からの体液試料においてc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現のレベルの減少を示す対象に抗凝固薬を投与することを含む。

10

【0016】

本発明は、対象からの体液試料におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4の発現の検出に関する。好ましくは、発現は、体液試料において検出されるタンパク質またはタンパク質断片に関して表され得るが、他の発現産物も同等に当業者によって想定され得る。本開示の以下の部分では、タンパク質および／またはタンパク質断片の検出について述べるが、これは決して限定と解されるべきではなく、代わりに他の発現産物が検出されてもよい。

【0017】

好都合なことに、その生物学的試料は、対象から得られるあらゆる適切な体液試料であり得る。例えば、体液試料は、尿、唾液、血液および例えば血漿のような血液画分、血清、痰、精液、粘液、涙液、膣スワブ、直腸スワブ、子宮頸部スミア、組織生検、および尿道スワブのうちの少なくとも1つを含み得る。適切なことに、生物学的試料は、尿、唾液、血液、および痰のような、個人から容易に得ることができるものであり、これらは個人が補助の必要なく自分自身から採取することができ得る。好ましい一実施形態では、生物学的試料は、血液、または血漿のような血液画分である。本発明は、生検により得られる固形組織の試料のような、非体液試料にまでは拡張されず、特に心臓組織の試料である試料にまでは拡張されないことが理解されるべきである。

20

【0018】

同様に、検査されている対象におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現のレベルが、「正常」あるいは治療を必要としないおよび／またはA Fを示していない対象からのものと実質的に同じか、より高いか、より低いかなかを決定するために使用するために決定または提供される、c c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現の参照レベル、あるいはc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現の「正常」レベルを提供するために、治療の必要を有していないおよび／またはA Fを有していない対象からの体液試料を、本技術分野で知られるあらゆる方法によって得ることができる。

30

【0019】

本明細書において使用される、c c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現についての「参照レベル」は、その所定値よりも低いc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現レベルを有する対象（その対象は抗凝固療法に適合しているおよび／または適している可能性が高い）を決定することができるように決定または提供される。本発明によれば、正常よりも低いc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現レベルを有する対象は、本発明に従って本明細書で定義される抗凝固療法を用いて処置することに適合しているおよび／または適しているとみなされることになる。

40

【0020】

タンパク質またはタンパク質断片の「より低い」（あるいは低減された）発現とは、対照試料または参照レベル（例えば正常洞調律を示し従ってA Fを有していない対象またはそのような対象群の平均からのもの）におけるc c l 2 1および／またはd d i t 4のタンパク質またはタンパク質断片の発現レベルと比較して減少した発現を表す。従って、一

50

側面では、対照試料または参照レベルは、非疾患対象もしくは対象群から採取／決定され、または、予測される正常な c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片の発現についての公表文献の値である。一側面では、より低い差次的発現は、対照試料、参照レベル、または公表された値における発現レベルより、約 0.5 倍、1 倍、1.5 倍、またはそれに代えて約 2.0 倍、またはそれに代えて約 3.0 倍、またはそれに代えて約 5 倍、またはそれに代えて約 10 倍、またはそれに代えて約 50 倍低くてよい。あるいは、c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片の発現が「過少発現されている」あるいは「下方調節されている」と表され得る。

【0021】

c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片の発現レベルの減少は、本明細書に記述されるように処置を選択するための基礎として使用され得る。発現レベルは、処置の前および／または最中に測定され得、得られた値は、臨床医によって、対象が抗凝固療法または別の A F 療法を受けることの適合性および／または適切さを評価することに使用され得る。本発明は、将来において卒中または心停止をもたらし得る血塊で対象が苦しむ可能性を最小限にするように設計されていることが理解される。従って、本発明により想定される療法は、状態を治癒するというよりは防止するように設計されるため、一般的な用語で予防的療法として見ることができる。それに加えて、想定される療法は、患者において特定の効果を有することが知られているゆえに選択され得る。

【0022】

本発明に従って、決定される c c l 2 1 および／または d d i t 4 のレベルは、体液の試料におけるタンパク質またはタンパク質断片のレベルに関係するものである。タンパク質またはタンパク質断片とは、体液試料内に見出され得るタンパク質またはその断片のあらゆる形態を意味する。この用語は従って、全長野生型タンパク質またはその断片だけでなく、本技術分野で知られる、または将来発見され得る、変異型、対立遺伝子型、スプライスバリエント、および翻訳後修飾形態を包含する。多くの適切なタンパク質／ペプチド検出方法が当業者に知られている。例としては、放射免疫アッセイ (R I A : radioimmunoassay)、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A : enzyme-linked immunosorbent assay)、フローサイトメトリー、電子化学発光アッセイ、プラズモンおよび表面増強共鳴アッセイ、または、c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルを測定するあらゆる他の高感度定量的方法が挙げられる。好ましい一実施形態において、発現レベルは、例えば、好ましくは固相抗体、E L I S A、または E L I S P O T アッセイを使用した競合的または非競合的免疫アッセイのような免疫学的方法により決定される。

【0023】

本発明に従って、アッセイシステムが提供される。これらのアッセイシステムは、対象からの体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルに関係するデータを提供するために c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルを測定する測定装置を含む。このシステムはまた、測定装置からの c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルのデータを獲得して、データ変換を行って、その決定されたレベルが、体液試料における c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルについての対照、参照、または正常値より低いかな否かを計算する、データ変換装置を含む。

【0024】

他の実施形態では、アッセイシステムは、データをユーザーに出力するユーザーインターフェース出力装置のような、出力インターフェース装置も含む。他の好ましい実施形態では、アッセイシステムは、治療情報のデータベースをも含み、装置は、決定された c c l 2 1 および／または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルについてのデータベースにおける治療情報を同定して、その治療情報をユーザーインターフェース出力装置へと出力する。一実施形態では、そのユーザーインターフェース出力装置は、例え

ば対象であるユーザーへ、その者の c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルが対照、閾値、または参照値よりも低く、抗凝固療法のような適切な療法を投与すべきであるという出力を提供し得る。このようにして、対象はその c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルをある期間に渡り連続的に監視して、その c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルが対照、閾値または参照値よりも低い場合にのみ、療法を投与するように指示を受けることができる。出力インターフェース装置は、入力装置のユーザーから離れていることも可能である。例えば、対象は自宅で体液試料を分析し得るが、その結果は、対象から離れた臨床医または医療従事者に（例えば無線方式、有線方式、またはその他のあらゆる適切な手段によって）提供される。臨床医または医療従事者は、その後、得られた検査結果に基づいて、特定の療法を投与すべきか否かを対象に通知し得る。

10

【0025】

さらなる一側面において、本方法において使用するためのキットが提供される。キットは、c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはそのタンパク質断片に特異的に結合することができ例えば蛍光または発光標識で標識され得る、少なくとも1つの抗体、またはプローブ（例えば受容体または受容体断片）を含み得る。キットは、例えば本明細書に記述されたようなアッセイシステムと共に、使用説明書をさらに含み得る。

【0026】

標識は、例えば蛍光標識の場合のように直接検出されるか、または間接的に検出され得る。間接的検出は、ビオチン・アビジン相互作用、抗体結合等を含め、当業者に知られるあらゆる検出方法を含み得る。抗体、あるいはその他の c c l 2 1 または d d i t 4 タンパク質またはタンパク質断片結合剤、例えば c c l 2 1 または d d i t 4 のタンパク質またはタンパク質断片に結合することができる精製された受容体または受容体断片は、表面に結合されていてもよい。一実施形態では、好ましい表面はシリカまたはガラスである。別の実施形態では、表面は金属電極である。

20

【0027】

ここで、例を挙げて、そして図面を参照して、本発明をさらに説明する。図面は以下のことを示す。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】野生型 (w t : wild-type) および p i t x 2 + / - マウスの心房における「左心房遺伝子」の左・右遺伝子発現比。全てのデータは、18対の w t および p i t x 2 + / - マウスにおいて測定された、r t P C R による m R N A 発現分析に基づく。この分析は、全ての遺伝子が p i t x 2 + / - 心房において数値的に減少した発現を示す一方、c c l 2 1 および d d i t 4 が統計学的に有意な差異を有する遺伝子として顕出することを図示している。平均および S E M が示されている。

30

【0029】

【図2】心房細動を伴う、および伴わない、ヒトの左心房および右心房における、P I T X 2、c c l 2 1、および d d i t 4 の m R N A 発現の減少。C c l 2 1 発現は、洞調律 (sinus rhythm) であるもの（黒塗りつぶしカラム）と比較して、心房細動を伴う心房において明確に減少しており（縞模様カラム、発作性 A F；灰色カラム、慢性 A F）、図1に示されたマウス左心房における p i t x 2 依存性 c c l 2 1 発現の観察が確認された。平均と S E M が示されている。

40

【0030】

【図3】a) は、慢性および発作性 A F を有する患者からの左心房および右心房試料における P i t x 2 レベルのウェスタンブロットの結果を、正常洞調律を有する患者と比較して示している。b) は、a) の結果をグラフ形式で示している。

【0031】

【図4】a) は、慢性 A F を有する患者からの左心房および右心房試料における d d i t 4 レベルのウェスタンブロットの結果を、正常洞調律を有する患者と比較して示している

50

。b) は、a) の結果をグラフ形式で示しており、発作性AFを有する患者からの結果もさらに含んでいる。

【0032】

【図5】図5は、cc121血漿レベルが、他の形態の心不整脈を有する患者と比較してAF患者からの左心房および静脈試料では著しく低いことを示している。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0033】

材料および方法

マウスについては、36匹のマウスからのLA（左心房）およびRA（右心房）を使用した（18のPitx2^{+/+}、18の同腹仔野生型、14～20週齢）。ヒトについては、すべて直視下心臓手術（CABGまたは弁手術、年齢中央値74）を経た、洞調律の患者（n=7）または慢性（n=14）もしくは発作性AF（n=12）と診断された患者からのLAおよびRA組織を使用した。Qiagen RNeasy fibrous ミニキットおよびQiagen QiaShredder カラムを用いてRNAを調製し、cDNAを生成させ、ABI 7500 Fast 機器上で遺伝子特異的プライマーおよびSYBRグリーン（ライフテクノロジーズ）を使用してRT-PCR反応を行った。

【0034】

RIPAタンパク質バッファーを用いてタンパク質溶解液を調製した。試料をSDS-PAGE（12%分離（resolving）／4%濃縮（stacking））により分離し、メンブレンにブロットした。タンパク質のレベルはウエスタンブロット法により決定し、カルネキシンタンパク質発現に対して規準化した。

【0035】

カテーテル焼灼術を経た患者（AFを有する19人、その他の形態の心不整脈を有する19人）からのヒト血漿試料（左心房および静脈血の両方）を使用して、ELISA（R&Dシステムズ）によりCC121レベルを決定した。

【0036】

結果

Kahrらによって記述された先の研究では、左心房組織において優先的な発現を示すいくつかの遺伝子が明らかにされた。野生型マウスおよびPitx2^{+/+}マウスからのマウス心房において測定されたマウス遺伝子アレイデータの比較は、それらの発現がPitx2により制御され得ることを示唆していた。しかしながら、Pitx2^{+/+}マウス心房においてmRNAレベルは調べられておらず、いずれの発見もヒト心房において検証されておらず、さらに、その論文が強調しているように、mRNA濃度の違いがあってもいつもタンパク質濃度の違いに翻訳されるとは限らない。従って、Kahrらの論文における発見は注意をもって見なければならない。

【0037】

本発明者らは、左心房と右心房とのあいだで、およびPitx2発現との比較において、差次的に発現されているものとして以前にKahrらにおいて同定された10の遺伝子について、マウス心房組織においてRT-PCRを行った。マウス心房分析の結果を図1に示す。興味深いことに、調べられた10の遺伝子のうち、ddit4とcc121の2つの遺伝子だけが、洞調律と比べてAF患者におけるヒト左心房組織において統計学的に有意な差を有してmRNAレベルで減少していた。

【0038】

さらに、ddit4およびcc121の発現はどちらも、洞調律の患者と比べて、心房細動の患者からの採取されたヒト心房組織において減少していた。発作性AFを有する患者（すなわち、AFの期間が洞調律と交互に起こる）は、慢性AFの患者と比較してddit4およびcc121のレベルの減少がより抑えられていることが示された（図2）。

【0039】

10

20

30

40

50

さらなる実験により、P i t x 2 c 転写物は、すべての患者群においてR Aと比べてL Aでより多く発現されていることが示された（S R（洞調律） $p = 0.01$ ；発作性 $p = 0.00$ ；慢性 $p = 0.00$ ）。すべてのA F患者試料において、S R対照と比較してP i t x 2 c 転写物の下方調節の全般的傾向があったが、いずれも有意ではなかった（図3参照）。

【0040】

さらに、3つすべての患者群に渡り、C c l 2 1はR Aと比べてL Aにおいてより多く発現されていた（S R $p = 0.00$ ；発作性 $p = 0.03$ ；慢性 $p = 0.00$ ）。D d i t 4 1は、発作性A Fを有する患者においてR Aと比べてL Aにおいてより多く発現されていた（ $p = 0.01$ ）（図4参照）。さらに、心房のC c l 2 1およびD d i t 4 1のタンパク質レベルは、患者群のあいだでも、左心房と右心房とのあいだでも、異なっていない。しかしながら、C c l 2 1は、慢性A Fを有する患者と比較して、発作性A Fと診断された患者のR Aにおいてより低かった（ $p = 0.05$ ）。

10

【0041】

c c l 2 1は分泌されるケモカインであるため、心房組織におけるc c l タンパク質レベルの差を見出すことは予測されず、心房組織においてそのような差を同定することはできなかった。従って、発明者らは、血液中のC c l 2 1血漿レベルを測定した。他の形態の心不整脈と診断された患者（ $n = 19$ ）と比べてA F患者（ $n = 19$ ）のC c l 2 1レベルは、左心房試料において（ $p = 0.004$ ）、そして、静脈試料において（ $p = 0.002$ ）、有意に低かった（図5参照）。さらに、血漿では、静脈血c c l 2 1レベルが、対照と比較してA Fを有する患者で著しく減少していること（ 61.4 に対して 1.5 pg/ml ）を発明者らは見出した（図5）。

20

【0042】

結論として、本研究は、C c l 2 1およびD d i t 4 1に関する左・右（L・R）転写物発現勾配が、P i t x 2 ヘテロ接合マウスのL Aにおいては低減していることを示している。P i t x 2、C c l 2 1、およびD d i t 4 1はまた、大部分の患者試料のLとR Aとのあいだで差次的に発現されている。P i t x 2、C c l 2 1、およびD d i t 4 1のタンパク質レベルは、患者群のL AおよびR A組織試料のあいだで、あるいは患者群のあいだで、異ならない。しかしながら、C c l 2 1血漿レベルは、他の形態の心不整脈を有する患者と比べてA Fを有する患者において有意に低い。本データは、P i t x 2、C c l 2 1、およびD d i t 4 1のタンパク質レベルは転写物レベルを反映しないことを示唆している。さらに、血漿／血液のような体液のC c l 2 1およびd d i t 4 のレベルは、心房細動を有する患者についてのマーカーとなり得る。

30

【図 1】

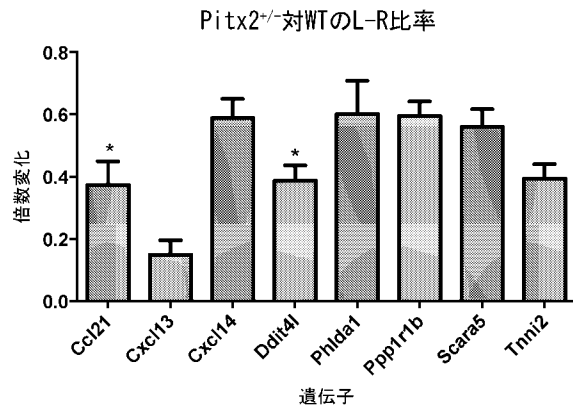


Figure 1

【図 2】

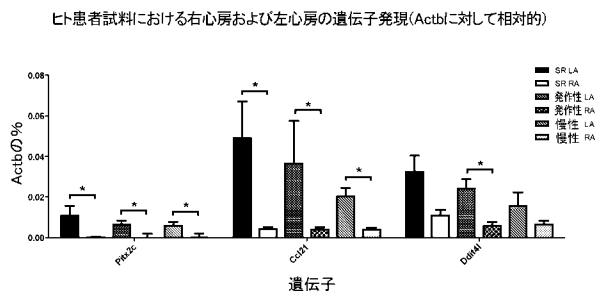


Figure 2

【図 4】

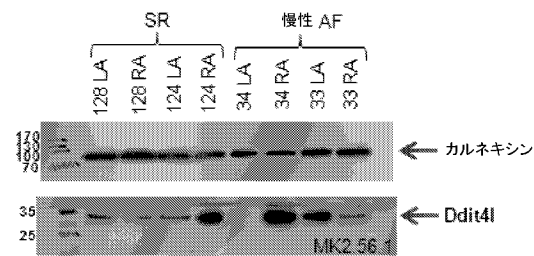


Figure 4a

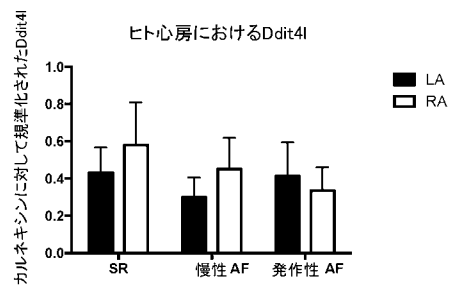


Figure 4b

【図 3】

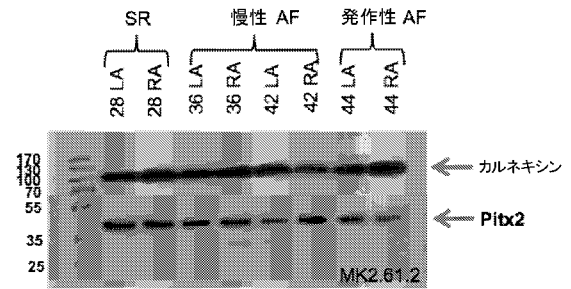


Figure 3a

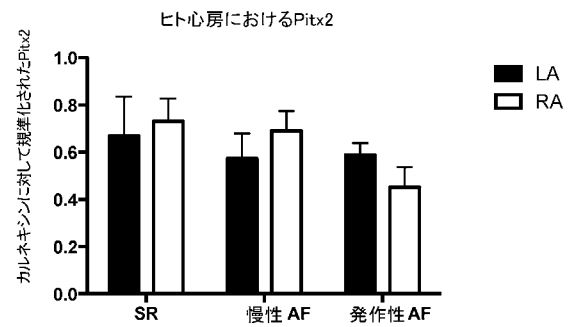


Figure 3b

【図 5】

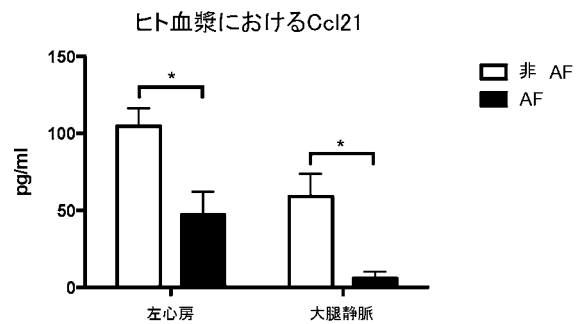


Figure 5

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月22日(2017.3.22)

【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】

対象が心房細動（A F）を有することに起因して起こり得る潜在的帰結を軽減させるための療法を対象に投与することが適切であり得るか否かを決定するための方法であって、前記対象からの体液の試料において、d d i t 4の発現のレベルを検出することと、検出されたd d i t 4の発現のレベルに基づいて、対象がA Fを有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるための療法を前記対象に投与することが適切であり得るか否かを決定することを含む、方法。

【請求項2】

d d i t 4のレベルが、対照、参照、および／または閾値のレベルと比較して減少して、A F療法が適応となるか、または、d d i t 4のレベルが、対照、参照、および／または閾値のレベルと比較して上昇して、A F療法が適応とならない、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

対象がA Fを有することに起因して起こり得る帰結を軽減させるためのA F療法で前記対象を処置することをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

A F療法は抗凝固療法である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

A F療法は、心拍率調節薬物療法、抗不整脈薬、および／またはカテーテル焼灼術である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

A Fを有する対象を治療することにおける使用のための、抗凝固療法またはその他のA F療法であって、前記対象は、前記対象から得られた体液試料において同定されるd d i t 4の発現のレベルに基づいてA Fを有すると同定された対象である、療法。

【請求項7】

対象において心筋梗塞または卒中をもたらし得る血塊を予防する方法における使用のための抗凝固薬であって、前記方法が、

参照レベルまたは所定の閾値レベルと比較して、対象からの体液試料においてd d i t 4の発現のレベルの減少を示す対象に抗凝固薬を投与することを含む、
抗凝固薬。

【請求項8】

抗凝固薬または臨床的必要性に応じて別のA F療法を投与する方法であって、

対象からの体液試料におけるd d i t 4の発現のレベルが参照レベルと比較して減少していることを検出することにより、対象が心房細動を有するか否かを同定する工程；ならびに

参照レベルと比較して体液試料におけるd d i t 4の発現レベルが減少している対象に抗凝固薬を投与する工程；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）心拍率調節療法を投与する工程；および／または

参照レベルと比較して体液試料におけるd d i t 4のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）抗不整脈薬を投与する工

程；および／または

参照レベルと比較して体液試料における ddit4 のタンパク質もしくはタンパク質断片の発現レベルが減少している対象に（臨床的必要性に応じて）カテーテル焼灼術もしくは特定タイプのカテーテル焼灼術を適用する工程を含む、方法。

【請求項 9】

A F が発作性、持続性、または永続性の A F である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 10】

A F が発作性 A F である、請求項 9 に記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 11】

試料が、尿、唾液、血液、および血漿のような血液画分、血清、痰、精液、粘液、涙液、膣スワブ、直腸スワブ、子宮頸部スメア、組織生検、および尿道スワブの試料である、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 12】

試料が、尿、唾液、血液、または痰の試料である、請求項 11 に記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 13】

ddit4 の発現のレベルが、放射免疫アッセイ（R I A）もしくは酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）のような免疫アッセイ、フローサイトメトリー、電子化学発光アッセイ、プラズモン、または表面増強共鳴アッセイにより検出される、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 14】

ddit4 の発現のレベルが、好ましくは固相抗体、E L I S A、または E L I S P O T アッセイを使用した競合的または非競合的免疫アッセイにより検出される、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法における使用のためのアッセイであって、

対象からの体液試料における ddit4 のレベルに関係するデータを提供するために ddit4 の発現レベルを測定する測定装置を含む、アッセイ。

【請求項 16】

測定装置からの ddit4 の発現レベルのデータを獲得して、データ変換を行って、その決定されたレベルが、体液試料における ddit4 の発現レベルについての対照、参照、または正常値より低いかな否かを計算する、データ変換装置をさらに含む、請求項 15 に記載のアッセイシステム。

【請求項 17】

データをユーザーに出力するユーザーインターフェース出力装置のような、出力インターフェース装置をさらに含む、請求項 16 に記載のアッセイシステム。

【請求項 18】

治療情報のデータベースをさらに含み、前記装置は、決定された ddit4 のタンパク質またはタンパク質断片のレベルについてのデータベースにおける治療情報を同定して、その治療情報をユーザーインターフェース出力装置へと出力する、請求項 17 に記載のアッセイシステム。

【請求項 19】

ユーザーインターフェース出力装置は、例えば対象であるユーザーへ、

その者の ddit4 の発現レベルが対照、閾値、または参照値よりも低く、ユーザーまたは対象は抗凝固療法のような適切な療法を対象に投与すべきである

という出力を提供する、請求項 17 または 18 に記載のアッセイシステム。

【請求項 20】

請求項 1～14 のいずれかに記載の方法または方法における使用のための A F 療法において使用するためのキットであって、

d d i t 4 のタンパク質またはそのタンパク質断片に特異的に結合することができる、少なくとも 1 つの抗体またはプローブ（例えば受容体または受容体断片）を含む、キット。

【請求項 21】

前記抗体が例えば蛍光または発光標識で標識されている、請求項 20 に記載のキット。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2015/052112

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, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MILENA DAMJANAC ET AL: "PKR, a cognitive decline biomarker, can regulate translation via two consecutive molecular targets p53 and Redd1 in lymphocytes of AD patients", JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE, vol. 13, no. 8b, 4 February 2009 (2009-02-04), pages 1823-1832, XP55096928, ISSN: 1582-1838, DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00688.x abstract page 1825, right-hand column, paragraph 3rd; figure 3 ----- -/--	15-21

☒ 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

22 September 2015

Date of mailing of the international search report

06/10/2015

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

Moreno de Vega, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2015/052112

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PETER C. KAHR ET AL: "Systematic Analysis of Gene Expression Differences between Left and Right Atria in Different Mouse Strains and in Human Atrial Tissue", PLOS ONE, vol. 6, no. 10, 19 October 2011 (2011-10-19), page e26389, XP55188268, DOI: 10.1371/journal.pone.0026389	15-18
A	abstract; table 1	1-14, 19-21
X	----- ARNE YNDESTAD ET AL: "The Homeostatic Chemokine CCL21 Predicts Mortality and May Play a Pathogenic Role in Heart Failure", PLOS ONE, vol. 7, no. 3, 12 March 2012 (2012-03-12), page e33038, XP55214639, DOI: 10.1371/journal.pone.0033038	15-21
A	abstract; figures 1-3 page 3, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 3	1-14
X	----- STEINBERG BENJAMIN A ET AL: "Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: Results from the ROCKET AF trial", HEART RHYTHM, vol. 11, no. 6, June 2014 (2014-06), pages 925-932, XP029027235, ISSN: 1547-5271, DOI: 10.1016/J.HRTHM.2014.03.006	6,7
A	abstract	
A	----- C. E. WOODS ET AL: "Atrial Fibrillation Therapy Now and in the Future: Drugs, Biologicals, and Ablation", CIRCULATION RESEARCH, vol. 114, no. 9, 24 April 2014 (2014-04-24), pages 1532-1546, XP055214740, ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302362	1-21
A	the whole document	
A	----- WO 2014/072500 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BLOCK DIRK [DE];) 15 May 2014 (2014-05-15)	1-21
	claims 1-22	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2015/052112

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014072500 A1	15-05-2014	CA 2886698 A1	15-05-2014
		CN 104769436 A	08-07-2015
		EP 2917736 A1	16-09-2015
		US 2015233946 A1	20-08-2015
		WO 2014072500 A1	15-05-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01) C 1 2 Q 1/68 A

(81)指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ファブリッツ、 ラリッサ
イギリス国 ビー 1 5 2 ティーティー ウエスト ミッドランズ バーミンガム エッジバスト
ン バーミンガム リサーチ アンド デベロップメント リミテッド ユニバーシティ オブ
バーミンガム

(72)発明者 キルヒホフ、 パウルス
イギリス国 ビー 1 5 2 ティーティー ウエスト ミッドランズ バーミンガム エッジバスト
ン バーミンガム リサーチ アンド デベロップメント リミテッド ユニバーシティ オブ
バーミンガム

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QS34 QX02
4C084 AA17 NA14 ZA542 ZA591 ZA592

专利名称(译)	心房颤动标志物 (AF)		
公开(公告)号	JP2017524129A	公开(公告)日	2017-08-24
申请号	JP2017503092	申请日	2015-07-22
[标]申请(专利权)人(译)	伯明翰大学		
申请(专利权)人(译)	伯明翰大学		
[标]发明人	ファブリッツラリッサ キルヒホフパウルス		
发明人	ファブリッツ、 ラリッサ キルヒホフ、 パウルス		
IPC分类号	G01N33/53 A61K45/00 A61P7/02 A61P9/06 C12N15/09 C12Q1/68		
CPC分类号	A61P7/02 A61P9/06 G01N33/6893 G01N2800/326 G06F19/325 G16H10/40 G16H50/20		
FI分类号	G01N33/53.D A61K45/00 A61P7/02 A61P9/06 C12N15/00.A C12Q1/68.A		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA542 4C084/ZA591 4C084/ZA592		
代理人(译)	三好秀 伊藤雅一 原 裕子		
优先权	2014013081 2014-07-23 GB		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种确定是否适合对受试者进行治疗以减少可能因受试者发生房颤 (AF) 而导致的潜在后果的方法， 基于检测到的ccl21和/或dgit4表达水平， 检测来自受试者的体液样品中的ccl21和/或dgit4表达水平， 以及由于受试者患有AF。 确定对受试者施用治疗是否合适以减少所导致的后果。 还提供了抗凝剂或其他AF疗法， 以及施用抗凝剂或其他AF疗法的方法。

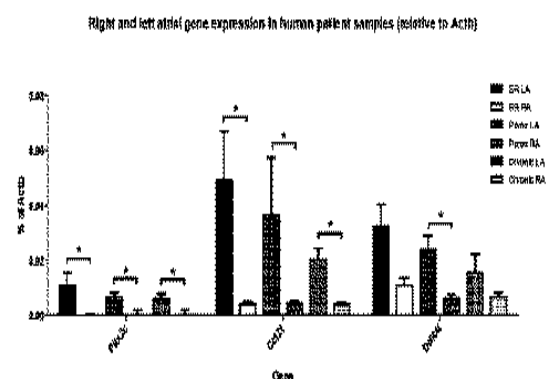


Figure 2